



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**

Διευθυντής ΠΜΣ: Αναπλ. καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ.ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

**<<Χρήση του Διακρανιακού Μαγνητικού Ερεθισμού (rTMS) στη θεραπεία της Αφασίας μετά το Εγκεφαλικό - Συγκριτική αξιολόγηση Ανασταλτικών και Ευοδωτικών πρωτοκόλλων ερεθισμού και η σημασία των σημείων Στόχευσης >>**

**ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΝΤΑΣΙΟΠΟΥΛΟΥ**  
**ΦΥΣΙΑΤΡΟΣ**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης  
**<<ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ>>**

Λάρισα, Ιούνιος 2022

Βεβαιώνω ότι η παρούσα εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή

ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΝΤΑΣΙΟΠΟΥΛΟΥ

## **ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΝΤΑΣΙΟΠΟΥΛΟΥ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

*ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ*  
*ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ*  
*ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ*

### **Επιβλέπων:**

Γρηγόριος Νάσιος, Νευρολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Σχολή Επιστημών Υγείας,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

### **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή**

1. Ευθύμιος Δαρδιώτης, Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Γρηγόριος Νάσιος Νευρολόγος, Αναπλ. Καθηγητής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
3. Λάμπρος Μεσσήνης, Αναπλ. Καθηγητής Νευροψυχολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

### **Αναπληρωματικό μέλος**

### **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά**

**<< Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the treatment of Post-Stroke Aphasia – Comparative evaluation of Inhibitory and Excitatory therapeutic protocols and the importance of the target points>>**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελε να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ.Νάσιο για τις πολύτιμες συμβουλές του και την καθοδήγησή του καθώς και την οικογένειά μου, τον σύζυγο και τις δύο κόρες μου, για την υπομονή και τη συμπαράστασή τους.

**ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΝΤΑΣΙΟΠΟΥΛΟΥ**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αφασία αποτελεί σοβαρή εκδήλωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) επηρεάζοντας την ικανότητα κατανόησης ή/και εκφοράς του λόγου, προφορικού ή/και γραπτού, με σοβαρές συνέπειες στην ικανότητα επικοινωνίας του ασθενή με το περιβάλλον του. Η διαταραχή αυτή έχει επιβαρυντικές επιπτώσεις στην συναισθηματική, ψυχολογική, προσωπική και κοινωνική ζωή των ασθενών μειώνοντας την ποιότητα της ζωής τους. Η αντιμετώπισή της στηρίζεται κατά κύριο λόγο στις διαφορετικές προσεγγίσεις που εντάσσονται στα πλαίσια της λογοθεραπείας. Η λειτουργική μελέτη του εγκεφάλου μέσω των σύγχρονων απεικονιστικών τεχνικών ώθησε την εφαρμογή νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων όπως ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (repetitive transcranial magnetic stimulation-rTMS) ανοίγοντας ένα νέο πεδίο στην αντιμετώπιση της αφασίας.

Σκοπός: Η παρούσα μελέτη διερευνά την αποτελεσματικότητα του rTMS όπως αυτή αποτυπώνεται στα αποτελέσματα των αγγλόφωνων μελετών που αναρτήθηκαν στους ιστότοπους PubMed/Medline, Scopus και Web of science από το 2011 ως το 2021.

Αποτελέσματα: 27 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα με τη συμμετοχή 664 ασθενών. Αφορούσαν κυρίως την εφαρμογή κατασταλτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα στην υποξεία και χρόνια φάση, καθώς και διεγερτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στις διασωθείσες περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου στην χρόνια φάση μετά το ΑΕΕ. Η πλειοψηφία των μελετών διαπίστωσε στατιστικώς σημαντική βελτίωση σε παραμέτρους των δοκιμασιών αξιολόγησης όπως η κατανομασία, η επανάληψη και η βαρύτητα της αφασίας. Αμφιβολίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του rTMS ανέφεραν μόνο τρεις μελέτες.

Συμπεράσματα: Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός αποτελεί μια ασφαλή μέθοδο θεραπευτικής προσέγγισης της αφασίας στην υποξεία και χρόνια φάση μετά το ΑΕΕ. Η αποτελεσματικότητά του είναι τόσο άμεση όσο και απώτερη με μειούμενο ωστόσο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η εφαρμογή του rTMS συνεπικουρεί την λογοθεραπεία δρώντας ως παράγοντας ενίσχυσης (priming). Η μεγαλύτερη εμπειρία εφαρμογής αφορά τον κατασταλτικό rTMS στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα και πιο συγκεκριμένα στην περιοχή Pars Triangularis σε συνδυασμό με λογοθεραπεία.

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Αφασία, Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός, ΑΕΕ, Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

## ABSTRACT

Aphasia is a serious consequence of stroke resulting in difficulties in speaking and/or comprehension of oral and/or written language. These have negative effects on communication with emotional, psychological, personal and social stress. Aphasia therapy has been built mainly on the various types of speech and language therapy. The use of non-invasive repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a novel approach based on the knowledge gained by the functional imaging technics of the brain.

**Purpose:** This study aims to test the effectiveness of rTMS according to the results of English language studies that have been published in the websites PubMed/Medline, Scopus and Web of science from 2011 to 2021.

**Results:** 27 studies have been included in the research with a total of 664 post stroke aphasic patients participating in the studies. The studies included mainly suppressive repetitive transcranial magnetic stimulations of the right inferior frontal gyrus (rIFG) in the subacute and chronic phase, as well as excitatory transcranial magnetic stimulations of the unaffected language areas of the left cerebral hemisphere in the chronic phase after stroke. Most of the studies concluded that there was statistically significant improvement in various parameters in the language testing like naming, repetition and aphasia quotient. Three studies only published results that doubt the effectiveness of rTMS.

**Conclusion:** Repetitive transcranial magnetic stimulation is a safe therapeutic method for aphasia treatment in the subacute and chronic phase after stroke. Its effectiveness is immediate as well as distant with gradually decreasing therapeutic effect. The rTMS assists speech and language therapy acting as a priming factor. The most experienced method at the time is the application of suppressive rTMS of the right inferior frontal gyrus (particularly Pars Triangularis) in combination with speech and language therapy.

## KEY WORDS

Aphasia, Stroke, rTMS, cerebrovascular accident

## Πίνακας Περιεχομένων

<b>Κεφάλαιο 1:</b> Εισαγωγή.....σελ	8-9
<b>Κεφάλαιο 2:</b> Γενικό μέρος	
2.1 Μοντέλα λειτουργικής νευροανατομίας του λόγου.....σελ	9-11
2.2 Κλινική διάκριση αφασικών συνδρόμων.....σελ	11-12
2.3 Πλαστικότητα του εγκεφάλου.....σελ	12-13
2.4 Η ανάρρωση από τη βλάβη.....σελ	13-14
2.5 Θεραπευτικές προσεγγίσεις στην αφασία.....σελ	14-19
2.6 Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός.....σελ	19-22
2.7 Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός και ασφάλεια.....σελ	22-23
2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού.....σελ	23-26
<b>Κεφάλαιο 3:</b> Ειδικό μέρος	
3.1 Σκοπός.....σελ	26-27
3.2 Δεδομένα της χρήσης του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στην αφασία μετά από ΑΕΕ.....σελ	38-40
3.3 Επιλογή σημείων στόχευσης.....σελ	41-44
3.4 Μελέτες εφαρμογής του διεγερτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στις διασωθείσες περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου.....σελ	44-48
3.5 Μελέτες εφαρμογής κατασταλτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στο δεξιό ημισφαίριο (κάτω μετωπιαία έλικα) στην υποξεία φάση μετά το ΑΕΕ.....σελ	49-53
3.6 Μελέτες εφαρμογής κατασταλτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού.....σελ	53-57
στο δεξιό ημισφαίριο (κάτω μετωπιαία έλικα) στην χρόνια φάση μετά το ΑΕΕ.	
3.7 Συζήτηση / Συμπεράσματα.....σελ	57-61
3.8 Βιβλιογραφία.....σελ	62-70

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### Εισαγωγή

Η αφασία αποτελεί μια από τις πιο σημαντικές και επιβαρυντικές επιπτώσεις παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος και ειδικότερα του εγκεφάλου. Είναι κατά κανόνα αποτέλεσμα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που αφορά την περιοχή αγγείωσης της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Η μείωση της αιματικής ροής στην περιοχή αιμάτωσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας προκαλεί ισχαιμία και ιστική νέκρωση με απώλεια νευρώνων που είναι υπεύθυνοι για την εκφορά και την κατανόηση του προφορικού και του γραπτού λόγου, την γραφή και την ανάγνωση. Η πολυπλοκότητα των νευρωνικών κυκλωμάτων, φλοιωδών και υποφλοιωδών, που υποχρεούνται σε συνεργασία για ένα λειτουργικό αποτέλεσμα λόγου γίνεται αντιληπτή μέσα από την ποικίλη συμπτωματολογία και τις κλινικές εικόνες που αποτελούν την εκδήλωση της δυσλειτουργίας τους. Όταν στον λόγο προστεθεί το πραγματολογικό κομμάτι και το σύνολο των επικοινωνιακών-επιτελικών δεξιοτήτων που είναι απαραίτητες για την επιτυχή επικοινωνία γίνεται πιο αντιληπτό ότι η επικοινωνία είναι μια πολύπλοκη διαδικασία και είναι εύκολο να διαταραχθεί σε παθήσεις του εγκεφάλου αγγειακής ή άλλης αιτιολογίας. Το αποτέλεσμα αυτής της διαταραχής είναι ιδιαίτερα επιβαρυντικό για τον ασθενή δυσχεραίνοντας την επικοινωνία και επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής, επιδεινώνοντας την συναισθηματική του κατάσταση με κατάθλιψη και άγχος και οδηγώντας τον σε ένα περιβάλλον καθημερινότητας πιο φτωχό σε ερεθίσματα και αλληλεπιδράσεις.

Είναι λογικό η προσπάθεια για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της αφασίας και η ανάπτυξη αντισταθμιστικών στρατηγικών επικοινωνίας, όπου αυτές είναι απαραίτητες, να προσελκύει πολλές διαφορετικές προσεγγίσεις και τεχνικές δεδομένης της ποικιλομορφίας των συμπτωμάτων και της απουσίας μιας οικουμενικής θεραπευτικής προσέγγισης που να είναι αποτελεσματική στο σύνολο των κλινικών εκδηλώσεων. Νέες τεχνικές δοκιμάζονται και προστίθενται στη ήδη υπάρχουσα θεραπευτική φαρέτρα. Οι τεχνικές αυτές πρέπει να αποδείξουν τόσο την ασφάλειά τους όσο και την αποτελεσματικότητά τους και να διερευνηθούν οι καταλληλότερες συνθήκες και τα πρωτόκολλα εφαρμογής τους. Στα πλαίσια αυτά και στην προσπάθεια να αξιοποιηθούν οι νεοαποκτηθείσες γνώσεις νευροπλαστικότητας και νευροανατομίας μη παρεμβατικές μέθοδοι νευροδιέγερσης όπως ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός συγκεντρώνουν την τελευταία δεκαετία τις προσπάθειες για την εντόπιση νέων αποτελεσματικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τον καθορισμό με ακρίβεια της αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με την κλινική εικόνα των ασθενών στους οποίους εφαρμόζονται, τον καταλληλότερο χρόνο εφαρμογής μετά από ΑΕΕ, τις ενδεικνύμενες περιοχές στόχευσης, την συχνότητα και την ένταση της διέγερσης ή καταστολής, προσδιορίζοντας έτσι τις λεπτομέρειες μιας επιτυχούς θεραπευτικής παρέμβασης. Σε αυτό το



ερευνητικό πεδίο θα προσπαθήσει να προσφέρει και η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία ανασκοπώντας την βιβλιογραφία των τελευταίων ετών και αξιολογώντας τα ευρήματα των ερευνών της εφαρμογής διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού σε ασθενείς με αφασία δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στα σημεία στόχευσης και στα πρωτόκολλα διέγερσης/καταστολής.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **2.1 Μοντέλα λειτουργικής νευροανατομίας του λόγου**

Αφασία όπως αυτή ορίστηκε από τον Bookshire το 1993 είναι η επίκτητη διαταραχή της επικοινωνίας που προκαλείται από εγκεφαλική βλάβη και χαρακτηρίζεται από μείωση των γλωσσικών λειτουργιών: της γλωσσικής κατανόησης, της εκφοράς του προφορικού λόγου, της ανάγνωσης και της γραφής. Η μελέτη των αφασικών ασθενών από πολύ νωρίς στόχευσε στην διερεύνηση των εγκεφαλικών περιοχών που εμπλέκονται στην εκφορά και κατανόηση του λόγου και στην αποκάλυψη της συσχέτισης της περιοχής εντόπισης της βλάβης και της κλινικής εκδήλωσής της. Η πρώτη κλασική θεωρία που επιχείρησε να προσεγγίσει ένα νευρολογικό μοντέλο λειτουργικής οργάνωσης του εγκεφάλου που αφορά την λειτουργία του λόγου είναι των Broca-Wernicke-Lichtheim-Geschwind [1]. Κύρια χαρακτηριστικά αυτής της θεωρίας είναι η εντόπιση δύο διακριτών περιοχών του αριστερού ημισφαιρίου για τους δεξιόχειρες ( περιοχή Broca και περιοχή Wernicke) οι οποίες ευθύνονται για διαφορετικές γλωσσικές λειτουργίες και επικοινωνούν μεταξύ τους με την τοξοειδή δεσμίδα. Το μοντέλο αυτό κυριάρχησε για πολλά χρόνια θέτοντας το πλαίσιο μελέτης και κατανόησης του λόγου και ερμηνεύοντας σε σημαντικό βαθμό μεγάλο ποσοστό των κλινικών αφασικών συνδρόμων. Ωστόσο οι αφασικές εκδηλώσεις με την πολυπλοκότητά τους όπως αυτές αποκαλύπτονταν από την πιο λεπτομερή μελέτη τους δεν μπορούσαν να ενταχθούν αποκλειστικά στην μία ή την άλλη μορφή αφασίας (παραγωγής ή κατανόησης του λόγου, αγωγής ή αποσύνδεσης). Ταυτόχρονα οι πληροφορίες οι οποίες προστίθεντο από τις πιο σύγχρονες απεικονιστικές και λειτουργικές τεχνικές (MRI, fMRI, νευροδιέγερση, DTI) οδήγησαν στη διαπίστωση της ανεπάρκειας του μοντέλου να ερμηνεύσει τα νεότερα δεδομένα [2] όπως και να αξιολογήσει τον ρόλο των υποφλοιωδών περιοχών και την σημασία της συνδεσιμότητά των εμπλεκόμενων περιοχών μεταξύ τους [3]. Το μοντέλο των Hickok και Poeppel αναπτύχθηκε αφομοιώνοντας σε μεγάλο βαθμό τις σύγχρονες γνώσεις μετατοπίζοντας την ερμηνεία της λειτουργίας του λόγου από ένα στατικό, σαφώς οριζόμενο μοντέλο στην λιγότερο ανατομική και πιο λειτουργική προσέγγιση της διπλής ροής. Σύμφωνα με το παραπάνω μοντέλο η λειτουργία του λόγου επιτυγχάνεται μέσω κυκλωμάτων που συνδέονται μεταξύ τους και δημιουργούν δύο κυρίαρχα δίκτυα, το κοιλιακό και το ραχιαίο [4]. Το ραχιαίο δίκτυο εντοπίζεται πιο επικρατητικό αριστερά, καταλαμβάνοντας περιοχές από τον οπίσθιο άνω κροταφικό φλοιό προς τους κατώτερους μετωπιαίους φλοιούς και οι βλάβες του εκδηλώνονται

με διαταραχές στην παραγωγή του λόγου, μια που χαρτογραφεί κυρίως την εκφορά του λόγου. Το κοιλιακό δίκτυο χαρακτηρίζεται από την αμφοτερόπλευρη οργάνωση και την αμφικροταφική εντόπιση (κροταφικά προς κροταφοϊνιακά) με σημαντικές όμως διαφορές μεταξύ αριστερού και δεξιού ημισφαιρίου. Βλάβες που εντοπίζονται στο κοιλιακό ρεύμα εκδηλώνονται κυρίως με διαταραχή στην κατανόηση του λόγου. Ένα ευρύτερο φλοιϊκό δίκτυο που προκύπτει από διασυνδέσεις μεταξύ των ανωτέρω ρευμάτων κωδικοποιεί την κατονομασία, την επανάληψη και την γραμματική επεξεργασία του λόγου. Η διαταραχή της λειτουργίας των δικτύων μπορεί να προκληθεί από βλάβες σε διαφορετικά σημεία και έτσι ερμηνεύεται και το φαινόμενο να παρουσιάζονται σε διαφορετικές εντοπίσεις βλαβών παρόμοιες κλινικές εικόνες. Η οργάνωση των γλωσσικών κυκλωμάτων αποκαλύπτεται και μέσα από τη μελέτη ασθενών με ιδιαίτερες εντοπίσεις των βλαβών όπως στην περίπτωση της περιγραφής ασθενούς με πλήρη λεκτική κώφωση μετά από υποτροπή του ΑΕΕ. Το αρχικό ΑΕΕ που είχε εντόπιση στον αριστερό κροταφικό λοβό αντιρρόπισθη αποτελεσματικά μέσω της ακεραιότητας του δεξιού κροταφικού λοβού με γρήγορη βελτίωση των αφασικών συμπτωμάτων του ασθενή. Η επακόλουθη προσβολή του δεξιού κροταφικού λοβού προκάλεσε την εκδήλωση της λεκτικής κώφωσης λόγω της καταστροφής αμφοτέρων των περιοχών του κοιλιακού δικτύου αν και η μονήρης καταστροφή του δεξιού κροταφικού λοβού δεν προκαλεί αφασική συμπτωματολογία [5]. Ο Mirman προχώρησε περισσότερο στην ανάλυση των συστημάτων του λόγου προτείνοντας δυο υποσυστήματα με διαφορετικές κωδικοποιήσεις, το υποσύστημα I (πάνω από τη σχισμή του Sylvius) που κωδικοποιεί την έννοια έναντι της μορφής και το υποσύστημα II (κάτω από τη σχισμή του Sylvius) που κωδικοποιεί αντίστοιχα την κατανόηση του λόγου έναντι της παραγωγής [6]. Ταυτόχρονα μέσω της ανάλυσής του μελετάται και καταδεικνύεται ο ρόλος των συνδέσεων των περιοχών τόσο μέσω της τοξοειδούς δεσμίδας όσο και μέσω της αγκιστροειδούς, της κάτω μετωπινιακής και των θαλαμομετωπιαίων δεσμίδων.

Τα τελευταία χρόνια ένα νέο πεδίο έχει προστεθεί στη μελέτη του συστήματος της λειτουργίας του λόγου αυτό της μελέτης της παρεγκεφαλίδας. Η παρεγκεφαλίδα ένα ευμέγεθες ενδοκράνιο όργανο που όπως διαπιστώθηκε από τα αρχικά στάδια της μελέτης της έχει κυρίαρχο ρόλο στην ισορροπία και την κίνηση, αποκαλύπτεται ότι επηρεάζει γνωστικές και συναισθηματικές λειτουργίες όπως η γλώσσα [7]. Ο πιθανός ρόλος της παρεγκεφαλίδας έγινε αντιληπτός μέσω της ανάπτυξης αφασικών συμπτωμάτων μετά από βλάβες της [8] και η διαπίστωση αυτή δημιούργησε νέα ερωτήματα σχετικά με την πολυπλοκότητα των εγκεφαλικών δικτύων που εμπλέκονται στην λειτουργία του λόγου. Ταυτόχρονα άνοιξε και νέα πεδία διερεύνησης θεραπευτικών προσεγγίσεων, πέρα των κινητικών, όπως την εφαρμογή μη παρεμβατικών τεχνικών διέγερσης της παρεγκεφαλίδας (tDCS, rTMS). Καταλήγοντας με την προσθήκη και της παρεγκεφαλίδας στα

γλωσσικά δίκτυα διαπιστώνουμε ότι η διασύνδεση των δικτύων της γλωσσικής λειτουργίας είναι ευρέως διανεμημένη σε όλο τον εγκέφαλο και σχετίζεται με πολλές άλλες εγκεφαλικές λειτουργίες [9].

## 2.2 Κλινική διάκριση αφασικών συνδρόμων

Η επίκτητη διαταραχή του λόγου μπορεί να εκδηλωθεί με μια ποικιλία συμπτωμάτων τα οποία για να εκτιμηθούν και μελετηθούν καλύτερα διακρίνονται σε κατηγορίες σύμφωνα με την κλινική εικόνα και τον τομέα της γλωσσικής επικοινωνίας που επηρεάζεται. Κύρια διάκριση γίνεται μεταξύ ρέουσας και μη ρέουσας αφασίας με βασικό κριτήριο την ευχέρεια εκφοράς λόγου, την ποσότητα αλλά όχι και την ποιότητα του περιεχόμενου του λόγου το οποίο μπορεί να είναι κενό, χωρίς τη δυνατότητα μεταφοράς μηνύματος όπως είναι ένας λόγος γεμάτος νεολογισμούς και παραφασίες. Επιπλέον κατηγοριοποίηση αφορά την κατανόηση ή όχι του λόγου που διακρίνεται σε καλή και κακή. Αυτές οι κατηγοριοποιήσεις αντιστοιχούν στην κλασική διάκριση η οποία στηρίζεται στο μοντέλο Broca-Wernicke όπου η αφασία Broca είναι η μη ρέουσα αφασία με καλή κατά κανόνα διατήρηση της κατανόησης του λόγου και η αφασία Wernicke η ρέουσα αφασία με την χαρακτηριστική γλωσσική σαλάτα, με επηρεασμένη την κατανόηση του λόγου και έλλειψη επίγνωσης των δυσκολιών από τον ασθενή. Πέρα από τις ανωτέρω κατηγορίες διάκριση γίνεται και βάση της διατήρησης ή όχι της ικανότητας επανάληψης του λόγου, με την διατήρηση καλής επανάληψης, σε σχέση με την παραγωγή ή κατανόηση του λόγου, σε υποφλοιώδεις βλάβες (διαφλοιώδη αφασικά σύνδρομα απόρροια βλάβης της αγκιστροειδούς δεσμίδας, της επιμήκους δεσμίδας, των θάλαμο-μετωπιαίων συνδέσεων, του θαλάμου και της κεφαλής του κερκοφόρου πυρήνα) σε αντίθεση με τις φλοιώδεις βλάβες που περιορίζεται σημαντικά και η ικανότητα επανάληψης. Κύρια διαταραχή της επανάληψης παρουσιάζεται στην κινητική και μικτή αφασία αγωγής που αφορά την σύνδεση των περιοχών Broca και Wernicke (τοξοειδής δεσμίδα). Τέλος εκτιμάται και η ικανότητα κατονομασίας με διάκριση ανάλογα με την διατήρηση της ικανότητας ή όχι. Στην περίπτωση που παρουσιάζεται ως μοναδικό κλινικό σύμπτωμα η δυσκολία στην κατονομασία τότε η αφασία χαρακτηρίζεται ως ανομική. Η παραπάνω κατηγοριοποίηση βρίσκει ερμηνεία και στο νεότερο μοντέλο Hickok και Poeppel με τη βλάβη στο ραχιαίο δίκτυο να προκαλεί μη ρέουσα-κινητική αφασία η οποία όσο πιο πρόσθια εντοπίζεται τόσο πιο κινητική είναι και όσο πιο οπίσθια τόσο πιο αγωγής είναι. Βλάβη στο κοιλιακό δίκτυο προκαλεί ρέουσα-αισθητική αφασία ενώ η επανάληψη, η γραμματική επεξεργασία, η κατονομασία, η προσωδία επηρεάζονται από βλάβες στο ευρύτερο φλοιϊκό δίκτυο και στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ρευμάτων (όπως η αριστερή βρεγματοκροταφική περιοχή γύρω από τη σχισμή του Sylvius, Spt / Sylvian-parietal-temporal). Για την ολοκλήρωση της εκτίμησης των αφασικών ασθενών, για μια σφαιρική αξιολόγηση και εντόπιση των παραγόντων που σχετίζονται με την αποτελεσματική

επικοινωνία είναι απαραίτητη η εκτίμηση της γραφής και της ανάγνωσης καθώς και άλλων συστημάτων όπως η όραση, η ακοή, οι γνωστικές λειτουργίες, οι κινητικές λειτουργίες, η συναισθηματική κατάσταση και το πραγματολογικό πλαίσιο της επικοινωνίας

### **2.3 Πλαστικότητα του εγκεφάλου**

Ο εγκέφαλος είναι το θαυμαστό όργανο που διαχειρίζεται τις συνειδητές και ασυνείδητες λειτουργίες, σωματικές και ψυχικές που αφορούν τον ανθρώπινο οργανισμό. Ακόμα και μετά την ολοκλήρωση της ανάπτυξης του βρίσκεται σε μια συνεχιζόμενη αλληλεπίδραση με το περιβάλλον καταδεικνύοντας σημαντική προσαρμοστικότητα σε μεταβαλλόμενα περιβάλλοντα μέσα από τους μηχανισμούς της νευροπλαστικότητας [10]. Οι μηχανισμοί αυτοί γίνονται σημαντικότεροι όσο γηράσκει ο εγκέφαλος και είναι θεμελιώδεις στην περίπτωση της εγκεφαλικής βλάβης. Η διαπίστωση της λειτουργίας της νευροπλαστικότητας, μέσω μελετών σε ζώα και σύγχρονων λειτουργικών απεικονιστικών μελετών σε ανθρώπους, άνοιξε ένα νέο και συναρπαστικό πεδίο έρευνας και άλλαξε τον τρόπο κατανόησης του εγκεφάλου και αντιμετώπισης των βλαβών του. Ο εγκέφαλος δεν είναι πλέον ένα όργανο στατικό όπου η μόνη οδός μεταβολής είναι αυτή της εκφύλισης. Νευροπλαστικότητα είναι η ικανότητα του εγκεφάλου να μαθαίνει και να αλλάζει με την εμπειρία όπως και να επανοργανώνεται μετά από τη βλάβη. Αυτό το επιτυγχάνει με μηχανισμούς τόσο σε κυτταρικό όσο και σε φλοιϊκό επίπεδο. Σε κυτταρικό επίπεδο παρατηρείται η ανάπτυξη νέων νευρώνων σε νέες περιοχές (νευρογένεση) καθώς και η ανάπτυξη νέων δενδριτικών συνάψεων μεταξύ υπαρχόντων συνδέσεων ή δημιουργία συνδέσεων μεταξύ ασύνδετων νευρώνων (συναπτογένεση). Επιπλέον με την ενίσχυση των νευρωνικών συνδέσεων που παρουσιάζουν συχνή και ισχυρή ενεργοποίηση (long-term potentiation) και εκφύλιση ή αναστολή των νευρωνικών συνδέσεων με νωθρή ενεργοποίηση (long-term depression) τροποποιούνται συνεχώς τα νευρωνικά δίκτυα και επιτυγχάνεται μια συνεχιζόμενη αναδιαμόρφωση του εγκεφάλου. Σε φλοιϊκό επίπεδο παρατηρείται σε περίπτωση βλάβης εκτός από την ενεργοποίηση των διασωθέντων νευρώνων και ενεργοποίηση νέων περιοχών στην προσπάθεια να αντισταθμιστούν μερικώς ή ολικώς οι απώλειες της εγκεφαλικής βλάβης. Οι περιοχές αυτές μπορεί να βρίσκονται γειτονικά στην περιοχή της βλάβης, να είναι ομόλογες στο αντίθετο ημισφαίριο ή και νέες απομακρυσμένες. Η ενίσχυση της λειτουργίας της νευροπλαστικότητας και η κατεύθυνσή της προς την προσαρμοστική πλαστικότητα και όχι την δυσπροσαρμοστική πλαστικότητα είναι το στοίχημα για την αποκατάσταση των λειτουργικών ελλειμμάτων που προκύπτουν από τις εγκεφαλικές βλάβες [11]. Ο εγκέφαλος μαθαίνει μέσω της επανάληψης και της εξάσκησης. Υπάρχουν αποδείξεις από μελέτες σε ζώα ότι η συνεχιζόμενη εξάσκηση λειτουργιών που έχουν υποστεί βλάβη μπορεί να κατευθύνει την διαδικασία της νευρωνικής πλαστικότητας και να αυξήσει την φλοιϊκή αντιπροσώπευση των λειτουργιών αυτών

συγκριτικά με την αυθόρμητη διαδικασία ανάρρωσης που θα ακολουθούσε ο εγκέφαλος χωρίς την παρέμβαση [12] ενώ ένας μεγάλος αριθμός μελετών σε ανθρώπους εστιάζει στην εντόπιση της καταλληλότερης θεραπευτικής προσέγγισης που μπορεί να δώσει τα καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα τόσο σε κινητικά όσο και σε γνωστικά ελλείμματα [13-16]. Ο μηχανισμός ανάρρωσης και των γλωσσικών λειτουργιών μετά από ΑΕΕ βασίζεται στην νευροπλαστικότητα με την τροποποίηση των νευρωνικών δικτύων και την αλλαγή της συνδεσιμότητας μεταξύ των διασωθέντων νευρωνικών κέντρων, την ενεργοποίηση υπολειπόμενων κέντρων ή δικτύων και την ανάπτυξη νέων [17,18]. Συνεπώς, η λειτουργική αναδιοργάνωση του εγκέφαλου είναι απαραίτητη, ενώ το ευνοϊκότερο αποτέλεσμα σχετίζεται με τις περιοχές του εγκεφάλου που συμμετέχουν στην αποκατάσταση και παραμένουν άθικτες. Η δύναμη που κατευθύνει την αναδιοργάνωση της λειτουργικότητας του εγκεφάλου είναι η νευροπλαστικότητα και αυτή αποτελεί στόχο των θεραπευτικών προσεγγίσεων.

