

Α Ν Α Σ Κ Ο Π Η Σ Η

Μη Επεμβατικές Τεχνικές Εγκεφαλικού Ερεθισμού: Έχουν Μέλλον στην Αποκατάσταση Μετά από Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο;

Πην. Ταλέλλη

Νευρολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών. Κλινικός ερευνητής του Ινστιτούτου Νευρολογίας, University College London, Queen Sq.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου και την κύρια αιτία αναπηρίας ενηλίκων σε όλο τον ανεπτυγμένο κόσμο (Bonita 1992, Warlow 1998) συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας (Vemmos & al 2000, Panagiotakos & al 2003). Περίπου το 45% των ασθενών με ημιπληγία μετά από ΑΕΕ παραμένουν με κάποιου βαθμού μόνιμη αναπηρία (Jorgensen & al 1995, Dennis & al 1993, Ferrucci & al 1993). Οι κλασσικές μελέτες πάνω στην φυσική ιστορία της ανάρρωσης μετά από ΑΕΕ αναφέρουν ότι η κλινική βελτίωση λαμβάνει χώρα κατά κύριο λόγο εντός των πρώτων τριών μηνών από την προσβολή_ μετά την πάροδο των πρώτων έξι μηνών η κλινική εικόνα θεωρείται λίγο ως πολύ σταθεροποιημένη. Αυτή η κλασσική θέση είναι σήμερα υπό αναθεώρηση (Page & al 2004), μετά τη δημοσίευση νέων στοιχείων που δείχνουν ότι η χρήση εξειδικευμένων τεχνικών αποκατάστασης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί έναν σοβαρό κίνδυνο για τη εκδήλωση αναπηρίας. Το κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω μηχανισμών αναδιοργάνωσης (πλαστικότητα) έχει τη δυνατότητα να αποκαταστήσει, έστω και μερικώς, τη λειτουργικότητα των προσβεβλημένων περιοχών. Η εφαρμογή τεχνικών ερεθισμού του εγκεφάλου, επεμβατικών ή μη, στην πλευρά της βλάβης ή στην ομόλογη υγιή πλευρά, εφάπαξ ή πολλές φορές, φαίνεται ότι μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην ανάρρωση της εγκεφαλικής λειτουργίας και την αποκατάσταση της λειτουργικότητας του ασθενή μετά από ΑΕΕ.

Λέξεις κλειδιά: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πλαστικότητα, τεχνικές ερεθισμού του εγκεφάλου

SUMMARY

The cerebrovascular accident poses a serious threat for the development of disability. The central nervous system through mechanisms of reorganization (plasticity) displays the capacity for partial restoration of the functionality of the affected areas. The application of stimulation techniques to the brain, invasive or not, to the site of the lesion or to the respective healthy site, once or repeatedly, seems that it may have favourable effects for the restoration of the function of the affected areas and the rehabilitation of the patient after a CVA.

Key words: cerebrovascular accident, plasticity, brain stimulation techniques

μπορεί να επιτύχει περαιτέρω κλινική βελτίωση στη χρόνια φάση (Brown & al 2003, Muellbacher & al 2002, Oliveri & al 2001, Liepert & al 2000, van der Lee & al 1999).

Ποιος είναι ο στόχος της αποκατάστασης; Ένα σημαντικό μέρος της λειτουργικής βελτίωσης επιτυγχάνεται με την ανάπτυξη

εναλλακτικών στρατηγικών που αξιοποιούν στο μέγιστο την υπάρχουσα κινητικότητα και εξισορροπούν εν μέρει το έλλειμα. Παρόλα αυτά, μέρος της αποκατάστασης οφείλει να στοχεύει στον περιορισμό του ελλείματος αυτού καθ'εαυτού. Αυτή η δυναμική ανάρρωση είναι δυνατή χάρι

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

στην ιδιότητα του εγκεφάλου για συνεχή αναδιοργάνωση, που τελευταία περιγράφεται με τον όρο πλαστικότητα.

Τι είναι η πλαστικότητα;

Η πλαστικότητα είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που επιτρέπει στον εγκέφαλο να ανταποκρίνεται σε αυξημένες απαιτήσεις, όπως όταν καλείται να αποκτήσει καινούργιες δεξιότητες. Παράλληλα επιτρέπει στον εγκέφαλο να αντιμετωπίσει κάθε μορφή τραυματισμού ή βλάβης είτε μιλάμε για απώλεια ιστού (π.χ. ΑΕΕ) είτε

