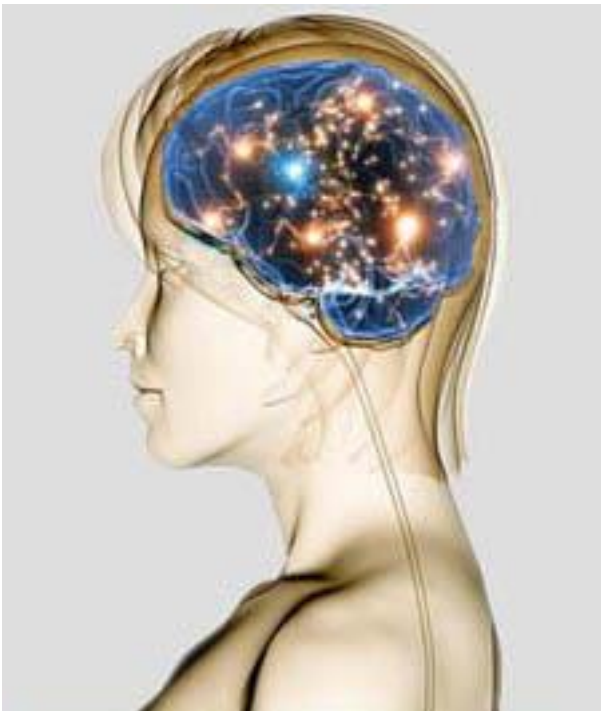


ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



Πτυχιακή Εργασία

Θέμα:

« Ο ρόλος του Επαναλαμβανόμενου
Διακρανιακού Μαγνητικού Ερεθισμού -
rTMS
στην παρέμβαση Νευροεκφυλιστικών
διαταραχών »

Κενίνη Ελένη, Α.Μ.: 15726

Όσσα Κωνσταντίνα, Α.Μ.: 15816

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Νούσια Αναστασία

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περιεχόμενα.....	1
Ευχαριστίες	5
Περίληψη.....	6
Εισαγωγή.....	7

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: ΕΡΓΙΤΙΤΙΝΕΤΡΑΝΣΚΡΑΝΙΑΛΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣΤΙΜΥΛΑΤΙΟΝ - rTMS / ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΣ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ

1. Ιστορική αναδρομή.....	9
1.1 Εισαγωγή στο νευρικό σύστημα και τις κυριότερες δομές του.....	11
1.1.1 Οι Λοβοί του εγκεφάλου.....	13
1.1.2 Εγκεφαλικός ερεθισμός και Πλαστικότητα.....	16
1.2 Ορισμός διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού.....	17
1.2.1 Μαγνητικός ερεθισμός.....	17
1.2.2 Επαναλαμβανόμενος Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός.....	18
1.3 Τρόπος λειτουργίας του Διακρανιακού Μαγνητικού Ερεθισμού.....	20
1.4 Εξοπλισμός του Διακρανιακού Μαγνητικού Ερεθισμού.....	22
1.5 Ερωτήσεις πριν τη χορήγηση Διακρανιακού Μαγνητικού Ερεθισμού.....	25
1.6 Συνηθισμένες τεχνικές χρήσης του rTMS.....	26
1.6.1 Χρήσιμοι όροι.....	30
1.7 Σε ποιους ειδικούς επιτρέπεται η χρήση του rTMS.....	32
1.8 Η χρήση του rTMS ως διαγνωστικό μέσο.....	33
1.8.1 Η χρήση του rTMS και άλλων νευροαπεικονιστικών μεθόδων στη διάγνωση.....	34
1.9 Η χρήση του rTMS ως θεραπευτικό μέσο.....	34
1.10 Ηθική και κατάλληλη χρήση του rTMS	36
1.11 Πλεονεκτήματα της χρήσης του rTMS.....	37
1.12 Μειονεκτήματα της χρήσης του rTMS.	37
1.13 Διαταραχές στις οποίες χρησιμοποιείται το rTMS.....	41
1.14 Διεπιστημονική ομάδα.....	43
1.15 Άλλες τεχνικές εγκεφαλικού ερεθισμού.....	44

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ :Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ
ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ
ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ.**

2.1	Ορισμός Νευροεκφυλιστικές διαταραχές.....	46
2.2	Η θεραπεία των νευροεκφυλιστικών διαταραχών με διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό..	48
2.3	Άνοια–Dementia.....	49
2.3.1	Νόσος του Alzheimer (Alzheimer’s Disease AD).....	50
2.3.2	Αγγειακές άνοιες (Vascular Dementia - VaD).....	53
2.3.3	Μετωποκροταφικές άνοιες(Frontotemporal Dementia - FTD).....	53
2.3.4	Άνοια με σωματία Lewy.....	55
2.3.5	Παρέμβαση με rTMS.....	56
2.3.5.1	θεραπευτική χρήση του rTMS στην νόσο του Alzheimer.....	56
2.3.5.2	θεραπευτική χρήση του rTMS στην αγγειακή άνοια.....	57
2.3.6	ΕΡΕΥΝΑ 1 :.....	57
	<i>Η επίδραση του Διακρανιακού Μαγνητικού ερεθισμού στη θεραπεία της νόσου του Alzheimer</i>	
2.3.7	ΕΡΕΥΝΑ 2 :.....	59
	<i>Καθημερινή χορήγηση επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στον αριστερό προμετωπιαίο φλοιό ως συμπληρωματική θεραπεία για την ασθένεια της νόσου του Alzheimer.</i>	
2.3.8	ΕΡΕΥΝΑ 3 :.....	62
	<i>Τα οφέλη του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού σε συνδυασμό με τη γνωστική εκπαίδευση για τη θεραπεία του Alzheimer.</i>	
2.3.9	ΕΡΕΥΝΑ 4 :.....	66

	<i>Η επίδραση της χαμηλής συχνότητας του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στη γνωστική λειτουργία και την διέγερση του φλοιού του εγκεφάλου.</i>	
2.3.10	ΕΡΕΥΝΑ 5	69
	<i>Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός μπορεί να βελτιώσει την κατονομασία στη νόσο του Alzheimer σε ασθενείς με διάφορα γνωστικά ελλείμματα.</i>	
2.3.11	ΕΡΕΥΝΑ 6	74
	<i>Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός στην αγγειακή άνοια</i>	
2.3.12	ΕΡΕΥΝΑ 7	78
	<i>Μελέτη περίπτωσης στην πρωτοπαθή προοδευτική αφασία : βελτίωση στη χρήση επιθέτων μετά από θεραπεία με rTMS.</i>	
2.4	Νόσος του Πάρκινσον – Parkinson’sdisease	78
2.4.1.	Παρέμβαση με rTMS	79
2.4.2	ΕΡΕΥΝΑ 1	80
	<i>Σύγκριση εικονικής και πραγματικής διέγερσης, υψηλή συχνότητα rTMS στη συμπληρωματική κινητική περιοχή για την θεραπεία της νόσου του πάρκινσον.</i>	
2.4.3	ΕΡΕΥΝΑ 2	84
	<i>Η επίδραση του rTMS στην φώνηση και τον λόγο στην νόσο του πάρκινσον.</i>	
2.4.4	ΕΡΕΥΝΑ 3	88
	<i>Η διέγερση με rTMS προκαλεί μια μικρής διάρκειας Αύξησηστη διάρκεια της φλοιικής σιωπηλής περιόδου στη νόσο του πάρκινσον.</i>	
2.4.5	ΕΡΕΥΝΑ 4	89
	<i>Η επίδραση του rTMS στην νόσο του πάρκινσον : μια μελέτη με fMRI.</i>	

2.5	Χορεία Huntington	91
2.5.1	Παρέμβαση με rTMS	92
2.5.2	ΕΡΕΥΝΑ 1	92
2.5.3	ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ	93
	<i>Μελέτη της διεγερσιμότητας του κινητικού φλοιού</i> <i>με τη βοήθεια του επαναλαμβανόμενου</i> <i>διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού.</i>	
2.6	Πολλαπλή Σκλήρυνση κατά πλάκας (Multiple sclerosis-MS)	96
2.6.1	Παρέμβαση με rTMS	97
2.6.2	ΕΡΕΥΝΑ 1	97
	<i>Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός πριμοδοτεί την</i> <i>επίδραση της άσκησης στην πολλαπλή σκλήρυνση.</i>	
2.7	Πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (Amyotrophic Lateral Sclerosis-ALS)	99
2.7.1	Παρέμβαση με rTMS	100
2.7.2	ΕΡΕΥΝΑ 1	100
	<i>Η επίδραση του rTMS στη κινητική εκτέλεση , την</i> <i>κούραση και την ποιότητα της ζωής ασθενών με</i> <i>πλάγια μυατροφική σκλήρυνση.</i>	
3	Βιβλιογραφία	102
3.1	Ξενόγλωσση	102
3.2	Ελληνική	107

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε αρχικά να ευχαριστήσουμε την καθηγήτρια του Τ.Ε.Ι Ηπείρου τμήματος Λογοθεραπείας και επιβλέπων μας στην παρούσα πτυχιακή εργασία κα. Νούσια Αναστασία, για την άψογη συνεργασία της και την ακριβή καθοδήγηση καθ' όλη την διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας αυτής , όπως επίσης και για την συμβουλή και παρότρυνση της να ασχοληθούμε με ένα τόσο ενδιαφέρον και καινοτόμο θέμα.

Παράλληλα, η κάθε μια ξεχωριστά οφείλουμε ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς και φίλους μας για την στήριξη , την υπομονή και τις κριτικές παρεμβάσεις τους.

Κενίνη Ελένη & Όσσα Κωνσταντίνα
Ιωάννινα , Δεκέμβριος 2016.

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι αρχικά η διερεύνηση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού – (repetitivetranscranialmagneticstimulation- rTMS) όσον αφορά τον τρόπο λειτουργίας του , τη δομή του , τα χαρακτηριστικά του , τα οφέλη του αλλά και τις επιπτώσεις του στην υγεία των ανθρώπων. Έπειτα στόχος είναι η μελέτη και παράθεση ερευνών που αποδεικνύουν την θεραπευτική χρήση αυτού σε ασθενείς με Νευροεκφυλιστικές παθήσεις έτσι ώστε να συμπεράνουμε ότι ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο στην κλινική ιατρική.

Πιο συγκεκριμένα το πρώτο κεφάλαιο είναι ικανό να ξεναγήσει τον αναγνώστη στις πιο σημαντικές δομές του Νευρικού συστήματος που εμπλέκονται στη χρήση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού ερεθισμού- rTMS καθώς και να εξηγήσει τι είναι ο ίδιος ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- rTMS , τον τρόπο που λειτουργεί , πότε είναι απαραίτητη η χορήγηση από ποιούς πρέπει να χρησιμοποιείται και κάτω από ποιες συνθήκες. Επίσης αναλύεται η διπλή χρήση του ως διαγνωστικό και θεραπευτικό μέσω.

Το δεύτερο κεφάλαιο ασχολείται εκτενέστερα με την θεραπευτική χρήση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- rTMS και πιο συγκεκριμένα στις Νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως είναι οι άνοιες, η Νόσος του Πάρκινσον, η Χορεία Χάντινκτον , η Πλάγια μυατροφική σκλήρυνση και η Σκλήρυνση κατά πλάκας. Έχει γίνει μεγάλη προσπάθεια συλλογής και παράθεσης ερευνών που συμπεραίνουν τη θεραπευτική χρήση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού – rTMS.

Εισαγωγή

Ο εγκέφαλος επιτελεί μια από τις κυριότερες λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος και αποτελεί το κέντρο ελέγχου του σώματος, όλων των ακούσιων και εκούσιων δραστηριοτήτων. Ο εγκέφαλος περιέχει γύρω στα 100 δισεκατομμύρια νεύρα(νευρικά κύτταρα). Όλοι μας χρησιμοποιούμε τον εγκέφαλο μας για την εκτέλεση εκατοντάδων εργασιών, οι οποίες πολλές φορές πραγματοποιούνται και ταυτόχρονα.

Μπορείτε για παράδειγμα να φανταστείτε μια εικόνα, να την περιγράψετε και να αποθηκεύσετε την ανάμνηση της για χρόνια. Ταυτόχρονα, μπορείτε να νιώθετε, ν' ακούτε, και να βλέπετε. Ο εγκέφαλος απορροφά τις εμπειρίες σας και δημιουργεί μοναδικές ιδέες και σκέψεις που συνθέτουν την προσωπικότητα σας.

Το πολύπλοκο αυτό όργανο, λοιπόν, ελέγχει τις λειτουργίες της σκέψης, της μνήμης, της συγκίνησης(αισθήματα) και της ομιλίας.Ο εγκέφαλος τροφοδοτείται με πληροφορίες, μεταφερμένες σε αυτόν, μέσω των νεύρων από διάφορα μέρη του σώματος. Έπειτα δίνονται οδηγίες στο σώμα με τα ίδια νεύρα.

Όλα τα παραπάνω μας δίνουν την απάντηση στο γιατί ο εγκέφαλος διερευνάτε με τέτοιο έντονο και συστηματικό τρόπο. Γίνονται προσπάθειες να ανακαλυφθούν νέες τεχνικές και μέθοδοι που θα μπορούν να θεραπεύσουν τις νόσους που προσβάλλουν τον εγκέφαλο . Μια σημαντική προσπάθεια έγινε με την ανακάλυψη του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- TMS.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

rEPITITIVETRANSCRANIALMAGNETICSTIMUATION - rTMS

ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΣ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ

« . . . Οι άνθρωποι εξάλλου, πρέπει να γνωρίζουν ότι από πουθενά αλλού δεν προέρχονται οι ηδονές και χαρές και τα γέλια και τα παιχνίδια, παρά από τον εγκέφαλο, το ίδιο και οι λύπες και οι στενοχώριες και η κακή διάθεση και τα κλάματα, και χάρη σ' αυτόν κυρίως σκεφτόμαστε και αντιλαμβανόμαστε και βλέπουμε και ακούμε και διακρίνουμε και τα άσχημα και τα όμορφα και τα κακά και τ' αγαθά, τα ευχάριστα και τα δυσάρεστα, άλλα διακρίνοντάς τα με βάση τη συνήθεια και άλλα αξιολογώντας με κριτήριο το συμφέρον μας και μ' αυτόν αντιλαμβανόμαστε τα ευχάριστα, ανάλογα με την περίπτωση, με αποτέλεσμα να μη μας αρέσουν πάντοτε τα ίδια πράγματα.

Και σ' αυτόν τον ίδιο οφείλεται το ότι καταλαμβανόμαστε από μανία και παραφροσύνη και φοβερά και τρομερά πράγματα παρουσιάζονται σε μας, άλλα τη νύχτα, άλλα τη μέρα, και όνειρα και άκαιρες πλάνες και ανησυχίες αδικαιολόγητες, και αδυναμία αντίληψης των καταστάσεων έλλειψη οικείωσης και άγνοιας τους. Και όλα αυτά τα υποφέρουμε από τον εγκέφαλο, όταν αυτός δεν είναι υγιής αλλά έχει γίνει ή θερμότερος από τον φυσιολογικό ή ψυχρότερος ή υγρότερος ή ξηρότερος ή έχει υποστεί κάποια βλάβη, έξω από τη φύση του, ασυνήθη. . . .»

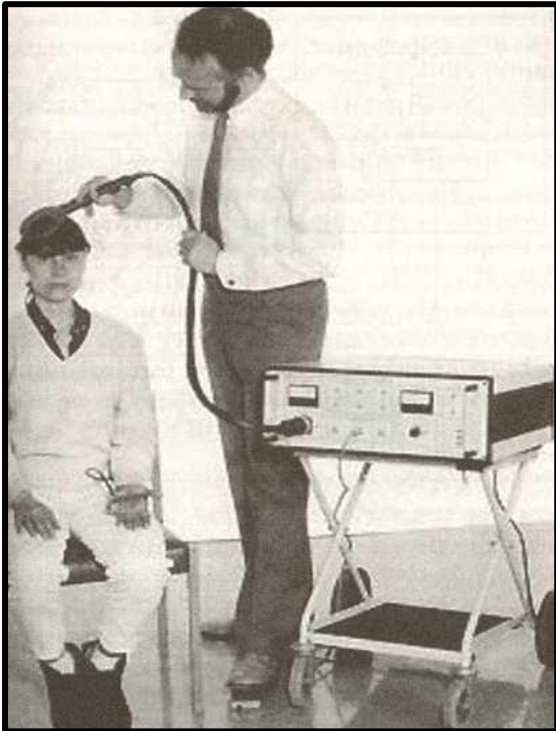
Ιπποκράτους περί
ιερής νόσου

1. Ιστορική αναδρομή.

Ο Merton (1980), 36 χρόνια πριν, συζητούσε με τον Morton (1980) για την δημιουργία μιας διέγερση υψηλής έντασης η οποία θα ήταν ικανή να ενεργοποιήσει απευθείας τους μυς και όχι μέσω των μικρών νευρικών κλάδων των μυών. Έτσι κατασκεύασαν μια συσκευή η οποία μπορούσε να διεγείρει τις κινητικές περιοχές του ανθρώπινου εγκεφάλου αφήνοντας το κρανίο άθικτο (Διακρανιακός Ηλεκτρικός Ερεθισμός- TES-Transcranial Electric Stimulation), (Merton, 1980· Morton, 1980). Η συσκευή αποδείχθηκε επιτυχημένη. Μια σύντομη δόση υψηλής έντασης ηλεκτρισμού πάνω στον πρωτογενή κινητικό φλοιό (M1) προκαλούσε μια σύντομη , σχετικά ταυτόχρονη απόκριση των μυών, τα προκλητά κινητικά δυναμικά (ΚΠΔ- MEP Motor-Evoked Potential). Ήταν ξεκάθαρο ότι αυτή η συσκευή θα ήταν χρήσιμη για πολλούς σκοπούς. Παρόλα αυτά ένα μεγάλο μειονέκτημα του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού ήταν ο πόνος που προκαλούσε.

Πέντε χρόνια αργότερα ο Barker (1985) αντιμετώπισε μια σειρά προβλημάτων του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού -TMS και έδειξε ότι ήταν ικανός να διεγείρει τον εγκεφαλο και τα περιφερικά νεύρα με μαγνητικό ερεθισμό αντί για ηλεκτρικό ερεθισμό πράγμα που θα μείωνε ή θα εξάλειφε εντελώς τον πόνο. Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS χρησιμοποιείται πλέον πολύ συχνά. Παρά ταύτα η έμφυτη επικινδυνότητα του μαγνητικού ερεθισμού και η ανάγκη εξειδίκευσης του στη κλινική νευροφυσιολογία για τη χρήση του , το περιορίσε σε μερικά εξειδικευμένα εργαστήρια και όχι στην εφαρμογή του σε άλλες επιστήμες, την ιατρική ευαισθητοποίηση και στην πρόοδο της ιατρικής. Ο ηλεκτρικός ερεθισμός από την άλλη πλευρά δεν έπαψε να χρησιμοποιείται γιατί αποδείχτηκε κατάλληλος για κάποιες πολύ συγκεκριμένες περιπτώσεις όπως αυτές ασθενών με αφασία για την βελτίωση της κατονομαστικής τους ικανότητας(Martin,2009). Επίσης, ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS, σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή μπορεί να επιφέρει βελτίωση στη μνήμη εργασίας σε άτομα με Parkinson-PD(Boggio,2006).Τέλος,

στην νόσο Alzheimer -AD ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός -TMS αποτελεί μια πιθανή μέθοδο συμπληρωματικής θεραπείας για την νόσο.(Haffen,2012)



Εικόνα 1Η εφαρμογή του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού rTMS από τον Barker.

(Barker ,1985)

Το 1995, με την εκδήλωση της πιθανής θεραπευτικής ιδιότητας του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-rTMS στην κατάθλιψη υπήρξε σημαντική αύξηση του ενδιαφέροντος των ψυχιάτρων, των νευρολόγων και διάφορων επιστημόνων καθώς και του κόσμου. Κάνοντας τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό-TMS να χρησιμοποιείται και ως εργαλείο για μελέτη της φυσιολογίας του εγκεφάλου και ως θεραπευτικό μέσο .

Ο Barker et al., (1985) ήταν οι πρώτοι που ανακάλυψαν το μηχάνημα το οποίο επέτρεπε τον μη επεμβατικό μαγνητικό ερεθισμό στον εγκεφαλικό φλοιό. Πριν τη θέσπιση του, ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS χρησιμοποιούνταν για την αξιολόγηση του κινητικού συστήματος, για τη μελέτη της λειτουργίας διάφορων περιοχών του εγκεφάλου και την παθοφυσιολογία πολλών νευροψυχιατρικών ασθενειών. Έρευνα (Greenberg, 1997) έχει εκτιμήσει την επίδραση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού σε ασθενείς με ψυχαναγκαστικές διαταραχές. Ο Greenberg (1997) παρατήρησε ότι μια μόνο συνεδρία διέγερσης του δεξιού προμετωπιαίου φλοιού μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση της ψυχαναγκαστικής συμπεριφοράς.

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός ήταν η πρώτη μη επεμβατική , ασφαλής και σε αντίθεση με την διακρανιακή ηλεκτρική διέγερση ανώδυνη μέθοδος (Merton,1980· Morton, 1980). Βασίζεται στις αρχές της ηλεκτρομαγνητικής επαγωγής η οποία ανακαλύφθηκε το 1831 από τον Faraday.

Η χρήση του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-TMS έπεται από την εμφάνιση της στη κλινική νευροφυσιολογία, νευρολογία, νευροεπιστήμη και την ψυχιατρική έχει διευρυνθεί ταχύτατα περισσότερο σε ερευνητικές εφαρμογές αλλά και σε κλινικές εφαρμογές με στόχο τον εγκέφαλο και την μνήμη (Mills, 1999· Pascaul-Leone, 2003)

1.1 Εισαγωγή στο νευρικό σύστημα και τις κυριότερες δομές του.

Η στοιχειώδη κεντρική μονάδα του νευρικού συστήματος, είναι το νευρικό κύτταρο ή νευρώνας. Οι συναθροίσεις νευρώνων στο νευρικό σύστημα κατονομάζονται σε γάγγλιο, πυρήνας και σώμα (Σίμος, 2008). Οι νευρώνες συνδέονται μεταξύ τους με τους νευράξονες (νευρικές ίνες) που διαθέτουν συναθροίσεις οι οποίες αποκαλούνται νεύρα (στο περιφερικό τμήμα του νευρικού συστήματος) και δεμάτια, (συνδετικές) δεσμίδες ή οδοί (στη κεντρική μοίρα του κεντρικού συστήματος) (Σίμος, 2008).