#### **2.4 Η ανάρρωση από τη βλάβη**

Αρχικά στην οξεία φάση μετά από το ΑΕΕ παρατηρούνται μεταβολές στην αιμάτωση των πασχόντων περιοχών, μεταβολή στην οξυγόνωση, τον μεταβολισμό (οξειδωτικό stress ) και ανάπτυξη τοπικά συνθηκών άσηπτης φλεγμονής, οιδήματος και ιστικής νέκρωσης [19,20,21]. Στην συγκεκριμένη φάση είναι πολύ σημαντική η προστασία της οριακά αιματούμενης ισχαιμικής περιοχής (ischemic penumbra) ώστε να ελαχιστοποιηθεί η απώλεια λειτουργικών νευρώνων και η διάσχιση μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου. Η διαδικασία της ανάρρωσης αρχίζει άμεσα, είναι αυθόρμητη και αρχικά αφορά την περιοχή της βλάβης με περιορισμό της φλεγμονής και των ελευθέρων ριζών, μείωση του οιδήματος, ανάπτυξη νέων αγγείων και περιχαράκωση της βλάβης που οδηγεί στην ανάπτυξη γλοιώσης, ουλώδους ιστού ή κυστικής εκφύλισης [22,23,24]. Επιπλέον παρατηρείται σταδιακά επανοργάνωση και δραστηριοποίηση στα νευρωνικά δίκτυα του εγκεφάλου αλλάζοντας τον λειτουργικό χάρτη του εγκεφαλικού φλοιού. Αυξημένη δραστηριότητα παρουσιάζεται σε αρκετές φλοιϊκές περιοχές που περιλαμβάνουν κινητικές, γλωσσικές και γνωστικές λειτουργίες [25,26,27]. Η αυξημένη αυτή δραστηριοποίηση εμφανίζεται μερικές ημέρες μετά το ΑΕΕ και διαρκεί για αρκετούς μήνες. Επιπλέον παρουσιάζεται μειωμένη ενεργοποίηση στο πάσχον ημισφαίριο και μετατόπιση της φλοιϊκής δραστηριοποίησης στο αντίθετο άθικτο ημισφαίριο, μεταβάλλοντας την δια-ημισφαιρική ισορροπία [28,29] πιθανόν μέσω του περιορισμού της δια-ημισφαιρικής αναστολής. Τα παραπάνω φαινόμενα σχετίζονται με την αυθόρμητη ανάρρωση μετά από ΑΕΕ και μετά από μια αρχική εκδήλωση παρουσιάζουν σταδιακό περιορισμό. Αυτή η αναχαίτηση είναι πιο έντονη σε ασθενείς με καλύτερη λειτουργική ανάρρωση, ενώ η παρουσία εμμένουσας και αυξημένης ενεργοποίησης στα δύο ημισφαίρια σχετίζεται με ασθενείς με πιο φτωχή έκβαση [30,31]. Μελέτες λειτουργικής

απεικόνιση του ανθρώπινου εγκεφάλου μετά από ΑΕΕ με PET και fMRI αποκάλυψαν τον πολύ σημαντικό ρόλο που παίζει στην διαδικασία της ανάκτησης των απολεσθέντων λειτουργιών ο εγκεφαλικός φλοιός του αντίθετου ημισφαιρίου [32,33]. Ο μηχανισμός της αντιρρόπησης που συμβαίνει στο άθικτο ημισφαίριο είναι σημαντικός για την βέλτιστη ανάρρωση μετά από ΑΕΕ [34]. Η λειτουργική επανοργάνωση του φλοιού εμπλέκει και τις περιοχές γύρω από τη βλάβη επαναπροσδιορίζοντας τις λειτουργίες τους ώστε να αναλάβουν μέρος ή και όλη την λειτουργία των κατεστραμμένων περιοχών. Έτσι ολοκληρώνοντας μια επιτυχημένη διαδικασία ανάρρωσης ο εγκέφαλος μετά από μια περίοδο μετακίνησης της δραστηριοποίησης στο αντίθετο ημισφαίριο επανέρχεται στην δραστηριοποίηση των περιοχών γύρω από τη βλάβη για να αναλάβουν τις απολεσθέντες λειτουργίες. Πολλοί βασικοί μηχανισμοί της ανάρρωσης από το ΑΕΕ δεν είναι πλήρως κατανοητοί [35] και δεν μπορούν τα αποτελέσματα των μελετών σε ανθρώπους ή ζώα να μετατραπούν σε πρακτικές οδηγίες. Γίνονται σημαντικές προσπάθειες για να προσδιοριστούν γενικά αποδεκτές κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις σχετικά με την έναρξη, την ένταση και το περιεχόμενο των θεραπειών αποκατάστασης μετά από το ΑΕΕ [36,37,38] στηριζόμενες στα δεδομένα που προκύπτουν από μελέτες βασιζόμενες σε αποδείξεις (evidence-based) ώστε με την κατάλληλη επιλογή ασθενών και θεραπειών να καταρτίζεται το βέλτιστο πρόγραμμα αποκατάστασης. Οι αφασικοί ασθενείς χρειάζονται ένα ολιστικό πρόγραμμα γνωστικής νευροαποκατάστασης δεδομένου ότι οι βλάβες που εκδηλώνονται στα πολυλειτουργικά νευρωνικά δίκτυα δεν προκαλούν μόνο αφασική συμπτωματολογία αλλά επηρεάζουν και άλλες γνωστικές λειτουργίες ενώ η νευροαπεικόνιση μπορεί να αξιοποιηθεί προσφέροντας πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση των συμπτωμάτων και να βοηθήσει στον σχεδιασμό της θεραπείας [39]. Η νέα εποχή που προέκυψε από τις εξελίξεις των νευροεπιστημών και της νευροαπεικόνισης προσφέρει πιο λεπτομερείς περιγραφές της λειτουργικής νευροανατομίας του λόγου, των διασυνδέσεων με άλλες γνωστικές λειτουργίες όπως η μνήμη, η προσοχή και οι εκτελεστικές λειτουργίες και των μεταβολών τόσο στον φυσιολογικό όσο και στον πάσχοντα εγκέφαλο [40].

## **2.5 Θεραπευτικές προσεγγίσεις στην αφασία**

Η θεραπευτική προσέγγιση στην αφασία είναι πολυτροπική και απαιτείται να είναι αυστηρά εξατομικευμένη για να είναι αποδοτική. Η θεραπεία στοχεύει στην βελτίωση των επικοινωνιακών ικανοτήτων των ασθενών και κατά επέκταση της ποιότητας της ζωής τους. Η προσπάθεια αυτή αρχίζει στην ουσία από την οξεία φάση της εγκατάστασης του ΑΕΕ όπου και λαμβάνεται πρόνοια για την διάσωση της οριακά ισχαιμικής περιοχής (penumbra) περιορίζοντας όσο το δυνατόν την απώλεια σε νευρώνες και συνδέσεις. Η επιτυχημένη προσέγγιση στην πολύ πρόωμη αυτή φάση, που μπορεί να είναι αποτέλεσμα παρεμβατικών μεθόδων (θρομβόλυση, εμβολεκτομή), μειώνει την βαρύτητα των αφασικών συμπτωμάτων [41]. Στην συνέχεια η προσπάθεια εστιάζεται στην

ενίσχυση και διευκόλυνση της διαδικασίας της νευροπλαστικότητας, στην τροποποίηση της συναπτικής πλαστικότητας ώστε να ενεργοποιηθούν οι διασωθέντες νευρώνες και τα νευρωνικά κυκλώματα που βρίσκονται εν υπνώσει. Η κλασική θεραπευτική προσέγγιση είναι η συμπεριφορική λογοθεραπεία η οποία εφαρμόζεται για πολλές δεκαετίες [42] ενώ τα τελευταία χρόνια η θεραπευτική φαρέτρα διευρύνεται και συμπεριλαμβάνει φαρμακευτική αγωγή και μη παρεμβατικές μεθόδους όπως ο διακρανιακός μαγνητικός ή ηλεκτρικός ερεθισμός. Η λογοθεραπεία η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Paul Broca το 1865 [43] έχει παρουσιάσει πολλές και σημαντικές εξελίξεις στην πορεία των ετών και πλέον αποτελείται από μια μεγάλη ποικιλία θεραπευτικών προσεγγίσεων με διαφορετικό θεωρητικό υπόβαθρο όπως η σχολή της Βοστόνης, η μέθοδος εξαναγκαστικά προκαλούμενης θεραπείας (Constrain-Induced Language Therapy- CILT), η εναλλακτική επαυξητική θεραπεία (AAC multimodal treatment) κ.α. Πολλές μετα-αναλύσεις [44,45] υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της λογοθεραπείας στην βελτίωση της παραγωγής του λόγου μετά από ΑΕΕ ενώ τυχαίοποιημένες μελέτες φάσης III [46] εστιάζουν στην διευκόλυνση της λεκτικής επικοινωνίας και στην βελτίωση της ποιότητας της ζωής που επιτυγχάνεται με την λογοθεραπεία. Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις στη αφασία περιλαμβάνουν ατομικές ή ομαδικές θεραπείες λόγου ενώ η τεχνολογία εισέρχεται όλο και πιο δυναμικά στον τομέα αυτό είτε μέσω θεραπειών με ηλεκτρονικό υπολογιστή είτε με εξ αποστάσεως θεραπείες. Οι θεραπευτικές αυτές προσεγγίσεις διακρίνονται σε όσες στοχεύουν σε συγκεκριμένα ελλείμματα όπως σημασιολογία, λεκτική παραγωγή, ακουστική κατανόηση και σε όσες έχουν λειτουργικούς στόχους επικοινωνίας. Στην πρώτη κατηγορία οι θεραπείες γενικεύοντας την βελτίωση των επιμέρους παραμέτρων υποστηρίζουν ότι προάγουν και την καθημερινή επικοινωνία των ασθενών. Στην δεύτερη κατηγορία οι θεραπείες στοχεύουν άμεσα στην βελτίωση των επικοινωνιακών ικανοτήτων χωρίς απαραίτητα να βελτιωθούν οι λεκτικές ικανότητες των ασθενών χρησιμοποιώντας αντισταθμιστικές τεχνικές, εντοπίζοντας και περιορίζοντας τα εμπόδια της επικοινωνίας στο περιβάλλον των ασθενών και εμπλέκοντας ενεργά τους επικοινωνιακούς εταίρους τους. Στην περίπτωση των κοινωνικών θεραπευτικών προσεγγίσεων έμφαση δίνεται στην κοινωνική επανένταξη των ασθενών εστιάζοντας στα διατηρούμενα επικοινωνιακά χαρακτηριστικά παρά στα ελλείμματα της επικοινωνίας. Η επιλογή της καταλληλότερης μεθόδου εξαρτάται από τις ανάγκες και τα ελλείμματα του ασθενή και του περιβάλλοντος του και μπορεί να τροποποιηθεί ακολουθώντας την εξέλιξη της πάθησης. Η ευελιξία του λογοθεραπευτικού προγράμματος αποκατάστασης επιτρέπει την καλύτερη προσαρμογή στις ιδιαιτερότητες των ασθενών και την κάλυψη των θεραπευτικών τους αναγκών ιδιαίτερα στην χρόνια φάση μετά το ΑΕΕ. Πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και της ανταπόκρισης του κάθε ασθενή σε αυτή δεν είναι δυνατό να γίνει δεδομένου ότι οι έρευνες δεν έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των ασθενών και την

ανάρρωση από την αφασία. Πρόσφατες μελέτες επικεντρώνονται σε απεικονιστικούς δείκτες όπως ο όγκος της πάσχουσας περιοχής και η λευκοαραιώση οι οποίες συσχετίζονται με χειρότερο μακροχρόνιο αποτέλεσμα [47,48,49]. Άλλοι παράγοντες που έχουν εντοπιστεί να εμπλέκονται είναι ο βαθμός της βλάβης στην οπίσθια άνω κροταφική έλικα και στην τοξοειδή δεσμίδα (arcuate fasciculus) ανεξάρτητα από τον όγκο της βλάβης [50,51]. Η παράμετρος που αναγνωρίζεται ως ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης της ανταπόκρισης του ασθενή στην λογοθεραπεία είναι η βαρύτητα της αφασίας που σχετίζεται με τον όγκο της πάσχουσας περιοχής [52]. Είναι γενικά αποδεκτό ότι οι ασθενείς με την βαρύτερη αφασική συμπτωματολογία ωφελούνται λιγότερο από τις θεραπείες λόγου ενώ είναι αυτοί που κατά κανόνα παραπέμπονται για λογοθεραπεία. Η μελέτη POLAR [53], μια τυχαιοποιημένη μελέτη, διερευνά την επίπτωση παραγόντων όπως το είδος της λογοθεραπείας, την αποτελεσματικότητα και πιθανή υπεροχή της φωνολογικής ή της σημασιολογικής εξάσκησης του λόγου τόσο άμεσα, μια εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, όσο και 6 μήνες μετά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά της τόσο η φωνολογική όσο και η σημασιολογική εξάσκηση βελτίωσαν τις επιδόσεις των ασθενών (Philadelphia Naming Test, παραγωγή λόγου) οι οποίες διατηρήθηκαν και 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος. Διαπιστώθηκε μια συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της αφασίας και της ανταπόκρισης των ασθενών στην θεραπεία. Ασθενείς με σοβαρή μη ρέουσα αφασία ανταποκρίθηκαν καλύτερα στην φωνολογική θεραπεία ενώ πιο ήπιες αφασίες όπως και αφασίες αγωγής ή ανομικές ανταποκρίθηκαν πολύ καλύτερα στην σημασιολογική λογοθεραπεία. Επιπλέον επιβεβαιώθηκε ότι η βαρύτητα της αφασίας (WAB-R AQ) επηρεάζει επιβαρυντικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η μελέτη POLAR δεν εντόπισε προγνωστική αξία των γνωστικών λειτουργιών των ασθενών στο αποτέλεσμα της θεραπείας σε αντίθεση με άλλες έρευνες που διαπίστωσαν ότι οι γνωστικές λειτουργίες όπως η λεκτική εργαζόμενη μνήμη μπορούν να προβλέψουν την βελτίωση των ασθενών στην κατονομασία [54] ή στην κατανόηση προτάσεων [55]. Εκτός από το είδος της θεραπείας και τους πιθανούς δείκτες ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία αδιευκρίνιστη παραμένει η επίδραση που έχει στην εξέλιξη της αφασίας ο χρόνος έναρξης μετά το ΑΕΕ και η ποσότητα των θεραπειών, η ένταση του προγράμματος. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη VERSE των Godecke et al. [56] στην οποία συμμετείχαν 246 ασθενείς με οξεία αφασία δεν διαπιστώθηκε κατά την πρωτογενή ανάλυση των δεδομένων διαφορά σε τρεις διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις των ασθενών. Μια ομάδα με 9,5 κατά μέσο όρο ώρες λογοθεραπείας σε 28 ημέρες, δύο ομάδες με 22,7 ώρες λογοθεραπείας σε 32 ημέρες ( η πρώτη με αύξηση των ωρών της λογοθεραπείας και η δεύτερη με αύξηση των ωρών της λογοθεραπείας και κατάρτιση του προγράμματος από ειδική επιτροπή λογοθεραπευτών). Η αύξηση της έντασης του προγράμματος στην οξεία φάση από 0,34 σε 0,71 ώρες λογοθεραπείας /ημέρα κατά μέσο όρο μπορεί να μην συνοδεύει από περαιτέρω βελτίωση της αφασίας γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι δεν



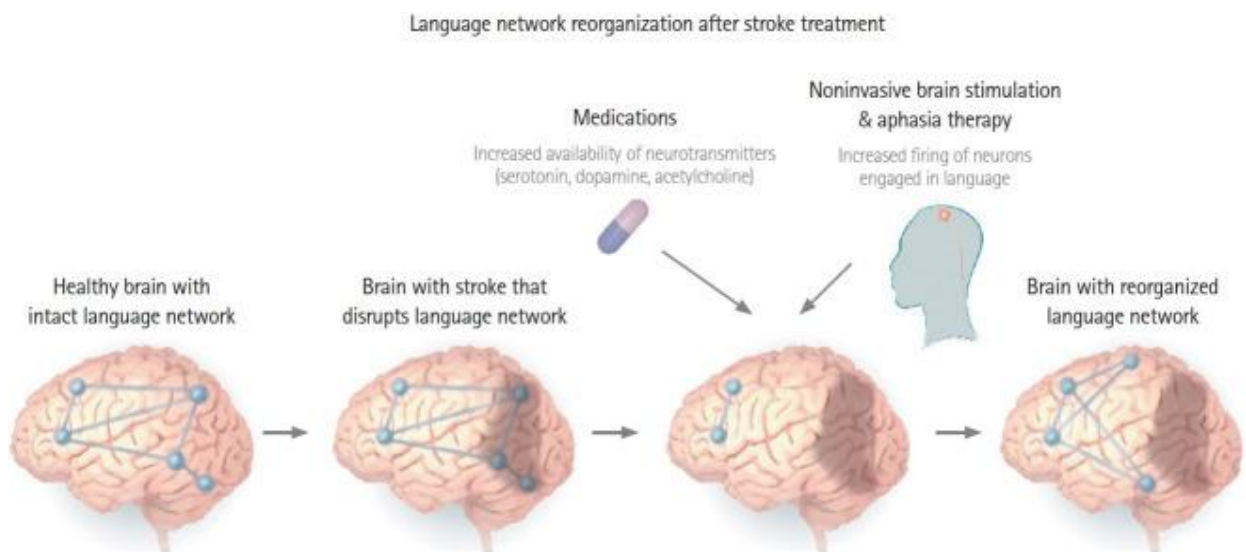
υπάρχει δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της έντασης της θεραπείας και της ανάρρωσης στην οξεία φάση της αφασίας. Η ελάχιστη θεραπευτική δόση που είναι αναγκαία για την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος στην οξεία φάση δεν έχει καθοριστεί επί του παρόντος. Σε αντίθεση με τα ευρήματα που αφορούν την οξεία φάση της αφασίας, στην χρόνια φάση η σχέση μεταξύ εντατικοποίησης του προγράμματος και βελτίωσης του αποτελέσματος έχει υποστηριχτεί από πολλές μελέτες. Σε πρόσφατη έρευνα υποστηρίχθηκε ότι η βελτίωση στην επεξεργασία της γλώσσας σε ασθενείς με χρόνια αφασία σχετίζεται με περισσότερες λογοθεραπείες [57]. Στην έρευνα αυτή οι μισοί περίπου ασθενείς συνέχιζαν να βελτιώνονται για πολλά χρόνια μετά το ΑΕΕ. Οι άλλοι μισοί παρέμειναν σταθεροί ή παρουσίασαν σταδιακή επιδείνωση γεγονός που επισημαίνει την ανάγκη στενής παρακολούθησης για την έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση τόσο σε επίπεδο λογοθεραπείας όσο και διαχείρισης επιβαρυντικών αγγειακών παραγόντων κινδύνου. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν επιδείνωση της χρόνιας αφασίας τους είναι πιο πιθανό να παρουσιάζουν υπερπυκνωτικές περιοχές στις T2 ακολουθίες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου συγκριτικά με όσους παρουσιάζουν στασιμότητα ή βελτίωση [58].

Δεδομένου ότι οι διαδικασίες νευροπλαστικότητας που οδηγούν στην βελτίωση των αφασικών συμπτωμάτων εκδηλώνονται με μεταβολές σε επίπεδο νευροδιαβιβαστών και υποδοχέων διερευνήθηκε η πιθανή επίδραση φαρμάκων που επηρεάζουν τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών στην εξέλιξη της αφασίας βελτιώνοντας την βαρύτητα ή ενισχύοντας την θεραπευτική επίδραση της λογοθεραπείας. Σημαντική βελτίωση παρατηρείται στη γλώσσα με τη χρήση πιρακετάμης, μεμαντίνης και βαζοπρεσίνης όταν συνδυάζονται με τη συμπεριφορική θεραπεία ομιλίας. Παρά τον όγκο των δεδομένων δεν υπήρξαν ισχυρά στοιχεία για την ουσιαστική επίδραση των φαρμάκων στην ανάρρωση από την αφασία στην χρόνια φάση χωρίς την εφαρμογή λογοθεραπείας [59]. Ωστόσο αρκετές μελέτες παρουσίασαν δεδομένα ότι μερικά φάρμακα επίδρασαν στην αποτελεσματικότητα της λογοθεραπείας. Η μελέτη των Hillis και συν. [60] έδειξε ότι αφασικοί ασθενείς συνεπεία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με βλάβη στην αριστερή οπίσθια άνω έλικα του κροταφικού λοβού ή/ και στην άνω επιμήκη δεσμίδα/ τοξοειδή δεσμίδα έδειξαν καλύτερη κατονομασία όταν τους χορηγήθηκαν εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) για 3 μήνες μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο. Διαφοροποίηση παρατηρείται στην δράση διαφορετικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Η εσιταλοπράμη δείχνει καλύτερα αποτελέσματα στις γνωστικές λειτουργίες [61] και η φλουοξετίνη στις κινητικές λειτουργίες ενώ το αποτέλεσμα τους είναι ανεξάρτητο της αντικαταθλιπτικής δράσης. Η μεμαντίνη ένας ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων με επίδραση στους υποδοχείς σεροτονίνης και ντοπαμίνης έχει δείξει μικρή και βραχεία θετική δράση η οποία δεν επαναλήφθηκε σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες [62].

Πέρα από την πιθανή επίδραση των φαρμάκων στην διαδικασία της νευροπλαστικότητας που ακολουθεί το ΑΕΕ ένας άλλος τομέας έρευνας είναι ο μη παρεμβατικός διακρανιακός ερεθισμός. Ο μη παρεμβατικός διακρανιακός ερεθισμός στοχεύει στην ενίσχυση των διαδικασιών της νευροπλαστικότητας και στην επανοργάνωση των νευρωνικών δικτύων που υποστηρίζουν τις γλωσσικές λειτουργίες τόσο μέσω του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού (tDCS) όσο και μέσω του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (rTMS). Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (tDCS) εφαρμόζει ένα χαμηλής έντασης συνεχές ηλεκτρικό ρεύμα (1 ως 4 mA) στο κρανίο του ασθενούς προκαλώντας μια υπο-ουδική αποπόλωση των φλοιϊκών νευρώνων που βρίσκονται κάτω από την ερεθιζόμενη περιοχή [63,64]. Η αποπόλωση δεν είναι ικανή να οδηγήσει στην γέννηση δυναμικών ενεργειών αλλά καθιστά τα νευρωνικά δίκτυα πιο εύκολα διεγέρσιμα από αντίστοιχα έργα τροποποιώντας την διεγερσιμότητά τους [65,66]. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στις επιδράσεις του tDCS δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως. Ο tDCS σε συνδυασμό με ένα στοχευμένο συμπεριφορικό έργο μπορεί να τροποποιήσει την βραχύχρονη και μακρόχρονη συναπτική πλαστικότητα. Υπάρχουν μελέτες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους που σχετίζουν τα αποτελέσματα του tDCS με μηχανισμούς που εξαρτώνται από τον εγκεφαλικό νευροτροφικό παράγοντα BDNF [67,68]. Απεικονιστικές μελέτες με λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) αποκάλυψαν ότι ολόκληρο το νευρωνικό δίκτυο που σχετίζεται με συγκεκριμένο έργο ενεργοποιείται όταν εφαρμόζεται διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός σε οποιοδήποτε σημείο του δικτύου [69]. Όταν εφαρμόζεται ο tDCS χωρίς ταυτόχρονο συγκεκριμένο έργο δεν υπάρχει αντίστοιχο θεραπευτικό αποτέλεσμα (όπως για παράδειγμα χωρίς ταυτόχρονη λογοθεραπεία στον tDCS στην αφασία)[70]. Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS) είναι μια ακόμη τεχνική νευροδιέγερσης και νευροτροποποίησης, βασισμένη στην αρχή της ηλεκτρομαγνητικής επαγωγής (Faraday 1831) βάσει της οποίας ένα ταχέως εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο επάγει την παραγωγή ηλεκτρικού ρεύματος. Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS) επιτυγχάνει μέσω της εφαρμογής μαγνητικού πεδίου στην επιφάνεια του κρανίου την επαγωγή ηλεκτρικού ρεύματος στον εγκεφαλικό φλοιό στην περιοχή της διέγερσης. Η αποτελεσματικότητα του πεδίου για την εκπόλωση των νευρώνων, οι οποίοι φέρουν ήδη ένα μικρού δυναμικού ηλεκτρικό ρεύμα στην κυτταρική τους μεμβράνη, εξαρτάται από το μέγεθος και την πυκνότητα. Έτσι στην περίπτωση του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού προκαλείται η παραγωγή νευρικής ώσης και ανάλογα με την περιοχή που διεγείρεται προκύπτει το αποτέλεσμα όπως στην περίπτωση διέγερσης του πρωτοταγούς κινητικού φλοιού στην περιοχή της άκρας χείρας προκαλείται η κίνηση των δακτύλων στην αντίθετη άκρα χείρα. Η επίδραση του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού παραμένει και μετά το τέλος της εφαρμογής μέσω της ενεργοποίησης των μηχανισμών της μακροπρόθεσμης ενίσχυσης ή καταστολής ( LTP-long term potentiation, LTD-long term depression). Η θεραπευτική δράση του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού δεν προϋποθέτει την

ταυτόχρονη εφαρμογή αντίστοιχου έργου για να είναι αποδοτικός όπως ισχύει για τον διακρανιακό ηλεκτρικό ερεθισμό. Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός μπορεί να εφαρμοστεί είτε με τη μορφή των μεμονωμένων ή ζεύγους ερεθισμών τα οποία χρησιμοποιούνται στη διερεύνηση της λειτουργίας του εγκεφάλου όπως η χαρτογράφηση του κινητικού φλοιού (διαγνωστικός TMS) είτε με τη μορφή των επαναλαμβανόμενων ερεθισμών (rTMS) που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά για την ενίσχυση των μηχανισμών της νευροπλαστικότητας του εγκεφάλου (θεραπευτικός TMS ανασταλτικός ή διεγερτικός). Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός επιτυγχάνει, όταν εφαρμόζεται επαναλαμβανόμενα και ανάλογα με τις παραμέτρους του ερεθισμού όπως η επιλογή του σημείου ερεθισμού, η συχνότητα και η ένταση, να τροποποιεί την φλοιϊκή διεγερσιμότητα, αυξάνοντας ή μειώνοντας την, επίδραση που διατηρείται και μετά την διάρκεια του ερεθισμού. Οι θεραπευτικές αυτές ιδιότητες καθιστούν την εφαρμογή του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού ιδιαίτερα σημαντική κατά την περίοδο της αναδιοργάνωσης του εγκεφαλικού φλοιού με δεδομένη την ανάγκη λεπτομερούς καθορισμού των θεραπευτικών παραμέτρων.