για κάποιο πρόβλημα στη λειτουργικότητα των κυκλωμάτων του εγκεφάλου (π.χ. δυστονία). Σήμερα γνωρίζουμε ότι η προοδευτική αυτή διαδικασία στηρίζεται σε αλλαγές των συνδέσεων μεταξύ των εγκεφαλικών κυττάρων (συνάψεις) (Nudo & al 1996). Ο αριθμός των ενεργών συνάψεων, ο προσανατολισμός τους στο χώρο και ο βαθμός λειτουργικότητάς τους μπορεί να μεταβάλλεται ώστε να εξυπηρετηθούν οι νέες ανάγκες. Για παράδειγμα, αν υπάρχει μόνιμη απώλεια ιστού στην περιοχή που ελέγχει την κινητικότητα του χεριού, τα κύτταρα που παραμένουν μπορεί να αυξήσουν τη λειτουργικότητά τους δημιουργώντας νέες και ισχυρότερες συνάψεις. Επιπλέον, μέρος της λειτουργίας μπορεί να μετατεθεί σε έναν άλλο πληθυσμό κυττάρων, περίξ ή ακόμα και σε απόσταση από τη βλάβη, που έχει τα εγγενή

χαρακτηριστικά για να επιτελέσει τη συγκεκριμένη λειτουργία. Για παράδειγμα, ο προκινητικός φλοιός, η περιοχή του εγκεφαλικού φλοιού μπροστά από τον κινητικό φλοιό, ευθύνεται υπό φυσιολογικές συνθήκες για τον προγραμματισμό παρά για την εκτέλεση της κίνησης. Παρόλα αυτά περιέχει κύτταρα, που μοιάζουν με τα κύρια κινητικά κύτταρα (πυραμιδικά κύτταρα), αφού

συνδέονται απευθείας με το νωτιαίο μυελό. Αυτά τα κύτταρα μπορούν θεωρητικά να λειτουργήσουν ως πυραμιδικά κάτω από συνθήκες αυξημένων αναγκών (για ανα-

σκόπηση βιβλιογραφίας βλέπε Butefisch 2006).

Πώς μετρείται η πλαστικότητα;

Η διαδικασία της πλαστικότητας μπορεί να δείχθει έμμεσα στους ανθρώπους. Ένας τρόπος είναι οι τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου, όπως η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI), ή το σπινθηρογράφημα του εγκεφάλου. Βασισμένες σε διαφορετικές μεθοδολογίες οι τεχνικές αυτές μπορούν αν απεικονίσουν ποιές περιοχές του εγκεφάλου δραστηριοποιούνται κατά την εκτέλεση μιας λειτουργίας, π.χ. κίνηση του χεριού ή ομιλία, μετρώντας ουσιαστικά την ανακατανομή αίματος και οξυγόνου στον εγκέφαλο (Rossini & al 2003). Ένας άλλος τρόπος είναι ο Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (Tran-

scranial Magnetic Stimulation – TMS) (Rothwell & al 1987). Ο Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (ΔΜΕ) χρησιμοποιεί ισχυρά αλλά μικρής διάρκειας μαγνητικά πεδία για να ενεργοποιήσει τα επιφανειακά εγκεφαλικά κύτταρα σε μια συγκεκριμένη περιοχή – στόχο, για παράδειγμα τα κύτταρα που ελέγχουν τους μικρούς μύς του χεριού. Με αυτό τον τρόπο μπορούν να δημιουργηθούν προβαλλόμενοι στο κρανίο χάρτες του κινητικού φλοιού (motor maps). Σημαντικές μεταβολές σε αυτούς τους χάρτες, π.χ. μετατόπιση του κέντρου βάρους του χάρτη στον προσθιοπίσθιο ή πλάγιο άξονα, ερμηνεύονται ως έμμεση απόδειξη αναδιοργάνωσης στον φλοιό.

Εγκεφαλικός ερεθισμός και πλαστικότητα

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον για τις εφαρμογές του εγκεφαλικού ερεθισμού στον ανθρώπινο εγκέφαλο έχει αναζωπυρωθεί. Αυτό οφείλεται κυρίως στην ανάπτυξη νέων μη επεμβατικών και ανώδυνων τεχνικών ερεθισμού. Τέτοιες τεχνικές, όπως ο ΔΜΕ που αναφέρθηκε παραπάνω, χρησιμοποιούνται πάνω από δυο δεκαετίες για να μελετήσουν τη φυσιολογία των εγκεφαλικών κυκλωμάτων. Εδώ θα γίνει αναφορά κυρίως στις εφαρμογές που στοχεύουν στην πρόκληση βραχυπρόθεσμων ή μακροπρόθεσμων αλλαγών στη λειτουργικότητα μιας περιοχής-στόχου. Με άλλα λόγια σκοπός είναι η διέγερση ή καταστολή της δραστηριότητας ενός πληθυσμού κυττάρων. Σήμερα πιστεύουμε ότι αυτό

επιτυγχάνεται με την τροποποίηση της λειτουργικότητας των κυτταρικών διασυνδέσεων (συνάψεων): ένα πρωτόκολλο διέγερσης αυξάνει την δραστηριότητα στις συνάψεις, ενώ ένα πρωτόκολλο καταστολής τη μειώνει. Αν, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, οι συναπτικές μεταβολές αποτελούν το βασικό μηχανισμό πλαστικότητας, τότε ο ερεθισμός του εγκεφάλου μπορεί θεωρητικά να ενισχύσει, να καταστείλει ή να τροποποιήσει την αυτόματη πλαστικότητα σε μια περιοχή του εγκεφάλου.