Το νευρικό σύστημα υποδιαιρείται σε δύο κύρια μέρη: α) το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), που αποτελείται από το εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό β) και το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) που αποτελείται από τα κρανιακά και τα νωτιαία νεύρα(Σίμος, 2008). Βασικά μέρη του εγκεφάλου αποτελούν το στέλεχος (το οποίο με τη σειρά του υποδιαιρείται στο προμήκη μυελό, τη γέφυρα και το μέσο εγκέφαλο), η παρεγκεφαλίδα, ο θάλαμος και ο φλοιός. (Σίμος, 2008)

Ο εγκέφαλος είναι χωρισμένος σε δύο ημισφαίρια, τα οποία καλύπτονται από το φλοιό, που αποτελείται από νευρώνες και υποστηρικτικά νευρογλοιακά κύτταρα(Σίμος, 2008).. Ο εγκεφαλικός φλοιός είναι οργανωμένος σε στοιβάδες προσανατολισμένες παράλληλα προς την εξωτερική επιφάνεια του εγκεφάλου, κάθε μια από τις οποίες περιέχει διαφορετική ποικιλία και εσωτερική διάταξη νευρώνων από τις άλλες . Συνδέσεις μεταξύ νευρώνων τόσο εντός της ίδια στοιβάδας όσο και μεταξύ στοιβάδων συνθέτουν τοπικά νευρωνικά κυκλώματα (Σίμος, 2008). Η εξωτερική επιφάνεια του φλοιού των ημισφαιρίων δεν είναι επίπεδη, αλλά εμφανίζει επάρματα, σε έλικες, που χωρίζονται μεταξύ τους από αύλακες ή σχισμές (Σίμος , 2008).

Ο εγκέφαλος είναι επίσης χωρισμένος σε λοβούς τον μετωπιαίο, το κροταφικό, το βρεγματικό και τον ινιακό οι οποίοι έχουν πάρει το όνομα τους από τα οστά του κρανίου κάτω από τα οποία βρίσκονται(Σίμος, 2008). Ο ινιακός, ο κροταφικός και ο βρεγματικός λοβός περιέχουν τα πρωτοταγή υποδεκτικά πεδία από τις τρεις βασικές αισθητικές οδούς,

όραση, ακοή και αφή αντίστοιχα. Αυτές οι περιοχές χρησιμεύουν ως το πρώτο στάδιο επεξεργασίας και μετάδοσης νευρικών σημάτων στον εγκεφαλικό φλοιό από τη περιφέρεια μέσω του θαλάμου(Σίμος, 2008) . Επιπλέον, και οι τρεις λοβοί περιλαμβάνουν δευτεροταγής και τριτοταγής συνειρμικές περιοχές οι οποίες περιβάλλουν τις πρωτοταγής περιοχές (Σίμος, 2008). Σε αυτές τις περιοχές επιτελείται το ανώτερο επίπεδο απαρτίωσης των αισθητηριακών πληροφοριών, κωδικοποιούνται και αναγνωρίζονται περίπλοκα χαρακτηριστικά από ένα εξωτερικό ερέθισμα, όπως το σχήμα, η υφή και το περίγραμμα ενός αντικειμένου, περίπλοκες κινήσεις αντικειμένων στο οπτικό πεδίο και περίπλοκοι ήχοι όπως η ομιλία(Σίμος, 2008). Το οπίσθιο τμήμα του μετωπιαίου λοβού καταλαμβάνεται από περιοχές που εμπλέκονται στο προγραμματισμό και την έναρξη των κινήσεων, καθώς και την παραγωγή του λόγου (πρωτοταγής κινητικός φλοιός, προκινητικός φλοιός, συμπληρωματική συνειρμική περιοχή, περιοχή Broca) (Σίμος, 2008) .

Ο πρωτοταγής κινητικός φλοιός είναι το πιο οπίσθιο τμήμα της πρόσθιας κεντρικής έλικας και βρίσκεται στον μετωπιαίο λοβό(Huang, 2015). Ο πρωτοταγής κινητικός φλοιός μεταξύ άλλων εποπτεύει όλα τα κινούμενα μέρη στο διαγώνια αντίθετο ημιμόριο του σώματος. Το 90% των κινητικών ινών από κάθε ημισφαίριο διασταυρώνονται με την μέση γραμμή στο εγκεφαλικό στέλεχος. Ως εκ τούτου, βλάβη στον κινητικό φλοιό του ενός ημισφαιρίου προκαλεί ατονία ή παράλυση κυρίως στο διαγώνια αντίθετο ημιμόριο του σώματος (Huang, 2015) .

Ο οπίσθιος πλάγιος μετωπιαίος φλοιός (ενίοτε αναφέρεται ως οπίσθια πλάγια προμετωπιαία περιοχή) χειρίζεται τις πιο πρόσφατα αποκτηθείσες πληροφορίες – μία λειτουργία που καλείται λειτουργική μνήμη. Βλάβες σε αυτή την περιοχή μπορεί να μειώσουν την ικανότητα συγκράτησης των πληροφοριών κι επεξεργασίας αυτών στον πραγματικό χρόνο (π.χ. να προφέρει ο ασθενής λέξεις ανάποδα ή να εναλλάσσει διαδοχικά γράμματα και αριθμούς) (Huang, 2015) .

Οι νευρώνες σε όλες τις περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού είναι οργανωμένες σε στήλες, με διαμόρφωση κάθετη προς στις στοιβάδες. Τα κύτταρα μιας στήλης έχουν παρόμοιες ιδιότητες. Η συνδεσμολογία μεταξύ νευρώνων που ανήκουν σε μία στήλη φέρεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση και τον τρόπο λειτουργίας τόσο του κάθε νευρώνα χωριστά όσο και μεγάλων ομάδων νευρών εντός κάθε στήλης (Σίμος , 2008).

1.1.1 Οι λοβοί του εγκεφάλου.

Μετωπιαίος λοβός

Στην εξωτερική επιφάνεια του μετωπιαίου λοβού εντοπίζεται η πρόσθια κεντρική έλικα που ορίζεται προς τα εμπρός από την πρόσθια κεντρική αύλακα. Στην εσωτερική επιφάνεια η άνω μετωπιαία έλικα διαχωρίζεται από την έλικα του προσαγωγού με την αύλακα του προσαγωγού (FitzGerald, 2009) .

Λειτουργίες: Αποτελεί την κινητική περιοχή. Από το μέρος αυτό ελέγχονται οι εκούσιες σωματικές κινήσεις και βλάβη στη περιοχή αυτή μπορεί να δημιουργήσει κινητικά προβλήματα. Επίσης μπορεί να διαταράξει τον σχεδιασμό και την εκτέλεση συμπεριφορών που προκύπτουν από την μάθηση. καθώς και την αντανακλαστική λειτουργία (FitzGerald, 2009).

Βρεγματικός λοβός

Στο πρόσθιο τμήμα του βρεγματικού λοβού εντοπίζεται η οπίσθια κεντρική έλικα που αφορίζεται πίσω από την κεντρική αύλακα. Η εσωτερική επιφάνεια αποτελείται από το οπίσθιο τμήμα του παράκεντρου λοβίου και προς τα πίσω από το προσφηνοειδές λοβίο (εσωτερική επιφάνεια του βρεγματικού λοβού) (FitzGerald, 2009).

Λειτουργίες: Καταγράφει και επεξεργάζεται ερεθίσματα πόνου, κίνησης και αλλαγών θερμοκρασίας. Όπως και στην κινητική περιοχή και εδώ συναντάμε αμφίπλευρη αντιστοιχία όπως και αντίστροφη αντιπροσώπευση σωματικών μερών (FitzGerald, 2009).

Ινιακός λοβός

Η εξωτερική επιφάνεια του ινιακού λοβού αποτελείται από τις έξω ινιακές έλικες. Η εσωτερική επιφάνεια περιέχει το σφηνοειδές λοβίο που αφορίζεται από την βρεγματοινιακή σχισμή και την πληκτριαίασχισμή (FitzGerald, 2009).

Λειτουργίες: Δέχεται οπτικά ερεθίσματα από την ίδια πλευρά και των δύο ματιών -που ορίζει την αριστερή πλευρά του οπτικού πεδίου- και πληροφορεί το αριστερό ημισφαίριο. Βλάβη της οπτικής περιοχής επηρεάζει την ανάγνωση αλλά όχι όμως την κατανόηση ή την ομιλία (FitzGerald, 2009).

Κροταφικός λοβός

Στην εξωτερική επιφάνεια του κροταφικού λοβού εντοπίζονται η άνω, η μέση και η κάτω κροταφική έλικα που διαχωρίζονται από την άνω και την κάτω κροταφική αύλακα (FitzGerald, 2009) .

Λειτουργίες: Ελέγχει το συνδυασμό των ήχων στο χρόνο πχ την ανθρώπινη ομιλία. Βλάβη σε αυτή τη περιοχή του εγκεφάλου δημιουργεί αδυναμία κατανόησης της ομιλούμενης γλώσσας παρόλο που οι ικανότητες για κατανόηση της γραπτής γλώσσας παραμένουν ανέπαφες (FitzGerald, 2009).

Η έσω επιφάνεια των ημισφαιρίων αποκαλύπτεται με διατομή του μεσολόβιου το οποίο αποτελεί μια μείζονα δέσμη λευκής ουσίας που συνδέει ομόλογες περιοχές του φλοιού των δύο ημισφαιρίων.

Παρεγκεφαλίδα

Η παρεγκεφαλίδα βρίσκεται πίσω από τη γέφυρα και τον προμήκη μυελό, από τους οποίους διαχωρίζεται με την τέταρτη κοιλία, ενώ βρίσκεται μέσα σε οστεοϊνώδη κάψα που σχηματίζεται από το σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας (σκληρά μήνιγγα) επάνω και τους παρεγκεφαλιδικούς βόθρους κάτω (FitzGerald, 2009).

Εμφανίζει τις άνω και κάτω επιφάνειες μεταξύ των οποίων παρεμβάλλεται η περιφέρεια της παρεγκεφαλίδας. Στην άνω επιφάνεια διακρίνουμε μια βαθιά αύλακα, την πρωτογενή σχισμή, ενώ στην κάτω επιφάνεια διακρίνουμε τη δευτερογενή σχισμή (FitzGerald, 2009).

Λειτουργίες: Η παρεγκεφαλίδα κατέχει σπουδαία θέση στην λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος. Επιπλέον συμμετέχει στη διατήρηση της ισορροπίας, στον προγραμματισμό και την εκτέλεση των κινητικών ακολουθιών. Μελέτες με PET και fMRI αναφέρουν συσχέτιση της παρεγκεφαλίδας με ανώτερες φλοιϊκές λειτουργίες, όπως την μνημονική επανόρθωση, την λεκτική εκμάθηση και τον έλεγχο της προσοχής (Fiez,1997·Courchesne, 1997). Νευροφυσιολογικές μελέτες (Appollonioet,1993) έδειξαν την συσχέτιση της παρεγκεφαλίδας με γνωστικές (Appollonioet,1993) και αναπτυξιακές ψυχιατρικές διαταραχές. Μελέτες (Courchesneetal, 1994· Nopoulosetal, 1999·Mostofskyetal, 1998) με τη μέθοδο του μαγνητικού συντονισμού κατέδειξαν διαταραχές στον όγκο της παρεγκεφαλίδας σε παιδιά με αυτισμό (Courchesneetal, 1994) και

παρεγκεφαλιδική υποπλασία σε άλλες ψυχιατρικές και μη διαταραχές συμπεριλαμβανομένων της σχιζοφρένειας (Noroulosetal, 1999) και του συνδρόμου του υπερκινητικού παιδιού (Mostofskyetal, 1998).

Η παρεγκεφαλίδα δέχεται πληροφορίες από τον κινητικό φλοιό και την περιφέρεια, τις καταγράφει τις συγκρίνει μεταξύ τους και με τις ήδη υπάρχουσες και παρεμβαίνει διορθωτικά τροποποιώντας την μυϊκή δραστηριότητα, ούτως ώστε η κινητική ακολουθία να είναι όσο το δυνατόν πιο ομαλή. Παράλληλα βοηθάει τον κινητικό φλοιό με τον σχεδιασμό της κίνησης του επόμενου δευτερολέπτου, ενώ εκτελείται ήδη μια κίνηση, συμβάλλοντας έτσι στην ομαλή διαδοχή των κινήσεων (FitzGerald, 2009)..

Δεν είναι απαραίτητη για την αντίληψη ούτε για τη σύσπαση των μυών. □ Ρυθμίζει την κίνηση και την ισορροπία έμμεσα προσαρμόζοντας την έξοδο των κατιόντων κινητικών συστημάτων του εγκεφάλου (άνω κινητικούς νευρώνες). □ Βλάβες της παρεγκεφαλίδας διαταράσσουν την ισορροπία, την ακρίβεια των κινήσεων στο χώρο, το συντονισμό των κινήσεων των άκρων και των οφθαλμών (FitzGerald, 2009).

Πρωτοταγής κινητικός φλοιός

Ο πρωτοταγής κινητικός φλοιός καταλαμβάνει το πρόσθιο τμήμα της κεντρικής αύλακας. Η περιοχή αυτή, προσδιορίζεται από τρία χαρακτηριστικά (Msulam, 2000).

- 1) Η ουδός έναρξης της κίνησης κατόπιν ερεθισμού είναι χαμηλότερη στον πρωτοταγής κινητικό φλοιό σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη περιοχή του φλοιού.
- 2) Ο πρωτοταγής κινητικός φλοιός έχει την μεγαλύτερη πυκνότητα σε νευρώνες και αποτελεί το σημείο γέννησης των φλοιο-νωτιαίων και φλοιο – προμηκικών ινών.
- 3) Στην κυτταρική δομή της περιοχής αυτής κυριαρχούν τα μεγάλα πυραμιδικά κύτταρα τα οποία αποκτούν το μέγιστο μέγεθος τους στον ακουστικό φλοιό.

Οι βλάβες στον πρωτοταγής φλοιό έχουν ελάχιστα κατανοηθεί. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι τέτοιες βλάβες είναι δυνατόν να προκαλέσουν δυσλειτουργία μόνο σε κάποιες κινήσεις των άκρων, αφήνοντας ανέπαφο τον μυϊκό τόνο και την μυϊκή ισχύ των κεντρομόλων μυών (Msulam, 2000) . Άλλοι πάλι υποστηρίζουν ότι οι βλάβες σε αυτή την περιοχή οδηγούν σε αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά και εκτεταμένες παραλύσεις ολόκληρων άκρων (Kinomuraetal, 1994). Πειράματα που βασίζονται στον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό- rTMS, έχουν αποδείξει ότι ο πρωτοταγής κινητικός φλοιός παίζει σημαντικό ρόλο στην πραγματοποίηση πολύπλοκων παρά απλών κινήσεων των δακτύλων (Gerloffetal,1998) .

Συμπληρωματικές κινητικές περιοχές

Οι συμπληρωματικές κινητικές περιοχές ανήκουν στις κινητικές συνειρμικές περιοχές του εγκεφάλου. Βρίσκονται μπροστά από τον πρωτοταγή κινητικό φλοιό και αποτελούν την κύρια , αν όχι την αποκλειστική πηγή εισερχόμενων στην πρωτοταγή κινητική περιοχή. Βλάβες στις κινητικές συνειρμικές περιοχές επάγει πολύπλοκα ελλείμματα στην κίνηση με την απουσία αδυναμίας , δυστονίας, δυσμετρίας ή αυξημένων αντανεκλαστικών (Msulam, 2000).

Οι κινήσεις των δακτύλων ενεργοποιούν τόσο τον πρωτοταγή κινητικό φλοιό όσο και τη συμπληρωματική κινητική περιοχή, ενώ φανταστικές κινήσεις πυροδοτούν κυρίως τη δεύτερη(Ronaldetal , 1980· Stephanetal, 1995). Η ένδεια της ροής του λόγου στη διαφλοιώδη κινητική αφασία και την αφημία πιθανός προκύπτουν από τη διακοπή επικοινωνίας της προκινητικής και συμπληρωματικής περιοχής με τη περιοχή Broca (Freedmanetal , 1984).

1.1.2Εγκεφαλικός ερεθισμός και πλαστικότητα του εγκεφάλου

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. (Ταλέλλη, 2006)

Τα τελευταία χρόνια (Ταλέλλη, 2006) 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. Στις τεχνικές αυτές ανήκει και ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS).

1.2.Ορισμός διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού.

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TranscranialMagneticStimulation – TMS) είναι μία μη επεμβατική μέθοδος για την ηλεκτρική διέγερση του νευρικού συστήματος, του εγκεφαλικού φλοιού, των σπονδυλικών ριζών και των κρανιακών και περιφερικών νεύρων (Pascual-Leone, 2003· Kobayashi, 2003· LancetNeurology, 2003). Μπορεί να εφαρμοστεί με μονήρης παλμούς διέγερσης ή με ζεύγη παλμών σε μία ή περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου για τη διάγνωση ή θεραπεία ποικίλων διαταραχών (Pascual-Leone, 2003· Kobayashi, 2003· LancetNeurology, 2003).

1.2.1 Μαγνητικός ερεθισμός.

Ο Μαγνητικός ερεθισμός βασίζεται στην αρχή της ηλεκτρο-μαγνητο-ηλεκτρικής επαγωγής (Rotherwell, 1997). Ένα μονωμένο χάλκινο σύρμα (μαγνητικό πηνίο - coil) έρχεται σε επαφή με το κεφάλι. Για την παραγωγή ενός μαγνητικού ερεθισμού απαιτείται ένα ισχυρό ρεύμα, το οποίο με τη σειρά του παράγει ένα πολύ μικρής διάρκειας αλλά πολύ ισχυρό μαγνητικό πεδίο. Το πλεονέκτημα είναι ότι ο μαγνητικός ερεθισμός μπορεί να διαπεράσει το κρανίο εύκολα και ανώδυνα (Ταλέλλη, 2006).

Σύμφωνα με τον νόμο του Faraday (1831) στον οποίο βασίζεται ο μαγνητικός ερεθισμός, αν ένας μαγνήτης περάσει μέσα από ένα πηνίο θα παραχθεί ηλεκτρικό ρεύμα. Στον νόμο αυτό βασίζεται η λειτουργία των φιλικών προς το περιβάλλον Υδροηλεκτρικών σταθμών ενέργειας όπου το νερό που πέφτει στρέφει έναν μαγνήτη μέσα σε ένα πηνίο παράγοντας ηλεκτρισμό(Faraday,1831). Αυτός ακριβώς ο νόμος είναι η βάση για τον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό- rTMS. Ένας ηλεκτρομαγνήτης ανοίγει και κλείνει. Αυτό δημιουργεί ένα παλλόμενο μαγνητικό πεδίο το οποίο δημιουργεί ηλεκτρικό ρεύμα και το τοπικά εφαρμοζόμενο ηλεκτρικό ρεύμα είναι που επιφέρει τα θεραπευτικά αποτελέσματα στον εγκέφαλο και όχι το ίδιο το μαγνητικό πεδίο(Faraday,1831).

1.2.2 Επαναλαμβανόμενος Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός.

Με τον όρο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation- rTMS) εννοούμε την επαναλαμβανόμενη χορήγηση διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού ή επαναλαμβανόμενη μαγνητική διέγερση του εγκεφάλου, σε μια ή περισσότερες περιοχές του τριχωτού μέρους του εγκεφάλου (Wassermann,1998).

Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός ερεθισμός -TMS βασίζεται στις ίδιες αρχές με τον συμβατικό διακρανιακό ερεθισμό αλλά διαφέρει στο ότι μια σειρά από παλμούς χορηγούνται σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα και με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά όπως: ο συνολικός αριθμός των παλμών διέγερσης, ο αριθμός της συνεχόμενης διέγερσης και το ποσοστό της διέγερσης μεταξύ συνεχόμενου και διακοπόμενου ερεθισμού (Wassermann,1998).

Μια άλλη αναφορά στον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό- rTMS αναφέρει ότι μία σειρά από παλμούς της ίδιας έντασης που χορηγούνται σε μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου με μια δεδομένη συχνότητα η οποία μπορεί να κυμαίνεται από μία μέχρι 20 ή περισσότερες διεγέρσεις ανά δευτερόλεπτο είναι γνωστή ως επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- rTMS (Kobayashi,2003). Όσο υψηλότερη είναι η συχνότητα και η ένταση της διέγερσης, τόσο μεγαλύτερη είναι η διακοπή της λειτουργίας του εγκεφαλικού φλοιού κατά τη διάρκεια της διέγερσης. Παρόλα αυτά η χορήγηση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- rTMS μπορεί επίσης να προκαλέσει διαφοροποίηση της φλοιϊκής διεγερσιμότητας (Keenan, 2000·Pascual-Leone,2000·Wassermann, 1994·Pascual-Leone, 1998). Αυτό μπορεί να σημαίνει αναστολή ή λειτουργία του φλοιού, ανάλογα βέβαια με τις μεταβλητές της διέγερσης (πιο συγκεκριμένα η συχνότητα)(Maeda, 1994·Pascual-Leone, 1998).Χαμηλότερες συχνότητες επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού rTMS, που κυμαίνονται στο 1 Hz, μπορεί να καταστείλουν την διεγερσιμότητα του κινητικού φλοιού, (Chen,1997)ενώ τα 20 Hz φαίνεται να οδηγούν σε μια προσωρινή αύξηση της διεγερσιμότητας του φλοιού (Maeda ,2000·Berardelli,1998). Αν και οι επιπτώσεις ποικίλουν μεταξύ των ατόμων, το αποτέλεσμα χαμηλών συχνοτήτων του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS είναι ισχυρό με μεγαλύτερη διάρκεια (Chen, 1997 ·Maeda, 2000) και μπορεί να εφαρμοστεί στο κινητικό φλοιό όπως και σε άλλες περιοχές για να μελετηθεί η σχέση εγκεφάλου - συμπεριφοράς.

Αρκετές μελέτες (Pascual-Leone A, 1998, Siebner, 1998, Fox, 1997) σε ανθρώπους, που συνδυάζουν τον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό- rTMS και άλλες τεχνικές νευροαπεικόνισης (πχ MRI και PET) έχουν ανιχνεύσει αυξημένη ή κατασταλτική εγκεφαλική ροή του αίματος και του μεταβολισμού στη περιοχή που διεγείρεται μετά από αργή (1Hz) ή γρήγορη (10-20 Hz) επαναλαμβανόμενη διέγερση του κινητικού φλοιού, αντίστοιχα (Pascual-Leone, 1998, Siebner, 1998, Scheufler, 1998). Παρόμοια αποτελέσματα φαίνεται να έχουν παρατηρηθεί και σε άλλες περιοχές του φλοιού όπως στον προμετωπιαίο φλοιό (Pechstein, 1998, Kimbrell, 1999). Ο συνδυασμός διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- TMS και νευροαπεικόνισης μπορεί να είναι πιο χρήσιμος στην έρευνα της λειτουργικής διασύνδεσης μεταξύ περιοχών στον ανθρώπινο εγκέφαλο (Scheufler, 1998, Pechstein, 1998, Ilmoniemi, 1997). Επιπλέον, ο συνδυασμός του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- rTMS με τομογραφία - PET (Strafella, 2001) ή μαγνητική φασματοσκοπία μπορεί να γίνει ένα καινοτόμο εργαλείο για να διερευνηθεί η νευροχημική λειτουργική ανατομία στον τομέα τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε διάφορες διαταραχές (Strafella, 2001).