### **ΕΙΚΟΝΑ 1: Επανοργάνωση των γλωσσικών κυκλωμάτων μετά τις θεραπευτικές προσεγγίσεις στο ΑΕΕ.**



Fridriksson et al. Journal of Stroke 2021;23(2):183-201

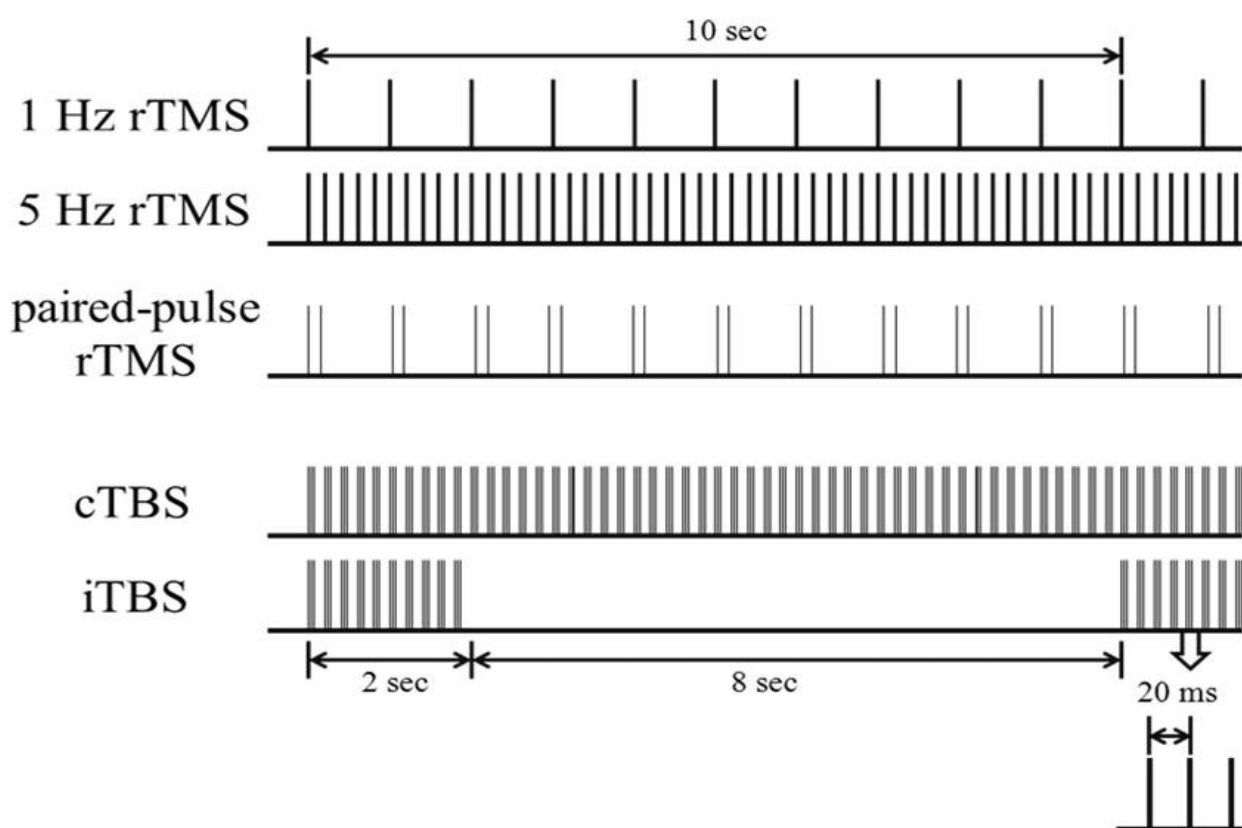
## **2.6 Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός**

Η εφαρμογή του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού προϋποθέτει την ύπαρξη ενός ερεθιστή για την παροχή του εναλλασσόμενου ρεύματος, ενός μαγνητικού πηνίου που μετατρέπει το εναλλασσόμενο ρεύμα σε μαγνητικό πεδίο καθώς και ενός λειτουργικού λογισμικού και συστήματος πλοήγησης. Οι συσκευές που χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς παράγουν ώσεις με συχνότητα που κυμαίνεται συνήθως από 1-20 Hz και είναι εφοδιασμένες με λογισμικό και προκαθορισμένα πρωτόκολλα ερεθισμού τόσο χαμηλής όσο και υψηλής

συχνότητας. Το μαγνητικό πεδίο κυμαίνεται από 1-3 Tesla, επάγει ηλεκτρικό ρεύμα στον εγκεφαλικό φλοιό της τάξης των 150V/m και η διάρκεια μιας ώσης είναι μικρότερη από 1ms. Η εφαρμογή γίνεται μέσω ενός πηνίου σχήματος οκτώ το οποίο τοποθετείται στο τριχωτό της κεφαλής στο κατάλληλο κάθε φορά σημείο όπως η πρόσθια κινητική έλικα όταν στοχεύεται η κίνηση ή ο αριστερός ραχιοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός στην κατάθλιψη. Το πηνίο αυτό μπορεί να ερεθίσει περιοχές του φλοιού ως και 0,7 εκατοστά βάθος. Πέρα από το κλασικό πηνίο σχήματος οκτώ αναπτύχθηκαν και πηνία με την μορφή κράνους που επιτρέπουν τον ερεθισμό σε μεγαλύτερο βάθος από την επιφάνεια του εγκεφαλικού φλοιού στοχεύοντας και σε εν τω βάθει δομές. Αυτά είναι τα H1 και H7 πηνία που επιτυγχάνουν βάθη ως και 1,8 ή 3 εκατοστά αντίστοιχα κάτω από την σκληρά μήνιγγα. Επιπλέον παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευχέρεια στην εφαρμογή και την εντόπιση του κατάλληλου θεραπευτικού σημείου. Ο καθορισμός των λεπτομερειών του θεραπευτικού προγράμματος όπως η συχνότητα και η ένταση των ώσεων, η εντόπιση και ο προσανατολισμός του πηνίου είναι καθοριστικής σημασίας για την αποτελεσματικότητά του. Αρχικά εντοπίζεται το κινητικό σημείο που όταν ερεθίζεται προκαλεί μυϊκή σύσπαση στους μύες της άκρας χείρας και καθορίζεται η ελάχιστη ένταση του ερεθίσματος για την κινητική απάντηση (καθορισμός κινητικής οδού). Ο κινητικός ουδός είναι κρίσιμος γιατί χρησιμοποιείται στον καθορισμό της θεραπευτικής δόσης. Η εντόπιση των σημείων στόχευσης στο κρανίο γίνεται είτε με την χρήση οδηγών σημείων στο κρανίο και ειδικό σκούφο είτε με τον κανόνα 10-20 που εφαρμόζεται στο ΗΕΓ είτε ακόμη και με νευροπλοήγηση με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας (απλής και λειτουργικής). Η νευροπλοήγηση μειώνει τον κίνδυνο της λανθασμένης τοποθέτησης [71] και εντοπίζει τυχόν ανατομικές παραλλαγές που θα καθιστούσαν τον μαγνητικό ερεθισμό ανεπιτυχή. Γίνεται εξατομικευμένη ανασύσταση του εγκεφαλικού φλοιού και της κεφαλής σε τρεις διαστάσεις και υπάρχει οπτικός έλεγχος του σημείου ερεθισμού. Δεν είναι γνωστό πόση ακρίβεια είναι απαραίτητη κατά την θεραπευτική εφαρμογή του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού για να διασφαλιστεί η αποτελεσματικότητα και να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Έχει διαπιστωθεί βελτιωμένη αποτελεσματικότητα στην εφαρμογή rTMS με την καθοδήγηση της MRI στην κατάθλιψη [72]. Πέρα από την εντόπιση των σημείων και ο προσανατολισμός του πηνίου επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του ερεθισμού. Αυτός διαπιστώθηκε ότι πρέπει να είναι σε γωνία 45 μοιρών ως προς τον προσθιοπίσθιο άξονα του κρανίου και καθ' εφαπτομένη με αυτό. Τα πρωτόκολλα ερεθισμού που υπάρχουν διακρίνονται σε διεγερτικά και ανασταλτικά ανάλογα με τη συχνότητα και την συνεχόμενη ή κατά ώσεις χορήγηση των ερεθισμών. Συχνότητα ερεθισμού <1 Hz και συνεχής χορήγηση ερεθισμών χωρίς την παρεμβολή διαστήματος ηρεμίας (cTBS) προκαλεί κατασταλτική επίδραση στον φλοιό που ερεθίζεται ενώ συχνότητα ερεθισμού >5Hz και διακοπτόμενη χορήγηση συστοιχιών ώσεων με παρεμβολή διαστήματος ηρεμίας (theta burst και trains) προκαλεί διεγερτική επίδραση στον

φλοιό. Η δυνατότητα συνδυασμών των πρωτοκόλλων είναι απεριόριστη και είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η ασφάλεια των πρωτοκόλλων διαφέρει μεταξύ τους και μικρές αλλαγές μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις. Παράδειγμα διεγερτικών πρωτοκόλλων είναι η χορήγηση 1200 ώσεων στα 20 Hz και έντασης 120 % της κινητικής ουδού τα οποία μπορεί να χορηγηθούν ως 30 συστοιχίες των 40 παλμών με διάρκεια 2 sec και παρεμβολή χρονικού μεσοδιαστήματος 28 sec ή 3000 ώσεις στα 10 Hz , έντασης 120% της κινητικής ουδού, με συστοιχίες διάρκειας 4 sec (trains), παρεμβολή χρονικού μεσοδιαστήματος 26 sec, συνολικής διάρκειας 37,5 λεπτών (Fi: 120% MT / 10 Hz / 4s Train / 26s ITI / 3.000 pulses / Duration = 37,5 min).

## ΕΙΚΟΝΑ 2. Μορφές rTMS



Ing-Shiou Hwang et al. Journal of Medical and Biological Engineering 30(4):193-201

Η ποικιλία των παραμέτρων που μπορούν να τροποποιηθούν σε ένα πρόγραμμα διακρανιακού ερεθισμού καθιστά δυσχερή τον προσδιορισμό των βέλτιστων πρωτοκόλλων μια που οι πιθανοί συνδυασμοί που μπορούν να ελεγχθούν είναι άπειροι. Εξίσου μεγάλες είναι οι δυσκολίες στον προσδιορισμό των καταλληλότερων σημείων στόχευσης. Υπάρχουν μοντέλα που προσπαθούν να εντοπίσουν τους ασθενείς που θα ανταποκριθούν στην νευροτροποποίηση μέσω του TMS. Συνήθως η στόχευση του ερεθισμού γίνεται στις περιοχές που παρουσιάζουν την μεγαλύτερη ανταπόκριση των ασθενών σύμφωνα με συστηματικές συγκρίσεις. Οι θεωρητικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν μοντέλα μονοτροπικά, διτροπικά (unimodal, bimodal) και μοντέλα βασιζόμενα

στα δίκτυα και την συνδεσιμότητα [73]. Φαίνεται ότι το μοντέλο του δια-ημισφαιρικού ανταγωνισμού είναι υπεραπλουστευμένο. Η καταστολή της διεγερσιμότητας του υγιούς ημισφαιρίου που προκύπτει από τον περιορισμό της δια-ημισφαιρικής αναστολής στο ΑΕΕ δεν προάγει την ανάρρωση στο σύνολο των ασθενών. Υπάρχουν ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε αυτήν την θεραπευτική προσέγγιση. Προτείνονται μοντέλα ανάρρωσης που συσχετίζουν την δια-ημισφαιρική ισορροπία και την λειτουργική ανάρρωση με την εγκεφαλική περιοχή που έχει διασωθεί από τη βλάβη [74]. Τα bimodal μοντέλα στηρίζονται στην υπόθεση ότι ο πιο σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την νευροπλαστικότητα είναι οι διασωθείσες εγκεφαλικές περιοχές. Αν οι ομότιμες φλοιονωτιαίες οδοί ( στην περίπτωση της κίνησης) έχουν δομικά διασωθεί τότε οι ασθενείς μπορούν να κινητοποιήσουν την ομότιμη M1 περιοχή και τις συνδέσεις της και να ωφεληθούν από το τυπικό πρόγραμμα νευροδιέγερσης που περιλαμβάνει διέγερση της ομότιμης M1 και καταστολή της αντίθετης M1 περιοχής. Στην περίπτωση που οι νευρωνικές συνδέσεις και οι οδοί έχουν σημαντικές βλάβες ο φλοιός του αντίθετου υγιούς ημισφαιρίου πιθανόν να παίζει πιο σημαντικό ρόλο στην ανάρρωση μέσω της διέγερσής του και όχι της καταστολής του. Η καταστολή του αντίθετου εγκεφαλικού φλοιού σε ασθενείς με περιορισμένες βλάβες έχει θετική επίδραση ενώ σε ασθενείς με εκτεταμένες βλάβες προκαλεί περαιτέρω επιβάρυνση επισημαίνοντας την σημασία του αντίθετου ημισφαιρίου στην ανάρρωση στις σοβαρές βλάβες [75]. Φαίνεται ότι υπάρχουν πολλά να διασαφηνιστούν όσον αφορά την εφαρμογή του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού και καθίσταται σαφές ότι χρειάζεται εξατομίκευση του προγράμματος (σημεία στόχευσης, συχνότητα, ένταση, διάρκεια) χωρίς όμως να έχουν προσδιοριστεί οι καθοριστικοί παράμετροι και ο βαθμός επίδρασης του καθενός (πρωτοπαθής βλάβη, εντόπιση βλάβης, βαρύτητα, απεικονιστικά ευρήματα, δημογραφικά στοιχεία, συνοσηρότητες).

## **2.7 Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός και ασφάλεια**

Η ασφάλεια του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού προκύπτει μέσω του ελέγχου των επιπτώσεων της αύξησης της τοπικής θερμοκρασίας και της επίδρασης του μαγνητικού πεδίου και του επαγόμενου ρεύματος στο νευρικό ιστό. Η αύξηση της θερμοκρασίας από ένα παλμό TMS είναι πολύ μικρή, μικρότερη από  $0,1^{\circ}\text{C}$  [76] και φαίνεται ότι είναι ακόμη μικρότερη σε περιοχές με μικρή αιμάτωση όπως κύστεις και ισχαιμικές περιοχές. Συγκριτικά η θερμοκρασία που αναπτύσσεται γύρω από τα ηλεκτρόδια του εν τω βάθει εγκεφαλικού ερεθισμού είναι ως  $0,8^{\circ}\text{C}$ . Η άνοδος της θερμοκρασίας εξαρτάται από το είδος του TMS coil, τη θέση και τις παραμέτρους της διέγερσης, τις ιδιότητες των ιστών καθώς και την παρουσία υλικών όπως ηλεκτρόδια ερεθισμού, clips και κρανιακές μεταλλικές πλάκες. Θερμοκρασία  $50^{\circ}\text{C}$  για 100 sec ή  $55^{\circ}\text{C}$  για 10 sec προκαλεί δερματικά εγκαύματα. Η άνοδος της θερμοκρασίας του νευρικού ιστού  $>43^{\circ}\text{C}$

προκαλεί μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη [77]. Αν και υπάρχει προσπάθεια να μειωθούν τα ρεύματα (Eddy currents) που δημιουργούνται σε ηλεκτρόδια (χρήση πλαστικών ηλεκτροδίων) και μεταλλικές πλάκες (χρήση τιτανίου με μικρή αγωγιμότητα) αν πρέπει να εφαρμοστεί ο TMS κοντά σε αυτά τα υλικά πρέπει να προηγηθεί έλεγχος της παραγόμενης θερμότητας ex vivo σύμφωνα με τις παραμέτρους του προγράμματος. Το μαγνητικό πεδίο που παράγεται μπορεί επίσης να επηρεάσει τα υλικά που μαγνητίζονται όπως κρανιακά εμφυτεύματα και να τα μετακινήσει ή και να τα απομαγνητίσει (κοχλιακά εμφυτεύματα). Οι πλάκες τιτανίου δεν μαγνητίζονται και ορισμένες είναι ασφαλείς για TMS [78]. Ωστόσο είναι απαραίτητος ο έλεγχος ex vivo στις περιπτώσεις κρανιακών εμφυτευμάτων που μαγνητίζονται καθώς και η απομάκρυνση όλων των αντικειμένων που μπορεί να φέρει ο ασθενής και να μαγνητίζονται (γυαλιά, κοσμήματα κ.α.). Πιθανά προβλήματα μπορεί να δημιουργηθούν και από τα ηλεκτρικά πεδία και ρεύματα που επάγονται στα εγκεφαλικά εμφυτεύματα όπως τους ερεθιστές που μπορούν να προκαλέσουν δυσλειτουργία (να τους θέσουν σε λειτουργία) ή και βλάβη στα εσωτερικά κυκλώματα τους ακόμη και άλλων συσκευών πλησίον του πηνίου. Η εφαρμογή ενός προγράμματος διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού δεν προκαλεί κατά κανόνα επικίνδυνη έκθεση σε μαγνητικό πεδίο δεδομένου ότι ο χρόνος έκθεσης είναι μικρός. Αναφέρονται ωστόσο περιπτώσεις εφαρμογής rTMS σε ασθενείς με κατάθλιψη ή πλαγία μυατροφική σκλήρυνση (ως και 420.000 ερεθισμούς σε 12 μήνες) [79] που η ένταση και η διάρκεια της διέγερσης θα μπορούσε να δημιουργήσει ερωτηματικά για πιθανές επιπτώσεις που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης με προοπτικές μελέτες.

## **2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού διακρίνονται σε ήπιες που είναι οι συχνότερες και σοβαρές που είναι σπάνιες. Η βαθιά γνώση των μηχανισμών και της τεχνικής είναι προϋπόθεση της ασφαλούς εφαρμογής καθώς μεταβολές όπως αύξηση της έντασης, της διάρκειας και της συχνότητας των ερεθισμών και μείωση των διαλειμμάτων αυξάνουν την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. Έτσι ο κίνδυνος είναι μειωμένος στους κατασταλτικούς ερεθισμούς χαμηλής συχνότητας συγκριτικά με τους διεγερτικούς theta burst. Ο λόγος οφέλους προς πιθανό κίνδυνο πρέπει να είναι σαφώς υπέρ του οφέλους. Προστατευτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται για τον περιορισμό της έντασης του ήχου κατά την διάρκεια του ερεθισμού όπως η χρήση ακουστικών. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ανάπτυξη τοπικής δυσφορίας λόγω ερεθισμού των δερματικών νευρικών κλάδων. Η ένταση του πόνου κυμαίνεται στους ασθενείς και εξαρτάται από την ευαισθησία του ασθενή, την θέση και τον σχεδιασμό του πηνίου, και την ένταση και την συχνότητα της διέγερσης. Έγιναν προσπάθειες η ενόχληση αυτή να μειωθεί με τοπική εφαρμογή λιδοκαΐνης σε μορφή κρέμας ή επιθέματος καθώς και με σταδιακή αύξηση της έντασης και της συχνότητας του ερεθισμού ξεκινώντας από υποθεραπευτική δόση. Σπάνια

αποτελεί λόγο διακοπής της θεραπείας και κατά κανόνα σταματά με τη διακοπή του ερεθισμού. Παρατηρείται επίσης κεφαλαλγία μικρής έντασης καθώς και πόνος στον αυχένα, λόγω της ακινητοποίησης της κεφαλής σε συγκεκριμένες θέσεις, που ανταποκρίνονται πολύ ικανοποιητικά στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Σε μετα-αναλύσεις σχετικές με την ασφάλεια της εφαρμογής του rTMS στην κατάθλιψη, που περιλάμβαναν και ομάδα sham ερεθισμού, το 39% εμφάνισε πόνο ή δυσφορία κατά τη διάρκεια του ερεθισμού και το 28% κεφαλαλγία σε σύγκριση με το 15% και 16% στην ομάδα sham [80]. Άλλη ανασκόπηση αναφέρει τον πονοκέφαλο ή την αυχενάλγία ως την πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του rTMS (40%) που εφαρμόζεται σε μη κινητικές περιοχές [71]. Επίσης κατά τη διάρκεια του ερεθισμού μπορεί να παρατηρηθούν και συσπάσεις των μμικών μυών του προσώπου ή των βλεφάρων. Λιγότερο συχνά μπορεί να παρουσιαστεί ημικρανική κρίση ή ερεθισμός του τριδύμου νεύρου. Στις σπάνιες επιπλοκές του rTMS περιλαμβάνονται οι επιληπτικές κρίσεις, η συγκοπή και η μετατροπή της κατάθλιψης σε μανία. Η μανία αναφέρθηκε τόσο σε χαμηλής όσο και υψηλής συχνότητας ερεθισμούς rTMS στον αριστερό προμετωπιαίο φλοιό σε ασθενείς με κατάθλιψη ή διπολική διαταραχή. Η συνολική πιθανότητα φαίνεται μικρή (13 περιπτώσεις σε 53 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, 0,84% στους ασθενείς με rTMS και 0,73% στους ασθενείς με sham ερεθισμό) με ποσοστά χαμηλότερα από την πιθανότητα μετάπτωσης της κατάθλιψης σε μανία σε ασθενείς με αντικαταθλιπτική αγωγή.(2,3-3,45%) [82].

Το συγκοπικό-λιποθυμικό επεισόδιο είναι μια κοινή αντίδραση στο άγχος και στην δυσφορία. Γίνεται συνήθως αντιληπτή στα αρχικά στάδια από τους ασθενείς με συμπτώματα παρασυμπαθητικοτονίας, αίσθημα ζέστης, εφίδρωση, αμαύρωση του οπτικού πεδίου, ζάλη, αίσθημα ανεπάρκειας του αέρα και ανάγκης να καθίσει. Παρουσιάζουν απώλεια των περιφερικών σφύξεων, βραδυκαρδία και μερική ή ολική απώλεια συνείδησης μικρής διάρκειας που υποχωρεί όταν ο ασθενής ξαπλώσει. Διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα προκύπτει όταν συνυπάρχουν συμπτώματα που παραπέμπουν σε επιληπτική κρίση όπως τικς, ακράτεια, παραισθήσεις, τραυματισμός από πτώση οπότε και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση. Η συγκοπή αντιμετωπίζεται άμεσα με διακοπή του rTMS, κατάκλιση του ασθενή σε θέση ασφαλείας και έλεγχο του αεραγωγού.

Οι επιληπτικές κρίσεις είναι η πιο σοβαρή από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκληθούν από την εφαρμογή του sTMS ή του rTMS και η συχνότητά τους περιορίστηκε πολύ με την εφαρμογή των κριτηρίων ασφαλείας αρχικά του Wassermann το 1998 και στη συνέχεια των Rossi et al. το 2009. Οι κρίσεις προκύπτουν από υπερσυγχρονισμένες συναπτικές δραστηριοποιήσεις των νευρώνων που προκαλούν ανισορροπία μεταξύ της αναστολής και της διέγερσης υπέρ της διέγερσης. Οι επιληπτικές κρίσεις έχουν περιγραφεί κατά την διάρκεια των



ερεθισμών, είτε μονήρους ερεθισμού TMS, ζεύγος ερεθισμών TMS ή rTMS. Η εκτίμηση ότι ο κίνδυνος εμφάνισης είναι μεγαλύτερος στους ερεθισμούς με rTMS >1Hz συγκριτικά με τους single-TMS ή paired-TMS δεν υποστηρίζεται από τα μέχρι τώρα δεδομένα [83]. Το 75% των επιληπτικών κρίσεων αναμένεται να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων εφαρμογών του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού [84]. Οι επιληπτικές κρίσεις θεωρητικά θα μπορούσαν να εμφανιστούν και μετά την ολοκλήρωση του ερεθισμού λόγω της τροποποίησης της φλοιϊκής διεγερσιμότητας. Οι πιο κοινοί παράγοντες που μπορούν να σχετιστούν με την εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων στον TMS είναι η στέρηση ύπνου, το άγχος, η κατάθλιψη, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και η εμμηνόρροια. Ειδικά η στέρηση ύπνου έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνει την φλοιϊκή διεγερσιμότητα σε μελέτες που συνδυάζουν τον TMS με ΗΕΓ σε υγιή άτομα [85]. Στην πλειοψηφία των ασθενών που εφαρμόζεται θεραπευτικός TMS προϋπάρχει νευρολογική ή ψυχιατρική πάθηση που παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων όπως ΑΕΕ, ΚΕΚ, σκλήρυνση κατά πλάκας, νευροεκφυλιστικές παθήσεις, μείζουσα κατάθλιψη ή σχιζοφρένια. Πολλές ιατρικές καταστάσεις μπορεί να μειώσουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων όπως είναι μεταβολικές διαταραχές (υπέρ-υπό-γλυκαιμία, υπονατρίαμια κ.α.) στέρηση αλκοόλ, χρήση διεγερτικών ουσιών και φαρμάκων με επιληπτογόνο δράση. Ο κατάλογος είναι μεγάλος. Η παρουσία των παραπάνω παραγόντων δεν αποτελεί αντένδειξη για τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό ωστόσο επιπλέον προφυλάξεις είναι απαραίτητες σε αυτούς τους ασθενείς. Στην περίπτωση παρουσίας πολλαπλών επιβαρυντικών παραγόντων είναι απαραίτητη η προσεκτική επιλογή του πρωτοκόλλου και πιθανώς η αναβολή της εφαρμογής του TMS και η τροποποίηση κάποιων από αυτούς. Η πρόσφατη εφαρμογή συνδυαστικά TMS-EEG για ερευνητικούς και θεραπευτικούς σκοπούς επιτρέπει την διαπίστωση τυχόν υποκλινικών ηλεκτροεγκεφαλικών ανωμαλιών και επιληπτόμορφων εκφορτίσεων κατά την εφαρμογή ή αμέσως μετά την εφαρμογή του TMS. Η εφαρμογή single ή paired TMS σε ασθενείς με ποικίλες νευρολογικές παθήσεις (ΑΕΕ, ΚΕΚ, Alzheimer's, ήπια νευρογνωστική διαταραχή) δεν οδήγησαν σε υποκλινικές ΗΕΓραφικές ανωμαλίες. Σε ασθενείς με επιληψία ορισμένες μελέτες ανέφεραν την πρόκληση επιληπτόμορφων ανωμαλιών σε εφαρμογή single ή paired TMS [86,87]. Συστήνεται η προσεκτική επιλογή των παραμέτρων ερεθισμού και η συνεχής ΗΕΓραφική καταγραφή κατά την εφαρμογή του TMS σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο κρίσεων όπως επιληπτικούς ασθενείς με μη ελεγχόμενες κρίσεις [83]. Συμπερασματικά η πρόσφατη αναθεώρηση των οδηγιών ασφαλείας στην εφαρμογή του TMS από τους Rossi et al.(2021) χαρακτηρίζει τον κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων χαμηλό ακόμη και σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσον αφορά τις συνήθεις εφαρμοζόμενες παραμέτρους ερεθισμού και τα πηνία για τα οποία υπάρχει μεγάλος αριθμός δεδομένων. Ταυτόχρονα επισημαίνει την ανάγκη σωστής προετοιμασίας για την αντιμετώπιση της επιληπτικής κρίσης σε κάθε πειραματικό πρωτόκολλο.