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΟΥ

Τρεις βασικές τεχνικές μπορούν σήμερα να χρησιμοποιηθούν για τον ανώδυνο ερεθισμό

του εγκεφάλου στον άνθρωπο χωρίς την ανάγκη αναισθησίας. Εδώ θα γίνει αναφορά μόνο στις τεχνικές ερεθισμού για τον ερεθισμό επιφανειακών δομών, δηλαδή των περιοχών του φλοιού που προβάλλουν στην εξωτερική επιφάνεια του εγκεφάλου και όχι στις τεχνικές ερεθισμού βαθύτερων δομών, όπως τα βασικά γάγγλια.

Επαναλαμβανόμενος Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (επΜΕ) (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation - rTMS)

Ο μαγνητικός ερεθισμός βασίζεται στην αρχή της ηλεκτρομαγνητο-ηλεκτρικής επαγωγής (Rothwell 1997). Ένα μονωμένο χάλκινο σύρμα (μαγνητικό πηνίο - coil) έρχεται σε επαφή με το κε-

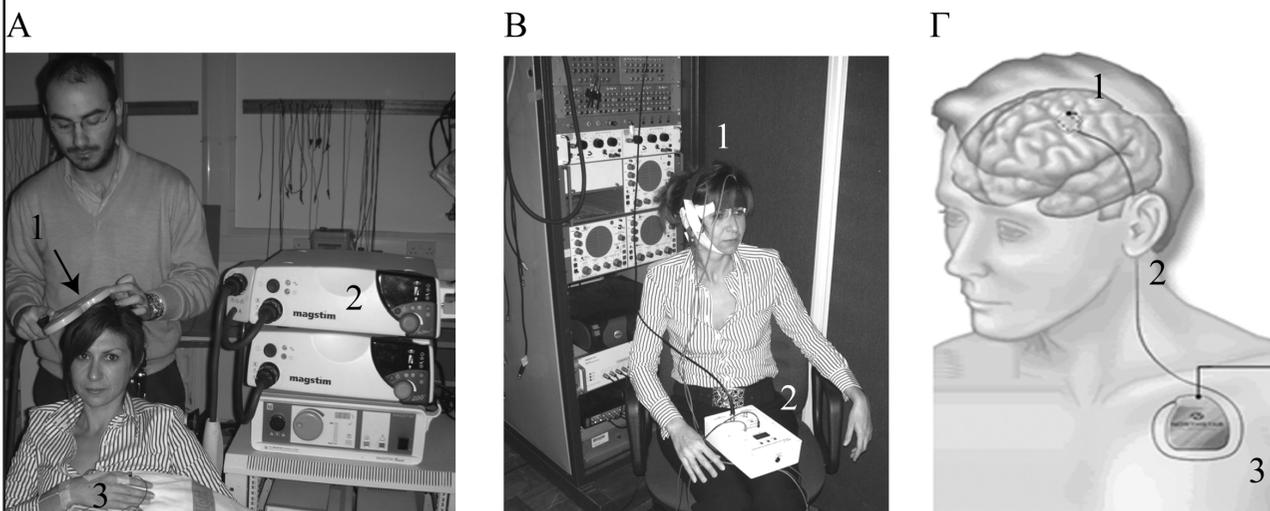
φάλι. Για την παραγωγή ενός μαγνητικού ερεθίσματος, το μηχάνημα (πυκνωτής μεγάλης χωρητικότητας) παράγει ένα ισχυρό ρεύμα, το οποίο με τη σειρά του παράγει ένα πολύ μικρής διάρκειας (της τάξεως των msec) αλλά πολύ ισχυρό (1.5 -2 Tesla) μαγνητικό πεδίο (Εικόνα 1α). Το πλεονέκτημα είναι ότι το μαγνητικό πεδίο μπορεί να διαπεράσει το κρανίο εύκολα και ανώδυνα. Αφού φτάσει στον εγκέφαλο, δημιουργείται εξ επαγωγής ένα ηλεκτρικό ρεύμα που με τη σειρά του ενεργοποιεί τα κύτταρα στην επιφάνεια του εγκεφάλου. Η περιοχή της ενεργοποίησης ποικίλει ανάλογα με το σχήμα και το μέγεθος του σύρματος (περίπου 1 εκ² με σύρματα σχήματος «8»). Ο επαναλαμβανόμενος μαγνητικός ερεθισμός χρησιμοποιεί πολ-

Εικόνα 1. Μέθοδοι ερεθισμού του εγκεφάλου στον άνθρωπο.

A. Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (ΔΜΕ): 1=μαγνητικός κλωβός (coil), 2=μαγνητικός ερεθιστής (πυκνωτής), 3=καταγραφή της αντίδρασης από τους μικρούς μύς του χεριού.