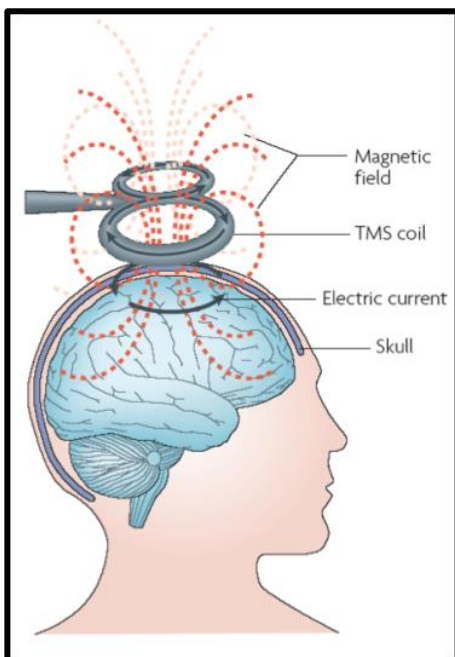
Ο όρος γρήγορο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- rTMS' ή ' rTMS υψηλής συχνότητας' θα μπορούσε να χρησιμοποιείται για να αναφερθεί σε τιμές ερεθίσματος άνω του 1 Hz σε αντίθεση με 'το αργό επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό- rTMS 'ή' χαμηλής συχνότητας' που σημαίνει ότι οι τιμές του ερεθίσματος είναι 1 Hz ή λιγότερο. Αυτή η διάκριση βασίζεται στα διαφορετικά αποτελέσματα και τον βαθμό επικινδυνότητας που σχετίζεται με διέγερση χαμηλής ή υψηλής συχνότητας. (Hallett, 1999)

Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- rTMS δεν είναι η εφαρμογή ενός στατικού ή σταθερού μαγνητικού πεδίου στον εγκέφαλο. Ένας μαγνήτης τοποθετημένος πάνω στο κρανίο όσο ισχυρός και να είναι δεν μπορεί να θεωρηθεί επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-rTMS. (Hallett, 1999)

1.3 Τρόπος λειτουργίας του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού.

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS χορηγείται στον εγκέφαλο μέσω του κατάλληλου πηνίου από το οποίο μεταφέρονται παλμοί ηλεκτρικού ρεύματος. Ένα μονωμένο χάλκινο σύρμα (μαγνητικό πηνίο) έρχεται σε επαφή με το κεφάλι. 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. 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 πηνίου (Ταλέλλη, 2006).

Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- rTMS χρησιμοποιεί πολλαπλά ερεθίσματα που επαναλαμβάνονται περιοδικά 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 1Hz) κλασικά προκαλούν καταστολή, ενώ υψηλές



Εικόνα 1: Αναπαράσταση του ηλεκτρικού ρεύματος που εφαρμόζεται από το πηνίο σε σχήμα 8 πάνω στο κρανίο. (Ridding & Rothell, 2007).

συχνότητες (μέχρι 50 Hz) προκαλούν διέγερση των υποκείμενων κυττάρων (Ταλλέλη,2006).

Οι ερεθιστές και τα πηνία αναπτύσσουν ρεύμα συχνότητας περίπου 1,5-2 τέρσλα (T) στην όψη του πηνίου και πιστεύεται ότι είναι ικανό να ενεργοποιήσει τους νευρώνες του φλοιού του εγκεφάλου σε βάθος 1,5-2 εκ. κάτω από το τριχωτό της κεφαλής(Epstein, 1990· Rudiak & Marg, 1994) χρησιμοποιώντας το πηνίο σχήματος 8, το κυκλικό πηνίο ή το πηνίο που σχηματίζει διπλό κώνο. Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS φαίνεται να μην διεισδύει πιο βαθιά από τον φλοιό του εγκεφάλου, ακόμα και έτσι μπορεί να διεγείρει τα συναπτικά κύτταρα σε

κάποια απόσταση από την περιοχή που έγινε η διέγερση. Αυτό έχει αποδειχθεί με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων- PET (Epstein, 1990· Rudiak & Marg, 1994|)

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS μπορεί να εφαρμοστεί με μονήρη παλμούς διέγερσης ή με ζεύγη παλμών διαχωρισμένα από μεταβαλλόμενα διαστήματα στο ίδιο ή διαφορετικό σημείο του εγκεφάλου, ή σαν συνεχόμενο ή επαναλαμβανόμενο ερεθισμό με ποικίλες συχνότητες. Οι μονήρης παλμοί μπορούν να αποπολώσουν τους νευρώνες και να προκαλέσουν μετρήσιμα αποτελέσματα. Τα ζεύγη παλμών μπορεί να μεταβάλουν την διεγερσιμότητα του εγκεφαλικού φλοιού στην περιοχή που δέχεται τον ερεθισμό αλλά και σε πιο απομακρυσμένες περιοχές (Erstein, 1990· Rudiak & Marg, 1994).

Η περιοχή της διέγερσης μιας νευρικής ίνας είναι το σημείο κατά το μήκος της οποίας μια επαρκής ποσότητα ρεύματος μπορεί να προκαλέσει εκπόλωση καθώς διαπερνά την μεμβράνη της. Η ικανότητα του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-TMS να εκπολώνει νευρώνες εξαρτάται από την 'έναρξη της λειτουργίας' (Barker, 2002) η οποία επιτρέπει στο ρεύμα να διαπερνά την μεμβράνη των ινών που πρόκειται να διεγερθούν και να προκαλέσει την διέγερση. Ο όρος έναρξη της λειτουργίας μπορεί να περιγραφεί μαθηματικά ως η χωρική παράγωγος του ηλεκτρικού πεδίου κατά μήκος του νεύρου δηλαδή η περιοχή του νεύρου από την οποία μπορεί να περάσει το ρεύμα για να εκπολωθεί το νεύρο (Barker, 2002).

Έτσι, η διέγερση θα λάβει χώρα στο σημείο όπου η χωρική παράγωγος του επαγόμενου ηλεκτρικού πεδίου είναι στο ανώτερο όριο (Barker, 2002· Abdeen, 1994). Στην περίπτωση ενός κυρτού νεύρου, η κατάσταση είναι λίγο διαφορετική: αν κάμπτεται κατά μήκος του επαγόμενου ηλεκτρικού πεδίου, το ρεύμα θα συνεχίσει σε ευθεία γραμμή και θα περάσει από την ίνα κατά μήκος της μεμβράνης. Έτσι, η χωρική παράγωγος του ηλεκτρικού πεδίου κατά μήκος του νεύρου είναι σημαντική, και πάλι η κάμψη μπορεί να προκαλέσει ένα προνομιακό σημείο διέγερσης. Αυτά τα χαρακτηριστικά του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - TMS είναι η αιτία που τον διαφοροποιούν από τον διακρανιακό ηλεκτρικό ερεθισμό - TES

Μετρήσεις από την επιφάνεια του νωτιαίου μυελού έχουν αποδείξει ότι και οι δύο μέθοδοι ερεθισμού μπορούν να προκαλέσουν μια πρόωρη αιχμή (μια οξεία ή ανιούσα απόκλιση σε μια καμπύλη ή καταγραφή, όπως στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα) που ονομάζεται απευθείας /άμεσο κύμα ή πάνω από τέσσερις αιχμές που ονομάζονται έμμεσα κύματα. Ωστόσο, βασιζόμενη στον προσανατολισμό του ρεύματος που επάγεται στον εγκέφαλο, ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS θα ενεργοποιήσει έμμεσα τα πυραμιδικά κύτταρα για να προκαλέσει έμμεσα κύματα, ή να προκαλέσει άμεσα κύματα στον άξονα τους (Day, 1989). Για το διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό-TMS, η γρήγορη επαγωγή των νευρώνων είναι (>75 /s) το κατώτερο όριο για

άμεσα κύματα, ενώ η αργή επαγωγή είναι (<55 m/s) το κατώτερο όριο για τα έμμεσα κύματα. Επιπλέον, με δυνατή διέγερση ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS θα εξακολουθήσει να διεγείρει τους νευρώνες μέσα στο φλοιό και με υψηλή ένταση διέγερσης (Edgley,1997).

Κατά τη διάρκεια χορήγησης του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού ερεθισμού-TMS, αυτός που χειρίζεται τη συσκευή μπορεί να ελέγξει την ένταση του ερεθίσματος με την αλλαγή της έντασης του ρεύματος που ρέει στο πηνίο, αλλάζοντας έτσι το μέγεθος του επαγόμενου μαγνητικού πεδίου και δευτερευόντως αυτό που προκαλείται από το ηλεκτρικό πεδίο. Η εστίαση στο μαγνητικό πεδίο εξαρτάται από το σχήμα του πηνίου διέγερσης. Συνήθως χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικά σχήματα πηνίων, το πηνίο που έχει σχήμα 8 και το κυκλικό πηνίο. Το μεν παρέχει μια πιο εστιακή διέγερση, επιτρέποντας μια αρκετά λεπτομερή χαρτογράφηση του φλοιού (Thickbroom, 2002). Το δε περιλαμβάνει μια ευρύτερης διανομή του ηλεκτρικού πεδίου (bihemishericstimulation), η οποία είναι ιδιαίτερα επιθυμητή στην μελέτη του χρόνου κεντρικής κινητικής αγωγής (Meyer, 2002) ,(Rossini,1998). Πέρα της έντασης και της εστίασης, ο χειριστής μπορεί επίσης να ελέγξει τη συχνότητα με την οποία μεταφέρθηκαν τα ερεθίσματα, τα οποία θα καθορίσουν τα αποτελέσματα του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- TMS στη επιθυμητή περιοχή του εγκεφάλου. Φυσικά η θέση ενός πηνίου διέγερσης εξαρτάται επίσης από την σωστή τοποθέτηση από τον χειριστή: διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου μπορεί να διεγερθούν και να προκαλέσουν διαφορετικά αποτελέσματα στη συμπεριφορά (Gugino, 2001·Krings,1997).

1.4.Εξοπλισμός του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού.

Συσκευές

Οι συσκευές του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- rTMS που χρησιμοποιούνται για θεραπευτική αποκατάσταση μεταφέρουν μαγνητικό ερεθισμό από συχνότητες 1-20 Hz. Οι συσκευές αυτές θεωρούνται πυκνωτές μεγάλης χωρητικότητας και παράγουν ρεύμα μεγάλης ισχύς (Ταλέλλη,2003). Μερικά πιο καινούργια μοντέλα παρέχουν βοηθητικό λογισμικό για την διευκόλυνση του προσδιορισμού της κινητικής ουδού από τον χειριστή. Συσκευές που έχουν ανακαλυφθεί πρόσφατα έχουν ένα βεληνεκές παραμέτρων (σε

μερικές περιπτώσει μέχρι 240 Hz) για να ενεργοποιήσουν τη διέγερση των theta εγκεφαλικών κυμάτων TBS (thetaburststimulation) για την επαγωγή των θεραπευτικών κρίσεων μετά από αναισθησία (MagneticSeizuresTherapy). Η μεγάλη περιπλοκότητα και ποικιλία αυτών των συσκευών είναι πιθανό να προκαλέσει σφάλματα κατά τη χρήση και για αυτό χρειάζονται να παρθούν κατάλληλα μέτρα προφύλαξης. (Rossi,2009)

Είδη πηνίου

Πηνίο 8 (Figure 8 coil)

Το είδος του πηνίου που έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο σε μελέτες του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- TMS αποτελείται από δύο πλαϊνά φτερά με τέτοιο τρόπο ώστε να σχηματίζεται ο αριθμός 8 έτσι πήρε και την ονομασία πηνίο 8. Το σχήμα αυτό επιτρέπει την εστιακή διέγερση του επιφανειακού φλοιού του εγκεφάλου, σε περιοχές κάτω από το κεντρικό τμήμα του πηνίου 8. Οι νευρικές ίνες της συγκεκριμένης περιοχής οι οποίες είναι προσανατολισμένες προς το κεντρικό τμήμα του πηνίου παρουσιάζουν υψηλότερη πιθανότητα διέγερσης (BasserandRoth, 1991·RothandBasser, 1990·Chenet al.,2003).



Εικόνα 2 Πηνίο σχήματος 8.

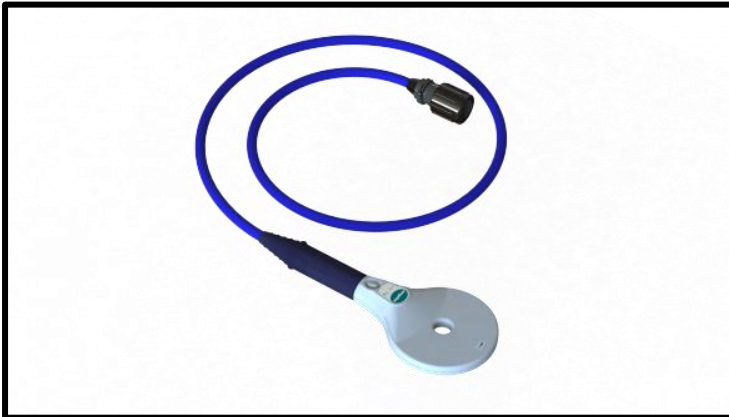
(Magstim, 2016)

Η γωνία που σχηματίζεται μεταξύ των φτερών επηρεάζει την αποτελεσματικότητα και την εστίαση του πηνίου. Τα μέρη του πηνίου που δεν εφάπτονται στο κρανίο μπορεί να προκαλέσουν συσσώρευση επιφανειακού φορτίου, η οποία μειώνει την αποδοτικότητα του πηνίου (Tofts, 1990·BranstonandTofts, 1991·Eaton, 1992). Ως εκ τούτου , όταν η γωνία είναι

μικρότερη από 180 μοίρες, τα φτερά εφάπτονται με περισσότερη ακρίβεια στο τριχωτό της κεφαλής και έτσι η απόδοση αυξάνεται (Thielscher |&Kammer, 2004). Ωστόσο, ένα πηνίο σχεδιασμένο με γωνία 180 μοιρών είναι το πιο ιδανικό για την ακριβή εφαρμογή πάνω στο κεφάλι.

Κυκλικό πηνίο (circularcoil)

Το κυκλικό πηνίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ποικίλα μεγέθη. Η μεγαλύτερη διάμετρος επιτρέπει την απευθείας διέγερση βαθύτερων περιοχών του εγκεφάλου, αλλά παρουσιάζει μικρότερη εστίαση σε αυτές τις περιοχές. Εφόσον δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκριτικές έρευνες όσον αφορά την ασφάλεια των δύο πηνίων(κυκλικό πηνίο και πηνίο σε σχήμα 8), δεν υπάρχουν στοιχεία που να φανερώνουν διαφορές στον τομέα αυτό.



Εικόνα 3Κυκλικό πηνίο.
(Magtim, 2016)

Πηνίο διπλού κώνου (doubleconecoil)

Το πηνίο αυτό αποτελείται από δύο συνεχόμενους μεγάλους κύκλους που σχηματίζουν μία γωνία 95 μοιρών . Αυτό το μεγάλο πηνίο εισάγει πιο δυνατά αλλά λιγότερο εστιακά ηλεκτρικά πεδία σε σύγκριση με το πηνίο 8 (LontisT., 2006) και επιτρέπει την απευθείας διέγερση βαθύτερων περιοχών του εγκεφάλου. Λόγω της βαθύτερης διείσδυσης, αυτό το πηνίο επιτρέπει την ενεργοποίηση της πυελικής χώρας και των κάτω κινητικών άκρων που αντικατοπτρίζονται στην μέσο -ημισφαιρική σχισμή. Επίσης χρησιμοποιείται για την διέγερση της παρεγκεφαλίδας αλλά μπορεί να προκαλέσει δυσφορία όταν χρησιμοποιούνται



πολύ υψηλές συχνότητες για την διέγερση βαθύτερων περιοχών του εγκεφάλου(Rossi,2009).

Εικόνα 5Πηνία διπλού κώνου.
(Magtim, 2016)

Άλλα πηνία

Τα πηνία που έχουν σχεδιαστεί για την διέγερση βαθύτερων περιοχών του εγκεφάλου, ορίζονται ως Η-πηνία και έχουν δοκιμαστεί εχνίνο σε ανθρώπους (Rothetal.,2002· Zangenetal, 2005), άλλα πηνία που έχουν σχεδιαστεί για βαθύτερη διέγερση έχουν αξιολογηθεί με προσομοιωτή διέγερσης ,τέτοιο είναι το C-core πηνίο (Daveyand, 2006· Dengetal., 2008) και το στεφανιαίο πηνίο (crowncoi) (Dengetal, 2008). Τα πηνία που προσφέρουν διέγερση βαθύτερων περιοχών του εγκεφάλου υστερούν στην εστίαση έτσι είναι κατάλληλα για μη εστιακή διέγερση. Παρόλα αυτά είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι σε όλα τα πηνία διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-TMS, η ένταση της διέγερσης φτάνει πάντα στο μέγιστο όριο στην επιφάνεια του κρανίου.

Για όλα τα παραπάνω πηνία έχει μελετηθεί η ασφάλεια και η γνωστική επίπτωση και σε υψηλές συχνότητες(120% MT) και εντάσεις (20 Hz) (Levkovitzetal, 2007) και έχουν εγκριθεί για χρήση σε ασθενείς στην Ευρώπη.

1.5.Ερωτήσεις πριν από την χορήγηση διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού.

Η ασφάλεια και οδηγίες ηθικής χρήσης του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-TMS για κλινική χρήση και έρευνα ,που δημοσιεύτηκε από τη Rossi (2009) και το οποίο αναθεωρήθηκε από την παγκόσμια ομοσπονδία κλινικών νευροφυσιολόγων , αναφέρονται συγκεκριμένες ερωτήσεις που πρέπει να απαντήσει κάθε υποψήφιος στον οποίο πρόκειται να χορηγηθεί διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS.

Οι ερωτήσεις είναι οι εξής:

- 1) Έχεις ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή έχεις εμφανίσει ποτέ σπασμούς ή κρίση ;
- 2) Έχεις παρουσιάσει ποτέ λιποθυμικό επεισόδιο; Εάν ναι περιέγραψε κάτω υπό ποιες συνθήκες συνέβη.
- 3) Είχες ποτέ εγκεφαλικό τραύμα για το οποίο να έχει γίνει διάγνωση διάσεισης ή έλλειψης της συνείδησης;
- 4) Παρουσιάζεις προβλήματα ακοής ή κουδούνισμα στα αυτιά;

- 5) Έχεις κοχλιακά εμφυτεύματα;
- 6) Υπάρχει πιθανότητα εγκυμοσύνης ;
- 7) Έχεις κάποιο μέταλλο στο κεφάλι , κρανίο ή σε κάποιο άλλο σημείο του σώματος σου; (θραύσματα, κλιπς κτλ.) εάν ναι ανέφερε το είδος του μετάλλου.
- 8) Έχεις εμφύτευμα νευροδιεγέρτη; (DBS, VNS, επισκληρίδιο/υποσκληρίδιο)
- 9) Έχεις βηματοδότη ;
- 10) Φέρεις κάποια συσκευή έκχυσης;
- 11) Παίρνεις φαρμακευτική αγωγή; (ανέφερε τα φάρμακα)
- 12) Σου έχει ξανά χορηγηθεί διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS στο παρελθόν; Αν ναι υπήρξε κάποια επιπλοκή;
- 13) Έχεις κάνει ποτέ στο παρελθόν μαγνητική τομογραφία-MRI; Αν ναι υπήρξε κάποια επιπλοκή;

1.6 Συνηθισμένες τεχνικές χρήσης του rTMS

Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός ερεθισμός-TMS μεταφέρεται σε διαφορετικές περιοχές του κινητικού συστήματος και μπορεί να παρέχει πληροφορίες για την διεγερσιμότητα του κινητικού φλοιού, την λειτουργική ακεραιότητα της ενδοφλοιικής νευρικής δομής, την αγωγιμότητα κάποιων δομών, όπως και την λειτουργία των νευρικών ριζών και της περιφερικής κινητικής οδού στους μύες. Τα αποτελέσματα της εφαρμογής του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- rTMS μπορεί να βοηθήσουν στον εντοπισμό της βλάβης μέσα στο νευρικό σύστημα, να διαχωρίσουν εάν η βλάβη στην κινητική οδό είναι απομυελινωτική ή αξονική, ή να εντοπίσει την βλάβη της κινητική λειτουργίας μετά από τραυματισμό. Πολλά ευρήματα του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-TMS μπορεί να είναι χρήσιμα για την πρόιμη διάγνωση ασθενειών όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, ψυχογενετική πάρεση και νευροπάθειες (Weber,2002·,Cantello,2002).

Παρακάτω αναφέρονται μερικές από τις μεθόδους διάγνωσης και πρόγνωσης διαταραχών με τη χρήση του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-TMS.

Κινητική ουδός

Όταν ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- rTMS εφαρμόζεται στο κινητικό φλοιό με κατάλληλη ένταση διέγερσης μπορεί να καταγραφούν κινητικά προκλητά δυναμικά από ετερόπλευρους μυς των άκρων. Η κινητική ουδός αναφέρεται στη χαμηλότερη δυνατή ένταση διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- TMS που μπορεί να προκαλέσει προκλητά κινητικά δυναμικά στο στοχευόμενο μυ όταν εφαρμόζεται μονήρη παλμός στον κινητικό φλοιό. Στις περισσότερες μελέτες με διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό- TMS , η κινητική ουδός έχει οριστεί σαν η χαμηλότερη ένταση που απαιτείται για την πρόκληση προκλητών κινητικών δυναμικών μεγαλύτερα των 50 Mv όταν εφαρμόζεται σε μύες που βρίσκονται σε ανάπαυση και 200μV όταν εφαρμόζεται σε ενεργοποιημένους μύες (Rossinietal, 1994·Rothwelletal, 1999)και εύρους τουλάχιστον 50% διαδοχικών δοκιμών. Αυτή η μέθοδος είναι γρήγορη και αναπαραγωγική. Η κινητική ουδός παρέχει πληροφορίες για το κεντρικό πυρήνα των νευρώνων, των μυών που αναπαριστώνται στον κινητικό φλοιό, καθώς και τη διεγερσιμότητα των κινητικών νευρώνων στη σπονδυλική στήλη, στις νευρομυικές συνάψεις και τους μύες. Η κινητική ουδός είναι χαμηλότερη στους εγγενή μύες του χεριού συγκριτικά με τον εγγή βραχίονα, τα κατώτερα μέλη του σώματος και τους μύες του κορμού δηλαδή στα κάτω άκρα (Chenetal, 1998). Αυτό είναι πιθανό να σχετίζεται με διαφοροποιήσεις στη δύναμη της φλοιονωτιαίας προβολής. Η κινητική ουδός είναι πιθανό να αντικατοπτρίζεται στην διεγερσιμότητα της νευρωνικής μεμβράνης, επειδή είναι αυξημένη από φάρμακα τα οποία μπλοκάρουν την πύλη των διαύλων του νατρίου (Ziemannetal, 1996b· Chenetal, 1997). Ασθενείς με μυατροφική πλάγια σκλήρυνση-ALS εμφανίζουν χαμηλότερη κινητική ουδό από τους υγιείς και επίσης εμφανίζουν αυξημένη διεγερσιμότητα του χεριού της κινητικής περιοχής σε ένα πρώιμο στάδιο της ασθένειας ενώ η λειτουργία του μυός του χεριού είναι φυσιολογική. Όταν η ασθένεια προοδεύει και ο κατώτερος κινητικός νευρώνας ή μεικτά σημάδια εμφανίζονται στον μυ του χεριού, η κινητική ουδός κατά κανόνα αυξάνεται , γεγονός που υποδηλώνει μια απώλεια του ανώτερου κινητικού νευρώνα ή επηρεάζει αρνητικά τα περιφερικά νεύρα. Ακόμα και όταν οι ασθενείς με μυατροφική πλάγια σκλήρυνση-ALS δεν εμφανίζουν φλοιοπρομηκικά συμπτώματα ,ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS μπορεί να εντοπίσει τη συμμετοχή των οδών των μυών που παρέχονται από κρανιακά νεύρα (αυξημένη κινητική ουδός , χρόνος κεντρικής κινητικής αγωγής και μειωμένη σιωπηλή περίοδο).