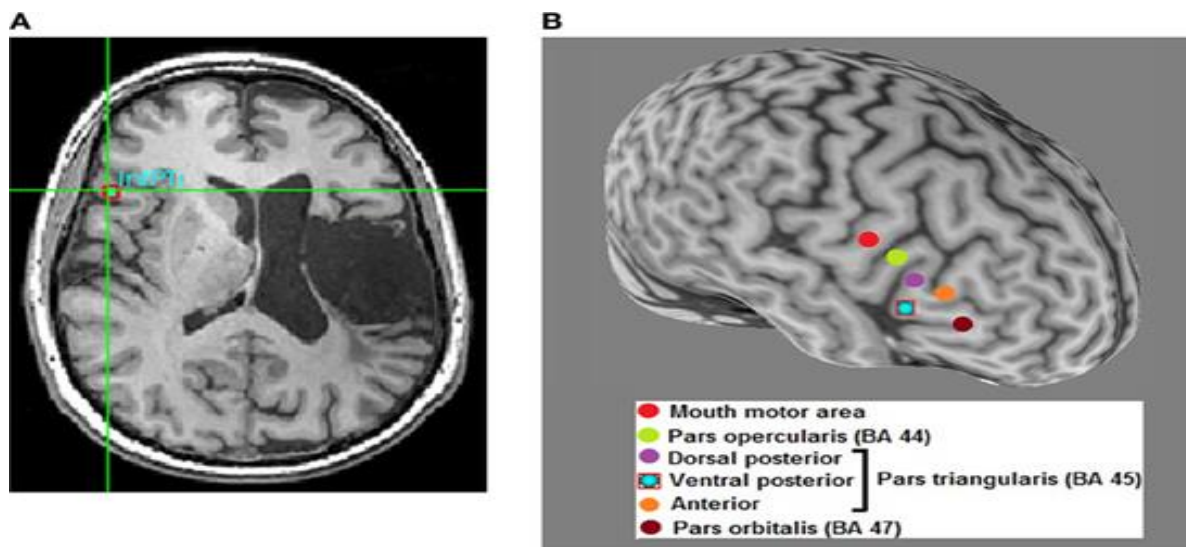
Δεδομένου του κινδύνου των ανωτέρω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι απαραίτητη η λεπτομερής ενημέρωση και η συγκατάθεση των ασθενών. Η εφαρμογή του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού συνεχώς επεκτείνεται σε νέες θεραπευτικές ενδείξεις και πιο ευαίσθητους πληθυσμούς όπως οι έγκυες γυναίκες και τα παιδιά. Η ταυτόχρονη εφαρμογή TMS-EEG προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια της εφαρμογής με την δυνατότητα εντόπισης των επιληπτόμορφων εκφορτίσεων και πιθανόν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα με τον συγχρονισμό των ερεθισμών με την εγκεφαλική δραστηριότητα. Επίσης η νευροπλοήγηση επιτρέπει πιο ακριβή εντόπιση των θεραπευτικών σημείων ερεθισμού και η ανάπτυξη των H coils την στόχευση, ερευνητικά ή θεραπευτικά, πιο εν τω βάθει δομών του εγκεφάλου.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3- ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **3.1 Σκοπός**

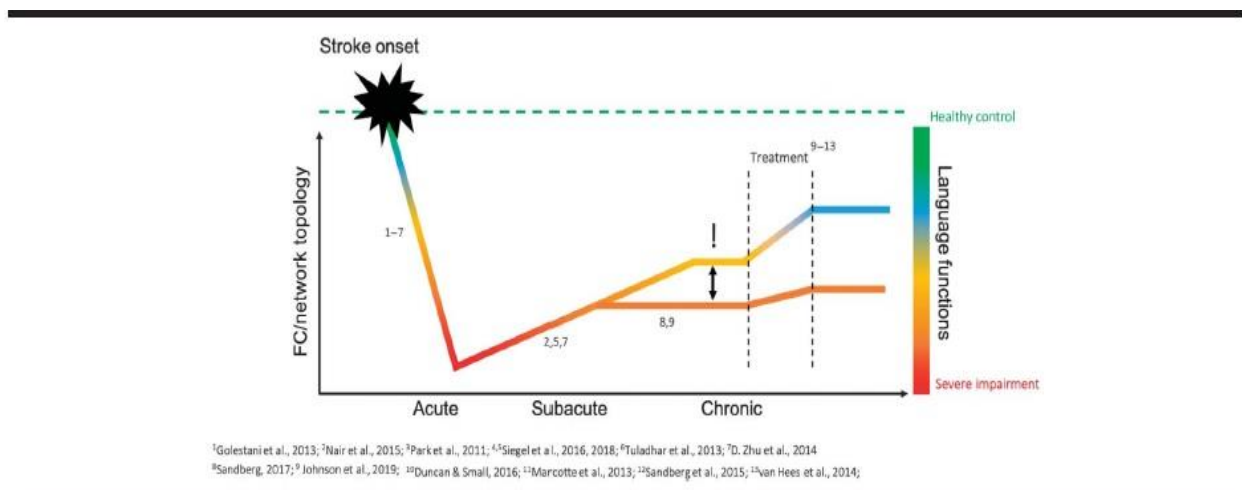
Η μέθοδος του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού αποτελεί μία μέθοδο που διερευνάται για να εφαρμοστεί ευρέως και να προστεθεί στην θεραπευτική φαρέτρα της αφασίας που εμφανίζει το 30% των ασθενών με ΑΕΕ. Η προοδευτική γήρανση του πληθυσμού σε συνδυασμό με την αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, την βελτίωση στην αντιμετώπιση των ασθενειών και την αύξηση στην επιβίωση οδηγεί σε μεγάλο αριθμό ασθενών και ανθρώπων του περιβάλλοντος τους που πρέπει να προσαρμοστούν και να λειτουργήσουν με τις δυσκολίες επικοινωνίας, συμπεριφοράς και συναισθήματος που προκύπτουν από τα ΑΕΕ. Μια μέθοδος που μπορεί να συμβάλλει επιτυχώς στον περιορισμό της βαρύτητας της αφασίας και στην βελτίωση της επικοινωνίας των ασθενών επηρεάζει θετικά μεγάλο αριθμό ανθρώπων βελτιώνοντας σημαντικά την ποιότητα της ζωής τους. Η πρωτοποριακή μέθοδος του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού επιτρέπει την άμεση επίδραση στην λειτουργία του φλοιού με την δυνατότητα επηρεασμού της διαδικασίας της νευροπλαστικότητας που συμβάλλει στην αναδιαμόρφωση των φλοιϊκών δικτύων, της διεγερσιμότητας και της συνδεσιμότητας του φλοιού μετά την βλάβη. Πολλοί ερευνητές επιχείρησαν να διερευνήσουν την επίδραση του rTMS και να προσδιορίσουν τις λεπτομέρειες της ασφαλούς και επιτυχούς εφαρμογής του σε ασθενείς με αφασία. Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής μελέτης είναι να αναλυθούν οι υπάρχουσες μελέτες, να σχολιαστούν τα συμπεράσματά τους, να προσδιοριστούν οι λεπτομέρειες ενός επιτυχούς πρωτοκόλλου ερεθισμού, να εντοπιστούν τα σημεία επιτυχούς στόχευσης, να επισημανθούν οι τομείς με ελλιπή διερεύνηση ή αμφιλεγόμενα συμπεράσματα και να εντοπιστούν τα χρήσιμα αντικείμενα των μελλοντικών μελετών.

**ΕΙΚΟΝΑ 3. Κύρια σημεία έρευνας της επίδρασης του rTMS σε ασθενείς με αφασία μετά από ΑΕΕ.**



Shah et al. Front. Hum. Neurosci., 24 December 2013

**ΕΙΚΟΝΑ 4. Αποτελεσματικότητα των θεραπειών ανάλογα με το βαθμό διατήρησης της συνδεσιμότητας μεταξύ των γλωσσικών δικτύων.**



Kiran et al.: *Neuroplasticity and Language Recovery* 3981

ΑΡΘΡΟ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ / ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΤΟ ΑΕΕ/ ΕΙΔΟΣ ΑΦΑΣΙΑΣ	ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΗΜΕΙΟΥ ΣΤΟΧΕΥΣΗΣ	ΧΡΗΣΗ SHAM	ΤΥΠΟΣ COIL	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ - ΕΝΤΑΣΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΝΑ ΕΒΔ /ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΘΕΣΗ ΕΡΕΘΙΣΜΟΥ	Λ/Θ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ	ΧΡΟΝΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ
<b>1. Ebtesam Mohamed Fahmy 2021</b>	20 chronic (>4m), non fluent aphasia	Gough et al. coordinates	NO SHAM	8 coil 9cm	10Hz, 80% RMT, 50 trains of 5 sec, intertime 15 sec, 25 triangularis, 25 opercularis	3/week, 10 total	LEFT BROCA'S left pars triangularis, pars opercularis	NO	KAAT: Kasr El-Eini Arabic Aphasia test; ASRS: Aphasia Severity Rating Scale;	before-after and 1 month later	Significant improvement in mean scores in KAAT scale, ASRS scale before, immediately after and 1 month follow up
<b>2. Caili Ren 2019</b>	54 subacute (4-12w), global aphasia	standard EEG-10/20 sites F4, CP6	SHAM-vertical placement of the coil	8 coil 7cm NO SHAM COIL	1Hz, 80% RMT 1200 pulsies 30min	15 days	RIGHT pars triangularis RIGHT pSTG	5 LT/ week, 3 weeks 30 min each	AQ aphasia quotient WAB western aphasia battery	baseline and 3 weeks later	Improvement in: spontaneous speech and repetition (pIFG) auditory comprehension and repetition (pSTG)
<b>3. Konrad Waldowski 2012</b>	26 acute 2-12w 1-4 ASRS score	Gough et al. coordinates	SHAM	8 coil 7 cm + SHAM COIL	1Hz, 90% RMT , 30min	5/week 3 weeks total 15	RIGHT pIFG pars triangularis, pars opercularis	5 LT/ week 3 weeks 45 min each	Computerized picture naming test CPNT accuracy of naming+ reaction time	before-after and 15 weeks later	Statistically significant aphasia severity decreased in rTMS group at the 15week follow up

<b>4. Margaret A. Naeser 2011</b>	8 chronic >1,5y non-fluent 8 healthy controls	MRI-guided frameless stereotaxy	NO SHAM	8 coil 7 cm	1Hz at 90% RMT, single train of 600 stimuli,10 min.	1 stimulation	RIGHT pars Triangularis, pars opercularis, motor cortex mouth area (M1), and posterior- superior temporal gyrus	NO	20-item Snodgrass & Vanderwart picture list response time	before, and 10 min after stimulation	Suppression of the right PTR was the only site that led to a significant increase in number of pictures named (p<.001), and a significant decrease in RT (p<.005). Suppression of right POp resulted in significantly longer RT
<b>5. Denise Y. Harvey 2017</b>	9 chronic aphasic patients	MRI-optimal point with the greatest increase in naming accuracy after stimulation	NO SHAM	8 coil 7 cm	1Hz ,at 90% RMT, 1200 pulses for 20 minutes for 10 days	5/week, 2 weeks, total 10 rTMS	RIGHT pars triangularis (anterior, ventral/dorsal posterior), pars opercularis, pars orbitalis and motor cortex mouth area (M1)	NO	40-item Snodgrass & Vanderwart Boston diagnostic aphasia examination fMRI	before- after and 2, 6 months later	Improvement in picture naming right after rTMS and in 6 months, fMRI: posterior shift in recruitment of right IFG and bilateral region recruitment in picture naming
<b>6. Alexander Thiel 2013</b>	24 subacute (>3w), all aphasia types <Vernicke	T1, FLAIR MRI surface distance measurements method	SHAM- stimulation over the vertex	8 coil 7 cm NO SHAM COIL	1Hz, at 90% RMT, 1200 pulses for 20 minutes for 10 days	10 days/2 weeks	right triangular part of the posterior inferior frontal gyrus	5 LT/week, 2 weeks, 45 min each	Aachen Aphasia Test PET CT	before- after stimulation	Global AAT score significantly higher in rTMS in total scores and all subscores (highest in naming),no differentials in different types of aphasia, PET: shift towards left hemisphere in rTMS group

<b>7. Anna Zumbansen 2020</b>	63 subacute (5-45 d after stroke)	MRI or CT neuro- navigation system	SHAM- stimulation over the vertex	8 coil NO SHAM COIL	1 Hz, at 90% RMT, 900 pulses for 15 min DCS (2mA through out speech therapy session-5cm <sup>2</sup> )	10 days/2 weeks	right pars triangularis	5 LT/wee k, 2 weeks 45 min each	Boston naming test, SF1min, 36- item token test, Aachen aphasia test(G), Western aphasia battery (E), Protocole Montreal- Toulouse(F), Unified aphasia score.	day 1 and 30 post treatment	Significantly greater change in BNT Z-scores for rTMS over sham and rDCS at day 30, significant and large effect in UnAS at day 30 in patients with spared Broca's complex and any real stimulation, significant and large effect of sham in patients where Broca's complex affected
<b>8. Jerzy P. Szaflarski 2021</b>	27 chronic aphasic patients >1y >= mild aphasia	fMRI - guided neuro- navigation	SHAM	8 coil + SHAM COIL	600 iTBS pulses, 3 pulses at 50 Hz every 200 ms in 2-sec trains at 10-sec intervals over a 200-second period, 80% AMT, 15min	15 days/3 weeks	left hemisphere- fMRI guided localization of residual language cortex, area of maximum fMRI activation	NO	Boston Naming Test, (BNT)Semantic Fluency Test (SFT), COWAT, WAB-R AQ	Aphasia testing and fMRI: pre, <1 week post treatment, 3 m follow up. Aphasia testing at the end of each treatment week	BNT: significantly improved between t1 and t4 or t5 in several groups G0, G1,2,3, SFT: scores improved between t1 and t4, WAB-R AQ significantly improved between t1 and t4 for the combined group, COWAT did not significantly change except at 1 point for the group G0
<b>9. Raffaella Chieffo 2014</b>	5 chronic >1,5y aphasic patients	Calculations using Brain Voyager software	SHAM	H coil + SHAM H COIL	1) 10Hz, 40 trains (20 stimulus each, total 800 pulses/15min), intervals 20 sec, 100% RMT 2) 1 Hz, 900 pulses, 100% RMT	1 inhibitory, 1 excitatory and a sham stimulation each patient	right IFG	NO	Snodgrass naming test	Aphasia testing twice at baseline and after stimulation	10Hz rTMS was associated with significant improvement of correct answers in comparison to baseline and in comparison, with performance after 1Hz stimulation

<b>10. Po-Yi Tsai 2014</b>	56 (>3m post stroke) non-fluent aphasic patients	MRI- real time frameless stereotaxic system	SHAM	8 coil 7cm + SHAM COIL	1 Hz, 600 pulses, 90% RMT for 10 min	10 consecutive days	right pars triangularis	1 hour SLT after rTMS	Picture naming test, Concise Chinese aphasia test (CCAT)	Aphasia testing at baseline, post rTMS, 3 months follow-up	rTMS group showed significant improvement in overall CCAT scoring and in CCAT subcategories (conversation, description, expression, repetition), rTMS group continued to show statistical differences in overall CCAT at 3 m follow-up
<b>11. Nora Weiduschat 2011</b>	10 subacute (<16w) aphasic patients	T1-MRI, surface distance measurement s method	SHAM-stimulation over the vertex	8 coil 7cm NO SHAM COIL	1 Hz, 90%RMT, 20 min	5/week, 2 weeks, total 10 rTMS	right pars triangularis	45 min SLT after rTMS	Aachen Aphasia Test (AAT), PET consisted of a silent verb-generation task	Aphasia testing at baseline and after rTMS	Significant group difference of the total AAT score and in subtest of naming only in rTMS group, no clear linear relationship between the extent of laterality shift and clinical improvement, sham group: significant lower LIs post treatment
<b>12. Joseph C. Griffis 2016</b>	8 chronic aphasic patients >1.5y	fMRI - guided neuro-navigation	NO SHAM	8 coil	iTBS : three pulses 50Hz every 200 ms at 80% AMT, 2 sec trains, 10-sec intervals, 200 sec period, 600 total pulses	10 days / 2 weeks total 10 rTMS	residual language-responsive left IFC using fMRI navigation	NO	Boston naming test, Semantic fluency test, PPVT, COWAT, BDAE, Communicative abilities log, fMRI	Aphasia testing and MRI 1 week before and 1 week after treatment	Statistically significant improvement in Semantic Fluency Test, iTBS was associated with increased left-lateralization of IFG activity during covert verb generation, reduced right to left IFG connectivity

<b>13. Eman M. Khedr 2014</b>	30 subacute (1-12w) non-fluent aphasic patients	Gough et al. coordinates	SHAM rotation of the coil 90° away from the scalp	8 coil 9cm NO SHAM COIL	1 Hz, 1000(500+ 500) pulses, 110%RMT, right Broca, 20 Hz, 10(5+5) trains (5sec/30sec interval) 80% RMT, left Broca	5/week, total 10 sessions	right pars triangularis, right pars opercularis, left pars triangularis, left pars opercularis	30 min SLT after rTMS	HSS-Hemispheric stroke scale/language section, SADQ-H, NIHSS	Aphasia testing at baseline, post rTMS, 1 and 2 months follow-up	Significant improvement in the HSS language score in the rTMS group at the end of treatment and 1,2 m follow up, significant improvement in the ASRS and NIHSS in the rTMS group
<b>14. C. H. S. Barwood 2011</b>	12 chronic (2-6y) aphasic patients	MRI frameless stereotactic guidance	SHAM	8 coil 7 cm + SHAM COIL	1 Hz, 1200 pulses, 20 min	5/week, total 10 sessions	right pars triangularis	45m SLT after rTMS	Boston naming test, Boston diagnostic aphasia examination, subtests (Naeser)	1 week prior to stimulation and 2 months follow up	Real stimulation group scored significantly higher on BDAE naming, Cookie Theft picture, BDAE overall score, picture- naming accuracy at 2 months post treatment
<b>15. Paula H. Heikkinen 2019</b>	17 chronic (>1y) aphasic patients	MRI navigated brain stimulation	SHAM- plastic block to increase coil to scalp distance	8 coil 7 cm NO SHAM COIL	1 Hz for 20 min, 1200 pulses, 90% (MT)	5 sessions/week 4 weeks, 20 sessions total	right pars triangularis	3 hours ILAT Inten/ve lang/age -action therapy	Western Aphasia Battery's aphasia quotient AQ, Boston naming test, Action naming test	Aphasia testing at baseline, weeks 4 and 7 and 3 months post- therapy	There was no significant difference between the sham and TMS groups, participation in the ILAT treatment increased the level of linguistic performance



<b>16. Jane B. Allendorfer 2021</b>	13 chronic (>1y) aphasic patients	fMRI - guided neuro-navigation	NO SHAM	8 coil	600 iTBS pulses, 200 sec, (2sec train every 10 sec), 80% AMT, followed by immediate CIAT	5/week, total 10 sessions	residual left hemisphere cortex most responsive to a semantic decision/tone decision fMRI task	45-60 min group CIAT within an hour after the iTBS	Western Aphasia Battery-Revised, Apraxia Total scores, Boston Naming Test, PPVT, COWAT, SFT	Aphasia testing and MRI at baseline, 1 week and 12 weeks post-treatment	Significant treatment-related gains in BNT and in WAB-R Apraxia Total score from baseline to immediately post-treatment, delayed gains in the WAB-R AQ and mini-CAL
<b>17. Jerzy P. Szaflarski 2011</b>	8 chronic (>1 y) moderate or severe aphasia	fMRI-guided neuro navigation	NO SHAM	8 coil 7 cm	600 iTBS pulses (200msec in two second trains every 10 sec), 50 Hz, 200 sec, 80% of AMT	10 sessions	left Broca area	NO	Boston Naming Test (BNT), COWAT, Semantic Fluency Test (SFT), BDAE, Peabody Picture Vocabulary Test IV	Aphasia testing and fMRI at baseline (1 week before) and 1 week post therapy	Improvements in SFT were significant (p=0.028) shifts to the left hemisphere (p=0.025 for Broca's; p=0.036 for Wernicke's; p=0.018 for the global ROI)
<b>18. Jochen Kindler 2012</b>	18 aphasic patients (0,5-57,2 m)	10-20 EEG system	SHAM	8 coil + SHAM COIL	cTBS: 801 pulses delivered in 267 bursts (3 pulses at 30Hz interburst interval of 100 ms), train 44 seconds, 90% RMT	2 sessions separated by 1 week rTMS or sham	right Broca's homologue (Brodmann area BA45)	NO	Snodgrass and Vanderwart line drawings, Test of Attentional Performance	Aphasia testing before and after rTMS or sham	Significant effect of the factor Intervention on the naming score and on the naming latency, no differences between reaction times in alertness test, significant difference in the time poststroke

<b>19. Chih-Pin Wang 2014</b>	45 chronic (>6m)- non fluent aphasic patients	MRI frameless stereotactic system	SHAM	8 coil 7 cm + SHAM COIL	1200 pulses 1Hz, 90% RMT, 20 min, coupled with a synchronous picture naming task	10 sessions	right pars triangularis	60 min SLT twice a week	International Picture Naming Database, Concise Chinese Aphasia test	Aphasia testing before, after rTMS or sham and 3 months later	TMS syn exhibited significant improvement on all language test, Post hoc analysis 1,2: TMS syn group superior action and object naming compared with the TMS sub group and the TMS sham
<b>20. Ilona Rubi- Fessen 2015</b>	30 subacute (<16w) aphasic patients	T1, T2 MRI surface distance measurement s method	SHAM- stimulation over the vertex	8 coil 7 cm NO SHAM COIL	20-min 1-Hz rTMS, 90% RMT	5/week, a total of 10 sessions	right inferior frontal gyrus (Brodmann area 45)	45min SLT after rTMS	Aachen Aphasia Test, Amsterdam- Nijmegen Everyday Language Test (ANELT), a naming screening	Aphasia testing before and after rTMS or sham	rTMS group significantly improved to all 10 measures of basic linguistic skills, sham group significantly improved in only 6 of 10 measures.
<b>21. Jared Medina 2012</b>	10 chronic (>6m) non-fluent aphasic patients	MRI-optimal point with the greatest increase in naming accuracy after stimulation	SHAM- only the rim of the coil contacted the head	8 coil 7 cm NO SHAM COIL	1 Hz 90% RMT 1200 pulses	5/week, a total of 10 sessions	right inferior frontal gyrus	No	Cookie Theft Picture Description of the BDAE and naming tasks.	Aphasia testing at baseline and 2 months after stimulation	Significant increase in multiple measures of discourse productivity compared to baseline. No significant increase in sentence productivity or grammatical accuracy.

<b>22. Wolf-Dieter Heiss 2013</b>	29 subacute right-handed(+2 left-handed) aphasic patients	MRI-determine the coil position over the target areas	SHAM-stimulation over the vertex	8 coil 7 cm NO SHAM COIL	1 Hz 90% RMT 1200 pulses, 20 min	5/week, a total of 10 sessions	Right-handed: Right IFG-pars triangularis Left-handed: Left IFG	45 min SLT after rTMS	Aachen aphasia test (AAT)	Aphasia testing before and after rTMS ,MRI PET	Right-handed patients treated with rTMS showed better recovery of language function in AAT as well as in picture-naming than sham group. Both left handed patients also improved in AAT.
<b>23. Mohammad Haghini 2017</b>	12 subacute (4-8w) aphasic patients	No record	SHAM-stimulation over the vertex	8 coil 7 cm NO SHAM COIL	1 Hz 100% RMT 1200 pulses, 20 min	5/week, a total of 10 sessions	Right IFG	45 min SLT after rTMS	WAB with Aphasia Quotient, Farsi version	Aphasia testing before and after rTMS	Speech and language improved over time, but more so in the rTMS group than in the sham condition. Large effect sizes were observed for content, medium effect sizes for repetition and command comprehension, while in auditory comprehension, aphasia quotient and naming, effect sizes were small.
<b>24. Xue-yan Hu 2018</b>	40 (>1 month) non-fluent aphasic patients	F4 site on a standard EEG-10-20	SHAM-vertical orientation of the coil	8 coil 7 cm NO SHAM COIL	1 or 10 Hz, 80% MT,20 pulses, 30 times/ day, total duration 10 min / day	5/week, a total of 10 sessions	Right mirror area within Broca's area	SLT after rTMS	Chinese version of the Western Aphasia Battery (WAB).	Aphasia testing before, after rTMS and 2 months later	WAB scores differed significantly between the LF-rTMS group vs. other three groups. At two months post-treatment, WAB scores for spontaneous speech differed significantly between the LF-rTMS and HF-rTMS groups.

<b>25. Joanna Seniów 2013</b>	40 subacute (2-12 w) aphasic patients	Gough et al. coordinates	SHAM	8 coil 7 cm + SHAM COIL	90% (RMT) at 1 Hz 30-minute session, 1.800 pulses (interstimulus interval = 1 second) were delivered in a single train	5/week, total 15 sessions	Right IFG, pars triangularis	45 min SLT after rTMS	Boston Diagnostic Aphasia Examination	Aphasia testing at baseline, after completing therapy, and 15 weeks after rTMS	There was no significant difference between the experimental and control groups in BDAE-, slight intergroup differences in favor of the experimental group were observed only at the follow-up examination
<b>26. Tae Hee Yoon 2015</b>	20 (>3m), non-fluent aphasic patients	F8 site of the International 10-20 System.	NO SHAM	8 coil	90% MEP, 1 Hz, for 20 minutes, 1200 pulses for each session	5/week, total 20 sessions	Right IFG	60 min SLT /day, twice a week, 4 weeks	Korean-version of the Western Aphasia Battery (K-WAB)	Aphasia testing at baseline and after completing the rTMS at 4 weeks	At 4 weeks: the comprehension scores of the case and control groups were significantly different, the case group showed a statistically significant improvement in repetition and naming
<b>27. Guangtao Bai 2021</b>	30 (>1,5 m), non-fluent aphasic patients	International Electroencephalogram Society calibration	SHAM perpendicular or orientation of the coil	No report NO SHAM COIL	once or twice a day, 80%, 1 Hz, sequence interval time 2S, and 100 sequences, 1000 pulses, 20 minutes	5/week, total 20 sessions	Right mirror area within Broca's area	20 min SLT /day 5 SLT/week 4 weeks	Western aphasia battery (WAB) scale	Aphasia testing at baseline and after rTMS at 4 weeks, serum BDNF	WAB scores and BDNF were significantly higher after treatment in the 1rTMS or 2rTMS group WAB scores of the 2rTMS group were significantly higher than those of the rTMS

**HF:** high frequency, **LF:** low frequency.

**LH:** left hemisphere, **RH:** right hemisphere, **BA:** Brodmann area.

**BDNF:** brain-derived neurotrophic factor.

**ASRS:** Aphasia Severity Rating Scale, **ANT:** action naming test, **AAT:** Aachen aphasia test, **ANELT:** Amsterdam-Nijmegen everyday language test

**ROI:** region of interest, **Ptr:** pars triangularis, **POp:** pars opercularis, **pSTG:** posterior superior temporal gyrus, **rIFG:** right inferior frontal gyrus.

**CPNT:** computerized picture naming test, **PNT:** picture naming test

**HSS:** hemispheric stroke scale, **NIHSS:** national institutes of health stroke scale, **SADQ-H:** stroke depression questionnaire- hospital

**TT:** Token Test, **COWAT:** controlled oral word association test, **PPVT:** Peabody picture vocabulary test

**SLT:** speech language therapy, **ILAT:** intensive language-action therapy, **CIAT:** constraint-induced aphasia therapy

**BNT:** Boston naming test, **BDAE:** Boston diagnostic aphasia examination, **UnAS:** unified aphasia score

**CCAT:** concise China aphasia test, **SFT:** semantic fluency test, **WAB:** Western aphasia battery, **KAAT:** Kars El-Eiri Arabic aphasia test

**rTMS:** repetitive transcranial magnetic stimulation, **tDCS:** transcranial direct current stimulation

**TBS:** theta burst stimulation, **cTBS:** continuous theta burst stimulation, **iTBS:** intermittent theta burst stimulation.