B. Διακρανιακός Ερεθισμός Συνεχούς Ρεύματος (ΔΕΣΡ): 1=τα ηλεκτρόδια συγκρατούνται πάνω στο κρανίο με ελαστικές ταινίες, 2=πυκνωτής για την παραγωγή μικρής έντασης ρεύματος.

Γ. Επισκληρίδιος Ηλεκτρικός Ερεθισμός (ΕΗΕ): 1=ηλεκτρόδια εμφυτευμένα στην επιφάνεια του εγκεφάλου, 2=το καλώδιο φέρεται κάτω από το δέρμα, 3=ο ερεθιστής είναι εμφυτευμένος κάτω από το δέρμα στην περιοχή της κλείδας



ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

λαπλά ερεθίσματα που επαναλαμβάνονται περιδικά με συχνότητα 1-50 Hz. Η διάρκεια εφαρμογής ποικίλει από λίγα δευτερόλεπτα μέχρι και μισή ώρα. Το αποτέλεσμα εξαρτάται από τη συχνότητα και την ένταση του πρωτοκόλλου που χρησιμοποιείται. Χαμηλής συχνότητας πρωτόκολλα (μέχρι 1 Hz) κλασικά προκαλούν καταστολή, ενώ υψηλές συχνότητες (μέχρι και 50 Hz) προκαλούν διέγερση των υποκείμενων κυττάρων. Ο βασικός κίνδυνος είναι η πρόκληση επιληπτικών κρίσεων. Παρόλα αυτά υπάρχουν σήμερα διαθέσιμες οδηγίες, που όταν τηρούνται, ο κίνδυνος θεωρείται αμελητέος (Ken & al 1997).

Διακρανιακός Ερεθισμός Συνεχούς Ρεύματος (ΔΕΣΡ) (Transcranial Direct Current Stimulation - TDCS)

Ο ΔΕΣΡ είναι μια μη επεμβατική μέθοδος, κατά την οποία μικρής έντασης συνεχές ρεύμα χορηγείται μέσω δυο ηλεκτροδίων τοποθετημένων πάνω στο κρανίο: το ένα ηλεκτρόδιο πάνω από την περιοχή-στόχο και το άλλο στην αντίθετη πλευρά πάνω από τον οφθαλμικό κόγχο (Εικόνα 1β) (Nitsche & al 2000). Η επίδραση στη δραστηριοποίηση του εγκεφάλου εξαρτάται από την κατεύθυνση του ρεύματος. Όταν η άνοδος τοποθετηθεί πάνω από το στόχο (anodal TDCS) το αποτέλεσμα είναι διέγερση, που οφείλεται σε εκπόλωση των κυτταρικών απολήξεων (αξόνων). Αν τα ηλεκτρόδια αναστραφούν (cathodal TDCS: κάθοδος πάνω από τον κινητικό φλοιό, άνοδος πάνω

από τον οφθαλμικό κόγχο) το αποτέλεσμα είναι καταστολή της δραστηριότητας του φλοιού λόγω υπερπόλωσης. Αυτή η μορφή ερεθισμού διαφέρει από τις άλλες δυο γιατί δεν ενεργοποιεί άμεσα τα κύτταρα. Με άλλα λόγια δε μπορεί να προκαλέσει από μόνη της μια απόκριση στον αντίστοιχο μυ. Αντίθετα αυξάνει (anodal TDCS) ή μειώνει (cathodal TDCS) την πιθανότητα ενεργοποίησης των κυττάρων, μεταβάλλοντας την «ετοιμότητα» των αξόνων να άγουν μια ώση. Πιστεύεται ότι 10-20 λεπτά εφαρμογής TDCS με ένταση ρεύματος 1-2 mA είναι ασφαλής για τον εγκεφαλικό ιστό (Nitsche & al 2003) και μπορεί να επηρεάσει τον βαθμό δραστηριοποίησης στην περιοχή-στόχο για ανάλογο χρόνο, δηλαδή 20 λεπτά cathodal TDCS μειώνουν τη διεγερσιμότητα για 20 λεπτά μετά το τέλος του ερεθισμού.

Επισκληρίδιος Ηλεκτρικός Ερεθισμός (EHE) (Epidural Electrical Stimulation - EES)

Ο EHE είναι επεμβατική μέθοδος. Για τον ερεθισμό χρησιμοποιούνται μικρά ηλεκτρόδια που εμφυτεύονται πάνω στην σκληρά μήνιγγα που περιβάλλει την περιοχή-στόχο. Η εμφύτευση απαιτεί νευροχειρουργική επέμβαση, κατά την οποία πραγματοποιείται μια μικρή κρανιοτομή (4 εκατοστά) υπό γενική αναισθησία.