Καμπύλη πρόσληψης

Η καμπύλη πρόσληψης γνωστή και ως καμπύλη εισαγωγής/εξαγωγής ή καμπύλης ερεθίσματος/αποτελέσματος, αναφέρεται στην αύξηση του εύρους των κινητικών προκλητών δυναμικών με αύξηση της έντασης του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- TMS. Συγκριτικά με την κινητική ουδό αυτή η μέτρηση αξιολογεί νευρώνες οι οποίοι είναι λιγότερο ευερέθιστοι ή πιο μακριά από το κέντρο της περιοχής που ενεργοποιείται από τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό-TMS (Hallettetal, 1999). Οι καμπύλες πρόσληψης είναι πιθανό να σχετίζονται με την ισχύ της φλοιονωτιαίας προβολής και είναι γενικά πιο απότομες στους μύες με χαμηλή κινητική ουδό, όπως εγγενή μύες του χεριού (Chenetal, 1998). Η κλίση της καμπύλης πρόσληψης αυξάνεται από φάρμακα τα οποία αυξάνουν τις αδρενεργικές μεταφορές (dextroamphetamine), και μειώνεται από τους αναστολείς (lamotrigine) των διαύλων του νατρίου και του ασβεστίου και από φάρμακα που ενισχύουν την επίδραση από τη GABA(lorazepam)(Boroosjerdietal, 2001)

Χρόνος Κεντρικής κινητικής αγωγιμότητας

Ο χρόνος Κεντρικής κινητικής αγωγιμότητας ορίζεται ως η λανθάνουσα διαφορά μεταξύ των κινητικών προκλητών δυναμικών που προκαλούνται από τη διέγερση του κινητικού φλοιού και εκείνων που προκαλούνται από τη νωτιαία (κινητική ρίζα) διέγερση και υπολογίζεται αφαιρώντας τον λανθάνοντα χρόνο των κινητικών δυναμικών που προκαλούνται από τη διέγερση της ρίζας του κινητικού φλοιού από εκείνο της απόκρισης με του κινητικού φλοιού. Όταν ένα πηνίο τοποθετείται στο πίσω μέρος του λαιμού ή του ιερού οστού, ο μαγνητικός παλμός θα τονώσει τις νωτιαίες ρίζες, αλλά όχι τις ίδιες τις φθίνουσες νωτιαίες εκτάσεις (Mulleners,2001 Kobayashi, 1997). Το οστό είναι ένας σημαντικός διάυλος ρεύματος στο ανθρώπινο σώμα λόγω της εξαιρετικά χαμηλής αγωγιμότητας. Ο χρόνος της κεντρικής κινητικής αγωγιμότητας υπολογίζεται από τα δεδομένα της μαγνητικής διέγερση, ως εκ τούτου, περιλαμβάνει τον πραγματικό χρόνο της κεντρικής κινητικής αγωγιμότητας συν τουλάχιστον μια συναπτική καθυστέρηση στο επίπεδο της σπονδυλικής στήλης και τον χρόνο από την εγγύς ρίζα μέχρι το μεσοσπόνδυλο τμήμα. Πιο συγκεκριμένα ο χρόνος κεντρικής αγωγιμότητας μπορεί να υπολογιστεί με τη χρήση του F-λανθάνων κυμάτων αντί του μαγνητικού ερεθισμού των ριζών (Mills,1999).

Επιμήκυνση του χρόνου κεντρικής κινητικής αγωγιμότητας δείχνει απομυελίνωση των οδών, ενώ η χαμηλή ένταση ανταπόκρισης με μικρή καθυστέρηση ή απουσία της ανταπόκρισης υποδηλώνουν απώλεια νευρώνων ή νευραξόνων. Η σκλήρυνση κατά πλάκας-MS και η αυχενική σπονδυλική μυοπάθεια είναι τυπικές ασθένειες που εμφανίζουν μεγάλο χρόνο αγωγιμότητας με διασκορπισμένες και εξασθενημένες ανταποκρίσεις, (Hess,1998·Schmierer,2000·Myressiotis,1993) ενώ σε ασθενείς με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση-ALS, τα προκλητά κινητικά δυναμικά είναι χαμηλού πλάτους αλλά ο χρόνος κεντρικής αγωγιμότητας- παρουσιάζει ήπια καθυστέρηση (Mills, 1997·Hanajima, 1998). Μετρήσεις του χρόνου κεντρικής κινητικής αγωγιμότητας μπορούν να παρέχουν αποδεικτικά στοιχεία για την διάγνωση και επίσης να χρησιμοποιηθούν ως αντικειμενική δείκτες της εξέλιξης της νόσου αλλά και της πρόγνωσης(Weber,2002·Escudero, 1998·Fierro,2002).

Τεχνική τριπλής διέγερσης

Ο Magistris και οι συνεργάτες του (Ridding, 1995·Magistris, 1998) , ανέπτυξαν μια “τριπλή τεχνική διέγερσης” η οποία παρέχει μια ποσοτική ηλεκτροφυσιολογική μέτρηση της μη φυσιολογικής λειτουργίας του κινητικού νευρώνα. Ερεθισμός εφαρμόζεται περιφερικά στο βραχιονικό πλέγμα και μέσω του νεύρου στον καρπό προκαλούνται νευρικά δυναμικά που ταξιδεύουν στο ωτιαίο μυελό και συγκρούονται με τον φθίνων φλοιονωτιαίο καταγισμό που προκαλείται από το διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό-TMS του κινητικού φλοιού. Αυτές οι συγκρούσεις των κεντρικών και περιφερειακών ερεθισμάτων στους περιφερικούς κινητικούς νευρώνες καταστέλλει τον αποσυντονισμό των κινητικών προκλητών δυναμικών που προκαλείται από τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό- TMS. Η τριπλή τεχνική διέγερσης παρέχει νέες γνώσεις σχετικές με τη φλοιονωτιαία αγωγιμότητα σε υγιή άτομα και εφαρμόζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυσλειτουργία της φλοιονωτιαίας οδού, είναι 2,75 φορές πιο ευαίσθητα από τα συμβατικά κινητικά προκλητά δυναμικά στην ανίχνευση δυσλειτουργιών της φλοιονωτιαίας αγωγιμότητας. Ωστόσο, η τριπλή τεχνική διέγερσης θεωρείται περίπλοκη και απαιτεί περαιτέρω μελέτες για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα του στη διάγνωση, στην αξιολόγηση, και στην παρακολούθηση της κλινικής εξέλιξης καθώς και στα αποτελέσματα της θεραπείας.

1.6.1 Χρήσιμοι όροι.

Κινητικά προκλητά δυναμικά

Οι διακυμάνσεις δυναμικού οι οποίες γίνονται εμφανείς με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ονομάζονται προκλητά δυναμικά. Τα προκλητά δυναμικά είναι η αντίδραση του σώματος σε ένα τεχνητά προκαλούμενο εξωτερικό ερέθισμα. Κατά την εξέταση μετράται ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ της πρόκλησης του αισθητηριακού ερεθίσματος και της αντίδρασης του κεντρικού νευρικού συστήματος (Escudero, 1998).

Το εύρος των κινητικών προκλητών δυναμικών αντανακλά όχι μόνο την ακεραιότητα των φλοιονωτιαίας οδού αλλά και την διεγερσιμότητα του κινητικού φλοιού και τις ρίζες των νευρών και της αγωγιμότητας κατά το μήκος της περιφερικής κινητικής οδούς στους μύες. Ασθενείς με δυσλειτουργία σε οποιοδήποτε επίπεδο κατά μήκος της φλοιονωτιαίας οδού μπορεί να εμφανίσουν μη φυσιολογικά κινητικά προκλητά δυναμικά, ενώ η παρουσία των φυσιολογικών κινητικών προκλητών δυναμικών υποδηλώνουν ακεραιότητα της πυραμιδικής οδού. Για παράδειγμα, οξεία ετερόπλευρα κινητικά προκλητά δυναμικά μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο αφορούν μια ευνοϊκή ανάκαμψη, ενώ η απουσία τους σημαίνει κακή έκβαση (Escudero, 1998).

Το μειωμένο εύρος των κινητικών προκλητών δυναμικών συνδέεται σε πολλές περιπτώσεις με τον μη φυσιολογικό χρόνο της κεντρικής αγωγής, αλλά ακόμη και σε υγιή άτομα το μέγεθος και η καθυστέρηση τους δείχνει μεγάλες ατομικές και ενδο-ατομικές διακυμάνσεις, οδηγώντας σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών τιμών. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα είναι ποιοτικά και όχι ποσοτικά.

Σιωπηλή περίοδος

Όταν δίνεται η εντολή σε κάποιο άτομο να διατηρήσει τη συστολή των μυών και ένας μονήρης παλμός υπεροδούς εφαρμόζεται στο κινητικό φλοιό ετερόπλευρα στον μυ στόχο, η ηλεκρομυογραφική δραστηριότητα συλλαμβάνεται για λίγα εκατοστά χιλιοστά του δευτερολέπτου μετά το κινητικό προκλητό δυναμικό (Triggs, 1992). Αυτή η χρονική περίοδος της ηλεκρομυογραφικής καταστολής αναφέρεται σαν σιωπηλή περίοδος, συνήθως ορίζεται σαν τον χρόνο από το τέλος του κινητικού προκλητού δυναμικού μέχρι την επιστροφή της ηλεκρομυογραφικής δραστηριότητας. Παρόλα αυτά, πολλές φορές είναι δύσκολο να ορίσεις

το τέλος του κινητικού προκλητού δυναμικούειδικά σε ασθενείς με δυσλειτουργία της φλοιονωτιαίας ουδός. Για αυτό τον λόγο κάποιοι ερευνητές όρισαν τη Σιωπηλή περίοδο σαν μια περίοδο διαλείμματος μεταξύ του ερεθίσματος και της επαναφοράς της αυτόνομης δραστηριότητας (Triggs, 1992) .

Υπεύθυνοι για την ύπαρξη της σιωπηλής περιόδου πιστεύεται ότι είναι ανασταλτικοί μηχανισμοί του κινητικό φλοιό, ενώ νωτιαίοι ανασταλτικοί μηχανισμοί όπως η αναστολή rensshaw η οποία πιστεύεται ότι συνεισφέρει μόνο στα πρώτα 50-60 χιλιοστά του δευτερολέπτου της καταστολής (Brasil, 1995·Chen,1999·Fuhr,1991). Η σιωπηλή περίοδος είναι πιθανό να μεσολαβείτε από υποδοχείς GABA B (Werhahn,1999). Η σιωπηλή περίοδος μη φυσιολογικής σύντομης ή μεγάλης διάρκειας παρατηρείται σε άτομα με ποικίλες κινητικές διαταραχές. Ασθενείς με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση-ALS συχνά εμφανίζουν μια πιο σύντομη διάρκεια σιωπηλών περιόδων λόγω της δυσλειτουργίας της ενδοφλοιικής αναστολής το οποίο μπορεί να αντιστραφεί με αντιγλυταμινεργικά φάρμακα, αυτά τα ευρήματα παρέχουν ιδέες για την παθοφυσιολογία της ασθένειας (Desiato,1999·Caramia,2000). Ο Classen και οι συνεργάτες του (1997) διερεύνησαν ασθενείς μετά από οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο, το οποίο έδειχνε ημιπάρεση και μεγάλη διάρκεια σιωπηλής περιόδου αλλά φυσιολογικό χρόνο κεντρικής κινητικής αγωγής και προκλητά κινητικά δυναμικά στην πληγείσα περιοχή. Αυτοί οι ασθενείς έχουν μειωμένη κινητική πρωτοβουλία, ανικανότητα να διατηρήσουν μια σταθερή δύναμη και μειωμένη κίνηση των δαχτύλων που θυμίζει παραμέληση του κινητήρα. Η διάρκεια της σιωπηλής περιόδου μειώνεται με την κλινική πρόοδο. Αυτή η μελέτη προτείνει ότι ανάμεσα στους ασθενείς με εγκεφαλικό ημιπάρεσης υπάρχει μία υποομάδα τις οποίας οι κινητικές διαταραχές, περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά παραμέλησης του κινητήρα και προκαλούνται από υπερβολικούς ανασταλτικούς μηχανισμούς στο κινητικό φλοιό παρά από μία φλοιονωτιαία διαταραχή. Η σιωπηλή περίοδος στον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό-TMS μπορεί να είναι χρήσιμη στην αξιολόγηση της παθοφυσιολογίας και την καθοδήγηση της θεραπείας και αυτών και άλλων κινητικών συνδρόμων.

1.7 Σε ποιους ειδικούς επιτρέπεται η χρήση του rTMS

Η εφαρμογή του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- rTMS επιτρέπεται μόνο από εξειδικευμένο προσωπικό και εξαρτάται από το είδος της χρήσης και την περίπτωση. Μπορούμε λοιπόν να αναφερθούμε σε τρεις βασικές κατηγορίες.

α) Η καθημερινή κλινική χρήση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- rTMS σε ερευνητικές εφαρμογές της κινητικής οδού, μπορεί να πραγματοποιηθεί από κάποιον που φέρει Ιατρική άδεια , και πρέπει να διεξαχθεί από κατάλληλα εκπαιδευμένους μηχανικούς χειριστές. Ένας νευρολόγος ή νευροφυσιολόγος πρέπει να επιβλέπει κάθε έρευνα και να διεξάγει μια γραπτή αναφορά.(Rossi,2009)

β) Ερευνητικές μελέτες με μονήρη παλμούς ή με ζεύγη παλμών διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-TMS ή επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-rTMS μικρότερο του 1Hz τα οποία είναι μέσα στα γνωστά ασφαλή πλαίσια σε φυσιολογικούς ανθρώπους και ασθενείς με σταθερή ιατρική κατάσταση μπορεί να διεξαχθεί από εκπαιδευμένους επαγγελματίες (Rossi, 2009) MDs, τεχνικούς φυσιολόγους, γιατρούς, φυσιοθεραπευτές και μηχανικούς) υπό την ευθύνη του κυρίου ερευνητή του οποίου η φυσική παρουσία μέσα στο εργαστήριο δεν είναι απαραίτητη αλλά θα πρέπει να είναι πάντα διαθέσιμη. Αυτός είναι υπεύθυνος για την εκπαίδευση των χειριστών. Η ιατρική περίθαλψη συνίσταται σε ασθενείς που ενδέχεται να παρουσιάσουν συγκοπή ή επιληπτική κρίση σε αυτές τις περιπτώσεις ένας κατάλληλος γιατρός πρέπει να οριστεί υπεύθυνος.(Rossi,2009)

γ) Όταν επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- rTMS συνταγογραφηθεί από ένα ειδικευμένο γιατρό σαν θεραπεία, για μια παθολογική κατάσταση είναι απαραίτητη η παρουσία ενός γιατρού ο οποίος θα επιβλέπει την εφαρμογή και την πορεία της θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να διεξαχθεί και από έναν κατάλληλα εκπαιδευμένο βοηθό. Όλοι οι εκπαιδευόμενοι πρέπει να γνωρίζουν και να διαχειρίζονται μια επιληπτική κρίση ή συγκοπή και θα πρέπει να μπορούν να προσφέρουν άμεσα βοήθεια σε περίπτωση άμεσης ανάγκης και να έχουν στη διάθεση τους άμεσα τον κατάλληλο υποστηρικτικό μηχανικό εξοπλισμό.(Rossi,2009)

1.8 Η χρήση του rTMS ως διαγνωστικό μέσο.

Η τεχνική του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- rTMS ανακαλύφθηκε αρχικά για την λειτουργική αξιολόγηση και ανίχνευση διαταραχών. Αρχικά για την αξιολόγηση της αγωγιμότητας των φλοιονωτιαίων οδών (Maertens,1998·Maertens,1999·Rapisarda, 1999) . Πολύ γρήγορα καθιερώθηκε ως μια ηλεκτροφυσιολογική μέθοδος , όπως η ηλεκτρομυογραφία και τα κοινά προκλητά δυναμικά . Πολλές κλινικές μελέτες έχουν υποστηρίξει την χρησιμότητα του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-TMS να ανιχνεύει δυσλειτουργίες, ακόμα και πιο δυσεύρετες ,όπως των φλοιονωτιαίων οδών σε ασθένειες όπως η σκλήρυνση κατά πλακάς, η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, και άλλες νευροεκφυλιστικές διαταραχές (Maertens,1998). Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS χαρτογραφεί τον εγκέφαλο χρησιμοποιώντας εστιακά πηνία διέγερσης και επιτρέπει να ερευνηθούν πιθανοί μηχανισμοί της πλαστικότητας του εγκεφάλου σε πειραματικό στάδιο στη νευροφυσιολογία (Hallett, 2000) και ποικίλες κλινικές μελέτες (Bestmann, 2003·Delvaux, 2003·Maertens,1998) .

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS επίσης μπορεί να δείξει κάποιες ανασταλτικές επιδράσεις. Μετά την ανταπόκριση του μυ από το κινητικό προκλητό δυναμικό μπορεί να παρατηρηθεί ένα διάστημα ηρεμίας στο ηλεκτρομυογράφημα ,η προέλευση του οποίου είναι εγκεφαλική (Wassermann, 1993). Η διάρκεια του αυξάνεται γραμμικά με την ένταση της διέγερσης αλλά όχι με το επίπεδο της συστολής. Έτσι, μακράς διάρκειας διαστήματα ηρεμίας παρατηρούνται σε μύες που η φλοιική τους αναπαράσταση είναι μεγαλύτερη, ενώ μικρής διάρκειας διαστήματα ηρεμίας φαίνονται σε εγγύς ή φλοιϊκούς μύες.

Η μελέτη ανασταλτικών επιδράσεων μπορεί να ανακαλύψει παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς νευρολογικών διαταραχών όπως το πάρκινσον-PD (Cantello, 1991), η δυστονία η επιληψία (Delvaux, 2001) ή η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (Eisen, 1990). Παρόλα αυτά η διαγνωστική σημασία της αξιολόγησης των ανασταλτικών επιδράσεων παραμένει περιορισμένη, περισσότερο λόγω του ότι οι διαταραχές που περιγράφει δεν είναι συγκεκριμένες και άμεσα συνδεδεμένες με κάποια διαταραχή, έχουν παρατηρηθεί ανωμαλίες ακόμα και σε εθελοντές που δεν έπασχαν από κάποια διαταραχή.

Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- rTMS έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για να ανιχνεύσει περιοχές του φλοιού του εγκεφάλου που εμπλέκονται σε άλλες διαδικασίες όπως η εργαζόμενη μνήμη, οπτική αντίληψη, η προσοχή και η κινητική μάθηση (Hallett, 1999). Η παροδική αναστολή του ινιακού φλοιού σε τυφλούς ασθενείς έχει

βοηθήσει να καθοριστεί ότι οι τυφλοί χρησιμοποιούν τον ινιακό φλοιό κατά την ανάγνωση Braille. (Hallett, 1999).

1.8.1. Η χρήση του rTMS και άλλων νευροαπεικονιστικών μεθόδων στην διάγνωση

Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- rTMS έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με νευροαπεικονιστικές μεθόδους (τομογραφίαεκπομπής ποζιτρονίων και λειτουργική μαγνητική τομογραφία) για να μελετηθεί η νευρική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου.

Αρκετές μελέτες (Pascual-Leone, 1994·Siebner, 1998·Fox, 1997) σε ανθρώπους που συνδυάζουν τον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό-rTMS και άλλες τεχνικές νευροαπεικόνισης (π.χ MRI και PET) έχουν ανιχνεύσει αυξημένη ή κατασταλτική εγκεφαλική ροή του αίματος και του μεταβολισμού στη περιοχή που διεγείρεται μετά από αργή (1Hz) ή γρήγορη(10-20 Hz) επαναλαμβανόμενη διέγερση του κινητικού φλοιού, αντίστοιχα (Pascual-Leone, 1994·Siebner, 1998·Fox, 1997). Παρόμοια αποτελέσματα φαίνεται να έχουν παρατηρηθεί και σε άλλες περιοχές του φλοιού όπως στον προμετωπιαίο φλοιό (Paus, 1997·Kimbrell, 1999).

1.9Η χρήση του rTMS ως θεραπευτικό μέσο.

Οι διαρκείς διαφοροποίησης της φλοιϊκής δραστηριότητας από το rTMS δεν περιορίζεται στην περιοχή του κινητικού φλοιού. Υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι οι μακροχρόνιες επιδράσεις από τον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό-rTMS μπορεί να έχουν προκληθεί σε περιοχές εκτός του κινητικού φλοιού και αυτό συνδέεται με διαταραχές της συμπεριφοράς, συμπεριλαμβανομένου του οπτικού (Mottaghy, 2002), του προμετωπιαίου (Mottaghy, 2002) και του βρεγματικού λοβού (Hilgetag, 2001),

καθώς και της παρεγκεφαλίδας (Theoret, 2001). Αυτά τα ευρήματα αυξάνουν την πιθανότητα της θεραπευτικής εφαρμογής του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-rTMS στο να επαναφέρει τα παθολογικά αυξημένα ή μειωμένα επίπεδα φλοιϊκής δραστηριότητας. Οι πιο διεξοδικές μελέτες (George, 2000·Wassermann, 2001). στη κλινική εφαρμογή του, έχουν γίνει για τη θεραπεία της κατάθλιψης, σε ένα 40% των ασθενών που εμφανίζουν ανθεκτικότητα στη θεραπεία της κατάθλιψης με φαρμακευτική αγωγή, πρόσφατες έρευνες έχουν αποδείξει μακράς διάρκειας θετικά αποτελέσματα (George, 2000·Wassermann, 2001). Τόσο η χορήγηση επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-rTMS με υψηλή συχνότητα στον αριστερό προμετωπιαίο φλοιό όσο και η χορήγηση χαμηλής συχνότητας στη δεξιά πλευρά μπορεί να βελτιώσει την κατάθλιψη.