**ERP:** event-related potential, **RMT:** resting motor threshold, **MER:** motor evoked potential

**MRI:** magnetic resonance imaging, **fMRI:** functional magnetic resonance imaging, **PET:** positron emission tomography

### 3.2 Δεδομένα της χρήσης του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στην αφασία μετά από ΑΕΕ

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός έχει ευρεία εφαρμογή σε νευρολογικές και ψυχιατρικές νόσους έχοντας κατακτήσει το επίπεδο απόδειξης A (σίγουρα αποτελεσματικός) στον νευροπαθητικό πόνο (HF-rTMS στην αντίθετη M1 φλοιϊκή περιοχή σε σχέση με την επώδυνη πλευρά), την κατάθλιψη (HF-rTMS στον αριστερό ραχιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό) και στην κινητικότητα της άκρας χείρας μετά από ΑΕΕ (LF-rTMS στην αντίθετη M1 φλοιϊκή περιοχή). Επίπεδο απόδειξης B έχει επιτευχθεί σε πολλές άλλες περιπτώσεις όπως και στην περίπτωση μη ρέουσας αφασίας (non-fluent aphasia) μετά από ΑΕΕ όπου η χρήση LF-rTMS στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Η έρευνα που αφορά τη χρήση του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού συνεχώς διευρύνεται και εμπλουτίζεται με νέα αντικείμενα, ενώ οι ήδη γνωστές εφαρμογές του μελετώνται σε βάθος και ελέγχονται παράμετροι που τις επηρεάζουν. Στα πλαίσια της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας έγινε έρευνα σε μεγάλες βάσεις δεδομένων ελέγχοντας τις μελέτες που ανταποκρίνονταν στις αναζητήσεις αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε συνδυασμό με αφασία και διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό ( PubMed/Medline - 46 άρθρα, Scopus-125 άρθρα και Web of science-147 άρθρα). Στην PubMed παρουσιάζεται ένας σταθερός και αυξανόμενος όγκος μελετών από το 2011 και μετά ενώ το πρώτο άρθρο που δημοσιεύτηκε εκεί ήταν των Martin P. et al το 2009 [88] μια πιλοτική μελέτη της εφαρμογής κατασταλτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στην δεξιά περιοχή Broca σε ασθενείς με χρόνια μη ρέουσα αφασία μετά από ΑΕΕ που ακολουθείται, αμέσως μετά τον ερεθισμό, από λογοθεραπεία με τη μέθοδο της εξαναγκαστικής προκαλούμενης θεραπείας (constraint induced language therapy - CILT). Η μελέτη προσπάθησε να ερμηνεύσει τα αποτελέσματα σε συνδυασμό με ανασκόπηση λειτουργικών απεικονιστικών μεθόδων (fMRI και DTI) και των ευρημάτων τους κατά την ανάρρωση από το ΑΕΕ. Η μελέτη αυτή περιελάμβανε στη φάση ένα 6 ασθενείς και στη φάση δύο 4 ασθενείς. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν, στη φάση ένα, σε κατασταλτικό ερεθισμό 1Hz συνολικά 10 συνεδριών (ακολουθούμενων από CILT) και διαπιστώθηκαν διαφορές στην επίδραση του rTMS ανάλογα με το τμήμα της περιοχής Broca ερεθιζόνταν (pars Triangularis ή pars Opercularis). Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μετά τον κατασταλτικό ερεθισμό στην δεξιά περιοχή pars Triangularis βελτίωση στην κατονομασία εικόνων, στην ακρίβεια και στον χρόνο απάντησης σε σχέση με τις επιδόσεις πριν τον ερεθισμό. Ενώ η καταστολή της περιοχής pars Opercularis προκάλεσε επιδείνωση στην κατονομασία εικόνων, στην ακρίβεια και αύξηση του χρόνου απάντησης. Στην δεύτερη φάση που αφορούσε την εκτίμηση 4 ασθενών στους 2 μήνες μετά την ολοκλήρωση των συνεδριών του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού ( καταστολή στην δεξιά pars Triangularis ) διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στο Boston Naming Test, στο BDAE

subtest-Animals και στο BDAE subtest-Tools/Implements. Η στατιστικώς σημαντική βελτίωση διατηρήθηκε και στους 8 μήνες μετά την ολοκλήρωση του rTMS στο BDAE subtest, Tools/Implements. Η παρούσα μελέτη προσπάθησε να εμβαθύνει στους μηχανισμούς νευροπλαστικότητας και να συσχετίσει την αρνητική επίδραση του κατασταλατικού rTMS στην δεξιά pars Opercularis με την συμμετοχή της περιοχής στο δίκτυο των κατοπτρικών νευρώνων ενώ απέδωσε την βελτίωση που παρουσιάστηκε μετά την εφαρμογή του κατασταλατικού rTMS στην δεξιά pars Triangularis σε ανάρρωση τμημάτων του αριστερού ημισφαιρικού γλωσσικού δικτύου. Έθεσε ερωτήματα για την αποτελεσματικότητα του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού σε ασθενείς με χρόνια αφασία μετά από ΑΕΕ, τη διάρκεια αυτών των αποτελεσμάτων και την αξιολόγηση των σημείων ερεθισμού. Ο αριθμός των ασθενών υπήρξε πολύ μικρός για ασφαλή συμπεράσματα αλλά τέθηκαν τα πρώτα ερωτήματα και έγιναν οι πρώτες εκτιμήσεις και διαπιστώσεις. Οι μελέτες που ακολούθησαν προσπάθησαν να συμβάλουν περαιτέρω στην ανάλυση τους. Από το σύνολο των άρθρων που ανευρέθηκαν από την διαδικτυακή έρευνα συμπεριλήφθηκαν στην μεταπτυχιακή εργασία όσα αφορούσαν ενήλικες ασθενείς με αφασία μετά από ΑΕΕ στους οποίους εφαρμόστηκε θεραπευτικός rTMS και δημοσιεύθηκαν στην αγγλική γλώσσα. Δεν εφαρμόστηκαν περιορισμοί σχετικοί με τον τύπο του ΑΕΕ και της αφασίας, την φάση της διαδικασίας ανάρρωσης (οξεία, υποξεία ή χρόνια) ή την εντόπιση του ΑΕΕ. Επίσης δεν εφαρμόστηκαν περιορισμοί που αφορούσαν το σημείο ερεθισμού, τον τύπο του ερεθισμού (διεγερτικός ή κατασταλατικός) και τον συνδυασμό ή όχι του rTMS με λογοθεραπεία. Θεωρήθηκε απαραίτητο για την ένταξη της μελέτης στην εργασία η εκτίμηση της αφασίας με σταθμισμένα εργαλεία όπως Boston Naming Test, Aachen Aphasia Test, Snodgrass Naming Test κ.α. Απαραίτητη επίσης κρίθηκε η αναλυτική παρουσίαση των στατιστικών στοιχείων στα οποία στηρίχθηκαν τα συμπεράσματα των μελετών. Δεν συμπεριλήφθηκαν αναφορές περιστατικών, μετα-αναλύσεις ή συστηματικές ανασκοπήσεις. Οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια και συμπεριλήφθηκαν στην εργασία δημοσιεύθηκαν από το 2011 και μέχρι το τέλος του 2021 και είναι συνολικά 27. Πρόκειται για 20 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με χρήση sham διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού και 7 μελέτες χωρίς την χρήση sham ερεθισμού που διερευνούν την επίδραση του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού εκτιμώντας τις μεταβολές στην επίδοση των ασθενών στις κλίμακες αξιολόγησης της αφασίας. Στις μελέτες που εφαρμόζουν εικονικό ερεθισμό 8 χρησιμοποιούν εικονικό πηνίο ενώ 12 αλλάζουν τη θέση και τον προσανατολισμό του πηνίου στοχεύοντας στον άνω οβελιαίο κόλπο κοντά στον σωματοαισθητικό φλοιό σε σημείο που όπως υποστηρίζεται δεν επιδρά στην λειτουργία του λόγου αλλά προκαλεί παρόμοιο αισθητικό και ακουστικό αποτέλεσμα.

Πίνακας 1.

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με τη χρήση sham ερεθισμού		Χωρίς χρήση sham ερεθισμού
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Caili Ren 2019 (2)</li> <li>● Konrad Waldowski 2012 (3)</li> <li>● Alexander Thiel 2013 (6)</li> <li>● Anna Zumbansen 2020 (7)</li> <li>● Jerzy P. Szaflarski 2021 (8)</li> <li>● Raffaella Chieffo 2014 (9)</li> <li>● Po-Yi Tsai 2014 (10)</li> <li>● Nora Weiduschat 2011 (11)</li> <li>● Eman M. Khedr 2014 (13)</li> <li>● C.H.S.Barwood 2011 (14)</li> <li>● Paula H.Heikkinen 2019 (15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Jochen Kindler 2012 (18)</li> <li>● Chin-Pin Wang 2014 (19)</li> <li>● Ilona Rubi-Fessen 2015 (20)</li> <li>● Jared Medina 2012 (21)</li> <li>● Wolf-Dieter Heiss 2013 (22)</li> <li>● Mohammad Haghini 2017 (23)</li> <li>● Xue-yan Hu 2018 (24)</li> <li>● Joanna Seniów 2013 (25)</li> <li>● Guangtao Bai 2021 (27)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ebtesam M. Fahmy 2021 (1)</li> <li>● Margaret A. Naeser 2011 (4)</li> <li>● Denise Y. Harvey 2017 (5)</li> <li>● Joseph C. Griffis 2016 (12)</li> <li>● Jane B. Allendorfer 2021 (16)</li> <li>● Jerzy P. Szaflarski 2011 (17)</li> <li>● Tae Hee Yoon 2015 (26)</li> </ul>

\* Η αρίθμηση στις παρενθέσεις παραπέμπει στον αριθμό της εργασίας στον πίνακα excel της συνολικής παρουσίασης των εργασιών.

Από το σύνολο των μελετών, 18 συνδυάζουν τον rTMS με λογοθεραπεία αμέσως μετά την ολοκλήρωση του ερεθισμού και για όσες συνεδρίες διαρκεί ο ερεθισμός, μία μελέτη εφαρμόζει ταυτόχρονα με την λογοθεραπεία και tDCS και οι υπόλοιπες 9 μελετούν την εφαρμογή του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού ως μοναδική παρέμβαση. Σχετικά με το είδος του ερεθισμού 19 μελέτες εφαρμόζουν κατασταλτικό διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό στο δεξιό ημισφαίριο, κατά κανόνα στην περιοχή Broca και πιο συγκεκριμένα στην περιοχή pars Triangularis, ενώ οι 5 εφαρμόζουν διεγερτικό ερεθισμό σε διασωσμένες περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου και 3 μελέτες εφαρμόζουν ταυτόχρονα διεγερτικό ερεθισμό και κατασταλτικό ερεθισμό στην δεξιά περιοχή Broca. Στις 14 μελέτες η εφαρμογή του rTMS έγινε σε ασθενείς με αφασία σε χρόνια φάση μετά το AEE, 9 μελέτες σε ασθενείς σε υποξεία φάση, 3 μελέτες συμπεριλάμβαναν ασθενείς υποξείας και χρόνιας φάσης ενώ η μελέτη του Waldowski et al. 2012(3) μελετά ασθενείς από την 2<sup>η</sup> ως την 12<sup>η</sup> εβδομάδα μετά το AEE (οξεία και υποξεία φάση). Το πηνίο που χρησιμοποιείται είναι το πηνίο σχήματος 8 διαμέτρου 7 εκατοστών ή 9 εκατοστών, εκτός από την μελέτη Chieffo et al. 2014(9) που χρησιμοποιήθηκε πηνίο H. Οι μελέτες δεν ανέφεραν προβλήματα ασφάλειας της εφαρμογής του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού δεδομένης της εφαρμογής κριτηρίων αποκλεισμού που αφορούσαν την ασφάλεια κατά την επιλογή των ασθενών όπως ο αποκλεισμός ασθενών με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων. Απώλειες συμμετεχόντων αναφέρθηκαν λόγω μειωμένης ανεκτικότητας των ασθενών στην διαδικασία της MRI και /ή της PET(Heiss et al., Thiel et al.) καθώς και επιπλοκών σχετικών με το AEE.



### 3.3 Επιλογή σημείων στόχευσης rTMS

Η επιλογή του κατάλληλου σημείου στόχευσης είναι καθοριστική για την επιτυχία της εφαρμογής του rTMS δεδομένης της εξειδίκευσης που παρουσιάζει ο εγκεφαλικός φλοιός και της γειτνίασης σημαντικών νευρικών κέντρων (hubs). Η επιλογή αυτή στηρίζεται είτε σε ανατομικά οδηγία σημεία, είτε σε ευρήματα που προκύπτουν από συνδυασμό λειτουργικών απεικονιστικών μεθόδων με έργα εξάσκησης του λόγου όπως η ταυτόχρονη κατονομασία εικόνων και η απεικόνιση των δομών του εγκεφάλου με fMRI είτε στην εκτίμηση της μεταβολής των επιδόσεων των ασθενών με αφασία πριν και μετά τον ερεθισμό συγκεκριμένων σημείων με rTMS με σταθμισμένα διαγνωστικά εργαλεία. Η επιλογή με βάση τα ανατομικά οδηγία σημεία γίνεται στηριζόμενη στο διεθνές σύστημα 10-20 (περιοχή F4 ή F8) που χρησιμοποιείται στο ΗΕΓ ή στις συντεταγμένες κατά Gough et al (2,5 εκατοστά πίσω από τον έξω κανθό κατά μήκος της γραμμής έξω κανθός-τράγος και 3 εκατοστά πάνω από τη γραμμή για στόχευση της pars Triangularis). Η μελέτη της Margaret A. Naeser et al. το 2011(4) [89] διερεύνησε την επίδραση του κατασταλτικού rTMS σε ιδιαίτερα στοχευμένες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού επιφανείας 1 cm<sup>2</sup> τόσο σε 8 ασθενείς με αφασία στην χρόνια φάση μετά από ΑΕΕ όσο και σε 8 υγιείς εθελοντές. Οι περιοχές που ελέγχθηκαν ήταν τμήματα της περιοχής Broca (pars Triangularis-PTri- Brodmann area 45 και pars Opercularis-POp-Brodmann area 44), η περιοχή του κινητικού φλοιού που κωδικοποιεί τις κινήσεις του στόματος στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό (περιοχή M1) και η οπίσθια άνω κροταφική έλικα (περιοχή Wernicke's). Η αποτελεσματικότητα της στόχευσης του αντίστοιχου σημείου ερεθισμού εκτιμήθηκε με την χρήση της λίστας 20-αντικειμένων των Snodgrass& Vanderwart και αφορούσε τόσο τον αριθμό των εικόνων με σωστή κατονομασία όσο και τον χρόνο αντίδρασης. Η εκτίμηση εφαρμόστηκε πριν και μετά την εφαρμογή του κατασταλτικού rTMS. Ο ερεθισμός είχε διάρκεια 10 λεπτών και συχνότητα 1Hz. Στους ασθενείς με αφασία ο ερεθισμός αφορούσε τις περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου ενώ στους υγιείς τόσο του δεξιού όσο και του αριστερού ημισφαιρίου. Η καταστολή της δεξιάς pars Triangularis σε ασθενείς με αφασία ήταν η μόνη περιοχή με στατιστικώς σημαντική αύξηση τόσο στον αριθμό των εικόνων που κατονομάστηκαν όσο και στην μείωση του χρόνου αντίδρασης. Η καταστολή της δεξιάς pars Opercularis ήταν η μόνη περιοχή που προκάλεσε αύξηση του χρόνου αντίδρασης. Η καταστολή της δεξιάς περιοχής M1 προκάλεσε μείωση του χρόνου αντίδρασης χωρίς αύξηση του αριθμού των κατονομαζόμενων εικόνων. Στους υγιείς ελέγχθηκε μόνο ο χρόνος αντίδρασης δεδομένου ότι η κατονομασία ήταν σωστή και διαπιστώθηκε ότι ο χρόνος αντίδρασης μειώθηκε με καταστολή της δεξιάς pars Triangularis και αυξήθηκε με καταστολή της αριστερής pars Triangularis. Ο χρόνος αντίδρασης επίσης αυξήθηκε περισσότερο με καταστολή της αριστερής pars Opercularis συγκριτικά με καταστολή της δεξιάς pars Opercularis. Η μεγαλύτερη αύξηση του χρόνου

αντίδρασης παρατηρήθηκε με καταστολή της αριστερής pars Opercularis. Η διαφορετική επίπτωση του κατασταλτικού rTMS στις περιοχές pars Triangularis και pars Opercularis παρατηρήθηκε τόσο σε υγιείς όσο και στους ασθενείς με αφασία. Οι περιοχές αυτές είναι σημαντικές για την ευφράδεια, με την περιοχή pars Triangularis-Brodmann area 45 να σχετίζεται περισσότερο με σημασιολογική επεξεργασία και η περιοχή pars Opercularis-Brodmann area 44 με τη φωνολογική επεξεργασία ενώ συνδέονται με διαφορετικές περιοχές του γλωσσικού δικτύου. Η παρούσα μελέτη διαχώρισε τα σημεία στόχευσης και τις διαφορές που παρουσιάζονται μετά τον ερεθισμό τους εντοπίζοντας την δεξιά pars Triangularis ως το κύριο και αποτελεσματικό σημείο στόχευσης. Ο αριθμός των ασθενών είναι ιδιαίτερα μικρός και οι συγγραφείς παρατήρησαν φτωχή επίδραση στους 2 ασθενείς με βαριά αφασία με πιθανή την ύπαρξη μιας πιο επιτυχημένης προσέγγισης με rTMS σε άλλη περιοχή του υγιούς ή πάσχοντος ημισφαιρίου.

Πίνακας 2.

Ανασταλτικός rTMS στη δεξιά περιοχή Broca	Διεγερτικός rTMS στις αριστερές διασωθείσες περιοχές
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caili Ren 2019 (2)</li> <li>• Konrad Waldowski 2012 (3)</li> <li>• Margaret A. Naeser 2011 (4)</li> <li>• Denise Y. Harvey 2017 (5)</li> <li>• Alexander Thiel 2013 (6)</li> <li>• Anna Zumbansen 2020 (7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ebtesam Mohamed Fahmy 2021 (1)</li> <li>• Jerzy P. Szaflarski 2021 (8)</li> <li>• Joseph C. Griffis 2016 (12)</li> <li>• Jane B. Allendorfer 2021 (16)</li> <li>• Jerzy P. Szaflarski 2011 (17)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Po-Yi Tsai 2014 (10)</li> <li>• Nora Weiduschat 2011 (11)</li> <li>• C. H. S. Barwood 2011 (14)</li> <li>• Paula H.Heikkinen 2019 (15)</li> <li>• Jochen Kindler 2012 (18)</li> <li>• Chih-Pin Wang 2014 (19)</li> <li>• Ilona Rubi-Fessen 2015 (20)</li> <li>• Jared Medina 2012 (21)</li> <li>• Wolf-Dieter Heiss 2013 (22)</li> <li>• Mohammad Haghini 2017 (23)</li> <li>• Joanna Seniów (25)</li> <li>• Tae Hee Yoon 2015 (26)</li> <li>• Guangtao Bai 2021(27)</li> </ul>	<p data-bbox="823 1328 1473 1429" style="text-align: center;">Ανασταλτικός + Διεγερτικός διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raffaella Chieffo 2014 (9)</li> <li>• Eman M. Khedr 2014 (13)</li> <li>• Xue-yan Hu 2018 (24)</li> </ul>

Η μελέτη της Raffaella Chieffo et al. 2014 (9) [90] θέλοντας να εμβαθύνει στον ρόλο του δεξιού ημισφαιρίου στην ανάρρωση από την αφασία μετά από ΑΕΕ συνέκρινε την επίδοση 5 χρονίως αφασικών ασθενών σε δοκιμασίες κατονομασίας πριν και μετά την εφαρμογή διεγερτικού rTMS 10 Hz, κατασταλτικού rTMS 1 Hz και sham ερεθισμού στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα με τη χρήση πηνίου H. Η post hoc ανάλυση έδειξε ότι μόνο ο διεγερτικός rTMS 10 Hz εμφάνισε στατιστικώς σημαντική βελτίωση του ποσοστού των σωστά κατονομαζόμενων εικόνων τόσο σε σύγκριση με την αρχική επίδοση όσο και με την επίδοση του ασθενούς μετά από ανασταλτικό rTMS 1 Hz. Τα ευρήματα αυτά φαίνεται επιφανειακά να διαφέρουν από τα αποτελέσματα της μελέτης του A. Naeser et al. το 2011 υπάρχουν ωστόσο διαφοροποιήσεις μεταξύ των μελετών που μπορούν πιθανόν να ερμηνεύσουν τις διαφορές όπως είναι η χρήση του πηνίου H από την Chieffo και του 8 coil από τον Naeser, ο διαφορετικός χρόνος που δίνονταν για την απάντηση των ασθενών (5 sec, Chieffo -10 sec, Naeser) και το γεγονός ότι τα καλύτερα αποτελέσματα του διεγερτικού ερεθισμού παρατηρήθηκαν στους βαρύτερα αφασικούς ασθενείς (Chieffo) ενώ τα καλύτερα αποτελέσματα του κατασταλτικού ερεθισμού στους ηπιότερα αφασικούς ασθενείς (Naeser) που δείχνει ότι πιθανόν αυτά τα πρωτόκολλα να απευθύνονται σε διαφορετικής βαρύτητας αφασικούς ασθενείς. Κανένα όμως από αυτά τα συμπεράσματα δεν είναι ασφαλές δεδομένου του μικρού αριθμού ασθενών και στις δύο μελέτες. Ο Xue-yan Hu et al. 2018 [91] ερεύνησε τα αποτελέσματα του κατασταλτικού 1 Hz και του διεγερτικού 10 Hz διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού σε 40 ασθενείς με χρόνια αγραμματισμό μετά από ΑΕΕ σε συνδυασμό με λογοθεραπεία. Το σημείο στόχευσης ήταν η περιοχή των κατοπτρικών νευρώνων στην δεξιά περιοχή του Broca. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες των δέκα ατόμων, μια ομάδα με κατασταλτικό ερεθισμό 1 Hz, μια με διεγερτικό ερεθισμό 10 Hz, μια ομάδα sham ερεθισμού και μια ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα του ερεθισμού εκτιμήθηκαν τόσο άμεσα μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος όσο και 2 μήνες μετά και διαπιστώθηκε ότι η ομάδα του κατασταλτικού rTMS παρουσίασε πιο σημαντική βελτίωση σε σχέση με τις υπόλοιπες τρεις ομάδες στην Western Aphasia Battery κατά την εκτίμηση αμέσως μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου η ομάδα του διεγερτικού rTMS παρουσίασε σημαντική βελτίωση, στους 2 μήνες μετά την ολοκλήρωση του ερεθισμού, στην επανάληψη και στην aphasia quotients (AQ) ενώ η ομάδα του κατασταλτικού rTMS διατήρησε την στατιστικώς σημαντική διαφορά της με τις άλλες ομάδες στην Western Aphasia Battery (αυθόρμητο λόγο και ακουστική κατανόηση) και στην επαναξιολόγηση (follow up). Ο Hu διαπίστωσε την αποτελεσματικότητα των δύο μορφών ερεθισμού καθώς και την ανώτερη θεραπευτική επίδραση της εφαρμογής του LF-rTMS έναντι του HF-rTMS στην κατοπτρική περιοχή της δεξιάς περιοχής

Broca. Στην μελέτη του Eman M.Khedr et al. 2014 (13) [92] εφαρμόστηκε συνδυαστικά ο κατασταλτικός διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός 1Hz στην δεξιά pars Triangularis και pars Opercularis που ακολουθήθηκε από διεγερτικό διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό 20 Hz στην αριστερή pars Triangularis και pars Opercularis (20 ασθενείς). Στην μελέτη αυτή υπήρξε ομάδα sham ερεθισμού (10 ασθενείς) και όλοι οι ασθενείς ακολούθησαν πρόγραμμα λογοθεραπείας. Στόχος ήταν να διερευνηθεί αν ο συνδυασμός αυτός είχε ευεργετική επίδραση στην βελτίωση της λειτουργίας του λόγου την υποξεία περίοδο μετά από το ΑΕΕ όταν η λειτουργία της νευροπλαστικότητας είναι έντονη και οι αλλαγές στην φλοιϊκή διεγερσιμότητα σημαντικές με ασθενείς να εντάσσονται στη μελέτη σε  $5\pm 3,2$  εβδομάδες μετά το ΑΕΕ (από την πρώτη ως και την δωδέκατη εβδομάδα μετά το ΑΕΕ). Διαπιστώθηκε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα του rTMS συγκριτικά με την ομάδα sham στις κλίμακες αξιολόγησης (language assessment section of Hemispheric Stroke Scale-HSS, Stroke Aphasic Depression Questionnaire Hospital version- SADQ-H, Aphasia Severity Rating Scale-ASRS) τόσο άμεσα μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου ερεθισμού όσο και στις επαναξιολογήσεις 1 και 2 μήνες μετά. Ωστόσο 5 ασθενείς της ομάδας του rTMS δεν εμφάνισαν βελτίωση, οι οποίοι παρουσίαζαν εκτεταμένα ισχαιμικά ΑΕΕ με πλήρη απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, και οι συγγραφείς εκτιμούν ότι οι ασθενείς με αντίστοιχα εκτεταμένα ΑΕΕ δεν είναι κατάλληλοι για τον συνδυαστικό ερεθισμό με rTMS πιθανολογώντας την αποτελεσματικότητα του διεγερτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στο υγιές δεξιό ημισφαίριο μια που η περιοχή Broca στο αριστερό ημισφαίριο είναι ολοκληρωτικά κατεστραμμένη. Το συμπέρασμα αυτό συμφωνεί με την μελέτη της Raffaella Chieffo et al. 2014 (9) για την αποτελεσματικότητα του διεγερτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού 10 Hz στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα σε βαρέως αφασικούς ασθενείς. Η μελέτη του Khedr διαπίστωσε επίσης σημαντική αύξηση της φλοιϊκής διεγερσιμότητας στο πάσχων ημισφαίριο αμέσως μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου ερεθισμού όπως φάνηκε από την μείωση του χρόνου στην κινητική ουδό ηρεμίας και ενεργείας (active and resting motor threshold) στην ομάδα του rTMS. Τα ευεργετικά αποτελέσματα που καταγράφηκαν στην κατάθλιψη των ασθενών μπορούν να ερμηνευτούν είτε ως αποτέλεσμα της βελτίωσης της βαρύτητας της αφασίας είτε ως αποτέλεσμα της διέγερσης της αριστερής περιοχής Broca η οποία λόγω άμεσης γειτνίασης ή μέσω λειτουργικής συνδεσιμότητας επηρεάζει τον αριστερό ραχιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό.