Τα καλώδια οδηγούνται κάτω από το δέρμα προς την περιοχή της κλείδας. Εκεί συνδέονται με έναν μικρό ηλεκτρικό ερεθιστή, ο οποίος εμφυτεύεται κάτω από το δέρμα και μπορεί να προγραμματιστεί διαδερμικά (Εικόνα 1γ). Η ένταση του ρεύματος είναι πολύ χαμηλή, στην περίπτωση του κινητικού φλοιού, συνήθως 50% της έντασης που απαιτείται για να εκλυθεί κίνηση στο μέλος-στόχο. Ο ερεθισμός είναι ανώδυνος, στην πραγματικότητα δεν προκαλείται καμιά αίσθηση. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται εδώ και αρκετά χρόνια στην θεραπεία κεντρικού πόνου. Η χρήση της στη θεραπεία του ΑΕΕ είναι σχετικά πρόσφατη (για περισσότερες πληροφορίες για την τεχνική και τις εφαρμογές της, βλέπε Brown & al 2006).

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΕΕ

Στόχος

Σήμερα έχουμε αρκετές αποδείξεις ότι ο εγκέφαλος υφίσταται σημαντική αναδιοργάνωση μετά από ένα ΑΕΕ (Ward & Cohen 2004). Το μοντέλο της αναδιοργάνωσης (πλαστικότητας) όμως διαφέρει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή, τόσο ποσοτικά όσο και ποιοτικά. Είναι προφανές ότι το μέγεθος και η ανατομική θέση της βλάβης παίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του μοντέλου αναδιοργάνωσης.

νωσης. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η δυνατότητα αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου μας επηρεάζεται από φυσιολογικές παραλλαγές στα υπεύθυνα γονίδια (γενετικοί πολυμορφισμοί). Αυτή η ετερογένεια δυσχεραίνει την αξιολόγηση της διαδικασίας αναδιοργάνωσης, που είναι πρακτικά και το ζητούμενο όταν σχεδιάζεται οποιαδήποτε επέμβαση. Αυτό που ενδιαφέρει πρακτικά είναι κατά πόσο αυτή η αναδιοργάνωση είναι κλινικά χρήσιμη και αν ναι, υπάρχουν μοντέλα αναδιοργάνωσης που οδηγούν σε κλινικό όφελος συχνότερα από άλλα; Σε μια τέτοια περίπτωση θα μπορούσαμε πιθανώς να επέμβουμε για να ενισχύσουμε την «αυθόρμητη» αναδιοργάνωση, ή να την κατευθύνουμε σε πιο αποτελεσματικά πρότυπα.

Ένας εύλογος και δημοφιλής μεταξύ των ερευνητών τρόπος να απαντηθούν αυτά τα ερωτήματα είναι να συγκρίνουμε το μοντέλο αναδιοργάνωσης σε ασθενείς με καλή και πτωχή ανάρρωση. Έτσι, σήμερα ξέρουμε ότι όταν η ανάρρωση είναι ικανοποιητική, η αναδιοργάνωση είναι εντονότερη στις περιοχές που βρίσκονται κοντά, ανατομικά και λειτουργικά, στη βλάβη (Ward & Cohen 2004). Αντίθετα, ασθενείς με πτωχή ανάρρωση επιδεικνύουν έντονη δραστηριότητα σε απομακρυσμένες περιοχές, και μάλιστα στο αντίθετο ημισφαίριο. Αυτό θα μπορούσε να ερμηνευτεί ως λύση απελπισίας στις περιπτώ-

σεις που δεν έχει επιβιώσει λειτουργικός ιστός στην πλευρά της βλάβης, και δυστυχώς ως λύση δε φαίνεται ιδιαίτερα αποτελεσματική. Φαίνεται επομένως λογικό σε ασθενείς που δείχνουν κάποιο βαθμό δραστηριοποίησης στην πλευρά της βλάβης να προσπαθήσουμε να ενισχύσουμε αυτή τη δραστηριότητα. Μιλώντας για εγκεφαλικό ερεθισμό συγκεκριμένα, θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε έναν πρωτοκόλλο διέγερσης στην πλευρά της βλάβης. Το ίδιο αποτέλεσμα θα μπορούσε θεωρητικά να επιτευχθεί έμμεσα, καταστέλλοντας την αντίστοιχη περιοχή στο υγιές ημισφαίριο. Πράγματι, ομόλογες περιοχές στα δυο ημισφαίρια έχουν συχνά ανταγωνιστική σχέση. Μετά από ένα AEE το υγιές ημισφαίριο επικρατεί. Μια μερίδα ερευνητών πιστεύουν ότι η αποκατάσταση της ισοροπίας είναι πολύ σημαντική για την αποτελεσματική ανάρρωση του ημισφαιρίου που υπέστη τη βλάβη. Με βάση αυτή τη λογική ένα πρωτόκολλο καταστολής θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην ομόλογη (της βλάβης) περιοχή του υγιούς ημισφαιρίου.