Ο Pascual-Leone και οι συνεργάτες του το 1994 ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν ότι σε 5 ασθενείς με την νόσο του Parkinson στους οποίους χορηγήθηκε επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- rTMS υψηλής συχνότητας (5Hz) στον κινητικό φλοιό παρατηρήθηκε βελτίωση στην λειτουργία των χεριών ετερόπλευρα. Υπάρχουν δυο λογικές εξηγήσεις για αυτή τη μέθοδο στην νόσο του Parkinson-PD. Η πρώτη εξήγηση μιλάει για αύξηση της διεγερσιμότητας του φλοιού του εγκεφάλου στο κινητικό θαλαμοφλοιό, η οποία απουσιάζει στην ασθένεια του Parkinson-PD και η δεύτερη εξήγηση αναφέρει την τροποποίηση του μεταβολισμού των κατεχολινών μέσω της διέγερσης του εγκεφαλικού φλοιού (Ben-Shachar, 1999). Άλλες πρόσφατες έρευνες (Ghabra, 1999·Tergau, 1999) έχουν αποδείξει ότι η χορήγηση rTMS στον προμετωπιαίο φλοιό μπορεί να αυξήσει την ντοπαμίνη στα κερκοφόρα κύτταρα (Ghabra, 1999·Tergau, 1999).

Επιπλέον ο Naeser (2004) και οι συνεργάτες του έχουν αποδείξει ότι η χορήγηση 1Hz rTMS μπορεί να βελτιώσει την ικανότητα της κατονομασίας σε ασθενείς με αφασία Broca. Η χορήγηση γίνεται στην περιοχή Brodmann στο δεξιό ημισφαίριο (ή περιοχή 45) η οποία θεωρείται ότι είναι υπερδραστήρια σε ασθενείς με αφασία μη ρέοντα λόγου.

Όλες αυτές οι παρατηρήσεις είναι παροδικές και είναι πολύ νωρίς για να προταθούν οι συγκεκριμένες εφαρμογές. Γεγονός που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η θεραπευτική χρήση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-rTMS είναι περιορισμένη (Naeser, 2004).

1.10 Ηθική και κατάλληλη χρήση του rTMS.

Η καθοδήγηση για τη σωστή χρήση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-rTMS αποτελείται από ηθικές και νομικές διαδικασίες, την επιλογή ασφαλών παραμέτρων, τη φυσιολογική απεικόνιση των δεδομένων, τη νευροψυχολογική ανάλυση, την έκθεση και ειδίκευση της ομάδας και την διαχείριση των παθολογικών και ψυχικών αποτελεσμάτων που προκαλεί η χρήση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-rTMS (Wassermann, 1998) .

Ηθικές απαιτήσεις.

Οι έρευνες στον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό rTMS πρέπει να διακατέχονται από τρεις βασικές ηθικές και νομικές απαιτήσεις(Wassermann, 1998).

Η πρώτη αποτελεί τη σωστή ενημέρωση και συναίνεση των ασθενών για τη χορήγηση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- rTMS. Αυτό απαιτεί την εθελοντική συμμετοχή του ασθενή και τη πλήρη γνώση για τη διαδικασία, τα αποτελέσματα και τις παρενέργειές. Όταν μία διαδικασία είναι σε αρχικό ή πειραματικό στάδιο όπως και ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- rTMS , είναι η υποχρεωτική η ενημέρωση και αποκάλυψη όλων των κινδύνων (Wassermann, 1998).

Η δεύτερη προϋπόθεση αναφέρει ότι το ενδεχόμενο αποτέλεσμα της έρευνας θα πρέπει να προκύψει από ανεξάρτητες αξιολογήσεις που θα υπερτερούν του κινδύνου. Δεν είναι ξεκάθαρο ότι οι συμμετέχοντες θα είναι πρόθυμοι να δεχτούν τον κίνδυνο, και δεν πρέπει να υπάρχουν μέσα που να ενθαρρύνουν τους υποψήφιους χωρίς να φανερώνονται οι πραγματικοί κίνδυνοι (Wassermann, 1998).

Η τρίτη προϋπόθεση υποστηρίζει τη ίση κατανομή των επιβαρύνσεων και των οφελών της έρευνας. Αυτή η απαίτηση παραβιάζεται όταν μία έρευνα διεξάγεται σε ασθενείς που προσφέρθηκαν για οικονομικά ή κοινωνικά οφέλη (Wassermann, 1998).

1.11 Πλεονεκτήματα της χρήσης του rTMS.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- rTMS είναι μια ανώδυνη μη επεμβατική διαδικασία. Αυτό συνεπάγεται την αποφυγή χειρουργικής επέμβασης και της αναισθησίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας(Wassermann, 1998). Η θεραπεία μπορεί να γίνεται παράλληλα με φαρμακευτική αγωγή καθώς οι ασθενείς δεν είναι υποχρεωμένοι να διακόψουν τη ήδη παρέχουσα φαρμακευτική αγωγή.

Σημαντικό πλεονέκτημα του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- rTMS αποτελεί η διπλή φύση δηλαδή η κλινική και ερευνητική του ιδιότητα. Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές έρευνες με αυτόπου έχουν βοηθήσει στην εξερεύνηση του εγκεφάλου και πολλών διαταραχών.

1.12 Μειονεκτήματα της χρήσης του rTMS.

Παρόλα τα πλεονεκτήματα του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού ερεθισμού-rTMS και την προσφορά του στην έρευνα και αντιμετώπιση μιας μεγάλης γκάμας διαταραχών δεν παύει να εμφανίζει αρνητικές επιπτώσεις . Αυτό είναι απόρροια του ότι η μέθοδος του διακρανιακού ερεθισμού βρίσκεται ακόμα σε πειραματικό στάδιο. Επιπλέον θεωρείται μια ακριβή μέθοδος γεγονός που κάνει ακόμα πιο δύσκολη και σπάνια την εφαρμογή του είτε σε ερευνητικό είτε σε θεραπευτικό στάδιο. Τέλος είναι μια μέθοδος που δυστυχώς χρησιμοποιείται σε μερικά κράτη.

Ανεπιθύμητα αποτελέσματα αναφέρονται παρακάτω.

Επιληπτικές κρίσεις

Δευτερεύοντες , γενικευμένες ή εστιακές κινητικές επιληπτικές κρίσεις έχουν προκληθεί από μονήρη παλμούς διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- TMS σε διαφορετικούς ασθενείς που έπασχαν από διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι οι κρίσεις συνέβησαν στους ασθενείς αρκετά λεπτά αφού τελείωσε η διέγερση. Επιληψία αναπτύχθηκε σε τουλάχιστον έναν από αυτούς τους

ασθενείς. Ως το Ιούνιο του 1996 έχουν αναφερθεί 7 περιστατικά επιληπτικών κρίσεων μετά από τη χρήση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- rTMS υψηλής συχνότητας σε 6 διαφορετικές μελέτες παγκοσμίως. Τυχαίες επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί σε 5 φυσιολογικούς εθελοντές και σε μια ασθενή με κατάθλιψη (Wassermann, 1998) . Η Dhuna και οι συνεργάτες της το 1991 έχουν αναφέρει 2 επιληπτικές κρίσεις σε φυσιολογικούς εθελοντές, σε άτομα με ψυχωτικές διαταραχές ,εγκεφαλική βλάβη και διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Παρόλα αυτά κανένας από αυτούς που έπαθαν επιληπτική κρίση δεν υπέφεραν μακροπρόθεσμα (Dhuna, 1991) . Οι περισσότεροι από αυτούς επανήλθαν εντελώς σε μία με δύο μέρες. Οι κρίσεις που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει πάντα να ερευνώνται και να γίνεται προσπάθεια εντοπισμού της αιτίας.

Νευροψυχολογικές επιδράσεις.

Αν και αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τις παροδικές επιπτώσεις της χρήσης του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- rTMS σε διάφορα γνωστικά αντιληπτικά ή κινητικές λειτουργίες, λίγοι έχουν εξετάσει αρνητικές επιπτώσεις με μεγαλύτερη διάρκεια. Ο Pascual –Leone etal (1993) εξέτασαν διάφορους τύπους ελλειμμάτων σε 9 φυσιολογικά άτομα πριν και μετά την διέγερση διαφόρων περιοχών του κρανίου με ένταση διέγερσης την υψηλότερη δυνατή αλλά με ποικίλες συχνότητες. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες όπως η άμεση , η καθυστέρηση ανάκλησης ιστορίας σε 20 λεπτά από το WMS-R , επιλεκτική μνήμη, ευχέρεια λόγου, η δοκιμασία της Βοστώνης, σειριακή αντίδραση χρόνου, δοκιμασία αναγνώρισης γραμμάτων (rosnerparadigm).Η νευρολογική εξέταση πραγματοποιήθηκε πριν και μετά τη διέγερση. Δεν υπήρξε σημαντική επίδραση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- rTMS σε κάποια από τα αποτελέσματα των τεστ, εξαίρεση αποτελεί ένα άτομο το οποίο έπαθε επιληπτική κρίση. Παρόλα αυτά υπήρξε μια τάση προς τη συντόμευση του χρόνου αντίδρασης με βελτιωμένη λεκτική μνήμη στα άτομα που έλαβαν τα περισσότερα ερεθίσματα κατά τη χορήγηση υψηλότερων συχνοτήτων. Η επίδραση στην ανάκληση έγινε πιο έντονη στα άτομα που δέχτηκαν περισσότερη διέγερση.

Επίδραση στη διάθεση

Σε άτομα που δέχτηκαν διέγερση με επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό -rTMS στο αριστερό προμετωπιαίο λοβό σε μελέτες διακοπής της ομιλίας παρατηρήθηκε κλάμα (Pascual-Leone, 1991·Michelucci, 1994). Οι καταστάσεις κλάματος συνεπάγονται δυσφορία σε φυσιολογικά άτομα που δέχονται ήπιας μορφής αριστερή διέγερση(George, 1996·Wassermann, 1996). Παρόλα αυτά ένα άτομο επισήμανε ότι το κλάμα ήταν δυσανάλογο με το βαθμό του πόνου ή των συναισθημάτων που βίωνε (Wassermann, 1996). Σε αντίθεση μία άλλη έρευνα που έγινε στους ίδιους τους ερευνητές είχε ως αποτέλεσμα ότι διακοπή της ομιλίας συνοδεύεται με γέλιο (Erstein, 1996). Η συνύπαρξη του γέλιου και διακοπή της ομιλίας έχει επίσης παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια επιληπτικής κρίσης, σε άτομα με ημιπάρεση και σε φυσιολογικά άτομα που συμμετείχαν στην έρευνα. Αυτά τα άτομα παρουσιάζουν τη διακοπή του λόγου σαν περίεργη αλλά όχι δυσαρθρία(Wassermann, 1996).

Ορμονικές διαταραχές.

Ο Pascual-Leone(1993)εξέτασε τα επίπεδα των ορμονών , της προλακτίνης , της αδενοκορτικοτροπικής ορμόνης, της θυρεοειδούς ορμόνης, της ωχρινοποιητική ορμόνης και της ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη διέγερσης. Η έρευνα έδειξε ότι δεν υπάρχουν αλλαγές στα επίπεδα των ορμονών εκτός από ένα άτομο που είχε επιληπτική κρίση.

Επίδραση στο ανοσολογικό σύστημα.

Επίδραση στο ανοσολογικό σύστημα έχει αναφερθεί από την Amassian το 1994 η οποία αναφέρει πλαγιωμένη επίδραση μετά από μονήρη παλμούς διέγερσης στα λεμφοκύτταρα. Για παράδειγμα, ο αριθμός των DC8+ κυττάρων αυξήθηκε στο 100% με αριστερή διέγερση αλλά μειώθηκαν με διέγερση στην αριστερή πλευρά (Amassian,1994). Παρόμοιες αλλαγές στον υποπληθυσμό των κυττάρων των λεμφοκυττάρων μπορεί να συμβεί με το στρες (Dhabhar, 1994,) , τον φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (Fukuda, 1994) και τον έμμηνο κύκλο (Northern, 1994).

Επίδραση στην ακοή.

Όταν ενεργοποιείται γρήγορα η μηχανική παραμόρφωση του πηνίου της διέγερσης παράγεται ένα έντονο αλλά απατηλά ήπιο κλικ. Βρέθηκε ότι ύστερα από έκθεση σε μονήρη παλμούς διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού ανθρώπων και ζώων , τα ζώα παρουσίασαν

μόνιμη αύξηση της ακουστικής ουδού (Counter, 1990) ενώ οι άνθρωποι εμφάνισαν παροδική αύξηση (Pascual-Leone, 1992). Έτσι η χρήση ωτοασπίδων φαίνεται απαραίτητη για την αποφυγή αλλαγών την ακουστικής ουδού όπως αποδείχτηκε και σε εθελοντές που συμμετείχαν σε μελέτες για την ασφαλή χρήση του rTMS(Pascual-Leone, 1993) .

Τοπικός πόνος και πονοκέφαλοι

Μύες και νεύρα κοντά στο πηνίο ενεργοποιούνται από τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό-TMS. Το αίσθημα δυσφορίας είναι σπάνιο πρόβλημα όταν γίνεται διέγερση με μονήρη παλμό διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό-TMS αλλά ο επαναλαμβανόμενος δικρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- rTMS μπορεί να είναι αρκετά δυσάρεστο για κάποιους ασθενείς, πιο συγκεκριμένα όταν γίνεται διέγερση του μπροστινών περιοχών , όπου υπάρχουν περισσότεροι μυς που επικαλύπτονται από το κρανίο. Η δυσαρέσκεια σχετίζεται με την ένταση και τη συχνότητα της διέγερσης. Χρησιμοποιώντας ποικίλες συχνότητες και εντάσεις ο πόνος μπορεί να μειωθεί. Για παράδειγμα ο Epstein και οι συνεργάτες του (1998) ανακάλυψαν ότι χαμηλώνοντας τη συχνότητα και αυξάνοντας την ένταση του, θα μπορούσε να παρουσιαστούν σημαντικά αποτελέσματα στην ομιλία χωρίς υπερβολικό πόνο.

Σε ευάλωτους ασθενείς ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-rTMS μπορεί να προκαλέσει επίμονη μυϊκή ένταση και πονοκεφάλους. Οι πονοκέφαλοι συνήθως αντιμετωπίζονται με ήπια αναλγητικά. Σε ένα άτομο με κατάθλιψη η τεχνική αυτή παράγει γρήγορη ανακούφιση από την ημικρανία , από την καταθλιπτική διάθεση και την ψυχοκινητική καθυστέρηση (George, 1995)

Εγκαύματα του κρανίου από τα ηλεκτρόδια

Τα Δινορεύματα (Eddycurrents) που εισάγονται σε μεταλλική επιφάνεια EEG ηλεκτροδίων που βρίσκονται κοντά στο πηνίο διέγερσης μπορεί να προκαλέσουν θέρμανση καθώς και έγκαυμα του δέρματος (Roth, 1992). Η αύξηση της θερμοκρασίας σχετίζεται με το μέγεθος και την αγωγιμότητα των ηλεκτροδίων καθώς και με τις παραμέτρους της διέγερσης. Ακτινικές εγκοπές ηλεκτροδίων μπορεί να μειώσουν την τάση της θερμότητας να αυξάνεται διακόπτοντας τη ροή του ρεύματος. Επαγόμενα ρεύματα σε σύρματα μπορεί επίσης να περιορίσουν τα ηλεκτρόδια στο κλειστό κύκλωμα κοντά στο πηνίο.(Hallett, 1999)

Κυτταροτοξικότητα.

Η κύρια πηγή πιθανής κυτταροτοξικότητας με τη χρήση διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-TMS είναι αποτέλεσμα της μαζικής υπερδιέγερσης των νευρώνων και σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα της διέγερσης. (Hallett, 1999)

Επίδραση των μαγνητικών πεδίων

Η μέγιστη ένταση του πεδίου του συμβατικού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-TMS είναι 2T ή λιγότερα, το οποίο μειώνεται πολύ γρήγορα με την απόσταση του πηνίου από την επιφάνεια, έτσι η έκθεση σε δυνατά και γρήγορα μεταβαλλόμενα μαγνητικά πεδία συμβαίνει μόνο στο κεφάλι(Wassermann, 1996).. Το παγκόσμιο συμβούλιο έρευνας το 1996 κατέληξε στο ότι τουλάχιστον για την έκθεση νοικοκυριών σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία δεν έχει αποδειχθεί κάποιο κίνδυνος για την υγεία. Ενώ η τοπική ένταση του πεδίου είναι δυνατή, η έκθεση στο rTMS είναι πολύ σύντομη , ακόμα και με επαναλαμβανόμενο ερεθισμό, σε σύγκριση με κοινές φυσικές πηγές. Παρατεταμένη έκθεση σε διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό-TMS δεν έχει συμβεί εκτός από μερικούς ερευνητές και σε πειραματικό στάδιο. Εάν ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός ερεθισμός-rTMS καθιερωθεί σαν θεραπευτική διαδικασία αυτή η πτυχή της ασφάλειας θα πρέπει να ερευνηθεί περισσότερο (Wassermann, 1996).

Η εκφόρτωση του πηνίου κοντά σε οθόνη υπολογιστή μπορεί να προκαλέσει προσωρινή διαστρέβλωση των χρωμάτων της οθόνης. Επίσης έχουν γίνει ποικίλες μη αξιόπιστες αναφορές για βλάβες σε ρολόγια ,πιστωτικές κάρτες και συσκευές τηλε-ειδοποίησης(Wassermann, 1996).

1.13 Διαταραχές στις οποίες χρησιμοποιείται χρησιμοποιείται το rTMS.

Την τελευταία δεκαετία έχει παρουσιαστεί μεγάλη αύξηση της εφαρμογής του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- TMS για την μελέτη της γνωστικής λειτουργίας και της συμπεριφοράς του εγκεφάλου και πώς αυτή σχετίζεται με τη παθοφυσιολογία διαφόρων νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών. (Wassermannn,2001·Lisanby, 2001·Kobayashi,2003·Pascual-Leone, 2003·Gershon., 2003

Tassinari,2003·Rossi,2004·Rossini, 2004·Leafaucher, 2004·Hoffman., 2005·Couturier, 2005·Fregni., 2005·Hallett, 2007·Georg,2007·Mally, 2007·Stone, 2007·Rossi, 2007·Devlin,2007·Watkins, 2007·Ridding,2007·Rothwell, 2007).

Η θεραπευτική χρήση του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-TMS είναι κατάλληλη για ψυχιατρικές διαταραχές όπως: η κατάθλιψη, η οξεία μανία, διπολικές διαταραχές, πανικό, παραισθήσεις, εμμονές ή καταναγκαστικά σύνδρομα, σχιζοφρένεια, κατατονία, διαταραχή μετατραυματικούstress ή εθισμός σε φάρμακα(DevlinandWatkins, 2007· Georgeetal., 2007· Alemanetal., 2007· FregniandPascual-Leone, 2007).

Ενώ για νευροεκφυλιστικές διαταραχές: νόσος Πάρκινσον-PD, σκλήρυνση κατά πλάκας, η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, η χορεία Huntington και η άνοιες. Επιπλέον, χρησιμοποιείται στην αποκατάσταση της αφασίας, στην αποκατάσταση της λειτουργία του χεριού μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο και επώδυνα σύνδρομα πχ νευροπαθητικός πόνος ή ο πόνος από ημικρανίες, η δυστονία, οι ακούσιοι σπασμοί, εμβοές, σπαστικότητα και στην επιληψία (O'Reardonetal, 2007)

Λόγος και rTMS.

Γενικά, οι εφαρμογές του επαναλαμβανόμενου Διακρανιακού Μαγνητικού Ερεθισμού-rTMS αποσκοπούν σε δύο λόγους, στην επιστημονική έρευνα και τη θεραπεία. Όσον αφορά την επιστημονική έρευνα, ο σκοπός του επαναλαμβανόμενου Διακρανιακού Μαγνητικού Ερεθισμού- rTMS είναι να απενεργοποιεί παροδικά μια περιοχή του εγκεφάλου. Μελέτες (Markwortetal. 1997·Georgeetal. 1999) της τοποθεσίας του λόγου στον εγκέφαλο που χρησιμοποιούν αυτό τον τύπο πρωτοκόλλου κινούνται στο φάσμα της διάγνωσης. Η θεραπευτική εφαρμογή προς το παρόν χρησιμοποιείται σε ψυχιατρικές διαταραχές (Markwortetal. 1997·Georgeetal. 1999).

Ο Μαγνητικός ερεθισμός στην παραγωγή του λόγου.

Πριν από 25 χρόνια ο Pascual-Leone (1991) και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν τον μαγνητικό ερεθισμό για να ερευνήσουν την παραγωγή του λόγου σε επιληπτικούς ασθενείς που βρίσκονται στο προεγχειρητικό στάδιο. , Εισηγάγαν ένα νέο εργαλείο τον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό-rTMS στην έρευνα και μελέτη του

λόγου. Αυτές οι μελέτες (Watkins , 2007) δεν προσφέρουν μόνο την ικανότητα να εξερευνηθεί η αιτιώδης σχέση μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου και της έλλειψης της λειτουργίας του λόγου στην νευροαπεικόνιση, αλλά και τη χωρική και χρονική ακρίβεια η οποία δεν είναι συνήθως ακριβής σε μελέτες. Τέλος, ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS μπορεί να είναι χρήσιμο για να βελτιώσει την ανάρρωση σε ασθενείς με αφασία (Watkins , 2007).

Η πρώτη αυτή μελέτη (Pascual-Leone, 2007) που αφορούσε το διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό-TMS και την παραγωγή λόγου και συντελέστηκε από τον Pascual-Leone σε επιληπτικούς ασθενείς που βρίσκονται σε προ-εγχειρητικό στάδιο είχε σαν σκοπό να καθορίσει πότε ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-TMS θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και εναλλακτικά. Σε αυτή την έρευνα δέκα λεπτά επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού rTMS μεταφέρονταν σε συχνότητα 8, 16 ή 25 Hz σε δεκαπέντε διαφορετικές περιοχές στο φλοιό γύρω από την περιοχή του Sylvius σε κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο, και τοποθετούνταν 10-20 ηλεκτρόδια. Οι ασθενείς κλήθηκαν να μετρήσουν δυνατά ξεκινώντας από το ένα και 4-6 λεπτά μετά από τη χορήγηση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-rTMS στον αριστερό κατώτερο μετωπιαίο λοβό. Παρατηρήθηκε μια επαναλαμβανόμενη διακοπή της ομιλίας σε κάθε έναν από τους έξι ασθενείς. Ένας από αυτούς ανέφερε ότι μπορούσε να κινήσει το στόμα του δηλαδή μπορούσε να κινήσει τους μύες της άρθρωσης και ήξερε τι ήθελε να πει αλλά δεν μπορούσε να παράγει ήχο (Pascual-Leone, 1991). Σε αντίθεση δε παρατηρήθηκε διακοπτόμενη ομιλία κατά τη διάρκεια χορήγησης μαγνητικού ερεθισμού στο δεξί ημισφαίριο.