#### **3.4. Μελέτες εφαρμογής του διεγερτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στις διασωθείσες περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου.**

Το 2011 ο Jerzy P.Szaflarski et al.(17) [93] μελέτησε την εφαρμογή διεγερτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στα εναπομείναντα ακέραια τμήματα της περιοχής Broca του αριστερού

ημισφαιρίου σε χρόνιους αφασικούς ασθενείς μετά από ΑΕΕ. Συμπεριέλαβε 8 ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή αφασία και εφάρμοσε ερεθισμό iTBS 50 Hz (80% AMT) για 10 συνεδρίες. Χρησιμοποίησε τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου για να εντοπίσει τα πιο λειτουργικά εναπομείναντα σημεία για την εφαρμογή της διέγερσης μέσω τεστ αναγνώρισης ήχων και σημασιολογικής αναγνώρισης/συσχέτισης. Επιπλέον συνέκρινε την διεγερσιμότητα των ημισφαιρίων κατά την διάρκεια των τεστ πριν και μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου ερεθισμού εντοπίζοντας τροποποιήσεις στις περιοχές διέγερσης και αύξηση της δια-ημισφαιρικής πλαγιοποίησης υπέρ του αριστερού ημισφαιρίου. Η διαπίστωση αυτή σε σχέση με την στατιστικώς σημαντική βελτίωση στην σημασιολογική ευφράδεια αποκαλύπτει πτυχές των μηχανισμών νευροπλαστικότητας που οδηγούν σε επιτυχή έκβαση και δίνουν κομβικό ρόλο στην ενεργοποίηση των περιοχών του αριστερού ημισφαιρίου που έχουν διασωθεί και στον περιορισμό της εμπλοκής του δεξιού ημισφαιρίου στην παραγωγή του λόγου. Το εμπόδιο της αλλοίωσης της ανατομίας λόγω της βλάβης στο αριστερό ημισφαίριο που κατέστησε ακατάλληλες τις κλασσικές μεθόδους ανατομικού εντοπισμού των σημείων στόχευσης ξεπεράστηκε με την μέθοδο της fMRI η οποία μπορεί να εφαρμοστεί και στο δεξιό υγιές ημισφαίριο μειώνοντας την πιθανότητα άστοχων ερεθισμών που σχετίζονται με ανατομικές παραλλαγές του φλοιού. Η μέθοδος αυτή βέβαια δεν είναι ευρέως διαθέσιμη, χρειάζεται μεγαλύτερη συνεργασία του ασθενή και εξοικείωση με την διαδικασία της μαγνητικής τομογραφίας, της σωστής θέσης και της εφαρμογής των τεστ και είναι πιο χρονοβόρα. Έδωσε ωστόσο τη δυνατότητα εύστοχης διέγερσης του αριστερού ημισφαιρίου και υιοθετήθηκε και από τους μελλοντικούς μελετητές του διεγερτικού rTMS στο αριστερό ημισφαίριο. Η μελέτη του Szaflarski διαπίστωσε την αποτελεσματικότητα του διεγερτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού σε ασθενείς στην χρόνια φάση μετά το ΑΕΕ όταν οι μηχανισμοί της νευροπλαστικότητας βρίσκονται στην όψιμη φάση έχοντας ολοκληρώσει την αναδιαμόρφωση του εγκεφαλικού φλοιού και των δικτύων. Η διερεύνηση της μεθόδου αυτής στην υποξεία φάση μετά από το ΑΕΕ οπότε και οι διαδικασίες της νευροπλαστικότητας είναι πιο ενεργείς αποτελεί πολύ ενδιαφέρον πεδίο μελλοντικής μελέτης. Επιπλέον η αύξηση του αριθμού των ασθενών σε μελλοντικές έρευνες θα ενισχύσει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων τους. Στα ίδια πλαίσια κινήθηκε και η μελέτη του Joseph C.Griffis et al. το 2016 (12) [94] μελετώντας επίσης 8 ασθενείς με χρόνια αφασία με το ίδιο πρωτόκολλο διέγερσης και εντοπισμό των σημείων στόχευσης με fMRI. Η μελέτη αυτή πρόσθεσε και την μορφομετρία όγκου (voxel-based morphometry) της λευκής ουσίας στην μελέτη των αλλαγών, πριν και μετά την εφαρμογή του διεγερτικού rTMS, πέρα από την μελέτη της διεγερσιμότητας και της συνδεσιμότητας του εγκεφαλικού φλοιού. Ο δείκτης πλευρικότητας (laterality index) ανέδειξε, μετά την ολοκλήρωση του iTBS, την μετατόπιση της δραστηριοποίησης της κάτω μετωπιαίας έλικας προς τα αριστερά κατά την διαδικασία μετατροπής των ρημάτων σε ουσιαστικά ενώ διαπιστώθηκε και βελτίωση

της σημασιολογικής ευφράδειας με αρνητική συσχέτιση της με την ενεργοποίηση της δεξιάς κάτω μετωπιαίας έλικας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Η μορφομετρία όγκου δεν αποκάλυψε στατιστικώς σημαντικές μεταβολές στην ανατομική ανάλυση του όγκου. Ενδιαφέρουσα αν και μη στατιστικώς σημαντική αύξηση στην δραστηριοποίηση παρατηρήθηκε στην αριστερή pars Opercularis, τον δεξιό θάλαμο και την δεξιά παρεγκεφαλιδική περιοχή VI ενώ μείωση της δραστηριοποίησης παρατηρήθηκε στην δεξιά κάτω κροταφική έλικα και στις περιοχές crus 2 και VIII της παρεγκεφαλίδας. Η μελέτη κατέληξε στην ισχυρώς αρνητική συσχέτιση μεταξύ της δραστηριοποίησης της δεξιάς κάτω μετωπιαίας έλικας και της βελτίωσης της επίδοσης στο Semantic Fluency Test. Η iTBS διέγερση συσχετίστηκε με αλλαγές στη δραστηριοποίηση τόσο της δεξιάς όσο και της αριστερής κάτω μετωπιαίας έλικας καθώς και με περιορισμό της μεταξύ τους συνδεσιμότητας. Η έλλειψη ομάδας μελέτης με sham ερεθισμό δεν επιτρέπει την εξαγωγή ειδικών και οριστικών αποτελεσμάτων. Ο Ebtesam Mohamet Fahmy et al. το 2021 (1) [95] διαφοροποιήθηκε από τους προηγούμενους μελετητές με εφαρμογή διεγερτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού με συχνότητα 10Hz για 10 συνεδρίες ερεθισμού στην αριστερή περιοχή του Broca σε 20 ασθενείς με χρόνια αφασία. Ο εντοπισμός των σημείων στόχευσης δεν έγινε με λειτουργική μαγνητική τομογραφία αλλά με τις συντεταγμένες σύμφωνα με τον Gough et al. [96] και δεν εφαρμόστηκε iTBS αλλά 50 trains των 10 Hz, 1000 παλμοί αρχικά στην αριστερή pars Triangularis ακολουθούμενοι από 1000 παλμούς στην αριστερή pars Opercularis. Ο εντοπισμός αυτός των σημείων στόχευσης αφήνει αμφιβολίες σχετικά με την περιοχή που επίδρασε η διέγερση δεδομένης της απουσίας πληροφοριών σχετικά με την έκταση και την ακριβή εντόπιση της βλάβης στο αριστερό ημισφαίριο καθώς και των διασωθέντων περιοχών. Ο Fahmy εκτίμησε τους ασθενείς του πριν, αμέσως μετά και ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση του rTMS. Για την εκτίμηση χρησιμοποίησε την κλίμακα Aphasia Severity Rating Scale (ASRS) και το Kasr El-Eini Arabic Aphasia test (KAAT) σχεδιασμένο για Αιγύπτιους ασθενείς. Κατέληξε στην διαπίστωση της στατιστικώς σημαντικής διαφοράς στους μέσους όρους των KAAT (στο σύνολο και στις υποομάδες: επανάληψη, κατανόηση, κατονομασία, αυθόρμητο λόγο και γραφή) και ASRS πριν , αμέσως μετά και 1 μήνα μετά τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό. Το ποσοστό της αύξησης των μέσων όρων ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στο διάστημα από την ολοκλήρωση του πρωτόκολλου ερεθισμού μέχρι τον πρώτο μήνα. Η μελέτη του Fahmy στερείται ομάδας sham ερεθισμού γεγονός που περιορίζει την αξιοπιστία της αλλά προτείνει ως αποτελεσματικό ένα πιο απλό και λιγότερο απαιτητικό σε εξοπλισμό τρόπο καθορισμού των σημείων στόχευσης που μπορεί να εφαρμοστεί ευρύτερα. Σίγουρα έχει νόημα να ερευνηθεί περαιτέρω ο συγκεκριμένος τρόπος εντόπισης των σημείων στόχευσης στην αριστερή περιοχή Broca όπως και η χρήση ερεθισμού με τη μορφή trains και όχι iTBS. Νέα πρόσφατη μελέτη της Jane B. Allendorfer et al. 2021 (16) [97] διερευνά την πιθανή ενισχυτική δράση του διεγερτικού iTBS, στις διασωσμένες περιοχές της αριστερής

περιοχής Broca, στην αποτελεσματικότητα της constraint-induced aphasia therapy (CIAT) σε 13 ασθενείς με χρόνια αφασία μετά από ΑΕΕ. Η διέγερση, που εφαρμοζόταν στα σημεία που είχαν υποδειχθεί από ειδικό νευροακτινολόγο μετά τη μελέτη των ευρημάτων των fMRI, ακολουθούσαν εντός μίας ώρας από CIAT 45-60 λεπτών. Η εκτίμηση έγινε πριν την εφαρμογή, αμέσως μετά και 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου ερεθισμού με σταθμισμένα τεστ (Western Aphasia Battery-Revised, Aphasia Quotient, Boston Naming Test, Semantic Fluency Test κ.α.) και με fMRI. Μελέτησαν λεπτομερώς τις περιοχές διέγερσης του φλοιού με fMRI κατά τις δραστηριότητες παραγωγής ρημάτων (σχετιζόμενα με ουσιαστικά) και φωνητικής συσχέτισης λέξεων κατά σημασιολογικά ζεύγη πριν, αμέσως μετά και 3 μήνες μετά τον συνδυασμό iTBS-CIAT με στόχο να εντοπίσουν τις συσχετίσεις δραστηριοποίησης του φλοιού με τα αποτελέσματα των τεστ και την διάρκεια του επαγόμενου αποτελέσματος. Στα αποτελέσματα της μελέτης περιλαμβάνονται στατιστικώς σημαντική βελτίωση, πριν και αμέσως μετά τον ερεθισμό, της επίδοσης στο Boston Naming Test και στο WAB-R Apraxia total score, καθυστερημένη βελτίωση στο WAB-R AQ μεταξύ των επιδόσεων αμέσως μετά τον ερεθισμό και 3 μήνες μετά, ενώ καθυστερημένη βελτίωση παρατηρήθηκε και στο mini-CAL (πριν τη διέγερση και 3 μήνες μετά). Όσον αφορά τα ευρήματα από τις λειτουργικές μελέτες με fMRI διαπιστώθηκαν αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ της μεταβολής της επίδοσης στο Boston Naming Test και την δραστηριοποίηση της δεξιάς παράκεντρης έλικας (postcentral gyrus) στο έργο της σημασιολογικής συσχέτισης ουσιαστικού-ρήματος αμέσως μετά τον ερεθισμό συγκριτικά με πριν τον ερεθισμό. Αρνητική επίσης συσχέτιση διαπιστώθηκε στην δραστηριοποίηση της συμπληρωματικής κινητικής περιοχής (supplementary motor area) 3 μήνες μετά τον ερεθισμό συγκριτικά με αμέσως μετά τον ερεθισμό κατά τη λεκτική κωδικοποίηση και ανταπόκριση στο AQ. Η μελέτη αυτή πρόσθεσε πληροφορίες για την κατανόηση των γλωσσικών λειτουργιών και των φλοιϊκών αλλαγών που ακολουθούν την συνδυαστική παρέμβαση iTBS-CIAT. Οι σημαντικές βελτιώσεις που παρατηρούνται αμέσως μετά τον ερεθισμό παρουσιάζουν σταδιακή χρονική αποδυνάμωση και εντοπίζεται η ανάγκη <<αναμνηστικών>> θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η πρώτη διπλή τυφλή και τυχαιοποιημένη μελέτη εφαρμογής iTBS σε 28 ασθενείς με χρόνια αφασία μετά από ΑΕΕ δημοσιεύθηκε το 2021 από τον Jerzy P. Szaflarski et al. (8) [98]. Η μελέτη χρησιμοποίησε fMRI τόσο για τον εντοπισμό των περιοχών στόχευσης στις διασωθείσες περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου σε συνδυασμό με έργο τονικής ή σημασιολογικής αναγνώρισης όσο και για την διερεύνηση της διεγερσιμότητας του φλοιού, την χαρτογράφηση του εγκεφάλου, την ανάλυση της συνδεσιμότητας και τον προσδιορισμό του δείκτη πλευρικότητας (laterality index) μεταξύ των ημισφαιρίων. Η διέγερση με iTBS είχε διάρκεια ως 3 εβδομάδες ανάλογα με την ομάδα και ήταν η μόνη θεραπευτική παρέμβαση που εφαρμόστηκε στους ασθενείς, δεν ακολουθήθηκε από την εφαρμογή λογοθεραπείας. Ο sham ερεθισμός έγινε με placebo πηνίο.

Δημιουργήθηκαν 4 ομάδες μελέτης, η πρώτη έλαβε 3 εβδομάδες sham ερεθισμού, η δεύτερη μια εβδομάδα iTBS και 2 εβδομάδες sham, η τρίτη δύο εβδομάδες iTBS και μια εβδομάδα sham και η τέταρτη 3 εβδομάδες iTBS. Η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε με τις κλίμακες Boston Naming Test (BNT), Semantic Fluency Test (SFT), Controlled Oral Word Association Test (COWAT) και Western Aphasia Battery -Revised AQ(WAB-R AQ) ενώ η δραστηριοποίηση του φλοιού με fMRI πριν και μετά τον ερεθισμό καθώς και στους 3 μήνες μετά. Επιπλέον εκτίμηση με BNT, SFT και COWAT γινόταν στο τέλος κάθε εβδομάδας iTBS ερεθισμού. Στα αποτελέσματα των τεστ αξιολόγησης της αφασίας διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στις επιδόσεις στο BNT μετά από κάθε εβδομάδα εφαρμογής της διέγερσης στην τέταρτη ομάδα, στην οποία εφαρμόστηκε iTBS διάρκειας 3 εβδ, ενώ το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε και στον επανέλεγχο 3 μήνες μετά. Στατιστικώς σημαντική διαφορά στις επιδόσεις στο BNT παρουσιάστηκε κάθε εβδομάδα και στο συνδυασμό των επιδόσεων των ομάδων η οποία όμως εξασθένησε στους 3 μήνες. Στα SFT και COWAT δεν διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές μεταβολές ενώ στο WAB-R AQ διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στους 3 μήνες στη συνδυαστική ομάδα. Μερικές από τις βελτιώσεις στις κλίμακες αξιολόγησης μετά τον ερεθισμό αντιστοιχούν σε μεταβολές στον τρόπο δραστηριοποίησης των γλωσσικών δικτύων συμπεριλαμβανομένων της μείωσης της δραστηριοποίησης του δεξιού ημισφαιρίου και αύξησης της πλαγιοποίησης υπέρ του αριστερού μετωπιαίου γλωσσικού δικτύου που βρίσκεται κοντά στο σημείο του ερεθισμού και της ενίσχυσης της πλαγιοποίησης υπέρ του δεξιού ημισφαιρίου της παρεγκεφαλίδας. Αυτά τα ευρήματα πέρα από την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής του διεγερτικού iTBS σε ασθενείς με χρόνια αφασία αναδεικνύουν την δυναμική της διαδικασίας ανάρρωσης μετά το ΑΕΕ και ενισχύουν την υπόθεση των μεταβολών στην διαδικασία της νευροπλαστικότητας που επιτυγχάνονται με τον iTBS. Το σύνολο των μελετών που διερεύνησαν την επίδραση του διεγερτικού διακρανιακού ερεθισμού (είτε με τη μορφή iTBS είτε με μορφή trains) στις διασωθείσες περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου διαπίστωσαν την αποτελεσματικότητά του. Αφορούσαν ασθενείς με χρόνια αφασία μετρίου ως σοβαρού βαθμού κυρίως αγραμματισμό μετά από ΑΕΕ. Επιπλέον όσες χρησιμοποίησαν fMRI έδωσαν πολλές χρήσιμες πληροφορίες για τις διαδικασίες της νευροπλαστικότητας και επιβεβαίωσαν την δυνατότητα επηρεασμού της μέσω του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού ακόμη και στην φάση της χρονιότητας. Τα αποτελέσματα της διέγερσης είχαν την τάση να διατηρούνται στο χρόνο αν και μειούμενα εντοπίζοντας την ανάγκη για επανάληψη της θεραπευτικής προσέγγισης σε τακτικό χρονικό διάστημα.



### **3.5 Μελέτες εφαρμογής κατασταλτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στο δεξιό ημισφαίριο (κάτω μετωπιαία έλικα) στην υποξεία φάση μετά το ΑΕΕ.**

Η πλειοψηφία των μελετών (19 μελέτες) και ο μεγάλος όγκος των στοιχείων προέρχονται από την εφαρμογή κατασταλτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα. Οι μελέτες διαφοροποιούνται ελάχιστα όσον αφορά την συχνότητα 1Hz του ερεθισμού (εξαιρείται η μελέτη Kindler et al. με τη χρήση κατασταλτικού συνεχούς theta burst ερεθισμού cTBS-30Hz) και την ένταση που εφαρμόζεται συνήθως 90% του resting motor threshold-RMT( εκτός των μελετών των Haghini 100% RMT, Ren 80% RMT και Bai 80% RMT). Οι μελέτες παρουσιάζουν θετικά αποτελέσματα της εφαρμογής του rTMS με βάση τη στατιστικώς σημαντική βελτίωση στις επιδόσεις των ασθενών σε κλινικά τεστ αξιολόγησης της αφασίας πριν και μετά την εφαρμογή του με εξαίρεση τις μελέτες της Heikkinen et al.(15) , Waldowski et al.(3)( όπου διαπιστώθηκε βελτίωση σε ασθενείς με βλάβη στην μετωπιαία γλωσσική περιοχή στις 15 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση του ερεθισμού) και της Seniów et al ( η οποία επίσης διαπίστωσε στις 15 εβδομάδες από τον ερεθισμό στατιστικώς σημαντικά οφέλη στην επανάληψη σε επιλεγμένους ασθενείς με σοβαρή αφασία). Το 2020 η Anna Zumbasen et al.(7) [99] διερεύνησε, σε μια τυφλή και τυχαιοποιημένη μελέτη 63 ασθενών, την επίδραση του συνδυασμού του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού με την λογοθεραπεία (20 ασθενείς) σε σύγκριση με τον συνδυασμό διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού με την λογοθεραπεία (24 ασθενείς) ή sham rTMS ερεθισμού με την λογοθεραπεία (19 ασθενείς) σε αφασικούς ασθενείς 5-45 ημέρες μετά το ΑΕΕ. Η αποτελεσματικότητα των συνδυασμών ελέγχθηκε πρωταρχικά με Boston Naming Test, Semantic Fluency 1min και 36-item Token Test και δευτερευόντως με Aachener Aphasic Test για τους γερμανόφωνους, Western Aphasia Battery για τους αγγλόφωνους και Protocole Montreal-Toulouse-86 για τους γαλλόφωνους με χρήση των t-score της Unified Aphasia Score σε δύο εκτιμήσεις αμέσως μετά και 30 ημέρες μετά την ολοκλήρωση των ερεθισμών. Στην μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκαν τα αποτελέσματα και προηγούμενων μικρότερων μελετών σχετικά με την ανωτερότητα του rTMS σε σύγκριση με sham ερεθισμό στην κατονομασία σε ασθενείς με αφασία στην υποξεία φάση μετά το ΑΕΕ. Η άμεση σύγκριση του rTMS με τον ciDCS στην μελέτη επίσης διαπίστωσε την ανωτερότητα του rTMS σε εφαρμογή στην δεξιά pars Triangularis στην βελτίωση της κατονομασίας σε ασθενείς με αφασία στην υποξεία φάση μετά το ΑΕΕ. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην σημασιολογική λεκτική ευφράδεια. Στην εκτίμηση των ασθενών 1 μήνα μετά την ολοκλήρωση του ερεθισμού διαπιστώθηκε πολύ σημαντική βελτίωση των λεκτικών ικανοτήτων των ασθενών που ανήκαν στην υποκατηγορία με άθικτη περιοχή Broca σε αντίθεση με τους ασθενείς με βλάβη στην περιοχή Broca. Οι ασθενείς με βλάβη στην περιοχή Broca παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα του ερεθισμού sham με μόνη παρέμβαση

τη λογοθεραπεία συγκριτικά με την εφαρμογή rTMS. Η πιθανή αρνητική επίπτωση του rTMS παρατηρήθηκε στην σφαιρική γλωσσική επιβάρυνση των ασθενών που εκτιμήθηκε με το Unified Aphasia Score και όχι στις επιμέρους εκτιμήσεις και μπορεί να οφείλεται σε μη-γλωσσικές επιδράσεις όπως προσοχή, διάθεση και εκτελεστικές λειτουργίες. Στην παρούσα μελέτη δεν υπήρχαν δεδομένα από λειτουργική απεικόνιση για να διαπιστωθεί η διάσωση ή όχι τμημάτων της περιοχής Broca ωστόσο οι ασθενείς με πολύ βαριά αφασία αποκλείστηκαν από τη μελέτη και όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν μπορούσαν να εκτελέσουν γλωσσικές λειτουργίες κατά την αρχική εκτίμηση γεγονός που παραπέμπει σε διάσωση τμημάτων της περιοχής. Η μελέτη κατέληξε προσδιορίζοντας την αποτελεσματικότητα του rTMS σε μέτρια ως μεγάλη διπλασιάζοντας σχεδόν την βελτίωση στην κατονομασία συγκριτικά με μόνο την λογοθεραπεία και επισημαίνει την ανάγκη εξατομικευμένων πρωτόκολλων διέγερσης για την αποφυγή αντιπαραγωγικών αποτελεσμάτων. Η μελέτη της Caili Ren et al.(2) [100] δεν διαπίστωσε σημαντική βελτίωση στην κατονομασία σε αφασικούς ασθενείς με σφαιρική αφασία στην υποξεία φάση μετά το ΑΕΕ πιθανώς λόγω των σοβαρών και εκτεταμένων βλαβών στα γλωσσικά δίκτυα. Διερεύνησε την εφαρμογή κατασταλτικού rTMS 1 Hz συνδυαστικά με τη λογοθεραπεία στην δεξιά οπίσθια κάτω μετωπιαία έλικα και στην δεξιά οπίσθια άνω κροταφική έλικα συγκριτικά με την χρήση sham ερεθισμού. Η εκτίμηση των ασθενών έγινε πριν και αμέσως μετά την ολοκλήρωση των 3 εβδομάδων θεραπείας (15 συνεδρίες) χρησιμοποιώντας την Western Aphasia Battery-AQ και Western Aphasia Battery-subtests. Διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας του rTMS στην δε κάτω μετωπιαία έλικα και του sham ερεθισμού στον αυθόρμητο λόγο και μεταξύ της ομάδας του rTMS στην δεξιά άνω κροταφική έλικα και του sham ερεθισμού στην ακουστική κατανόηση. Βελτίωση παρατηρήθηκε επίσης στην επανάληψη και στο AQ η οποία ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα διέγερσης της κάτω μετωπιαίας έλικας. Η παρούσα τυχαίοποιημένη μελέτη ανέδειξε την αποτελεσματικότητα του rTMS σε ασθενείς με σφαιρική αφασία οι οποίοι παρουσιάζουν μέτρια και ποικίλη αποτελεσματικότητα στην λογοθεραπεία. Προηγούμενη μελέτη αφασικών ασθενών του Heiss et al. 2013 (22) [101] στην υποξεία φάση υποστήριξε την στατιστικώς σημαντική βελτίωση των δεξιόχειρων ασθενών στο σφαιρικό Aachen Aphasia test και στα sub-tests (κατανόηση, κατονομασία, γραφή, επανάληψη, token) συγκριτικά με την ομάδα sham ερεθισμού πριν και αμέσως μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου ερεθισμού σε συνδυασμό με λογοθεραπεία. Όλες οι υποκατηγορίες συμμετείχαν εξίσου στο παρατηρούμενο αποτέλεσμα με την μεγαλύτερη διαφορά να εντοπίζεται στην κατονομασία. Στη μελέτη αυτή δεν εντοπίστηκε η πιθανή επιβαρυντική δράση του rTMS στην σφαιρική γλωσσική ικανότητα σε ασθενείς με σοβαρή βλάβη της περιοχής Broca αμέσως μετά τον ερεθισμό όπως παρατηρήθηκε το 2020 από την Anna Zumbasen et al. Η μελέτη συμπεριέλαβε έλεγχο των ασθενών με positron emission tomography (PET) και τη χρήση έργων παραγωγής ρημάτων και ελέγχου πριν και μετά

την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου ερεθισμών στις δύο ομάδες των ασθενών που κατέδειξε μετατόπιση της δραστηριοποίησης προς το πάσχων αριστερό ημισφαίριο στην ομάδα rTMS και διατήρηση της δραστηριοποίησης στο δεξί ημισφαίριο στην ομάδα sham. Μάλιστα εντοπίστηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αποτελέσματος του ερεθισμού και του δείκτη του όγκου της περιοχής δραστηριοποίησης (activation volume indices-AVI) πριν και μετά τον ερεθισμό. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν και δυο αριστερόχειρες ασθενείς στους οποίους δεν παρατηρήθηκε επιδείνωση με την εφαρμογή του κατασταλτικού rTMS στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα αν και το θεραπευτικό αποτέλεσμα ήταν λιγότερο εμφανές πιθανώς λόγω της διαφορετικής οργάνωσης των γλωσσικών δικτύων με μεγαλύτερη συμμετοχή του δεξιού ημισφαιρίου στους αριστερόχειρες. Όπως φάνηκε και στη μελέτη PET στους αριστερόχειρες ασθενείς υπήρξε υπεροχή της δραστηριοποίησης των δικτύων στο αριστερό ημισφαίριο χωρίς την επίτευξη σημαντικής μετατόπισης της δραστηριοποίησης στο πάσχων δεξιό ημισφαίριο. Η μελέτη αυτή αποπειράται να διερευνήσει την διαφοροποίηση της ανταπόκρισης των αριστεροχειρών ασθενών στον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό και την διαφορετική οργάνωση των γλωσσικών δικτύων τους, αντικείμενο που χρήζει περαιτέρω έρευνας. Δύο επιπλέον μελέτες που χρησιμοποίησαν τον κατασταλτικό rTMS στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα και εφάρμοσαν την τεχνολογία PET στη διερεύνησή τους ήταν των Nora Weiduschat et al. το 2011 (11) [102] και Alexander Thiel et al. το 2013 (6) [103]. Η μελέτη της Weiduschat et al. αν και κατέγραψε βελτίωση στις επιδόσεις των ασθενών στο Aachen Aphasia test total score δεν διαπίστωσε ξεκάθαρη γραμμική συσχέτιση μεταξύ της έκτασης της μετατόπισης της πλευρικότητας (laterality indices-Lis) στα δύο ημισφαίρια και της κλινικής βελτίωσης όπως καταγράφηκε στο Aachen Aphasia test total score. Εντόπισε στατιστικώς σημαντική ενίσχυση της δραστηριοποίησης στο δεξιό ημισφαίριο στην ομάδα του sham ερεθισμού χωρίς αντίστοιχη παρατήρηση στην ομάδα του rTMS ερεθισμού. Η μελέτη του Alexander Thiel et al. διαπίστωσε στα πρωταρχικά αποτελέσματά της στατιστικώς σημαντική βελτίωση στο Global Aachen Aphasia test score στην ομάδα του rTMS ερεθισμού συγκριτικά με την ομάδα sham καθώς και στις υποομάδες της κατονομασίας, της κατανόησης, της γραφής και του token test. Οι ασθενείς στην ομάδα του rTMS μετά την ολοκλήρωση του δεκαήμερου ερεθισμού κινητοποιούσαν αναλογικά περισσότερα voxels στο αριστερό ημισφαίριο όπως καταγράφηκε από την μεταβολή στον δείκτη του δραστηριοποιημένου όγκου (activation volume index) και διαπιστώθηκε μέτρια αλλά σημαντική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής του activation volume index και της μεταβολής του Global Aachen Aphasia test score συμπεράσμα το οποίο συμφωνεί με τα αποτελέσματα της μελέτης του Heiss et al.(22) Και οι 3 τυχαιοποιημένες μελέτες διερεύνησαν με την βοήθεια του PET την επίδραση του κατασταλτικού διακρανιακού ερεθισμού 1Hz σε συνδυασμό με τη λογοθεραπεία στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα σε αφασικούς ασθενείς στην υποξεία φάση μετά από το ΑΕΕ και κατέδειξαν τόσο την

αποτελεσματικότητα της μεθόδου στην κλινική βελτίωση των ασθενών όσο και την επίδρασή της στην αλλαγή της δραστηριοποίησης των γλωσσικών δικτύων. Οι μελέτες της Iiona Rubi-Fissen et al. [104] το 2015 και Mohammad Haghini et al. το 2017 (23) [105] κατέληξαν στο συμπέρασμα της αποτελεσματικότητας του κατασταλτικού rTMS συγκριτικά με την ομάδα sham ερεθισμού συνδυαστικά με τη λογοθεραπεία βασιζόμενες στην Aachen Aphasia Test total και subtests η πρώτη και στην Western Aphasia Battery Farsi version η δεύτερη. Η μελέτη του Guangtao Bai et al.(27) [106] το 2020 εκτίμησε τόσο την αποτελεσματικότητα του rTMS συνδυαστικά με τη λογοθεραπεία με την Western Aphasia Battery όσο και την επίδρασή του ερεθισμού στην τιμή του νευροτροφικού παράγοντα BDNF στο περιφερικό αίμα μετά από 2 και 4 εβδομάδες μονού ή διπλού rTMS ερεθισμού συγκριτικά με την ομάδα sham. Διαπίστωσε σημαντική βελτίωση στις 4 υποκατηγορίες της Western Aphasia Battery στις 2 και στις 4 εβδομάδες ερεθισμού με μεγαλύτερη μεταβολή στην ομάδα με τον διπλό ημερήσιο rTMS. Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε αύξηση των τιμών του BDNF και στις τρεις ομάδες ελέγχου (μονός rTMS, διπλός rTMS και sham ερεθισμός) με στατιστικώς σημαντική τη διαφορά του διπλού rTMS συγκριτικά με το μονό rTMS και το sham ερεθισμό στις 4 εβδομάδες. Ο νευροτροφικός παράγοντας BDNF προάγει την νευρωνική επιβίωση, διαφοροποίηση και ανάπτυξη ενώ ρυθμίζει την ανάπλαση των τραυματισμένων νευρών και την αναγέννησή τους συμμετέχοντας με σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της νευροπλαστικότητας. Προηγουμένως ο Jochen Kindler et al.(18) [107] το 2012 είχε ακολουθήσει την ίδια προσέγγιση κατασταλτικού ερεθισμού σε αφασικούς ασθενείς (κυρίως ανομικούς) στην υποξεία και χρόνια φάση αλλά με την εφαρμογή συνεχούς theta burst stimulation στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα. Πρόκειται για ένα συνεχή υψηλής συχνότητας ερεθισμό με καλή ανοχή από τους ασθενείς που η μορφολογία του μιμείται τον τρόπο ηλεκτρικής εκκένωσης του ιππόκαμπου που προκαλεί μακροχρόνια καταστολή των νευρωνικών συνάψεων. Μελετήθηκαν οι επιδόσεις των ασθενών στην κατονομασία, στον χρόνο απάντησης και στην εγρήγορση. Η μελέτη έγινε πριν και μετά από την εφαρμογή δύο ερεθισμών με μεσοδιάστημα 1 εβδομάδας μεταξύ τους και διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική μεταβολή στην κατονομασία και τον χρόνο απάντησης. Οι ασθενείς με την καλύτερη ανταπόκριση βρίσκονταν στην υποξεία φάση και είχαν στατιστικώς σημαντική διαφορά στον χρόνο μετά το AEE σε σχέση με τους ασθενείς με την φτωχότερη ανταπόκριση στον ερεθισμό. Η έλλειψη επανελέγχου δεν επιτρέπει την εκτίμηση της διάρκειας του αποτελέσματος. Αντίθετα στην απουσία στατιστικώς σημαντικής επίδρασης του κατασταλτικού rTMS 1 Hz στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα σε αφασικούς ασθενείς υποξείας φάσης συγκριτικά με τον sham ερεθισμό κατέληξαν οι μελέτες των Konrad Waldowski et al.(3) [108] το 2012 και Joanna Seniow et al.(25) [109] το 2013 με 26 και 4 ασθενείς αντίστοιχα. Οι μελέτες στηρίχτηκαν στην εκτίμηση των ασθενών με την Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) και την Aphasia Severity Rating Scale (ASRS) πριν, αμέσως μετά και στις 15 εβδομάδες

μετά την ολοκλήρωση του πρωτόκολλου ερεθισμού. Στις δύο μελέτες οι ασθενείς που συμμετείχαν ήταν σταθμισμένοι όσον αφορά την βαρύτητα της αφασίας, τον χρόνο έναρξης, την ηλικία και τα χρόνια εκπαίδευσης και δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στις επιδόσεις τους κατά την αρχική αξιολόγηση. Το πρόγραμμα κατασταλτικού ερεθισμού είχε τις ίδιες παραμέτρους συχνότητας και έντασης, διάρκεια 3 εβδομάδων και μετά τον ερεθισμό οι ασθενείς υποβάλλονταν σε 45 λεπτά λογοθεραπείας. Η μελέτη Waldowski et al. διέκρινε σημαντική βελτίωση στην ASRS στην επανεκτίμηση στις 15 εβδομάδες στην ομάδα του ερεθισμού που αποτελεί ένδειξη λειτουργικής επικοινωνιακής βελτίωσης χωρίς στατιστικώς σημαντική διαφορά στην BDAE μεταξύ των ομάδων. Επίσης στην μελέτη Seniow et al. στις 15 εβδομάδες διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση στην επανάληψη συγκριτικά με την ομάδα sham μόνο για τους ασθενείς με σοβαρή αφασία. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές που να σχετίζονται με την εντόπιση του ΑΕΕ (πρόσθια ή οπίσθια εντόπιση). Οι μελέτες κατέγραψαν την σημαντική βελτίωση που παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες των ασθενών σε μια περίοδο που αναμένεται βελτίωση λόγω της αυθόρμητης αναρρωτικής διαδικασίας. Η εντόπιση διαφορών στην επανεκτίμηση στις 15 εβδομάδες και στις 2 μελέτες επισημαίνει την πιθανή μακροχρόνια επίδραση του rTMS μέσω επηρεασμού της διαδικασίας της νευροπλαστικότητας παρά την απουσία υπεροχής έναντι της λογοθεραπείας στην άμεση περίοδο μετά τον ερεθισμό.