Διαθέσιμα αποτελέσματα

Σήμερα και οι δυο προσεγγίσεις έχουν δοκιμαστεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Οι περισσότεροι ερευνητές έχουν επικεντρωθεί στη λειτουργία του χεριού, αφού η αντίστοιχη περιοχή στο φλοιό είναι εύκολα προσπελάσιμη. Η αποκατάσταση της λειτουργίας του χεριού εξάλλου

είναι συχνά ελλειμματική συμβάλλοντας σημαντικά στη συνολική αναπηρία μετά από AEE (Parker & al 1986). Παρόλα αυτά, κάποιοι ερευνητές έχουν μελετήσει τη χρησιμότητα του εγκεφαλικού ερεθισμού στη βελτίωση άλλων λειτουργιών, όπως η βάδιση (Uy & al 2003) καθώς και στη συνολική έκβαση μετά από AEE (Khedr & al 2005).

A. Μελέτες εφάπαξ εφαρμογής

Η λογική πίσω από αυτό το σχεδιασμό αυτό είναι να εξεταστεί αν μια εφαρμογή της μεθόδου υπό έλεγχο μπορεί να προκαλέσει άμεση (αν και παροδική) βελτίωση χωρίς παρενέργειες. Για τη αξιολόγηση του αποτελέσματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν βασικές μετρήσεις της λειτουργίας του χεριού, όπως ο χρόνος αντίδρασης και η μυϊκή ισχύς, ή η επίδοση του ασθενούς σε τεστ ειδικά σχεδιασμένα για την κινητική αξιολόγηση ασθενών με AEE (Action Research Arm Test (ARAT), 9-hole peg test, Jebsen Taylor Test of Hand Function).

Διέγερση της πλευράς της βλάβης

Η υπόθεση αυτή έχει μέχρι στιγμής επιβεβαιωθεί σε τρεις μελέτες σε μικρό αριθμό ασθενών. Σε δυο περιπτώσεις οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 20 λεπτά ΔΕΣΡ (Fregni & al 2005, Hummel & al 2005). Στο δικό μας εργαστήριο μελετήσαμε την αποτελεσματικότητα ενός νέου πρωτοκόλλου επαναληπτικού μαγνητικού ερεθισμού σε μεγάλη συχνότητα, που διαρ-

Υπάρχουν μοντέλα αναδιοργάνωσης που οδηγούν σε κλινικό όφελος συχνότερα από άλλα;

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

κεί περίπου 3 λεπτά (Talelli & al 2006). Και οι δυο τεχνικές έδειξαν βελτίωση της τάξης του 15% που διήρκεσε συνολικά 40 λεπτά.

Καταστολή της υγιούς πλευράς

Η καταστολή της υγιούς πλευράς έχει μελετηθεί περισσότερο αφού θεωρητικά είναι λιγότερο επικίνδυνη και παρουσιάζει λιγότερες τεχνικές δυσκολίες. Μέχρι σήμερα έχει δημοσιευτεί μια μελέτη με διακρανιακό ηλεκτρικό ερεθισμό (Fregni & al 2005) και τέσσερις με μαγνητικό ερεθισμό (Talelli & al 2006, Werhahn & al 2005, Mansur & al 2005, Takeuchi & al 2005). Αν και τα αποτελέσματα δεν είναι 100% ομόφωνα, φαίνεται ότι και αυτή η προσέγγιση είναι αποτελεσματική. Στο δικό μας εργαστήριο η καταστολή του υγιούς ημισφαιρίου δεν ήταν αποτελεσματική, πράγμα που μας κάνει να πιστεύουμε ότι το πρωτόκολλο του ερεθισμού και ο εντοπισμός της βλάβης μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτή την προσέγγιση. Μια πολύ πρόσφατη μελέτη εξάλλου έδειξε ότι η καταστολή της υγιούς πλευράς επιδείνωσε την επίδοση των ασθενών σε πιο πολύπλοκα τεστ του χεριού, υπονοώντας ότι η αυξημένη δραστηριότητα της υγιούς πλευράς μπορεί να μην είναι απαραίτητα ανεπιθύμητη (Gerloff & al 2006).

Β. Μελέτες πολλαπλών εφαρμογών

Η λογική πίσω από αυτές τις μελέτες είναι ότι με πολλαπλές (συνήθως καθημερινές) εφαρμογές, το όφελος μπορεί να αθροιστεί, να καταγραφεί σταδιακά

στις συνάψεις του εγκεφάλου και έτσι να μεταφραστεί σε μόνιμη κλινική βελτίωση. Η πρώτη μελέτη αυτού του τύπου δημοσιεύτηκε το 2003, πριν τις μελέτες εφάπαξ εφαρμογής,