1.14 Η διεπιστημονική ομάδα .

Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-rTMS πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε κλινικές περιπτώσεις και σε ιατρικούς χώρους όπου υπάρχει μια κατάλληλα εκπαιδευμένη ομάδα και εξοπλισμός υποστήριξης ζωής(Wassermann, 1998). Η ομάδα πρέπει να περιλαμβάνει έναν αρμόδιο νευροφυσιολόγο για να επιτηρεί την καταμέτρηση και να ερμηνεύει τα ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα. Επίσης είναι απαραίτητη η παρουσία ενός γιατρού ή ενός νοσηλευτή ο οποίος έχει εμπειρία στην διαχείριση

επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια της μελέτης ή θεραπείας ενός ατόμου (Wassermann, 1998).

1.15 Άλλες τεχνικές εγκεφαλικού ερεθισμού.

Εκτός από τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό-TMS ο οποίος θεωρείται μια μη επεμβατική και ανώδυνη μέθοδος διέγερσης του εγκεφάλου , υπάρχουν και άλλες τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούνται για την διάγνωση και θεραπεία μιας ποικιλίας διαταραχών (Ταλέλλη, 2006)

Δύο από αυτές τις τεχνικές είναι:

- Ο διακρανιακός ερεθισμός συνεχούς ρεύματος (TDCS- TranscranialDirectCurrentStimulation).(Ταλέλλη, 2006)

Ο διακρανιακός ερεθισμός συνεχούς ρεύματος - TDCS (Ταλέλλη, 2006)είναι επίσης μια μη επεμβατική μέθοδος κατά την οποία μικρής έντασης συνεχές ρεύμα χορηγείται μέσω δύο ηλεκτροδίων τοποθετημένων πάνω στο κρανίο.

- Ο επισκληρίδιος ηλεκτρικός ερεθισμός (EES- EpiduralElectricalStimulation).

Ο επισκληρίδιος ηλεκτρικός ερεθισμός (Ταλέλλη, 2006)EES είναι μια επεμβατική μέθοδος. κατά 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).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ
ΕΡΕΘΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ.**

2.1 Ορισμός Νευροεκφυλιστικών διαταραχών

Εκφύλιση

Η έννοια εκφύλιση / εκφυλισμός (degeneration) ορίζει την αρνητική αλλαγή ή αλλοίωση (Schindelmeiser, 2013). Στην προκειμένη περίπτωση εννοούμε την αλλοίωση κυττάρων ή τμήματος του οργανισμού, σε τέτοιο βαθμό ώστε να εμποδίζεται η “φυσιολογική” λειτουργία του οργανισμού. Όταν δηλαδή υφίσταται μια λειτουργική απόκλιση από την “φυσιολογική κατάσταση” (η φυσιολογική κατάσταση είναι το μέτρο δηλαδή ο μέσος όρος των δομικών και λειτουργικών παραμέτρων του κάθε ατόμου). Αυτές οι αποκλίσεις από το φυσιολογικό μέτρο που επέρχονται κυρίως μέσω της διαδικασίας της γήρανσης “φθοράς” ή μέσω χρόνιων βλαπτικών επιδράσεων ή ασθενειών (εκφυλιστικές ασθένειες) η ανεπαρκής άσκησης, πιθανόν να ενισχύσουν αυτή τη φθορά. (Schindelmeiser, 2013)

Η γήρανση είναι μια φυσιολογική διαδικασία που συμβαίνει σε όλα τα έμβια όντα, η οποία συμβαδίζει με την εξασθένηση της λειτουργίας των κυττάρων, των ιστών και των οργάνων (εκφυλιστικές μεταλλαγές/μεταλλάξεις) και τελειώνει με το θάνατο(Schindelmeiser, 2013). Ο βασικός παράγοντας στη διαδικασία της γήρανσης και τελικά του θανάτου είναι η μέχρι ενός ορίου περιορισμένη ικανότητα διαίρεσης (και πολλαπλασιασμού) των κυττάρων, η οποία είναι γενετικά καθορισμένη. Για το λόγο αυτό η γήρανση θεωρείται ότι εκφράζει ένα γενετικό πρόγραμμα. Μόνο κακοήθη καρκινικά κύτταρα διαθέτουν κατά κανόνα απεριόριστη ικανότητα πολλαπλασιασμού. (Schindelmeiser, 2013)

Οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις στους διάφορους ιστούς και όργανα εξαρτώνται από πολλούς εξωτερικούς και εσωτερικούς παράγοντες (διατροφή, μολύνσεις, μεταλλάξεις κ.λ.π) και εξελίσσονται από άτομο σε άτομο πολύ διαφορετικά και χωρίς κάποιο συγχρονισμό. Η βελτιωμένη ιατρική περίθαλψη, συνέβαλλε στην αύξηση του ορίου ηλικίας και εξαιτίας αυτού εμφανίστηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό εκφυλιστικές ασθένειες ή διαταραχές. (Schindelmeiser, 2013)

Οι πιο κοινές νευροεκφυλιστικές διαταραχές είναι:

- Η νόσος του Πάρκινσον (Parkinson's disease PD) (Lang, 1998)
- Η νόσος του Alzheimer (Alzheimer's disease AD) (Querfurth, 2010)
- Ηπλάγιαμιατροφικήσκλήρυνση (Amyotrophic lateral sclerosis ALS) (Kiernan, 2011)
- Πολλαπλήσκλήρυνση (multiple sclerosis MS)
- Η νόσος του Huntington (Huntington's disease HD) (MacDonald, 1993)

Παρά το γεγονός ότι η γήρανση είναι ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για τις νευροεκφυλιστικές και εκφυλιστικές διαταραχές, πολλές νευροεκφυλιστικές παθήσεις μπορεί να οφείλονται σε γενετικές μεταλλάξεις που σχετίζονται με τον υποβιβασμό και την λανθασμένη αναδίπλωση της πρωτεΐνης (Obeso, 2010). Οι επιδράσεις της νευροεκφύλισης μπορεί να εντοπιστούν σε διαφορετικά επίπεδα του νευρωνικού κυκλώματος που κυμαίνονται από το μοριακό επίπεδο έως και τα επίπεδα του συστήματος. Η ανάπτυξη θεραπειών για την τροποποίηση ασθενειών όπως η γονιδιακή θεραπεία, η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων και οι νευροπροστατευτικοί παράγοντες επιδιώκονται και μελετώνται όλο και περισσότερο (Obeso, 2010).

2.2 Η θεραπεία των νευροεκφυλιστικών διαταραχών με διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- TMS παρέχει μια μη επεμβατική και ισχυρή διαδικασία για την διερεύνηση της δραστηριότητας των συνάψεων και του χειρισμού

της πλαστικότητας των συνάψεων στον ανθρώπινο φλοιό(Wasserman&Linsaby,2001) . Μελέτες (Wasserman&Linsaby,2001) διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-TMS με μονήρη και παλμούς σε ζεύγη , απέδειξαν μη φυσιολογική διεγερσιμότητα του φλοιού σε ασθενείς με νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός-rTMS εντός των καθορισμένων κατευθυντήριων οδηγιών μπορεί να είναι ασφαλής για ασθενείς με νευροεκφυλιστικές ασθένειες και να επιφέρει θετικά αποτελέσματα εφόσον χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικό εργαλείο. Ωστόσο, αρκετά ζητήματα πρέπει να εξεταστούν για μελλοντικές μελέτες που πρέπει να επικεντρωθούν στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας και τις καινοτόμες θεραπευτικές μεθόδους για τις νευροεκφυλιστικές διαταραχές.

Αρχικά, τα διαγνωστικά και θεραπευτικά πρωτόκολλα θα πρέπει να μεταφραστούν σε κλινικά πρακτικές εφαρμογές. Επί του παρόντος, υπάρχει ένας μεγάλος περιορισμός για το γεγονός ότι πολλές μετρήσεις διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού-TMS εμφανίζουν μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ του ίδιου του υποκειμένου και του επικρατέστερου συνόλου (Chen, 2008·Hallett ,2007). Δεύτερον, δεν υπάρχουν σύγχρονες ενδείξεις που μπορούν να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση της νευροεκφυλιστικής νόσου σε πρώιμο στάδιο και να παρακολουθήσουν την εξέλιξη της νόσου. Πρόσφατα, έχουν πραγματοποιηθεί γενετικές και νευροαπεικονιστικές προσεγγίσεις για να ταυτοποιήσουν πιθανές ενδείξεις νευροεκφυλιστικών διαταραχών.

Τρίτον, στοιχεία αποδεικνύουν ότι οι ευεργετικές επιδράσεις του rTMS για τις νευροεκφυλιστικές παθήσεις είναι ήπιες έως μέτριες και παρουσιάζουν μικρή διάρκεια. Ενώ πολλαπλές συνεδρίες με rTMS μπορεί να επεκτείνουν το κλινικό όφελος, η ανάπτυξη του επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός- rTMS όσον αφορά την θεραπευτική χρήση απαιτεί μεγάλες εικονικές μελέτες και μπορεί να χρειαστεί να εισαχθούν νέες παράμετροι διέγερσης. Επιπλέον, ο συνδυασμός του rTMS με άλλες παραδοσιακές θεραπευτικές μεθόδους, όπως η φαρμακευτική αγωγή και η εν τω βάθη διέγερση του εγκεφάλου μπορεί να οδηγήσει σε νέες στρατηγικές θεραπείας για τις νευροεκφυλιστικές παθήσεις.

2.3 Άνοια – Dementia

Ορισμός

Η άνοια (dementia) ανήκει στις οργανικές ψυχικές διαταραχές ή οργανικά εγκεφαλικά σύνδρομα ή οργανικά ψυχοσύνδρομα. Πρόκειται για μια ψυχοπαθολογική κατάσταση που προκαλείται από παροδική ή μόνιμη εγκεφαλική δυσλειτουργία η οποία οφείλεται σε συγκεκριμένους οργανικούς παράγοντες (δομικούς, βιοχημικούς, ορμονικούς και λοιπά)(Βαρβόγλη, 2006). Αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από πολλαπλή διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών, χωρίς να υπάρχει έκπτωση της συνείδησης. Η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών έχει ως συνέπεια τη δυσλειτουργία τομέων όπως η αυτοφροντίδα, οι διαπροσωπικές σχέσεις και η εργασία, στους οποίους παρατηρείται επιδείνωση σε σχέση με το άμεσο παρελθόν(Βαρβόγλη, 2006). Κλινικά χαρακτηριστικά της άνοιας είναι η έκπτωση : της γενικής νοημοσύνης του ασθενή, της μνήμης, της ικανότητας μάθησης και του προσανατολισμού, η εύκολη διάσπαση της προσοχής, η μείωση της ευχέρειας του λόγου, η διαταραχή της αφαιρετικής και κριτικής ικανότητας, η δυσχέρεια στις αριθμητικές πράξεις, η ελαττωμένη ικανότητα επίλυσης προβλημάτων, η διαταραχές της αντίληψης, οι μεταβολές της συναισθηματικής διάθεσης, οι μειωμένες κοινωνικές ικανότητες, η διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων και η αλλοίωση της προσωπικότητας (Βαρβόγλη, 2006).

Η έκπτωση των διανοητικών ικανοτήτων του ατόμου επιφέρει τη γένεση στρεσογόνων ερεθισμάτων τα οποία το επηρεάζουν τόσο περισσότερο όσο πιο ανώριμο και δυσπροσαρμοστικό υπήρξε κατά τη διάρκεια της ζωής του (Βαρβόγλη, 2006).

Η άνοια αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα της δημόσιας υγείας που αντιμετωπίζει κυρίως ο ανεπτυγμένος κόσμος. Η απειλή της νόσου αυτής ήταν ήδη ορατή από παλιά. Συγκεκριμένα, πριν από 20 χρόνια χαρακτηριζόταν ως “επιδημία που πλησιάζει”(Βαρβόγλη,2006,σ.194). Το πρόβλημα δεν είναι μόνο ιατρικό απασχολεί έντονα ποικίλους χώρους, από το χώρο της υγείας και την νευροεπιστήμη μέχρι την κοινωνία και την οικονομία γενικότερα (Βαρβόγλη,2006).

Είδη άνοιας :

Τα σημαντικότερα είδη άνοιας είναι (Βαρβόγλη,2006) :

- Νόσος του Alzheimer (Alzheimer's Disease AD)
- Αγγειακές άνοιες (Vascular Dementia - VaD)
- Μετωποκροταφικές άνοιες(Frontotemporal Dementia - FTD)
- Άνοια της νόσου Parkinson (Parkinson's Disease Dementia - PDD)
- Άνοια με σωμάτια Lewy (Lewy Body Dementia - LBD)
- Πρωτοπαθής προοδευτική αφασία (Primary Progressive Aphasia - PPA)

2.3.1 Νόσος Alzheimer (Alzheimer's Disease AD)

Η νόσος Alzheimer -AD είναι από τα πιο γνωστά είδη άνοιας και χαρακτηρίζεται από προοδευτική νευρολογική εκφύλιση. Ο εγκέφαλος των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο, έχει χαμηλότερα από το φυσιολογικό επίπεδα, ακετυλοχολίνης, σωματοστατίνης και μονοαμινών, λόγω της απώλειας ειδικών κυτταρικών ομάδων που συνθέτουν αυτούς τους διαβιβαστές στο εγκεφαλικό στέλεχος (Βαρβόγλη,2006). Η εκφυλιστική διαδικασία οδηγεί σε ατροφία αρχικά στον ιπόκαμπο και τον ενδορινικό φλοιό, στη συνέχεια, σταδιακά επεκτείνεται σε ευρείες περιοχές συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού φλοιού και στις υποφλοιώδεις περιοχές (Querfurth, 2010·Koch, 2009) . Η Ήπια γνωστική εξασθένηση (MCI) θεωρείται ένα μεταβατικό στάδιο ανάμεσα στη φυσιολογική γήρανση και στη κλινικά πιθανή νόσο Alzheimer – AD (Βαρβόγλη,2006).

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου του Αλτσχάιμερ-AD θεωρούνται η ηλικία, το φύλο (υποστηρίζεται ότι οι γυναίκες προσβάλλονται δυο φορές συχνότερα απ'ότι οι άντρες), η ύπαρξη συγγενών πρώτου βαθμού που πάσχουν από τη νόσο και γενικότερα η

γενετική επιβάρυνση, η ηλικία της μητέρας, και ψυχικής διαταραχής (μείζονος κατάθλιψης), καθώς και η χρήση αλκοόλ.(Βαρβόγλη,2006)

Ο λόγος στη νόσο του Alzheimer (AD)

Η γλωσσική έκπτωση είναι φανερή ήδη από τα πρώιμα στάδια της νόσου (Forbes , 2005). Όλοι οι ασθενείς με AD έχουν αφασία. . Η νόσος Alzheimer -AD επιταχύνει την έκπτωση της μνήμης και στη συνέχεια την έκπτωση του λόγου ανεξάρτητα της ηλικίας του ασθενούς, σε σχέση με την έκπτωση που παρατηρείται στην φυσιολογική γήρανση και στην ήπια γνωσιακή διαταραχή (Kemper, 2001). Ο τύπος της διαταραχής του λόγου στην νόσο Αλτσχάιμερ- AD είναι διαφορετική από αυτή στις αγγειακές άνοιες - VADs (Kontiola, 1990·Jones, 2006), ή στις μετωποκροταφικές - FTDs (Blair , 2007).

Συνοπτική παρουσίαση των διαταραχών του λόγου στην ήπια νόσο Alzheimer -AD

- Πραγματολογία: Δυσκολία στη χρήση ονομαστικών αναφορών, στη συνοχή, στην καθοδήγηση, τη διήγηση ιστοριών, την κατανόηση του χιούμορ και του σαρκασμού, στην κατανόηση αφηρημένων εννοιών, στην έναρξη της ομιλίας και τη διατήρηση του ίδιου θέματος συζήτησης, ασαφής χρήση της γλώσσας, συχνά αιτήματα για διευκρινίσεις / επιβεβαίωση(Βαρβόγλη, 2006).
- Σημασιολογία :Δυσκολία στην εύρεση των λέξεων, συχνή χρήση περιφράσεων ή χειρονομιών.
- Σύνταξη: Δεν παρατηρείται κάποια δυσκολία.
- Φωνολογία: Κανένα λάθος γενικά

Συνοπτική παρουσίαση των διαταραχών του λόγου στην μέτρια νόσο Alzheimer - AD:

- Πραγματολογία: Φτωχή χρήση της ονομαστικής αναφοράς, κακή συνοχή και

συντήρηση θέματος. Έκφραση λιγότερων ιδεών Συχνές επαναλήψεις. Ο λόγος στηρίζεται όλο και πιο πολύ σε στερεοτυπικές εκφράσεις(Βαρβόγλη, 2006).

- Σημασιολογία : Φτωχή ροή λέξεων, μειωμένο λεξιλόγιο, αυξημένη χρήση περιφράσεων και άστοχης αντικατάστασης λέξεων. Συχνά χρησιμοποιεί κενό λόγο(Βαρβόγλη, 2006).
- Σύνταξη: Περιστασιακά γραμματικά λάθη. Δυσκολία στην κατανόηση των σύνθετων δομών.
- Φωνολογία: Δεν παρατηρήθηκε κανένα λάθος.

Συνοπτική παρουσίαση των διαταραχών του λόγου στην προχωρημένη νόσο Alzheimer - AD:

- Πραγματολογία: Έλλειψη συνοχής. Δυσκολία στη διατήρηση βλεμματικής επαφής. Έκφραση λίγων άσχετων με το θέμα ιδεών. Επιμονή. Λόγος χωρίς νόημα ή αλλόκοτος. Αλαλία(Βαρβόγλη, 2006).
- Σημασιολογία : Παραφασίες, ηχολαλία, ιδιαίτερα φτωχή κατανόηση, σοβαρά εξασθενημένη κατ ονομασία. Συνεχείς ιδεογλωσσίες και ακατανόητος λόγος (Βαρβόγλη, 2006).
- Σύνταξη: Η γραμματική ακόμη διατηρείται σε γενικές γραμμές. Χρήση κατακερματισμένων και ελλιπών προτάσεων, φράσεων. Φτωχή κατανόηση των γραμματικών δομών(Βαρβόγλη, 2006).
- Φωνολογία: πιο συχνά λάθη, αλλά κανένας «ξένος» φωνολογικός συνδυασμό(Βαρβόγλη, 2006).

2.3.2 Αγγειακές άνοιες (Vascular Dementia - VaD)

Οι Αγγειακές άνοιες- VaDs αντιπροσωπεύουν μια ετερογενή ομάδα ανοιών, συσχετιζόμενες με αγγειακή εγκεφαλική βλάβη (Fratiglioni, 2000·Traykon, 1999). Η VaD μπορεί να αναπτυχθεί ως συνέπεια πολλαπλών φλοιωδών ή υποφλοιωδών ισχαιμικών επεισοδίων, εγκεφαλικής υποξίας, ρήξης ανευρύσματος, μικροαγγειοπάθειας- πολυεμφρακτικής κατάστασης και γενετικά καθοριζόμενης αγγειοεγκεφαλικής νόσου. Η ετερογένεια στην εκδήλωση αυξάνει περαιτέρω λόγω της συνύπαρξης ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων στη νόσο ΑλτσχάιμερAD στους μισούς σχεδόν ασθενείς με Αγγειακές νόσους- VaDs (Rocca, 1999·Rockwood, 1999·Traykon, 1999). Το ICD-10 διαχωρίζει τους εξής υποτύπους -Αγγειακών νόσωνVaD : 1) Αγγειακή νόσος-VaD αιφνίδιας έναρξης, 2) πολυεμφρακτική άνοια, 3) υποφλοιώδη αγγειακή άνοια, 4) μικτή υποφλοιώδη και φλοιώδη αγγειακή άνοια, 5) άλλες Αγγειακές νόσοι-VaD, 6) Αγγειακή νόσος-VaD μη καθοριζόμενη (World Health Organization, 1992).

2.3.3 Μετωποκροταφικές άνοιες(Frontotemporal Dementia - FTD)

Η μετωποκροταφική άνοια - FTD είναι η δεύτερη πιο συχνή άνοια μετά την AD σε ασθενείς κάτω των 65 ετών. Υπάρχουν τουλάχιστον τρεις υπότυποι της μετωποκροταφικής άνοιος - FTD, ο καθένας με ιδιαίτερη κατανομή της φλοιώδους βλάβης :

α. Προοδευτική μη ρέουσα αφασία (Progressive Nonfluent Aphasia - PNFA)

Η προοδευτική μη ρέουσα αφασία - PNFA χαρακτηρίζεται από μη ρέοντα λόγο, με αγραμματισμό, φωνολογικές παραφασίες και κατονομαστική δυσχέρεια με σχετικά διατηρημένη επεισοδιακή μνήμη, οπτικοχωρική λειτουργία και χρονικό προσανατολισμό

(Neary, 1998·McKinnon, 2008· Grossman, 2008·Rogers, 2006). Η PNFA αντανακλά ασύμμετρη βλάβη στον αριστερό οπίσθιο έσω μετωπιαίο φλοιό. (Ogar, 2007) . Η κατανομή των βλαβών στο αριστερό ημισφαίριο ταιριάζει με αυτή που βλέπουμε στην μη ρέουσα αφασία μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο - ΑΕΕ (αφασία Broca) (Patterson, 2006).

β. Σημασιολογική άνοια (Semantic Dementia – SD)

Η απώλεια της σημασίας είναι το κεντρικό διαγνωστικό χαρακτηριστικό της σημασιολογικής άνοιας και αφορά τόσο την κατανόηση όσο και την παραγωγή του λόγου. Επιπλέον χαρακτηριστικά είναι ο κενός περιεχομένου λόγος, οι σημασιολογικές παραφασίες και μια αντιληπτική διαταραχή με κύρια στοιχεία την προσωποαγνωσία και την συνοδή οπτική αγνωσία (Neary, 1998). Για τη διάγνωση απαιτείται να διατηρείται η αντιληπτική ικανότητα (σε ήχους και εικόνες), να είναι άθικτη η ικανότητα επανάληψης μεμονωμένων λέξεων και η ανάγνωση λέξεων (Neary, 1998). Οι ασθενείς με σημασιολογική άνοια - SD βιώνουν σημαντική επικοινωνιακή διαταραχή. Στη νευροαπεικόνιση η ατροφία επικεντρώνεται στις δομές του πρόσθιου , πλάγιου και κοιλιακού τμήματος του κροταφικού λοβού , με σχετική διατήρηση αυτών του έσω τμήματος του. (Neary 2005·Snowden, 1989).