### **3.6 Μελέτες εφαρμογής κατασταλτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στο δεξιό ημισφαίριο (κάτω μετωπιαία έλικα) στην χρόνια φάση μετά το ΑΕΕ.**

Κατά την χρόνια φάση μετά το ΑΕΕ έχουν ολοκληρωθεί οι αυτόματες διαδικασίες ανάρρωσης του εγκεφάλου και έχει διαμορφωθεί μια νέα λειτουργική επικοινωνία των γλωσσικών δικτύων που καθορίζει τα ελλείματα ομιλίας και επικοινωνίας των ασθενών και διαμορφώνει στην κλινική τους εικόνα. Η εικόνα αυτή διατηρεί την δυνατότητα εξέλιξης αν και όχι με τον ρυθμό των πρώτων μηνών μετά το ΑΕΕ. Πέρα από την διερεύνηση της επίδρασης των συμπεριφορικών ή διακρανιακών μη παρεμβατικών θεραπειών στην υποξεία φάση μετά το ΑΕΕ εξίσου σημαντική είναι και η μελέτη της επίδρασης του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού σε συνδυασμό ή όχι με την λογοθεραπεία στην περαιτέρω εξέλιξη των αφασικών ασθενών. Το 2011 η μελέτη C.H.S. Barwood et al.(14) [110] εφάρμοσε κατασταλτικό rTMS 1Hz στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα συνδυαστικά με λογοθεραπεία σε έξι αφασικούς ασθενείς (μη ρέουσα αφασία) ενώ σε άλλους έξι ασθενείς εφαρμόστηκε μαζί με την λογοθεραπεία sham ερεθισμός. Η εκτίμηση έγινε με τη δοκιμασία Boston Naming Test (BNT) και επιλεγμένες υποκατηγορίες της Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) πριν την εφαρμογή του ερεθισμού και στους 2 μήνες μετά την ολοκλήρωση του ερεθισμού χωρίς εκτίμηση αμέσως μετά τις 2 εβδομάδες ερεθισμού. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικώς σημαντική διαφορά, στις ομάδες rTMS και sham, πριν και 2

μήνες μετά την ολοκλήρωση του ερεθισμού στο συνολικό BDAE, στις υποομάδες κατονομασίας, στην περιγραφή της εικόνας του Cookie Theft, στο BNT και στην ταχύτητα κατονομασίας εικόνων στο Snodgrass και Vanderwart test ερεθισμού ενώ 2 μήνες μετά παρατηρήθηκε επίσης στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ τους στις ίδιες δοκιμασίες. Η μελέτη διαπίστωσε σημαντικά οφέλη του κατασταλτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού, πέρα από την απλή κατονομασία, στην σύνθετη περιγραφή των εικόνων που μπορούν να επηρεάσουν ποικίλες πλευρές της γλωσσικής παραγωγής καθώς και βελτίωση στη γλωσσική επίδοση μετά από ακουστικές εντολές. Η άμεση επίδραση μετά την ολοκλήρωση του ερεθισμού δεν μελετήθηκε και δεν υπάρχει δυνατότητα εκτίμησης τυχόν σταδιακής απώλειας του θεραπευτικού αποτελέσματος σε βάθος χρόνου. Ακολούθησαν το 2014 οι μελέτες Po-Yi Tsai et al. (10) [111] με 56 ασθενείς, Chih-Pin Wang et al. (19) [112] με 45 ασθενείς και το 2015 η μελέτη Tae Hee Yoon et al. (26) [113] με 20 ασθενείς που διερεύνησαν επίσης την αποτελεσματικότητα του κατασταλτικού rTMS 1Hz στη δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα έναντι του sham ερεθισμού σε αφασικούς ασθενείς με μη ρέουσα αφασία στην χρόνια φάση μετά το AEE σε συνδυασμό με λογοθεραπεία. Η μελέτη του Tae Hee Yoon εκτίμησε την αποτελεσματικότητα του rTMS με την μεταβολή στην Korean version-Western Aphasia Battery AQ και subtests πριν και αμέσως μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας διάρκειας 4 εβδομάδων (2 εβδομάδες περισσότερες από την συνήθη διάρκεια των 2 εβδομάδων που εφαρμόζει η πλειοψηφία των μελετών). Διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην κατονομασία και την επανάληψη στην ομάδα του rTMS σε αντίθεση με την ομάδα sham που παρουσίασε βελτίωση χωρίς να είναι στατιστικώς σημαντική στις αντίστοιχες δοκιμασίες. Ενώ οι μελέτες Po-Yi Tsai et al. και Chih-Pin Wang et al. χρησιμοποιώντας τις κλίμακες Picture Naming Test και Concise Chinese Aphasia test (CCAT) εκτίμησαν τις επιδόσεις των ασθενών αμέσως πριν και μετά την ολοκλήρωση του rTMS διάρκειας 10 συνεδριών καθώς και τρεις μήνες μετά. Ο Po-Yi Tsai διαπίστωσε στατιστικώς σημαντική διαφορά στο συνολικό σκορ CCAT καθώς και στην περιγραφή, την έκφραση και την επανάληψη τόσο αμέσως μετά τον rTMS όσο και στον επανέλεγχο στους 3 μήνες όπως και ο Chih-Pin Wang ο οποίος επιπλέον διαπίστωσε στατιστικώς σημαντική μεταβολή και στην ακρίβεια κατονομασίας αντικειμένων και ενεργειών. Ενισχύοντας την μελέτη του Barwood οι ανωτέρω μελέτες εφαρμοσμένες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών συμφώνησαν στην παρατεταμένη διάρκεια των ευεργετικών αποτελεσμάτων του rTMS που διευρύνονται πέρα από τις παραμέτρους της κατονομασίας σε πιο λειτουργικές παραμέτρους όπως η περιγραφή. Η μελέτη του Po-Yi Tsai διαπίστωσε επιπλέον την στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη στην βελτίωση του CCAT καθώς και τον συσχετισμό του αντίθετου κινητικού οδού ηρεμίας (resting motor threshold) στην βελτίωση της ακρίβειας κατονομασίας. Ο Chih-Pin Wang μελέτησε δύο τρόπους συνδυασμού του rTMS με την λογοθεραπεία, την συγχρονισμένη εφαρμογή και την εφαρμογή της

λογοθεραπείας αμέσως μετά την ολοκλήρωση του ερεθισμού. Αν και οι δύο τρόποι συνδυασμού παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική βελτίωση τόσο άμεσα όσο και 3 μήνες μετά τον ερεθισμό η συγχρονισμένη εφαρμογή παρουσίασε πιο μόνιμη βελτίωση στο CCAT, στην περιγραφή και στην έκφραση. Η μελέτη της Jared Medina et al. [114] διερεύνησε την εφαρμογή του rTMS χωρίς τον συνδυασμό με λογοθεραπεία. Η μελέτη αφορούσε μόνο 10 ασθενείς με μη ρέουσα αφασία που διαχωρίστηκαν σε ομάδα κατασταλτικού ερεθισμού 1 Hz και ομάδα sham ερεθισμού για δέκα συνεδρίες. Η επιλογή του σημείου ερεθισμού έγινε με βάση την επίδοση στην κατονομασία στο 40-item Picture Naming Task πριν και μετά τον ερεθισμό σε διαφορετικά σημεία σύμφωνα με την μελέτη του A. Naeser et al. το 2005 (4) [115] και ερεθίστηκε το σημείο με την μεγαλύτερη βελτίωση στην κατονομασία πριν και μετά τον ερεθισμό. Η επιλογή του σημείου δεν ήταν ανατομική αλλά λειτουργική. Η εκτίμηση έγινε πριν και μετά την πάροδο 2 μηνών από την ολοκλήρωση των δέκα ερεθισμών και ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα με την επίδοση των ασθενών στο Cookie Theft στην παραγωγή λόγου και προτάσεων, την γραμματική ακρίβεια και την επιλογή λέξεων. Οι ασθενείς στην ομάδα του sham ερεθισμού δεν παρουσίασαν καμιά στατιστικώς σημαντική μεταβολή ενώ οι ασθενείς στην ομάδα του κατασταλτικού ερεθισμού παρουσίασαν βελτίωση στην ευφράδεια στους 2 μήνες μετά την ολοκλήρωσή του. Η βελτίωση δεν αφορούσε τον αριθμό και την ταχύτητα της παραγωγής των εκφράσεων αλλά το συσχετισμό της περιγραφής τους με το εξεταζόμενο θέμα. Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στην πολυπλοκότητα των προτάσεων, την γραμματική ακρίβεια ή την λεξικολογική επιλογή. Η συγκεκριμένη μελέτη απομόνωσε τον rTMS και τον αποδέσμευσε από την εφαρμογή του ως θεραπεία priming στη λογοθεραπεία διαπιστώνοντας σημαντικά οφέλη στην παραγωγή λόγου σε αgrammaticούς ασθενείς τα οποία διατηρούνται 2 μήνες μετά την εφαρμογή. Τα θετικά αυτά αποτελέσματα μετριάζονται από τον πολύ μικρό αριθμό ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη θέτοντας ερωτήματα για μελλοντική ευρύτερη διερεύνηση. Την λειτουργική επανοργάνωση του δεξιού προμετωπιαίου φλοιού μέσω του κατασταλτικού rTMS και την επίδρασή του στον λόγο σε 9 χρόνιους αφασικούς ασθενείς με μη ρέουσα αφασία διερεύνησε η μελέτη Denise Y. Harvey et al. (5) [116] το 2017. Η επιλογή των σημείων ερεθισμού έγινε με βάση την μεταβολή στην κατονομασία πριν και μετά τον ερεθισμό διαφορετικών σημείων στο δεξιό ημισφαίριο σύμφωνα με τον Garcia et al. [117] το 2013. Η εκτίμηση των ασθενών έγινε πριν, αμέσως μετά και στους 2 και 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση του ερεθισμού με τη χρήση των substest της Boston Diagnostic Aphasia Examination's Naming ενώ για 6 ασθενείς συλλέχθηκαν και δεδομένα fMRI κατά τη διάρκεια κατονομασίας εικόνων και παθητικής παρακολούθησης εικόνων. Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση στην κατονομασία τόσο αμέσως μετά το πρόγραμμα του ερεθισμού όσο και στον επανέλεγχο στους 6 μήνες, ενώ στους 2 μήνες εντοπίστηκε οριακή μεταβολή. Αυτό το εύρημα συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες όπου είχαν διαπιστώσει μείωση

του αποτελέσματος του rTMS στους 2 μήνες μετά τον ερεθισμό συγκριτικά με την αξιολόγηση αμέσως μετά την ολοκλήρωσή του. Επιπλέον διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του είδους του κατονομαζόμενου αντικειμένου, της ημέρας ερεθισμού και του ερεθισμού. Όσο αυξάνονταν ο αριθμός των ερεθισμών τόσο αυξάνονταν και ο αριθμός των νέων κατονομαζόμενων εικόνων συγκριτικά με τις επαναλαμβανόμενες εικόνες. Η μελέτη των fMRI κατέδειξε την συνολικά αυξημένη ενεργοποίηση στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα και δεξιά άνω κροταφική έλικα κατά την κατονομασία των αντικειμένων συγκριτικά με την απλή παρακολούθηση των αντικειμένων τόσο στην αρχική εκτίμηση όσο και 6 μήνες μετά. Διαφοροποιήσεις παρατηρήθηκαν στις υποπεριοχές της δεξιάς κάτω μετωπιαίας έλικας pars Triangularis και pars Opercularis όπου μεγαλύτερη ενεργοποίηση κατά την κατονομασία εικόνων παρατηρήθηκε αρχικά στην pars Triangularis και στους 6 μήνες στην pars Opercularis. Επιπλέον παρατηρήθηκε μετατόπιση της ενεργοποίησης από το δεξιό ημισφαίριο που εμφανιζόταν αρχικά πριν την έναρξη του ερεθισμού προς στις διασωθείσες περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου 6 μήνες μετά τον ερεθισμό όπως είχε παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες που συμπεριλάμβαναν λειτουργική απεικόνιση του εγκεφάλου. Η συγκεκριμένη μελέτη αν και στερούμενη τυχαιοποίησης και με μικρό αριθμό ασθενών είναι η μοναδική που περιλαμβάνει λειτουργική απεικόνιση του εγκεφάλου μετά από κατασταλτικό ερεθισμό της δεξιάς κάτω μετωπιαίας έλικας στη χρόνια φάση και δίνει θετικά αποτελέσματα χωρίς την ανάγκη της λογοθεραπείας, που παραμένουν 6 μήνες μετά, γεγονός που μπορεί να ερμηνευτεί ως επανενεργοποίηση των διαδικασιών νευροπλαστικότητας σε μια χρονική περίοδο που η λειτουργική αναδιοργάνωση του εγκεφάλου έχει σχεδόν ολοκληρωθεί. Περαιτέρω μελέτη μπορεί να δια φωτίσει περισσότερο αυτήν την επίδραση. Αντιθέτως χωρίς την διαπίστωση στατιστικώς σημαντικής επίδρασης του rTMS ολοκληρώθηκε η τυχαιοποιημένη μελέτη της Paula H.Heikkinen et al. το 2019 (15) [118] η οποία εφάρμοσε συνδυαστικά κατασταλτικό rTMS 1Hz στη δεξιά pars Triangularis με εντατική λογοθεραπεία (Intensive Language-Action Therapy-ILAT). Στην μελέτη συμμετείχαν 17 χρονίως αφασικοί ασθενείς που χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στην πρώτη ομάδα εφαρμόστηκε 2 εβδομάδες rTMS με ταυτόχρονη εξάσκηση με κατονομασία που ακολουθήθηκαν από 2 εβδομάδες rTMS και τρίωρης ημερήσιας ILAT ενώ στην δεύτερη ομάδα εφαρμόστηκε το ίδιο πρωτόκολλο με την εφαρμογή sham ερεθισμού. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην Western Aphasia Battery AQ και subtests πριν και μετά την ολοκλήρωση των αρχικών 2 εβδομάδων στις ομάδες rTMS και sham ερεθισμού. Στατιστικώς σημαντική διαφορά διαπιστώθηκε πριν και μετά την εφαρμογή της μεθόδου ILAT. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των υπόλοιπων ερευνών (Harvey, Thiel, Weiduschat, Wang, Ruby-Fessen, Heiss, Yoon) που αφορούν την εφαρμογή κατασταλτικού rTMS 1Hz στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα παρά την χρήση του ίδιου πρωτοκόλλου διέγερσης (ένταση 90% RMT, διάρκεια 20 λεπτά, συχνότητα 1 Hz). Οι συγγραφείς απέδωσαν την διαφορά που



διαπιστώθηκε στην αποτελεσματικότητα του rTMS σε παράγοντες πέρα από τις παραμέτρους και την εντόπιση της διέγερσης. Πιθανολογούν ότι η απουσία εφαρμογής λογοθεραπείας παρά μόνο απλής κατονομασίας συνδυαστικά με τον ερεθισμό κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες μπορεί να επηρέασε το αποτέλεσμα. Επιπλέον η εφαρμογή του ILAT έγινε μετά από την συνδυαστική εφαρμογή rTMS και κατονομασίας για 2 εβδομάδες γεγονός που θα μπορούσε να επιδράσει ευεργετικά στην αποτελεσματικότητά του (επίδραση priming) αν και παρουσιάστηκε βελτίωση τόσο στην ομάδα ερεθισμού όσο και sham.

### 3.7 Συζήτηση- Συμπεράσματα

Ο συνεχώς αυξανόμενος όγκος δεδομένων σχετικά με την εφαρμογή του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού σε ασθενείς με αφασία μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο επιτρέπει την εξαγωγή ορισμένων συμπερασμάτων που αφορούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του rTMS ενώ οριοθετεί και τις παραμέτρους που πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω για την ανεύρεση των βέλτιστων συνδυασμών θεραπευτικής προσέγγισης, φάσης μετά το ΑΕΕ, συνδυαστικής χορήγησης με λογοθεραπεία, κλινικής εικόνας και ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των ασθενών.

- Το σύνολο των μελετών με εξαίρεση τη μελέτη Cieffo et al. χρησιμοποίησαν κλασικό πηνίο σχήματος οκτώ ενώ για την εφαρμογή του sham ερεθισμού χρησιμοποιήθηκαν είτε placebo πηνία είτε στόχευση σε περιοχή απομακρυσμένη από την περιοχή ενδιαφέροντος όπως και η παρεμβολή, σε μια περίπτωση, μονωτικού υλικού μεταξύ του πηνίου και του κρανίου.
- Στις ανωτέρω μελέτες που αφορούσαν πληθυσμό 664 ασθενών που συμμετείχαν με ερεθισμό είτε διεγερτικό, είτε κατασταλτικό, είτε sham δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να οδήγησαν σε αποχώρηση των ασθενών. Έγινε αναφορά ενός ασθενούς που ενοχλήθηκε από την ένταση του ερεθισμού η οποία υποχώρησε με την μείωση της έντασης κατά 5%. Αντίθετα αναφέρθηκαν αποχωρήσεις ασθενών λόγω δυσχέρειας συμμετοχής στην διαδικασία fMRI και PET ή λόγω επιπλοκών του ΑΕΕ. Αυτό συνάδει με το προφίλ ασφάλειας του rTMS εφόσον καλύπτονται οι προϋποθέσεις ασφαλείας κατά Rossi et al. το 2009.
- Η επίδραση του rTMS στις διαδικασίες νευροπλαστικότητας του εγκεφάλου επιβεβαιώθηκε μέσω λειτουργικών απεικονιστικών μελετών με fMRI και PET καθώς και με την αύξηση του νευροτροφικού παράγοντα BDNF στο περιφερικό αίμα. Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε τόσο στην υποξεία φάση μετά το ΑΕΕ όπου οι διαδικασίες νευροπλαστικότητας είναι πλέον ενεργοποιημένες όσο και στη χρόνια φάση όπου έχει ήδη

εγκατασταθεί η νέα λειτουργική συνδεσιμότητα των δικτύων του λόγου. Εκεί ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός έχει την δυνατότητα της επανενεργοποίησης λειτουργιών νευροπλαστικότητας και υπέρβασης εγκατεστημένων δυσλειτουργικών προσαρμοστικών μοντέλων (maladaptation). Η επίδρασή του τόσο στην υποξεία όσο και στην χρόνια φάση αφορά την αύξηση της πλαγιοποίησης υπέρ των διασωθέντων περιοχών του αριστερού ημισφαιρίου και τον περιορισμό της δραστηριοποίησης του δεξιού ημισφαιρίου. Το πρότυπο αυτό της λειτουργικής επανοργάνωσης που ενισχύεται με τον rTMS παρουσιάζεται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων με μέτρια ως σοβαρή βλάβη του αριστερού ημισφαιρίου και φαίνεται να διαφοροποιείται σε πολύ σοβαρές βλάβες με πλήρη καταστροφή των αριστερών γλωσσικών δικτύων επισημαίνοντας το ρόλο του δεξιού ημισφαιρίου στις περιπτώσεις αυτές.

- Η αποτελεσματική επίδραση του rTMS εκδηλώνεται και γίνεται αντιληπτή άμεσα μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος ερεθισμού και διατηρείται μειούμενη έως και 3 μήνες μετά. Μάλιστα υπάρχουν ενδείξεις εμφάνισης της αποτελεσματικότητας μεσοπρόθεσμα αρκετές εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση του ερεθισμού δρώντας ως παράγοντας priming σε θεραπείες λόγου. Έτσι προέκυψε και η σκέψη για θεραπευτικές <<επαναλήψεις>> rTMS διέγερσης που να εφαρμόζονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα ενισχύοντας τη διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος. Η πρόταση αυτή σίγουρα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης δεδομένου ότι δεν υπάρχουν μελέτες εφαρμογής της όπως και η έρευνα της διατήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος πέραν του τριμήνου όπως έκανε η μελέτη Harvey et al. το 2017.
- Η συντριπτική πλειοψηφία των κατασταλτικών ερεθισμών εφαρμόζονταν στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα και συγκεκριμένα στην περιοχή pars Triangularis και έχει κριθεί από την πλειοψηφία των μελετών αποτελεσματική ιδιαιτέρως στην κατονομασία. Η εντόπιση της περιοχής μπορεί να γίνει με στερεοτακτική απεικόνιση MRI όταν υπάρχει δυνατότητα ή ανατομικά ακολουθώντας τις συντεταγμένες κατά Gough et al. και το σύστημα 10/20 του ΗΕΓραφήματος (περιοχή F4). Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα του rTMS ανάλογα με τον τρόπο εντοπισμού του σημείου στόχευσης ή να εντοπίζουν μειονεκτήματα στην επιλογή του τρόπου εντοπισμού.
- Ο διεγερτικός διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός εφαρμόστηκε μόνο σε ασθενείς στην χρόνια φάση μετά το ΑΕΕ, κατά κανόνα χωρίς τον συνδυασμό με λογοθεραπεία και μετά από εντόπιση των σημείων στόχευσης στις διασωσμένες περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου με fMRI. Συνολικά 76 ασθενείς συμμετείχαν σε 5 μελέτες εκ των οποίων μόνο μία μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη (Szaflarski et al. 2021 με 27 ασθενείς) καταλήγοντας σε ευνοϊκά συμπεράσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του

διεγερτικού rTMS στην βελτίωση της αφασίας και χωρίς την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών ή επιπλοκών. Τα στοιχεία αυτά ενθαρρύνουν την χρήση του διεγερτικού rTMS στις διασωθείσες περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου στην χρόνια φάση μετά το ΑΕΕ και χρειάζονται περαιτέρω ενίσχυση με νέες μελέτες.

- Ερεθισμός του οπίσθιου τμήματος της δεξιάς άνω κροταφικής έλικας συμπεριλήφθηκε μόνο σε δύο μελέτες εκ των οποίων η μία είχε ικανοποιητικό αριθμό ασθενών (Ren et al. 2019, 54 ασθενείς) και αφορούσε ασθενείς με σφαιρική αφασία στους οποίους εφαρμόστηκε κατασταλτικό πρωτόκολλο rTMS, 1Hz 80% RMT, διαπιστώνοντας σημαντικές βελτιώσεις στην βαρύτητα της αφασίας, την ακουστική κατανόηση και την επανάληψη γεγονός που ενθαρρύνει την προσθήκη του ερεθισμού του οπίσθιου τμήματος της άνω κροταφικής έλικας στο πρόγραμμα στόχευσης μαζί ή χωρίς την pars Triangularis σε ασθενείς με σφαιρική αφασία. Αποτελεί επίσης ο θεραπευτικός αυτός συνδυασμός αντικείμενο περαιτέρω μελέτης.
- Το σύνολο των μελετών αφορούσαν δεξιόχειρες ασθενείς με εξαίρεση δύο ασθενείς στη μελέτη Heiss et al. 2013 που ήταν αριστερόχειρες. Στους ασθενείς αυτούς τροποποιήθηκε το σημείο στόχευσης και ο κατασταλτικός ερεθισμός έλαβε χώρα στην αριστερή κάτω μετωπιαία έλικα και παρουσίασαν, επίσης, βελτίωση στις κλίμακες αξιολόγησης. Η εφαρμογή του rTMS στους αριστερόχειρες ασθενείς χρήζει περαιτέρω μελέτης λόγω της διαφοροποίησης που παρουσιάζεται στην οργάνωση και διασύνδεση των γλωσσικών περιοχών.
- Στην πλειοψηφία των μελετών η εφαρμογή του κατασταλτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα συνδυάστηκε με λογοθεραπεία αμέσως μετά ή σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την εφαρμογή του ερεθισμού. Το είδος της λογοθεραπείας προσαρμόζονταν στις ανάγκες των ασθενών χωρίς να γίνεται ειδική αναφορά στις λεπτομέρειες της θεραπείας με εξαίρεση τις περιπτώσεις εφαρμογής ILAT ή CIAT και η διάρκεια κυμαίνονταν από 20 ως 60 λεπτά (κατά κανόνα 45 λεπτά) τόσο στην υποξεία όσο και στη χρόνια φάση μετά το ΑΕΕ. Ο συνδυασμός αυτός κρίνεται από τις μελέτες αποτελεσματικός. Δεν υπάρχουν μελέτες σύγκρισης της μεταξύ τους αποτελεσματικότητας, του rTMS και της λογοθεραπείας, ως μονοθεραπείες.
- Οι ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες παρουσίαζαν μετρίου ως σοβαρού βαθμού βαρύτητα αφασίας και ποικιλία κλινικών αφασικών εκδηλώσεων κυρίως μη ρέουσα αφασία, σφαιρική αφασία, ανομία και λιγότερο συχνά αφασία Wernicke. Οι παράμετροι του ερεθισμού δεν διαφοροποιούνταν ανάλογα με το είδος της αφασίας και δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες αποτελεσματικότητας του rTMS σε ασθενείς με διαφορετικό είδος αφασίας. Η βαρύτητα της αφασίας φαίνεται να παίζει ρόλο στην αποτελεσματικότητα του

rTMS διαφοροποιώντας την επίδρασή του σε πολύ βαριά ασθενείς με αντικρουόμενες παρατηρήσεις από τις μελέτες. Ο πολύ μικρός όγκος των στοιχείων κρίνεται ανεπαρκής για την έκδοση ασφαλών συμπερασμάτων.