με μέτρηση-στόχο τη λειτουργικότητα του ποδιού. Τα αποτελέσματα δεν

ήταν εντυπωσιακά, αλλά κάποιες παράμετροι της βάδισης βελτιώθηκαν (Uy & al 2003). Το 2005, ο Khedr και συνεργάτες μελέτησαν καθημερινές εφαρμογές διεγερτικού επαναληπτικού μαγνητικού ερεθισμού στην πλευρά της βλάβης, για 10 μέρες, σε 52 ασθενείς με οξύ ΑΕΕ (περίπου 2 εβδομάδες από την προσβολή) που ακολουθούσαν πρόγραμμα κλασικής φυσικοθεραπείας. Σε σύγκριση με το placebo, ο ερεθισμός βελτίωσε τη συνολική ανάρρωση των ασθενών κατά 30% περίπου με εξαίρεση τους ασθενείς που είχαν εκτεταμένο ΑΕΕ (Khedr & al 2005). Η αξία της μελέτης περιορίζεται κάπως από το γεγονός ότι οι άρρωστοι παρακολούθηθηκαν μόνο μέχρι τον τρίτο μήνα μετά το ΑΕΕ. Παρόλα αυτά η μελέτη αυτή έδειξε ότι α) ο επαναλαμβανόμενος μαγνητικός ερεθισμός φαίνεται να είναι ασφαλής ακόμα και στη οξεία φάση μετά το ΑΕΕ, και β) καμιά διαφορά δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με εκτεταμένο ΑΕΕ. Με άλλα λόγια, ο ερεθισμός της πλευράς της βλάβης είναι προφανώς ανούσιος αν δεν υπάρχει βιώσιμος εγκεφαλικός ιστός. Τέλος, ανακοινώθηκε πρόσφατα

ότι ένα πενθήμερο πρωτόκολλο καταστολής της υγιούς πλευράς με μαγνητικό ερεθισμό φαίνεται να προκαλεί από μόνο του (χωρίς να συνδυάζεται με φυσικοθεραπεία) βελτίωση της λειτουργικότητας του χεριού (Fregni & al 2006).

Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν και τα πρώτα αποτελέσματα από τη χρήση επισκληρίδιου ηλεκτρικού ερεθισμού σε ασθενείς με ΑΕΕ. 4 ασθενείς ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο που περιλαμβάνει μιάμιση ώρα φυσιοθεραπείας υπό ερεθισμό την ημέρα για 3 εβδομάδες. Το βασικό ενδιαφέρον της δημοσίευσης ήταν η ασφάλεια της μεθόδου. Τα αποτελέσματα φαίνονται ενθαρρυντικά αν και είναι πολύ νωρίς για συμπεράσματα (Brown & al 2006).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά το μικρό μέγεθος των μελετών και τις μεθοδολογικές διαφορές τους φαίνεται ότι ο ερεθισμός του εγκεφάλου μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη παρέμβαση στην αποκατάσταση του ΑΕΕ. Πολύ σημαντικό είναι επίσης ότι μέχρι τώρα δεν έχουμε αναφορές σημαντικών παρενεργειών. Αυτό είναι πολύ σημαντικό όταν ο εγκεφαλικός ερεθισμός εφαρμόζεται σε ασθενείς με ΑΕΕ, δηλαδή ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για επιληπτικές κρίσεις (Silverman & al 2002).

Παρόλα αυτά, υπάρχουν ακόμα σημαντικές ερωτήσεις που χρήζουν απάντησης: (1) Ποιό εί-

ναι το καλύτερο πρωτόκολλο ερεθισμού (συχνότητα, ένταση κτλ); (2) Ποιά τεχνική ερεθισμού έχει τα καλύτερα αποτελέσματα η/και ενδείκνυται για κλινική χρήση; Για παράδειγμα ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός είναι η φθηνότερη τεχνική, μπορεί να χορηγηθεί εύκολα, θεωρητικά ακόμα και εκτός ειδικών μονάδων αποκατάστασης, ενώ για το μαγνητικό ερεθισμό χρειάζονται ειδικός εξοπλισμός και εκπαιδευμένο προσωπικό. Ο επισκληρίδιος ερεθισμός τέλος είναι επεμβατική μέθοδος, πράγμα που αναμφισβήτητα περιορίζει την εφαρμογή του στην κλινική πράξη. (3) Ποιάς πλευράς ο ερεθισμός είναι πιο αποτελεσματικός; Για παράδειγμα ο ερεθισμός της «υγιούς» πλευράς συνή-

θως απαιτεί χαμηλότερες εντάσεις, γιατί τα κυκλώματα είναι πιο εύκολα προσπελάσιμα σε σύγκριση με την πλευρά της βλάβης όπου υπάρχει πάντα κάποια απώλεια ιστού. Παρόλα αυτά δεν είναι ακόμα βέβαιο αν η καταστολή της υγιούς πλευράς ενδείκνυται σε όλες τις περιπτώσεις. Ήδη αναφέραμε κάποια πρόσφατα στοιχεία που δείχνουν ότι σε κάποιους ασθενείς η υγιής πλευρά μπορεί να συνεισφέρει στην ανάρρωση αυξάνοντας τη δεξιότητα και επιτρέποντας την εκτέλεση πολύπλοκων κινήσεων. (4) Ποιά είναι η σωστή στιγμή να επέμβουμε; Μήπως είναι καλύτερα να επέμβουμε σε πιο πρώιμα στάδια μετά το ΑΕΕ, όταν η διαδικασία αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου είναι πιο ενεργής και