γ. Μετωπιαία μορφή της μετωποκροταφικής άνοιας - FTD, (Frontalvariant, FvFTD)

Χαρακτηρίζεται από μειωμένη παραγωγή λόγου, μειωμένη ικανότητα έναρξης συζήτησης, ηχολαλία και επηρεασμένη πραγματολογία. Στην Μετωπιαία μορφή της μετωποκροταφικής άνοιας - FvFTD η ατροφία αφορά περισσότερο τα κάτω και έσω τμήματα του μετωπιαίου λοβού (κογχομετωπιαίος φλοιός)(Liu, 2004·Rascovsky, 2007). Αντίθετα με την προοδευτική μη ρέουσα αφασία - PNFA και την σημασιολογική άνοια - SD, οι ασθενείς με την μετωπιαία μορφή της μετωποκροταφικής άνοιας - FvFTD καταδεικνύουν πρώιμα αλλαγές προσωπικότητας, ικανότητας οργάνωσης-πρωτοβουλίας και προσοχής (Neary, 2005·Neary, 1998). Κεντρικά διαγνωστικά κριτήρια της μετωπιαίας μορφής της μετωποκροταφικής άνοιας -FvFTD περιλαμβάνουν σταδιακή απώλεια της κοινωνικότητας με διαταραχές της συμπεριφοράς (ακατάλληλα αστεία, επικίνδυνη

συμπεριφορά, υπερσεξουαλικότητα), με απώλεια της αναισθησίας και επιπέδωση του συναισθήματος (Neary, 1998).

2.3.4 Άνοια με σωμάτια Lewy (Lewy Body Dementia - LBD)

Ο διαχωρισμός ως οντότητας της άνοιας με σωμάτια Lewy (LBD) είναι σχετικά πρόσφατος, με συχνότητα εμφάνισης 15% όλων των περιπτώσεων άνοιας. (Rahkonen, 2003· Geser, 2005· Zaccai, 2005).

Η διάγνωσή της βασίζεται στην παρουσία άνοιας και τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω, τρία συμπτώματα:

1) γνωστικά ελλείμματα με διακυμάνσεις, 2) οπτικές ψευδαισθήσεις και 3) κινητική διαταραχή. (McKeith, 2006). Μόνο 5% των ασθενών με LBD παρουσιάζονται με πρώιμα γλωσσικά ελλείμματα (Doubleday, 2002).

Η γλωσσική διαταραχή στην άνοια με σωμάτια Lewy-LBD χαρακτηρίζεται από έλλειψη συνοχής στη συνομιλία, στερεοτυπίες στη διάρκεια της συζήτησης, δυσχερή κατονομασία συνηθισμένων αντικειμένων και μειωμένη ευφράδεια (Doubleday, 2002· Galasko, 1996· Gibb, 1989). Η εξέλιξη της νόσου χαρακτηρίζεται από παρκινσονισμό, εξεσημασμένη διαταραχή της μνήμης, σοβαρές νευροληπτικές αντιδράσεις και οπτικοχωρικά ελλείμματα (Ferman, 2006, Hamilton, 2008) .

2.3.5 Παρέμβαση με rTMS.

Οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί για την θεραπευτική χρήση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού – rTMS στην άνοια συνδέονται περισσότερο με την νόσο του Alzheimer έτσι και ήταν δύσκολη η εύρεση ερευνών και συλλογή υλικού για τα υπόλοιπα είδη.

2.3.5.1 Θεραπευτική χρήση του rTMS για τη νόσο του Alzheimer

Η άποψη ότι στην νόσο του Alzheimer - AD η διαταραχή της μνήμης σχετίζεται με την δυσλειτουργία του οπίσθιου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (DLPFC- Dorsolateral prefrontal cortex) (Sperling, 2010) καθιστά αυτή τη φλοιική περιοχή κατάλληλη για εφαρμογή επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού με στόχο την θεραπεία. Έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση 20 Hz επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στο δεξί και αριστερό οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια στην κατονομασία εικόνων δράσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή μορφή της νόσου AD (Cotelli,2008). Μια μετέπειτα μελέτη (Cotelli, 20011) με καθημερινή χορήγηση 20 Hz επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS με 200 παλμούς που εφαρμόστηκε στον αριστερό οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό-DLPFC για 2 με 4 εβδομάδες απέδειξε μακροπρόθεσμη βελτίωση (8 εβδομάδες) στην κατανόηση της γλώσσας σε ασθενείς με μέτρια Alzheimer - AD (Cotelli, 20011). Μία άλλη μελέτη (Ahmed,2012) , παρουσίασε ότι η παραπάνω συχνότητα των 20 Hz όταν εφαρμόστηκε για 5 ημέρες εναλλάξ στη δεξιά και μετά στην αριστερή πλευρά του οπίσθιου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού , βελτίωνε το σκορ του MiniMental. Από την άλλη πλευρά 1Hz επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS, που χορηγήθηκε με τον ίδιο τρόπο δεν είχε κάποια εμφανή αποτελέσματα (Ahmed,2012).

2.3.5.2 Θεραπευτική χρήση του rTMS στην αγγειακή άνοια.

Η αγγειακή άνοια -VaD θεωρείται η δεύτερη πιο κοινή μορφή άνοιας μετά τη νόσο του Alzheimer –AD.

Ωστόσο, η αγγειακή γνωστική δυσλειτουργία κυμαίνεται από από μείωση συγκεκριμένων γνωστικών λειτουργιών έως και αγγειακή άνοια - VAD (Hachinski, 1994 · Bowler, 2004· O'Brien, 2003). Θεωρείται ότι είναι ο πιο κοινός τύπος της γνωστικής διαταραχής (Romn,2002), και επηρεάζει περίπου το 5% των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών (Moorhouse,2008).

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός –TMS έχει χρησιμοποιηθεί για να μελετηθεί ο κινητικός φλοιός σε ασθενείς με αγγειακή άνοια – VaD . Ωστόσο, μέχρι το 2011 (Pennisietal., 2011) είχαν αναγνωριστεί πέντε (Alagona , Ferri, Pennisi, Carnemolla, Maci , &Bella , 2004· DiLazzaroetal, 2008 · Nardoneetal, 2008·Manganellietal, 2008 ·Pennisietal, 2010) δημοσιευμένες αναφορές για την χρήση ου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- TMS στην αγγειακή άνοια - VaD

2.3.6 ΕΡΕΥΝΑ 1

Για την επίδραση του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στην θεραπεία της νόσου του Alzheimer.

(Effect of Transcranial Brain Stimulation for the Treatment of Alzheimer Disease: A Review Nardone R., Bergmann J., Christova M.,Caleri F, Tezzon F., Ladurner G.,Trinka E., Golaszewski S.)

Οι παρακάτω έρευνες μελετούν την επίδραση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στις γνωστικές λειτουργίες ασθενών με τη νόσο του Alzheimer - AD.

Αρχικά μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των επιπτώσεων του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στις γνωστικές λειτουργίες (Guse,2010) έφερε στο φως αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν τη βελτίωση αρκετών γνωστικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων της εκτελεστικής λειτουργίας, της μάθησης και της μνήμης. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός

ερεθισμός - rTMS προκαλούσε μια παροδική βελτίωση στη συνειρμική μνήμη και αυτό σχετίζεται με προσλήψεις από το δεξί προμετωπιαίο και το διμερή οπίσθιο φλοιό (Sol'e-Padull,2006). Έχουν διεξαχθεί τρεις μελέτες (Cotelli,2006·Cotelli,2008·Cotelli,2011) που είχαν ως στόχο να αξιολογήσουν τις επιπτώσεις του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στην κατονομασία και τη γλωσσική επίδοση ασθενών με πιθανή νόσο Alzheimer - AD.

Πραγματοποιήθηκαν λοιπόν δύο διασταυρωμένες εικονικές έρευνες (ελεγχόμενες με εικονική παρέμβαση) μιας συνεδρίας (Cotelli,2006·Cotelli,2008) στον οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό- DLPFC κατά τη διάρκεια μια αξιολόγησης κατονομασίας . Στην πρώτη μελέτη (Cotelli,2006) , παρατηρήθηκε μια σημαντική βελτίωση στην ακρίβεια της κατονομασίας ενεργειών αλλά όχι αντικειμένων, χρησιμοποιήθηκε επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS υψηλής συχνότητας στον αριστερό και δεξί πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό στον κάθε ένα από τους 15 ασθενείς (Cotelli,2006). Στην δεύτερη μελέτη (Cotelli, 2008) ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS χορηγήθηκε στις ίδιες περιοχές με την πρώτη, και η αξιολόγηση της κατονομασίας πραγματοποιήθηκε σε 24 ασθενείς που παρουσίαζαν διαφορετικούς βαθμούς γνωστικής εξασθένησης (Cotelli, 2008). Οι μελετητές (Cotelli,2006·Cotelli,2008·Cotelli,2011) υποστήριξαν ότι η πρώτη μελέτη (Cotelli,2006) πραγματοποιήθηκε μόνο στην ήπια μορφή της νόσου. Σε αντίθεση στους ασθενείς με σοβαρή διαταραχή η κατονομασία ενεργειών και αντικειμένων αποδείχθηκε πιο εύκολη μετά την θεραπεία με επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS.

Η τρίτη έρευνα (Cotelli,2011) που πραγματοποιήθηκε, στόχευε στην διερεύνηση του πότε η εφαρμογή επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS υψηλής συχνότητας, μπορεί να οδηγήσει στην διευκόλυνση της παραγωγής του λόγου ή στην κατανόηση σε ασθενείς με μέτρια μορφή της νόσου Alzheimer - AD. 10 ασθενείς οι οποίοι επιλέχθηκαν τυχαία συμμετείχαν σε μια από τις δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα ακολούθουσε ένα πρόγραμμα 4 εβδομάδων με πραγματικό επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό- rTMS και η δεύτερη ομάδα ακολούθουσε ένα πρόγραμμα 2 εβδομάδων με εικονική θεραπεία. Η παρέμβαση ήταν καθημερινή, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά την κατονομασία. Παρόλα αυτά παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην ακουστική κατανόηση μετά από 2 εβδομάδες πραγματικού επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS σε σύγκριση με την εικονική παρέμβαση. Ακόμα μεγαλύτερη βελτίωση παρουσιάστηκε μετά από 8 εβδομάδες.

Μια ουσιώδης διαπίστωση είναι η έλλειψη επίδρασης στην μνήμη και τις εκτελεστικές λειτουργίες (Cotelli,2011).

2.3.7 ΕΡΕΥΝΑ 2

Καθημερινή χορήγηση επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στον αριστερό προμετωπιαίο φλοιό ως συμπληρωματική θεραπεία για την ασθένεια του Alzheimer.

(A case report of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an adjunctive treatment for Alzheimer disease. Haffen E., Chopard G., Pretalli J., Magnin E.,Nicolier M.,Monnin, J.Jean Galmiche J., Rumbach L.,Pazart L., Sechter D.,Vandel P.)

Οι Haffen et al. , (2012), πραγματοποίησαν μια έρευνα σε έναν ασθενή , ηλικίας 75 ετών, δεξιόχειρας και με υψηλό εκπαιδευτικό επίπεδο . Είχε επιλεγθεί από το Κέντρο μνήμης και έρευνας του Basancon, (Memory Centre of Research an resourcew) στη Γαλλία. Είχε διαγνωστεί με πιθανή νόσο Alzheimer - AD δυο χρόνια πριν και ακολουθούσε θεραπεία με μεμαντίνη (20 mg / ημέρα για 36μήνες), doneπεζίλη (10 mg / ημέρα για 36 μήνες), και η βενλαφαξίνη (75 mg / ημέρα για 12 μήνες), λόγω της εμφάνισης συμπτωμάτων κατάθλιψης η οποία είχε θεραπευτεί πριν αρχίσει η θεραπεία με επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS. Η σύζυγός του είχε παρατηρήσει προοδευτική δυσκολία στο να θυμάται πρόσφατα γεγονότα και στο χωροχρονικό αποπροσανατολισμό για περίπου 2 χρόνια που σχετιζόταν και με προβλήματα στην εύρεση κατάλληλων λέξεων. Επίσης παρουσίαζε ανικανότητα λήψης αποφάσεων που επηρέαζαν την καθημερινότητα του. Η T2 απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (T2-MRI) έδειξε ήπια ατροφία του ιπόκαμπου και σημειώθηκαν αμφιβρεγματική ατροφία χωρίς αγγειακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (Haffenetal., 2012).

Η επιτροπή δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Basancon έδωσε την επίσημη έγκρισή και συγκατάθεση της για τη διεξαγωγή του πρωτοκόλλου . Στον ασθενή χορηγήθηκε μια πλήρης νευροψυχολογική δοκιμασία (Chopard,2009·Ferreira,2010), 4 μήνες πριν την θεραπεία με επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS και 1

μήνα μετά την τελευταία συνεδρία. Ο ασθενής επαναξιολογήθηκε 5 μήνες μετά την θεραπεία με επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS. Δεν υπήρχαν ταυτόχρονα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια στο διάστημα μεταξύ της δεύτερης και τρίτης αξιολόγησης (έγινε μετά από 5 μήνες).

Εφαρμογή του rTMS

Στον ασθενή, χορηγήθηκαν δέκα συνεδρίες των 20 λεπτών η κάθε μια, για διάστημα άνω των 2 εβδομάδων (Haffenetal., 2012). Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε ήταν το Magstim Super rapid (Magstim Company Ltd, Whitland, Wales, UK) με ένα πηνίο ψύξης αέρα σε σχήμα οκτώ. Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS χορηγήθηκε στα 10 Hz κατά τη διάρκεια 5 δευτερόλεπτων και διακεκοπτόμενα για 25 δευτερόλεπτα, στο 100% (λόγω του κινδύνου των επιληπτικών κρίσεων στην άνοια) (Scarmeas, 2009) της κινητικής ουδού πάνω από το αριστερό οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό - DLPFC ανά 20 λεπτά (2000 ερεθισμοί την ημέρα) με το πηνίο να εφάπτεται γωνιακά στο κεφάλι. Στον αριστερό οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό - DLPFC η θέση διέγερσης προσδιορίστηκε μετρώντας 5 cm πρόσθια και παραπλευρικά από την κινητική περιοχή του χεριού.



Εικόνα 7 συσκευή Magstim Super rapid. (Magstim, 2016)

Αποτελέσματα

Η πρώτη νευροψυχολογική αξιολόγηση (πριν την θεραπεία με rTMS), αποκάλυψε ελλείμματα στην επεισοδιακή μνήμη (Memory Impairment Screen, Free, and Cued Recall Test), στην εκτελεστική λειτουργία (Isaac Set, Trail-Making Test B), αργή επεξεργασία πληροφοριών (Trail-Making Test A), οπτικοχωρική αποδιοργάνωση (αντιγραφή γεωμετρικών σχημάτων), μικρή δυσκολία στην κατονομασία εικόνων και η βαθμολογία στο Mini Mental Status Examination (MMSE) ήταν κάτω από τα φυσιολογικά όρια. Στην δεύτερη αξιολόγηση, υπήρξαν βελτιώσεις στη γνωστική απόδοση στα 8 από τα 10 διαγνωστικά τεστ που χρησιμοποιήθηκαν πιο συγκεκριμένα οι βελτιώσεις συνέβησαν στην επεισοδιακή μνήμη και στη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Η σύζυγος του ασθενούς

ανέφερε βελτίωση όσον αφορά την έναρξη δραστηριοτήτων όπως το περπάτημα, την σίτιση, το γράψιμο και τη χρήση του τηλεφώνου. Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες παρενέργειες και η θεραπεία ήταν ανεκτή καθώς δεν παρατηρήθηκε κανένας πόνος στο σημείο της τοποθέτησης του πηνίου, πονοκέφαλος ή κρίση.

Η μελέτη (Haffenetal., 2012) αυτή αναφέρει ότι είναι δυνατό να βελτιωθούν οι γνωστικές δεξιότητες μετά την εφαρμογή θεραπείας με επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS σε έναν ασθενή με τη νόσο του Alzheimer - AD, ο οποίος έχει προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για την κατάθλιψη. Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι ο ασθενής δεν είχε κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Είναι πιθανό η βελτίωση που παρατηρήθηκε να είναι λόγω της εξάσκησης του ασθενή επειδή επαναξιολογήθηκε με τα ίδια διαγνωστικά εργαλεία (Duff,2008). Ωστόσο, η μεγάλη περίοδος μεταξύ των αξιολογήσεων μειώνει αυτή την πιθανότητα. Επιπλέον, μελέτες (Helkala, 2002· Cooper, 2001· Cooper, 2004) έχουν αποδείξει ότι η επανάληψη και αξιολόγηση με τα ίδια διαγνωστικά εργαλεία δεν επηρεάζει την απόδοση σε ασθενείς με άνοια (Helkala, 2002· Cooper, 2001) ακόμα και σε αυτούς με ήπια διαταραχή, (Cooper, 2001· Cooper, 2004) έτσι υποστηρίζεται ότι στην δεύτερη αξιολόγηση τα αποτελέσματα ήταν λόγω του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS. Τα αποτελέσματα της πρώτης αξιολόγησης σε σύγκριση με αυτά της τρίτης, απέδειξαν ότι ο ασθενής έτεινε να διατηρεί το επίπεδο της μνήμης από την έναρξη της παρακολούθησης έως την συνέχεια σταθερό και αυτό υποδηλώνει πιθανή επιβράδυνση του ρυθμού έκπτωσης της μνήμης στους 9 μήνες.

Μερικές μελέτες (Cotelli , 2006·Cotelli , 2008·Cotelli , 2009) έχουν ασχοληθεί με τις επιπτώσεις του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στην γνωστική ικανότητα των ασθενών με νόσο του Alzheimer - AD και υπογράμμισαν τη θετική επίδραση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS υψηλής συχνότητας που εφαρμόζεται στον δεξιό ή αριστερό οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό – DLPFCτων ασθενών με πιθανή νόσο του Alzheimer - AD κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας κατονομασίας μιας εικόνας που αντιπροσωπεύει μια ενέργεια ή ένα αντικείμενο (Cotelli , 2006·Cotelli , 2009). Σε αυτές τις μελέτες, η διέγερση τόσο στον αριστερό όσο και στον δεξιό οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό DLPFC απέδειξε βελτιωμένη απόδοση κατονομασίας εικόνων ενέργειας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή άνοια, αλλά η κατονομασία αντικειμένων βελτιώθηκε μόνο στην ομάδα με μέτρια άνοια.

2.3.8 ΕΡΕΥΝΑ 3

Τα οφέλη του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού σε συνδυασμό με την γνωστική εκπαίδευση για την θεραπεία της νόσου του Alzheimer.

(Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer’s disease: a proof of concept study.

Bentwich, J. , Dobronevsky, E. , Aichenbaum, S., Shorer, R., Peretz, R., Khaigrekht, M., Marton, R., Rabey, J.,

Εφόσον η γνωστική εκπαίδευση (cognitive training- COG) μπορεί να βελτιώσει τις γνωστικές λειτουργίες της νόσου Alzheimer- AD, σε μια πρόσφατη μελέτη (Bentwich,2011) παρατηρήθηκε η συνδυαστική δράση του rTMS σε σχέση με τη γνωστική εκπαίδευση σε ασθενείς με νόσο Alzheimer- AD. Οκτώ ασθενείς με ήπια έως μέτρια πιθανή νόσο του Alzheimer- AD υποβλήθηκαν σε καθημερινές συνεδρίες επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS (5 / εβδομάδα) για 6 εβδομάδες, ακολουθούμενη από υποστηρικτική συνεδρία (2 / εβδομάδα) για 6 επιπλέον μήνες. Οι περιοχές, που διεγείρονται και ανιχνεύονται ατομικά από την μαγνητική τομογραφία - MRI είναι οι περιοχές Broca και Wernicke (γλωσσικές λειτουργίες), δεξιά και αριστερά αμφοτερόπλευρα στον προμετωπιαίο φλοιό (κρίση, εκτελεστικές λειτουργίες, μακροπρόθεσμη μνήμη) και στον αριστερό και δεξί βρεγματικό λοβό στην σωματο-αισθητική περιοχή (Χωρικός και τοπογραφικός προσανατολισμός). Αναπτύχθηκαν λοιπόν δοκιμασίες γνωστικής και γλωσσικής εκπαίδευσης, που να αντιστοιχούν στις λειτουργίες αυτών των περιοχών.

Κριτήρια συμμετοχής στην έρευνα.

Στην έρευνα αυτή (Bentwichetal., 2011) συμμετείχαν ασθενείς (άντρες και γυναίκες, ηλικίας 55-85 ετών) με πιθανή ήπια ή μέτρια Alzheimer- AD σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-IV, που είχαν αποτελέσματα στην εξέταση της νοητικής του κατάστασης - MMSE

(minimentalstateexamination) 12-24 και σκορ 1 στην κλίμακα άνοιας (Clinical ementia Rating, CDR) καθώς και καθόλου καρδιακές και μεταβολικές διαταραχές, όπως υποδεικνύεται από το ιατρικό ιστορικό και την κλινική τους εξέταση. Επίσης στην έρευνα (Bentwichetal., 2011) συμμετείχαν ασθενείς που εμφάνιζαν ήπια καταθλιπτική διαταραχή η οποία ελέγχονταν από φαρμακευτική αγωγή. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν έναν φροντιστή (κάποιο μέλος της οικογένειας ή κάποιον επαγγελματία φροντιστή) ο οποίος να είναι υπεύθυνος για τη συμμετοχή του ασθενή στην μελέτη και που θα μένει με τον ασθενή το λιγότερο 10 ώρες τη βδομάδα. Επί πρόσθετα, όλοι όσοι συμπεριλαμβάνονται στην έρευνα (Bentwichetal., 2011) έπρεπε να γνωρίζουν άπταιστα την γλώσσα και να έχουν μια εξέταση μαγνητικής τομογραφίας - MRI που να παρουσιάζει φλοιώδη ατροφία και που μπορεί να υποστηρίξει πιθανή διάγνωση νόσου Alzheimer – AD.