- Οι περισσότερες μελέτες αφορούσαν ασθενείς στην χρόνια φάση μετά το ΑΕΕ (14 μελέτες). Από τις υπόλοιπες μελέτες οι ασθενείς βρίσκονταν στην υποξεία φάση (9 μελέτες), στην οξεία και υποξεία φάση (1 μελέτη) και στην υποξεία και χρόνια φάση (3 μελέτες). Παρά τον μεγαλύτερο αριθμό μελετών στην χρόνια φάση ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν ήταν μικρότερος από τον αριθμό ασθενών στην υποξεία φάση (258 ασθενείς στη χρόνια φάση, 292 ασθενείς στην υποξεία φάση). Η εφαρμογή του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού κρίθηκε αποτελεσματική τόσο στην υποξεία όσο και στη χρόνια φάση.
- Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα ενδιαφέρει η διερεύνηση του συνδυασμού της εφαρμογής ανασταλτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στην δεξιά pars Triangularis κατά την υποξεία φάση μετά το ΑΕΕ και η επανάληψη του ερεθισμού μετά την πάροδο τριμήνου στην χρόνια φάση με την εφαρμογή διεγερτικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στις διασωθείσες περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου. Με αυτόν τον τρόπο η επίδραση στις λειτουργίες της νευροπλαστικότητας είναι πιο εκτεταμένη και αφορά και τα δύο ημισφαίρια ενώ η δεύτερη διέγερση μπορεί ταυτόχρονα να έχει και δράση <<αναμνηστικής θεραπευτικής δόσης>> παρατείνοντας και ενισχύοντας την αποτελεσματικότητα του αρχικού κατασταλτικού ερεθισμού.
- Σημαντικό κρίνεται και το γεγονός ότι σε μία μελέτη εντοπίστηκε αρνητική επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην αποτελεσματικότητα του rTMS γεγονός που διευρύνει τους παράγοντες που πρέπει να ελεγχθούν για την επίδρασή τους στην θεραπευτική αποτελεσματικότητα του rTMS.

Ολοκληρώνοντας συμπεραίνουμε ότι ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός έχει θέση στην θεραπεία της αφασίας μετά από ΑΕΕ. Ο χρόνος έναρξης της εφαρμογής του μπορεί να κυμαίνεται από μερικές εβδομάδες ως και χρόνια μετά την εγκατάσταση της αφασίας. Θεραπευτική αποτελεσματικότητα του rTMS διαπιστώθηκε σε διαφορετικά είδη αφασίας (μη ρέουσα, σφαιρική, ανομία, Wernicke). Τόσο ο κατασταλτικός όσο και ο διεγερτικός ερεθισμός μπορούν να εφαρμοστούν με ασφάλεια σε διαφορετικά σημεία στόχευσης και είναι αποτελεσματικοί σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή αφασία. Ο μεγαλύτερος όγκος δεδομένων αφορά τον κατασταλτικό ερεθισμό της δεξιάς κάτω μετωπιαίας έλικας σε συνδυασμό με λογοθεραπεία, σε ασθενείς με μη ρέουσα αφασία στην χρόνια φάση μετά το ΑΕΕ, με θετικά αποτελέσματα στην κατονομασία. Οι μελλοντικές μελέτες έχουν να

απαντήσουν σε πολλά ακόμη ερωτήματα που αφορούν την χρήση του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού μερικά από τα οποία αφορούν την εφαρμογή του rTMS σε αριστερόχειρες, τον προσδιορισμό αποτελεσματικού πρωτοκόλλου ερεθισμού για τις πολύ σοβαρές αφασίες, την περαιτέρω διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της στόχευσης στην δεξιά οπίσθια άνω κροταφική έλικα, την τροποποίηση των παραμέτρων ερεθισμού και εντόπισης με βάση το είδος της αφασίας, τον προσδιορισμό παραγόντων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης που πιθανόν επιδρούν αρνητικά στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

## Βιβλιογραφία

1. Deacon, W Terence. Human Brain Evolution: I. Evolution of language circuits. Intelligence and evolutionary biology.
2. Poeppel D and Hickok G. Towards a new functional anatomy of language. Cognition. 2004; 92:1-12.
3. Tremblay P and Dick A.S. Broca and Wernicke are dead or moving past the classic model of language neurobiology. 2016; 162:60-71.
4. Hickok G and Poppel D. The cortical organization of speech processing. Nat Rev Neurosci. 2007;8: 393-402.
5. Virvidaki I.E, Messinis L, Nasios G. Pure word deafness due to bilateral temporal lobe ischemic stroke occurring at different time points over the years: a case report on the insight of brain language network reorganization. Neurocase. 2021;10.1080/13554794
6. Mirman D, et al. “Neural organization of spoken language revealed by lesion-symptom mapping”. Nature Communications. 2015; 6:6762.
7. Guelle X., Gabrieli JDE and Schmahmann JD. Triple representation of language, working memory, social and emotion processing in the cerebellum: convergent evidence from task and seed-based resting-state fMRI analyses in a single large cohort. Neuroimage. 2018;172: 437-449
8. De Smet HJ, et al. The cerebellum: its role in language and related cognitive and affective functions. Brain and Language. 2013; 127:334-342.
9. Nasios G, Dardiotis E, Messinis L. From Broca and Wernicke to the Neuromodulation Era: Insights of Brain Language Networks for Neurorehabilitation. Behav Neurol 2019; 9894571:10 pages
10. von Bernhardt R, von Bernhardt L E, Eugenin J. What is neural plasticity. Adv Exp Med Biol 2017;101: 1-15
11. Nudo RJ. Plasticity. NeuroRx. 2006 Oct;3(4):420-7.
12. Nishibe M, Urban ET, Barbay S, Nudo RJ: Rehabilitative Training Promotes Rapid Motor Recovery but Delayed Motor Map Reorganization in a Rat Cortical Ischemic Infarct Model. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2015;29(5):472-482.  
doi:[10.1177/1545968314543499](https://doi.org/10.1177/1545968314543499)
13. Lin CH, Chiang MC, Knowlton BJ, Lacoboni M, Udompholkul P, Wu AD. Interleaved practice enhances skill learning and the functional connectivity of fronto-parietal networks. Hum Brain Mapp. 2013;34: 1542– 1558.

14. Maier M, Ballester BR, Verschure PF. Principles of neurorehabilitation after stroke based on motor learning and brain plasticity mechanisms. *Front Syst Neurosci.* 2019;13: 74  
doi:10.3389/fnsys.2019.00074
15. Winstein CJ, Kay DB. Translating the science into practice: shaping rehabilitation practice to enhance recovery after brain damage. *Prog Brain Res.* 2015;218: 331–360.
16. Siegel J S., Seitzman B A., Ramsey L E.,[.....], and Corbetta M. Re-emergence of modular brain networks in stroke recovery. *Cortex.* 2018; 101: 44–59.
17. Crosson B, Rodriguez AD, Copland D, Fridriksson J, Krishnamurthy LC, Meinzer M, et al. Neuroplasticity and aphasia treatments: new approaches for an old problem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90: 1147-1155.
18. Stefaniak JD, Halai AD, Lambon Ralph MA. The neural and neurocomputational bases of recovery from post-stroke aphasia. *Nat Rev Neurol* 2020;16: 43-55.
19. Aloizou, A. M., V. Siokas, G. Pateraki, I. Liampas, C. Bakirtzis, Z. Tsouris, G. Lazopoulos, D. Calina, A. O. Docea, A. Tsatsakis, D. P. Bogdanos, and E. Dardiotis. 2021. 'Thinking outside the Ischemia Box: Advancements in the Use of Multiple Sclerosis Drugs in Ischemic Stroke', *J Clin Med*, 10.
20. Aloizou, Athina-Maria, Vasileios Siokas, Alexios-Fotios A. Mentis, Metaxia Dastamani, Maria Sokratous, Georgia Xiromerisiou, Panayiotis D. Mitsias, Georgios M. Hadjigeorgiou, and Efthimios Dardiotis. 2020. 'Advancements in the Treatment of Cerebrovascular Complications of Cancer', *Current Treatment Options in Neurology*, 22: 16.
21. Dardiotis, E., A. M. Aloizou, S. Markoula, V. Siokas, K. Tsarouhas, G. Tzanakakis, M. Libra, A. P. Kyritsis, A. G. Brotis, M. Aschner, I. Gozes, D. P. Bogdanos, D. A. Spandidos, P. D. Mitsias, and A. Tsatsakis. 2019. 'Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review)', *Int J Oncol*, 54: 779-96.
22. Kodounis, M., I. N. Liampas, T. S. Constantinidis, V. Siokas, A. A. Mentis, A. M. Aloizou, G. Xiromerisiou, E. Zintzaras, G. M. Hadjigeorgiou, and E. Dardiotis. 2020. 'Assessment of the reporting quality of double-blind RCTs for ischemic stroke based on the CONSORT statement', *J Neurol Sci*, 415: 116938.
23. Liampas, I., M. Raptopoulou, S. Mpourlios, V. Siokas, Z. Tsouris, A. M. Aloizou, M. Dastamani, A. Brotis, D. Bogdanos, G. Xiromerisiou, and E. Dardiotis. 2021. 'Factors associated with recurrent transient global amnesia: systematic review and pathophysiological insights', *Rev Neurosci*, 32: 751-65.
24. Tsatsakis, A., A. O. Docea, D. Calina, K. Tsarouhas, L. M. Zamfira, R. Mitrut, J. Sharifi-Rad, L. Kovatsi, V. Siokas, E. Dardiotis, N. Drakoulis, G. Lazopoulos, C. Tsitsimpikou, P.

- Mitsias, and M. Neagu. 2019. 'A Mechanistic and Pathophysiological Approach for Stroke Associated with Drugs of Abuse', *J Clin Med*, 8.
25. Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks D, Dolan RJ, Frackowiak RS: The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991; 29: 63-71
  26. Brion JP, Demeurisse G, Capon A: Evidence of cortical reorganization in hemiparetic patients. *Stroke* 1989; 20: 1079-1084.
  27. Cramer SC: Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol* 2008; 63: 272-287.
  28. Weiller C, Ramsay SC, Wise RJ, Friston KJ, Frackowiak RS: Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 1993; 33: 181-189.
  29. Seitz RJ, Höflich P, Binkofski F, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ: Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol* 1998; 55: 1081-1088.
  30. Cramer SC, Crafton KR: Somatotopy and movement representation sites following cortical stroke. *Exp Brain Res* 2006; 168: 25-32
  31. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS: Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003; 126 (Pt. 11): 2476-2496
  32. Calautti C, Baron JC: Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 2003; 34: 1553-1566. 22.
  33. Chollet F, Di Piero V, Wise RJ, Brooks D, Dolan RJ, Frackowiak RS: The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991; 29: 63-71.
  34. Hartwigsen G, Saur D. Neuroimaging of stroke recovery from aphasia: insights into plasticity of the human language network. *Neuroimage* 2019;190: 14-31.
  35. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507
  36. Wahl AS, Schwab ME: Finding an optimal rehabilitation paradigm after stroke: enhancing fiber growth and training of the brain at the right moment. *Front Hum Neurosci* 2014; 8:1-13.
  37. Quinn T. J, Richard E., Teuschl Y.,[...] and Markus H. S.: European Stroke Organization and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment *European Stroke Journal* 2021;0(0): 1-38.



38. Ahmed N., Audebert H., Turc G., [...] and Steiner T.: Consensus statements and recommendations from the ESO Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11–13 November 2018 *European Stroke Journal* 2019;4(4): 307–317.
39. Nasios G, Messinis L. Brain Functional Reorganization after Stroke: What has Recovery from Aphasia Taught Us?. *EC Neurology*. 2018;10:7
40. Nasios G, Messinis L. Neuroanatomy of Language: New Insights from Lesioned and Healthy Brains. *EC Neurology* 2018;10.5:343-345
41. Hillis AE. Pharmacological, surgical, and neurovascular interventions to augment acute aphasia recovery. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86: 426-434
42. Fama ME, Turkeltaub PE. Treatment of poststroke aphasia: current practice and new directions. *Semin Neurol* 2014;34: 504-513.
43. Berker EA, Berker AH, Smith A. Translation of Broca's 1865 report: localization of speech in the third left frontal convolution. *Arch Neurol* 1986;43: 1065-1072.
44. Robey RR. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41: 172-187
45. Brady MC, Kelly H, Godwin J, Enderby P, Campbell P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(6):CD000425
46. Breitenstein C, Grewe T, Flöel A, Ziegler W, Springer L, Martus et al. Intensive speech and language therapy in patients with chronic aphasia after stroke: a randomized, open-label, blinded-endpoint, controlled trial in a health-care setting. *Lancet* 2017; 389:1528-1538
47. Hope TM, Seghier ML, Leff AP, Price CJ. Predicting outcome and recovery after stroke with lesions extracted from MRI images. *Neuroimage Clin* 2013;2: 424-433.
48. Selnes OA, Knopman DS, Niccum N, Rubens AB, Larson D. Computed tomographic scan correlates of auditory comprehension deficits in aphasia: a prospective recovery study. *Ann Neurol* 1983;13: 558-566.
49. Basilakos A, Stark BC, Johnson L, Rorden C, Yourganov G, Bonilha L, et al. Leukoaraiosis is associated with a decline in language abilities in chronic aphasia. *Neurorehabil Neural Repair* 2019; 33:718-729.
50. Hillis AE, Beh YY, Sebastian R, Breining B, Tippett DC, Wright A, et al. Predicting recovery in acute poststroke aphasia. *Ann Neurol* 2018; 83: 612-622. 47.
51. Marchina S, Zhu LL, Norton A, Zipse L, Wan CY, Schlaug G. Impairment of speech production predicted by lesion load of the left arcuate fasciculus. *Stroke* 2011; 42:2251-2256.
52. Plowman E, Hentz B, Ellis C Jr. Post-stroke aphasia prognosis: a review of patient-related and stroke-related factors. *J Eval Clin Pract* 2012; 18:689-694

53. Kristinsson S, Basilakos A, Elm J, Spell LA, Bonilha L, Rorden C, et al. Individualized response to semantic versus phonological aphasia therapies in stroke. *Brain Communications*.2021;3(3), fcab174
54. Dignam J, Copland D, O'Brien K, Burfein P, Khan A, Rodriguez AD. Influence of cognitive ability on therapy outcomes for anomia in adults with chronic poststroke aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 2017;60: 406-421.
55. Gilmore N, Meier EL, Johnson JP, Kiran S. Nonlinguistic cognitive factors predict treatment-induced recovery in chronic poststroke aphasia. *Arch Phys Med Rehabil* 2019;100: 1251- 1258.
56. Godecke E, Armstrong E, Rai T, Ciccone N, Rose ML, Middleton S, et al. A randomized control trial of intensive aphasia therapy after acute stroke: the Very Early Rehabilitation for Speech (VERSE) study. *Int J Stroke*. 2021;16(5):556-572. doi:[10.1177/1747493020961926](https://doi.org/10.1177/1747493020961926)
57. Johnson L, Basilakos A, Yourganov G, Cai B, Bonilha L, Rorden C, et al. Progression of aphasia severity in the chronic stages of stroke. *Am J Speech Lang Pathol* 2019;28 :639-649.
58. Basilakos A, Stark BC, Johnson L, Rorden C, Yourganov G, Bonilha L, et al. Leukoaraiosis is associated with a decline in language abilities in chronic aphasia. *Neurorehabil Neural Repair* 2019;33: 718-729
59. Berthier M L. Ten key reasons for continuing research on pharmacotherapy for post-stroke aphasia. *Aphasiology*. 2020; 35:6, 824-858. doi: [10.1080/02687038.2020.1769987](https://doi.org/10.1080/02687038.2020.1769987)
60. Hillis A. E., Beh Y. Y., Sebastian R. et al. Predicting recovery in acute poststroke aphasia. *Annals of Neurology* 2018; 83(3):612–622.
61. Jorge R. E., Acion L., Moser D., Adams H. P., and Robinson R. G. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. *Archives of General Psychiatry*, 2010; 6(2): 187–196,
62. Lipton SA. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5:160-170
63. Aloizou, A. M., G. Pateraki, K. Anargyros, V. Siokas, C. Bakirtzis, I. Liampas, A. Nousia, G. Nasios, M. Sgantzios, E. Peristeri, and E. Dardiotis. 2021. 'Transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS in multiple sclerosis', *Rev Neurosci*, 32: 723-36.
64. Aloizou, A. M., G. Pateraki, K. Anargyros, V. Siokas, C. Bakirtzis, M. Sgantzios, L. Messinis, G. Nasios, E. Peristeri, D. P. Bogdanos, T. K. Doskas, G. Tzeferakos, and E. Dardiotis. 2021. 'Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Alzheimer's Disease and Other Dementias', *Healthcare (Basel)*, 9.
65. Pateraki, G., K. Anargyros, A. M. Aloizou, V. Siokas, C. Bakirtzis, I. Liampas, Z. Tsouris, P. Ziogka, M. Sgantzios, V. Folia, E. Peristeri, and E. Dardiotis. 2022. 'Therapeutic application

- of rTMS in neurodegenerative and movement disorders: A review', *J Electromyogr Kinesiol*, 62: 102622.
66. Petsani, C., A. M. Aloizou, V. Siokas, L. Messinis, E. Peristeri, C. Bakirtzis, G. Nasios, and E. Dardiotis. 2021. 'Therapeutic Application of rTMS in Atypical Parkinsonian Disorders', *Behav Neurol*, 2021: 3419907.
  67. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 2010; 66:198-204.
  68. Fridriksson J, Elm J, Stark BC, Basilakos A, Rorden C, Sen S, et al. BDNF genotype and tDCS interaction in aphasia treatment. *Brain Stimul* 2018; 11:1276-1281.
  69. Holland R, Leff AP, Josephs O, Galea JM, Desikan M, Price CJ, et al. Speech facilitation by left inferior frontal cortex stimulation. *Curr Biol* 2011; 21:1403-1407.
  70. Crinion J. Transcranial direct current stimulation and aphasia therapy post stroke. In: Hillis AE. *The Handbook of Adult Language Disorders*. New York, NY; Psychology Press, 2015:458-47
  71. Gugino LD, Romero JR, Aglio L, Titone D, Ramirez M, Pascual-Leone A, et al. Transcranial magnetic stimulation coregistered with MRI: a comparison of a guided vs. blind stimulation technique and its effect on evoked compound muscle action potentials. *Clin Neurophysiol*. 2001; 112:1781-92.
  72. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34:1255-62.
  73. Plow E. B, Sankarasubramanian V, Cunningham D. A, Potter-Baker K, Varnerin N, Cohen L. G, Sterr A, Conforto A. B, Machado A. G. Models to Tailor Brain Stimulation Therapies in Stroke. *Neural Plasticity*. 2016, Article ID 4071620, 17 pages.
  74. Di Pino G., Pellegrino G., Assenza G. et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nature Reviews. Neurology*, 2014;10:597-608.
  75. Bestmann S., Swayne O., Blankenburg F. et al., "The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI," *The Journal of Neuroscience*, 2010; 30(36): 11926–11937
  76. Ruohonen, J.; Ilmoniemi, RJ. In: Pascual Leone, A.; Davey, NJ.; Rothwell, J.; Wassermann, EM.; Puri, BK., editors. *Handbook of transcranial magnetic stimulation. Physical principles for transcranial magnetic stimulation*. Oxford University Press; New York: 2002

77. Matsumi N, Matsumoto K, Mishima N, Moriyama E, Furuta T, Nishimoto A, et al. Thermal damage threshold of brain tissue: histological study of heated normal monkey brains. *Neurologia Medico Chirurgica*. 1994; 34:209–15.
78. Rotenberg A, Harrington MG, Birnbaum DS, Madsen JR, Glass LES, Jensen FE, et al. Minimal heating of titanium skull plates during 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2007; 118:2536–8.
79. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Profice P, Cioni B, Meglio M, et al. Long-term motor cortex stimulation for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Stimulation*. 2010;3(1):22-27
80. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008; 11:131–47.
81. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol*. 2006; 117:455–71.
82. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008; 11:119–30
83. Rossi S., Antal A., Bestmann S., Bikson M., Brewer C. ...Hallett M. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2021; 132: 269-306
84. Lerner A.J., Wassermann E.M., Tamir D. Seizures from Transcranial Magnetic Stimulation 2012-2016: Results of a survey. *Clin Neurophysiol*. 2019; 130:1409-1416
85. Huber R., Maki H., Rasonova M., et al. Human cortical excitability increases with time awake. *Cereb Cortex*, 2013;23:332-338
86. Kimiskidis VK, Kugiumtzis D, Papagiannopoulos S, Vlaikidis N. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) modulates epileptiform discharges in patients with frontal lobe epilepsy: a preliminary EEG-TMS study. *Int J Neural Synt*. 2013; 23:1250035
87. Kimiskidis VK, Tsimpiris A, Ryvlin P, Kalviainen R, et al. TMS Combined with EEG in genetic generalized epilepsy: A phase II diagnostic accuracy study. *Clin Neurophysiol*. 2017;128: 367-81
88. Martin P., Naeser M., Ho M., Treglia E., Kaplan E., Baker E., and Pascual-Leone A. Research with Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009; 9(6): 451–458.

89. Naeser M., Martin P., Theoret H., Kobayashi M., Fregni F., Nicholas M., Tormos J., Steven M., Baker E., and Pascual-Leone A. TMS suppression of right pars triangularis, but not pars opercularis, improves naming in aphasia. *Brain Lang.* 2011; 119(3): 206–213.
90. Chieffo R., Ferrari F., Battista P., Houdayer E., Nuara A., Alemanno F., Abutalebi J., Zangen A., Comi G., Cappa S.F., et al. Excitatory deep transcranial magnetic stimulation with H-coil over the right homologous Broca's region improves naming in chronic post-stroke aphasia. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2014;28: 291–298.
91. Hu X.Y., Zhang T., Rajah G.B., Stone C., Liu L.X, He J.J., Shan L., Yang L.Y., Liu P., Gao F., et al. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients with non-fluent aphasia: A randomized, sham-controlled study. *Neurol. Res.* 2018;40: 459–465.
92. Khedr E.M., Abo El-Fetoh N., Ali A.M., El-Hammady D.H., Khalifa H., Atta H., Karim A. Dual-hemisphere repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke aphasia: A randomized, double-blind clinical trial. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2014;28: 740–750.
93. Szaflarski J., Vannest J., Wu S., DiFrancesco M., Banks C., Gilbert D. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Med Sci Monit*, 2011; 17(3): CR132-139
94. Griffis J., Nenert R., Allendorfer J., Szaflarski J. Interhemispheric Plasticity following Intermittent Theta Burst Stimulation in Chronic Poststroke Aphasia. *Neural Plasticity* Volume 2016, Article ID 4796906, 16 pages
95. Fahmy E, and Elshebawy H. Effect of High Frequency Transcranial Magnetic Stimulation on Recovery of Chronic Post-Stroke Aphasia. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2021; 30(8): 105855
96. Gough P. M., Nobre A. C., and Devlin J. T. Dissociating linguistic processes in the left inferior frontal cortex with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience.* 2005; 25(35): 8010–8016.
97. Allendorfer J., Nenert R., Nair S., Vannest J., Szaflarsk J. Functional Magnetic Resonance Imaging of Language Following Constraint-Induced Aphasia Therapy Primed with Intermittent Theta Burst Stimulation in 13 Patients with Post-Stroke Aphasia. *Med Sci Monit*, 2021; 27: e930100 DOI: 10.12659/MSM.930100
98. Szaflarski J., Nenert R., Allendorfer J., Martin A., Amara A., Griffis J. et al. Intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS) for Treatment of Chronic Post-Stroke Aphasia: Results of a Pilot Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Med Sci Monit*, 2021; 27: e931468 DOI: 10.12659/MSM.931468

99. Zumbansen A, Black S, Chen J, Edwards D, Hartmann A et al. Non-invasive brain stimulation as add-on therapy for subacute post-stroke aphasia: a randomized trial (NORTHSTAR). *European Stroke Journal* 2020; 5(4):402–413.
100. Ren C, Zhang G, Xu X, Hao J, Fang H, Chen P, Li Z, Ji Y, Cai Q, Gao F. The Effect of rTMS over the Different Targets on Language Recovery in Stroke Patients with Global Aphasia: A Randomized Sham-Controlled Study. *BioMed Res. Int.* 2019, 4589056.
101. Heiss W.D, Hartmann A, Rubi-Fessen I, Anglade C, Kracht L, Kessler J, Weiduschat N, Rommel T, Thiel A. Noninvasive brain stimulation for treatment of right- and left-handed poststroke aphasics. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 36:363–372.
102. Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, Hartmann A et al. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Aphasic Stroke A Randomized Controlled Pilot Study. *Stroke.* 2011; 42:409-415.
103. Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I, Anglade C, Kracht L, Weiduschat N, Kessler J, Rommel T, Heiss W.D. Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia. *Stroke.* 2013; 44:2240–2246
104. Rubi-Fessen I, Hartmann A, Huber W, Fimm B, Rommel T, Thiel A, Heiss W.D. Add-on Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Subacute Aphasia Therapy: Enhanced Improvement of Functional Communication and Basic Linguistic Skills. A Randomized Controlled Study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2015; 96:1935–1944.
105. Haghghi M, Mazdeh M, Ranjbar N, Seifrabie M.A. Further Evidence of the Positive Influence of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Speech and Language in Patients with Aphasia after Stroke: Results from a Double-Blind Intervention with Sham Condition. *Neuropsychobiology* 2017; 75:185–192.
106. Bai G, Jiang L, Ma W, Meng P, Li J, Wang Y, Wang Q. Effect of Low-Frequency rTMS and Intensive Speech Therapy Treatment on Patients With Nonfluent Aphasia After Stroke. *The Neurologist* 2021; 26:6-9.
107. Kindler J, Schumacher R, Cazzoli D, Gutbrod K, Koenig M, Nyffeler T, Dierks T, Muri R M. Theta Burst Stimulation Over the Right Broca’s Homologue Induces Improvement of Naming in Aphasic Patients. *Stroke* 2012; 43:2175-2179.
108. Waldowski K, Seniow J, Lesniak M, Iwanski S, Członkowska A. Effect of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Naming Abilities in Early-Stroke Aphasic Patients: A Prospective, Randomized, Double-Blind Sham-Controlled Study. *The Scientific World Journal* 2012;518568: 8 pages.
109. Seniów J, Waldowski K, Lesniak M, Iwanski S, Czepiel W, Członkowska A. Transcranial magnetic stimulation combined with speech and language training in early aphasia

- rehabilitation: A randomized double-blind controlled pilot study. *Top. Stroke Rehabil.* 2013;20: 250–261.
110. Barwood C H S, Murdoch B E, Whelan B-M, Lloyd D, Riek S, OSullivan J. D, Coulthard A, Wong A. Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia post-stroke. *European Journal of Neurology.* 2011;18: 935–943
111. Tsai P.Y, Wang C.P, Ko J.S, Chung Y.M, Chang Y.W, Wang J.X. The persistent and broadly modulating effect of inhibitory rTMS in nonfluent aphasic patients: A sham-controlled, double-blind study. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2014;28: 779–787.
112. Wang C.P, Hsieh C.Y, Tsai P.Y, Wang C.T, Lin F.G, Chan R.C. Efficacy of synchronous verbal training during repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with chronic aphasia. *Stroke.* 2014;45: 3656–3662.
113. Yoon T.H, Han S.J, Yoon T.S, Kim J.S, Yi T.I. Therapeutic effect of repetitive magnetic stimulation combined with speech and language therapy in post-stroke non-fluent aphasia. *NeuroRehabilitation.* 2015; 36:107–114.
114. Medina J, Norise C, Faseyitan O, Coslett H.B, Turkeltaub P E, Hamilton R H. Finding the right words: Transcranial magnetic stimulation improves discourse productivity in non-fluent aphasia after stroke. *Aphasiology* 2012;26 (9):1153–1168.
115. Naeser M. A, Martin P. I, Nicholas M, Baker E. H, Seekins H, Kobayashi M, . . . Pascual-Leone A. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: An open-protocol study. *Brain & Language.* 2005; 93: 95–105.
116. Harvey D. Y, Podell J, Turkeltaub P.E, Faseyitan O, Coslett H.B, Hamilton R.H. Functional Reorganization of Right Prefrontal Cortex Underlies Sustained Naming Improvements in Chronic Aphasia via Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Cogn Behav Neurol.* 2017 December; 30(4): 133–144.
117. Garcia G, Norise C, Faseyitan O, et al. Utilizing repetitive transcranial magnetic stimulation to improve language function in stroke patients with chronic non-fluent aphasia. *J Vis Exp.* 2013; 77: e50228.
118. Heikkinen P.H, Pulvermüller F, Mäkelä J.P, Ilmoniemi R.J, Lioumis P, Kujala T, Manninen R.L, Ahvenainen A, Klippi A. Combining rTMS With Intensive Language-Action Therapy in Chronic Aphasia: A Randomized Controlled Trial. *Front. Neurosci.* 2019, 12, 1036