πιθανώς ευαίσθηση σε τροποποιήσεις; (5) Μπορεί ο ερεθισμός του εγκεφάλου να συνδυαστεί με άλλες ειδικές τεχνικές αποκατάστασης όπως ο λειτουργικός περιφερικός ηλεκτρικός ερεθισμός (*Functional Electrical Stimulation - FES*) ή η θεραπεία κινητικότητας με περιορισμό (*Constraint-induced Movement Therapy-CIMT*); Είναι προφανές λοιπόν ότι η έρευνα για τη χρησιμότητα του εγκεφαλικού ερεθισμού στην αποκατάσταση των ΑΕΕ είναι ακόμα σε πρωιμότερα στάδια και θα χρειαστούν αρκετά χρόνια μεθοδικών και καλά σχεδιασμένων μελετών πριν μπορούμε να αποφανθούμε αν ο εγκεφαλικός ερεθισμός έχει μέλλον στην καθ'ημέρα κλινική πράξη.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Bonita R. 1992 Epidemiology of stroke. *Lancet* Feb 8;339(8789):342-344.

Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, Cramer SC. 2006 Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery* Mar;58(3):464-473.

Brown JA, Lutsep H, Cramer SC, Weinand M. 2003 Motor cortex stimulation for enhancement of recovery after stroke: case report. *Neurol Res* Dec;25(8):815-818.

Butefisch CM. 2006 Neurobiological bases of rehabilitation. *Neurol Sci* Mar;27 Suppl 1:S18-S23.

Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. 1997 Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* Dec;105(6):415-421.

Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. 1993 Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* Jun;24(6):796-800.

Ferrucci L, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. 1993 Recovery of functional status after stroke. A postrehabilitation follow-up study. *Stroke* Feb;24(2):200-205.

Fregni F, Boggio PS, Valle AC, et al. 2006 A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* Aug;37(8):2115-2122.

Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, et al. 2005 Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* Sep 28;16(14):1551-1555.

Gerloff C, Bushara K, Sailer A, et al. 2006 Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* Mar;129(Pt 3):791-808.

Hummel F, Celnik P, Giroux P, et al. 2005 Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* Mar;128(Pt 3):490-499.

Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. 1995 Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* May;76(5):399-405.

Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. 2005 Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* Aug 9;65(3):466-468.

Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, Miltner WH, Taub E, Weiller C. 2000 Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* Jun;31(6):1210-1216

Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, et al. 2005 A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* May 24;64(10):1802-1804.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

- Muellbacher W, Richards C, Ziemann U, et al. 2002 Improving hand function in chronic stroke. *Arch Neurol* Aug;59(8):1278-1282.
- Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. 2003 Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol* Nov;114(11):2220-2222.
- Nitsche MA, Paulus W. 2000 Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* Sep 15;527 Pt 3:633-639.
- Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. 1996 Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* Jun 21; 272(5269):1791-1794.
- Oliveri M, Bisiach E, Brighina F, et al. 2001 rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology* Oct 9;57(7):1338-1340.
- Page SJ, Gater DR, Bach YR. 2004 Reconsidering the motor recovery plateau in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* Aug;85(8):1377-1381.
- Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, et al. 2003 Risk factors of stroke mortality: a 40-year follow-up of the Corfu cohort from the Seven-Countries Study. *Neuroepidemiology* Nov;22(6):332-338.
- Parker VM, Wade DT, Langton HR. 1986 Loss of arm function after stroke: measurement, frequency, and recovery. *Int Rehabil Med*;8(2):69-73.
- Rossini PM, Calautti C, Pauri F, Baron JC. 2003 Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *Lancet Neurol* Aug;2(8):493-502.
- Rothwell JC. 1997 Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* Jul 27;74(2):113-122.
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, et al. 1987 Motor cortex stimulation in intact man. 1. General characteristics of EMG responses in different muscles. *Brain* Oct;110 (Pt5):1173-1190.
- Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. 2002 Poststroke seizures. *Arch Neurol* Feb; 59(2):195-201.
- Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. 2005 Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Contralesional Primary Motor Cortex Improves Hand Function After Stroke. *Stroke* Oct 27;36 (12):2681-2686.
- Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. 2006 Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol*. In press.
- Uy J, Ridding MC, Hillier S, Thompson PD, Miles TS. 2003 Does induction of plastic change in motor cortex improve leg function after stroke? *Neurology* Oct 14;61(7):982-984.
- van der Lee JH, Wagenaar RC, Lankhorst GJ, Vogelaar TW, Deville WL, Bouter LM. 1999 Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: results from a single-blind randomized clinical trial. *Stroke* Nov;30 (11):2369-2375.
- Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, et al. 2000 The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovasc Dis* Mar;10(2):133-141.
- Ward NS, Cohen LG. 2004 Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol* Dec;61(12):1844-1848.
- Warlow CP. 1998 Epidemiology of stroke. *Lancet* Oct;352 Suppl 3:SIII1-SIII4.
- Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, Hallett M, Cohen LG. 2003 Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Ann Neurol* Oct;54(4):464-472.