Από την έρευνα αποκλείστηκαν

- Ασθενείς με ιστορικό επιληψίας, σοβαρή διέγερση, έλλειψη συνεργασίας, ασταθείς ιατρικές παθήσεις, αλκοολισμό ή / και κατάχρηση ναρκωτικών ουσιών, τακτική χρήση βενζοδιαζεπινών ή άλλα υπνωτικά (μέχρι και 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της μελέτης).
- Οι ασθενείς που λάμβαναν περιστασιακά ηρεμιστικά είχαν τη δυνατότητα να συμμετάσχουν στη μελέτη, αλλά οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με χολινεστεράσης αναστολείς ή μεμαντίνη είχαν τη δυνατότητα να συμμετάσχουν μόνο εάν έπαιρναν το φάρμακο για 2 μήνες και, πριν από αυτή την έναρξη της θεραπείας.

Μαγνητικός Ερεθισμός

Για την εφαρμογή του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS και της γνωστικής εκπαίδευσης- COG χρησιμοποιήθηκε το νευρονικό σύστημα (Neuronix System). Αυτό το σύστημα περιλαμβάνει ένα πηνίο σε σχήμα 8 (διαμέτρου 47-86mm) συνδεδεμένο με έναν ηλεκτρικό ερεθιστή (με μέγιστη ενέργεια 120 J ανά παλμό), στερεοτακτική φωτογραφική μηχανή (BrainsightTM, Magstim, UK) που συνδέεται με ένα στερεοτακτικό σύστημα, έναν ελεγκτή, ένα χρήστη γραφικής απεικόνισης (Για την ηλεκτρονική γνωστική εκπαίδευση - COG και για τη λήψη των σχολίων- απαντήσεων των χρηστών) και μια πολυθρόνα . Προκειμένου να ανταποκρίνονται στις συστάσεις για την ασφάλεια (Wasserman, 1996·Rossi, 2009), έγινε μια βαθμολόγηση της έντασης του

επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS για κάθε ασθενή πριν από την έναρξη της θεραπείας. Σε αυτή τη διαδικασία, η κινητική ουδός καθοριζόταν τοποθετώντας το μαγνητικό πηνίο στην κορυφή του κινητικού φλοιού και καθορίζοντας την ελάχιστη ενέργεια του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού που απαιτείται για την ενεργοποίηση του χεριού του ασθενή. Η ένταση ορίστηκε στο 90% της κινητικής ουδού στον μετωπιαίο φλοιό (Broca, R-DLPFC και L-DLPFC), λόγω των συσπάσεων των ματιών και στο 110% της κινητικής ουδού σε άλλες περιοχές (Wernicke, R-PSAC και L-PSAC).

Στη διαδικασία, επιτράπηκαν 1.500 παλμοί την ημέρα (Rossi. 2009), το πρωτόκολλο ήταν σχεδιασμένο έτσι ώστε να χορηγείται ερεθισμός σε τρεις περιοχές του εγκεφάλου την ημέρα, στην κάθε περιοχή χορηγούνταν 20 επαναλήψεις, που αποτελούνται από 2 s των 10 Hz η κάθε μια (δηλαδή, 20 παλμούς η κάθε επανάληψη). Κάθε 20 επαναλήψεις ακολουθούνταν από 1-4 γνωστικές δοκιμασίες διάρκειας 20-40s . Εφόσον γινόταν 20 τέτοιες επαναλήψεις, σε κάθε περιοχή χορηγούνταν 400 παλμοί σε χρόνο 7-15 min . Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε δύσκολες γνωστικές δοκιμασίες μία φορά την εβδομάδα ,σύμφωνα με την εξέλιξη και επιτυχία του κάθε συμμετέχοντα στις δοκιμασίες.

Τέλος, οι εγκεφαλικές περιοχές στις οποίες χορηγήθηκε ερεθισμός, ήταν σε απόσταση τουλάχιστον 50 mm η μια από την άλλη. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την χορήγηση ερεθισμού στις περιοχές Broca, Wernicke και R-DLPFC την μια ημέρα και την επόμενη στις περιοχές, DLPFC, R-PSAC και L-PSAC.

Γνωστική εκπαίδευση- COG.

Το Neuronix System παρέχει στον ασθενή πρότυπα γνωστικής εκπαίδευσης που στοχεύουν στο να ενεργοποιήσουν διάφορες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού που είναι γνωστό ότι επηρεάζονται από τη νόσο του Alzheimer - AD. Βασισμένοι σε μελέτες με την λειτουργική μαγνητική τομογραφία - fMRI και τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - TMS για κάθε μια από τις έξι εγκεφαλικές περιοχές οι ειδικοί του Neuronix System ετοίμασαν συγκεκριμένες γνωστικές δοκιμασίες οι οποίες εφαρμόστηκαν από τους ασθενείς παράλληλα με την χορήγηση επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (Bentwich et al., 2011).

Τα υποδείγματα περιλαμβάνουν:

- Συντακτικές και γραμματικές δοκιμασίες για την περιοχή Broca (Grossman, 2001· Nixon, 2004· Rogalsky, 2008).
- Δοκιμασίες Κατανόησης εννοιών και κατηγοριοποίησης για την περιοχή του Wernicke (Grossman, 2002· Harpaz, 2009).
- Δοκιμασίες κατονομασίας ενεργειών, αντικειμένων και χωρικής μνήμης για τις δυο περιοχές του εγκεφάλου R-DLPFC και L-DLPFC (Bellgowan, 2009· Braun, 2008· Hamidi, 2008· Berlinger, 2008).
- Δοκιμασία χωρικής προσοχής (για σχήματα και γράμματα) για τις δύο περιοχές του εγκεφάλου R-PSAC και L-PSAC (Buck, 1997· Hao, 2005).

Τα κριτήρια της γνωστικής εκπαίδευσης - COG αναπτύχθηκαν σε μια κλίμακα δυσκολίας που εφαρμόστηκε ξεχωριστά σε κάθε ασθενή. Τα επίπεδα δυσκολίας αναπτύχθηκαν από τον έλεγχο για την εργασία μεταβλητών όπως : ο αριθμός των αντικειμένων, που διατίθεται για την ολοκλήρωση του χρόνου ή εργασία, κ.λπ..

Τα κριτήρια της γνωστικής εκπαίδευσης παρουσιάζονταν σε 22 υπολογιστές με οθόνη αφής (Elo-Touch, ΗΠΑ), η οποία αποτελεί μέρος του Neuronix System, που βρίσκεται σε απόσταση περίπου 50 cm από τον ασθενή. Οι συμμετέχοντες επέλεξαν τις απαντήσεις ακουμπώντας την οθόνη.

Αξιολόγηση

Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν πριν από την έναρξη της παρεμβατικής διαδικασίας, 6 εβδομάδες αφότου άρχισε η διαδικασία και 4.5 μήνες μετά την θεραπεία.

Αποτελέσματα

Η γνωστική εκπαίδευση - COG από μόνη της έδειξε σημαντικά ωφέλει στους ασθενείς. Από την άλλη πλευρά όμως, ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός – rTMS προκάλεσε αλλαγές στο γνωστικό κομμάτι αλλά και στη συμπεριφορά. Η παρούσα μελέτη υποστηρίζει ότι τα αποτελέσματα της είναι αποτέλεσμα των αλλαγών που

πραγματοποιήθηκαν στην εστιακή φλοιική κυκλοφορία και μια αύξηση στη σύνδεση των συνάψεων ή τροποποίηση της γνωστικής ικανότητας.

Συνολικά τα αποτελέσματα έδειξαν μια σημαντική αύξηση στην Γνωστική κλίμακα αξιολόγησης της νόσου Alzheimer - AD (Alzheimer Disease Assesment Scale-Cognitive - ADAS-cog) μετά τις 6 εβδομάδες εντατικής καθημερινής θεραπείας καθώς και μετά από 4,5 μήνες. Η Παγκόσμια κλίμακα κλινικής εκτίμησης (Clinicl Global Impression of Change CGIC) επίσης παρουσίαζε μια ξεκάθαρη βελτίωση η οποία δεν είχε στατιστική σημασία λόγω του μικρού δείγματος. Στις κλίμακες HAMILTON και ADAS-ADL (activitiesofdailylivinginventory) υπήρξε επίσης βελτίωση στους 4,5 μήνες σε σύγκριση με τη αξιολόγηση που πραγματοποιήθηκε πριν από την θεραπεία η οποία επίσης δεν είχε στατιστική σημασία λόγω του μικρού δείγματος. Στην κλίμακα NPI-Neuropsychiatricinventory τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν δεν ήταν σημαντικά και τέλος στην MMSE (minimentalstateexamination) βελτιώσεις παρουσιάστηκαν μόνο στην 6^η εβδομάδα και όχι στους 4,5 μήνες σε σύγκριση με ην πρώτη αξιολόγηση.

Τα ευρήματα αυτά αποτελούν άμεση απόδειξη ότι ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS είναι χρήσιμος για την αποκατάσταση των λειτουργιών του εγκεφάλου και θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει τη δυνατότητα να συλλέγει αντισταθμιστικές οδούς που διέπουν την κωδικοποίηση της μνήμης και άλλων γνωστικών λειτουργιών (Rossi,2004). Ως εκ τούτου, ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός rTMS και η γνωστική εκπαίδευση - COG φαίνεται ένας πολλά υποσχόμενος και ασφαλής τρόπος θεραπείας της νόσου του Alzheimer - AD.

2.3.9 ΕΡΕΥΝΑ 4

Η επίδραση της χαμηλής συχνότητας ενάντια της υψηλής συχνότητας του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στη γνωστική λειτουργία και την διεγερσιμότητα του φλοιού του εγκεφάλου.

(Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. Ahmed, M., Darwish, E., Khedr E., Yasser, M., Ali, A.

Ο σκοπός της έρευνας ήταν να συγκρίνει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της υψηλής έναντι της χαμηλής συχνότητας επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού rTMS η οποία εφαρμόστηκε αμφοτερόπλευρα στον πλάγιο οπίσθιο προμετωπιαίο φλοιό - DLPFC (Ahmed, Darwish, Khedr, Elserogy, & Ali, 2012).

Στην έρευνα (Ahmedetal., 2012) συμμετείχαν 45 ασθενείς (29 γυναίκες και 16 άνδρες ,ηλικίας 60-82 ετών) που είχαν διάγνωση πιθανή νόσο Alzheimer - AD σύμφωνα με τα κριτήρια του National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (McKhann,1994) . Οι 32 ασθενείς παρουσίαζαν ήπια με μέτρια άνοια ενώ οι 13 είχαν σοβαρή άνοια. Σε όλους τους ασθενείς είχε προηγηθεί τομογραφία (CT) ή μαγνητική τομογραφία - MRI οι οποίες απέδειξαν διάχυτη ατροφία του εγκεφάλου. Από την έρευνα αποκλείονταν οι ασθενείς που παρουσίαζαν ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, διαταραχές του μεταβολισμού και άλλες σοβαρές ιατρικές ασθένειες ή επιληψία. Ασθενείς που είχαν μεταλλικά εμφυτεύματα στο σώμα τους ή έχουν υποβληθεί σε κρανιοτομή στο παρελθόν επίσης δεν μπορούσαν να συμμετέχουν στην έρευνα. Κανένας από τους ασθενείς δεν λάμβανε χολινεργικά, αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά ή ηρεμιστικά φάρμακα για τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την αξιολόγηση. Χορηγήθηκαν οι η κλίμακες Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein1975), η Instrumental Daily Living activity - IADL για την αξιολόγηση των καθημερινών δραστηριοτήτων) (Lawton, 1969) και η κλίμακα της γηριατρικής κατάθλιψης - GDS(Rinaldi,2003).

Πειραματικό πρωτόκολλο

Στους ασθενείς οι οποίοι κάθονταν σε μια αναπαυτική καρέκλα πραγματοποιήθηκαν ηλεκτρομυογραφικές καταγραφές με την συσκευή Nihon Kohden Machine model 9400. Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS εφαρμόστηκε με το πηνίο σε σχήμα 8 (90mm.) το οποίο συνδέονταν με την συσκευή Magstim super rapid .

Καθορισμός της κινητικής ουδού

Στην έρευνα (Ahmedetal., 2012) αρχικά καθορίστηκαν οι καλύτερες δυνατές περιοχές και στα δύο ημισφαίρια από τις οποίες ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός -

TMS παρήγαγε προκλητικά κινητικά δυναμικά στο μεγαλύτερο εύρος τους στον πρώτο μεσόστεο ραχιαίο μυ (FDI). Χρησιμοποιήθηκε συνεχόμενη διέγερση έντασης της υπερουδού και το πηνίο μετακινούνταν συστηματικά ανά 1 cm για να καθορίσει πότε ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - TMS παρήγαγε τα μέγιστα προκλητά κινητικά δυναμικά στους επιθυμητούς μύες. Μονήρης παλμοί διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - TMS μεταφέρονταν αρχίζοντας με ένταση της υπερουδού και μειώνοντας την κατά 1%. .

Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS χορηγήθηκε με ένα πηνίο σχήματος 8 (70mm.) και το κέντρο του πηνίου τοποθετήθηκε στην καλύτερη δυνατή περιοχή στον οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό - DLPFC (αριστερό και μετά δεξή ημισφαίριο συνεχόμενα όπου εφαρμόζονταν 2000 παλμοί για κάθε ημισφαίριο). Οι ασθενείς εντάχθηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες. Η πρώτη και η δεύτερη ομάδα λάμβαναν επαναλαμβανόμενο διακρανιακό ομαγνητικός ερεθισμό - rTMS στον οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό - DLPFC (20 και 1Hz αντίστοιχα), και η τρίτη ομάδα λάμβανε εικονική διέγερση στην περιοχή οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό - DLPFC με το πηνίο μακριά από το κρανίο. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν καθημερινή θεραπεία για 5 συνεχόμενες ημέρες. Ο ερεθισμός της περιοχής οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό - DLPFC καθορίστηκε στα 5 εκ. στο ίδιο οβελιαίο επίπεδο όπως ορίστηκαν και οι καταλληλότερες περιοχές για την παραγωγή κινητικών προκλητών δυναμικών στο μεσοστέο ραχιαίο μύ - FDI για κάθε ημισφαίριο (Rossini,1994).

Κατά την διάρκεια του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS, όλοι οι ασθενείς φορούσαν ωτοασπίδες. Στην πρώτη ομάδα συμμετείχαν 15 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν ερεθισμό συχνότητας 20 Hz, 5s, 20 επαναλήψεις και 25s διακοπτόμενη διέγερση, σύνολο χορηγήθηκαν 2000 παλμοί στο 90 % της κινητικής ουδού (10 λεπτά σε κάθε ημισφαίριο και 10 λεπτά ανάμεσα στα δύο ημισφαίρια). Στην δεύτερη ομάδα συμμετείχαν 15 ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν 1Hz επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS σύνολο 2000 παλμών στο 100% της κινητική ουδού χωρισμένοι σε δύο επαναλήψεις διακοπτόμενων διεγέρσεων 30s. Στην τρίτη ομάδα συμμετείχαν 15 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονική διέγερση με τις ίδιες παραμέτρους όπως και στην πρώτη ομάδα αλλά οι συνεδρίες εφαρμόστηκαν με το πηνίο μακριά από το κεφάλι . Σε κάθε συνεδρία χορηγήθηκε διέγερση πρώτα στον δεξί οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό - DLPFC και αμέσως μετά στον αριστερό. Η απόφαση να χορηγηθεί επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS πρώτα στο δεξί και μετά στον αριστερό φλοιό ήταν αυθαίρετη εφόσον δεν υπήρχε κάποια πληροφορία που

να προτείνει κάποια επίδραση που να αφορά την σειρά. Η αξιολόγηση με τις κλίμακες *minimalstateexamination* - MMSE , η κλίμακα της γηριατρικής κατάθλιψης GDS και η *Instrumental Daily Living activity* - IADL εφαρμόστηκε από έναν νευρολόγο που δεν είχε γνώση για το ποιοι ασθενείς λάμβαναν εικονική διέγερση.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υψηλή συχνότητα επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS που εφαρμόστηκε αμφοτερόπλευρα στον οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό - DLPFC βελτιώνει τα αποτελέσματα και στις τρεις κλίμακες (MMSE, GDS, IADL) . Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι στην ομάδα που χορηγήθηκαν 20Hz και είχαν ήπια έως μέτρια μορφή της νόσου τα αποτελέσματα στις *minimalstateexamination* - MMSE και *Instrumental Daily Living activity* - IADL ήταν βελτιωμένα, ενώ οι ασθενείς με σοβαρή μορφή δεν ανταποκρίθηκαν καθόλου ούτε στο 1Hz ούτε στα 20Hz.

Ανησυχία αποτελεί το γεγονός ότι τα αποτελέσματα στις *minimalstateexamination* - MMSE και *Instrumental Daily Living activity* - ήταν πολύ υψηλότερα στην ομάδα που έλαβε 20 Hz ακόμη και πριν από την θεραπεία με rTMS. Έτσι χρειάζονται περαιτέρω έρευνες με μεγαλύτερα δείγματα για να αποδείξουν την αποτελεσματικότητα του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - Rtms στην συγκεκριμένη περίπτωση.

2.3.10 ΕΡΕΥΝΑ 5

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός μπορεί να βελτιώσει την κατονομασία στη νόσο του Alzheimer σε ασθενείς με διαφορετικά γνωστικά ελλείμματα.

(Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline) Cotellia, M., Manentib, R., Cappab, S. , Zanettia O. ,Miniussia, C.

Ο σκοπός αυτής της μελέτης (Cotelli, Manenti, Cappa, Zanetti, &Miniussi, 2008) ήταν να εκτιμηθεί η επίδραση της επαναλαμβανόμενης διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης - rTMS που εφαρμόζεται στον οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό - DLPFC στην κατονομασία

εικόνων σε 24 ασθενείς με πιθανή νόσο Alzheimer - AD με διαφορετικό βαθμό γνωστικών ελλειμμάτων.

Μέθοδος

Στην έρευνα (Cotellietal., 2008) συμμετείχαν 24 ασθενείς με νόσο Alzheimer - AD, που είχαν διαγνωστεί με βάση τα κριτήρια από το Εθνικό Ινστιτούτο Νευρολογικών και Επικοινωνιακών Διαταραχών και Εγκεφαλικού επεισοδίου και Συγγενών διαταραχών Alzheimer (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimers disease and Related Disorders Association - NINCDS-ADRDA)(Folstein,1975).

Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στην πρώτη ομάδα ήταν αυτοί με ήπια διαταραχή (Shapiro,2003) και στην δεύτερη ομάδα αυτοί με μέτρια έως σοβαρή (Shapiro,2003), με βάση τις επιδόσεις τους στην κλίμακα minimentalestateexamination - MMSE (Cotelli,2006). Δεδομένου ότι η συνολική μέση τιμή ήταν 17/30 ορίσαμε τους ασθενείς με ήπια γνωστική δυσλειτουργία, αυτούς που είχαν βαθμολογία στην κλίμακα minimentalestateexamination - MMSE $\geq 17/30$, ενώ οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή γνωστική εξασθένηση είχαν βαθμολογία στην κλίμακα minimentalestateexamination - MMSE $<17/30$.

Όλοι οι ασθενείς είχαν ως μητρική γλώσσα τα ιταλικά και υποβλήθηκαν σε μια λεπτομερή κλινική και νευρολογική αξιολόγηση. Επίσης ακολουθούσαν θεραπεία με αναστολής χολινεστεράσης (δονεπεζίλη ή ριβαστιγμίνη) και κανείς από αυτούς δεν έπαιρνε μεμαντίνη. Σε κάθε ασθενή, πραγματοποιήθηκε μια μαγνητική τομογραφία - MRI εγκεφάλου η οποία απέκλεισε κύριες αιτίες εγκεφαλικής αγγειακής νόσου και βλάβες στη λευκή ουσία. Οι Μαγνητικές τομογραφίες δεν έδειξαν εστιακές ατροφίες, κενά ή κάποια σοβαρή υποφλοιώδη αγγειακή νόσο. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν ατροφία στο μέσο-κροταφικό και κροταφο-βραγματικό φλοιό, και τέσσερις από τους 24 συμμετέχοντες ήπια έως μέτρια περικοιλιακή λευκοαραίωση.

Στην έρευνα (Cotellietal., 2008) δεν μπορούσαν να συμμετέχουν τα άτομα με συγγέουσες νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές, διαταραχές της ακοής ή της όρασης, ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ, ψύχωση ή σοβαρή κατάθλιψη. Επίσης οι συμμετέχοντες δεν έπρεπε να έχουν μεταλλικά εμφυτεύματα ή καρδιακά προβλήματα. Ο αποκλεισμός αυτός είχε ως στόχο να κρατήσει τη διέγερση όσο το δυνατό ασφαλέστερη (Batew, 2000).

Αρχικά υπήρξε μια βασική αξιολόγηση της ικανότητας της κατονομασίας. Τα ερεθίσματα που χρησιμοποιήθηκαν για την κατονομασία των εικόνων ενεργειών και αντικείμενων είχαν ληφθεί από το Κέντρο Έρευνας για την Διεθνή Γλώσσα κατονομασίας εικόνων (Language International Picture Naming Project corpus-CRL-IPNP) (De Mauro,1994), τα οποία περιείχαν 795 ασπρόμαυρες σε γραμμικό σχέδιο 2D αναπαραστάσεις αντικειμένων και δράσεων -ενεργειών. Αυτό το υλικό έχει ελεγχθεί και σταθμιστεί σε ασθενείς και σε υγιή άτομα σε επτά διαφορετικούς διεθνείς ισότοπους και γλώσσες. Τα στοιχεία κωδικοποιήθηκαν για έναν αριθμό μεταβλητών που είναι γνωστό ότι επηρέαζε την κατονομαστική δυνατότητα. Μεταξύ άλλων αυτές ήταν: η συχνότητα των λέξεων , ο χρόνος κατάκτησης και το αποτέλεσμα της απεικόνισης των εικόνων.

Για τη βασική αξιολόγηση της κατονομασίας, χρησιμοποιήθηκε ένα υποσύνολο 120 εικόνων από το αρχικό σύνολο, εκ των οποίων οι 60 αναπαριστούσαν ενέργειες και οι άλλες 60 αντικείμενα. Τα ουσιαστικά και τα ρήματα που αντιστοιχούσαν στο σύνολο των αντικειμένων και των ενεργειών ήταν κατάλληλα για τη συχνότητα των λέξεων και το μήκος των λέξεων (Cappa, 2002). Σε αυτή την αξιολόγηση, οι ασθενείς με νόσο Alzheimer - AD εμφάνισαν χαμηλότερες επιδόσεις στην κατονομασία εικόνων δράσεων απ' ό,τι στην κατονομασία αντικειμένου.

Πειραματική αξιολόγηση

Για τον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS, χρησιμοποιήθηκε ένα υποσύνολο 70 εικόνων από το αρχικό σύνολο, το οποίο ήταν διαφορετικό από τις 120 που χρησιμοποιήθηκαν για την βασική αξιολόγηση. Από αυτές οι 35 ήταν εικόνες ενεργειών και οι 35 αντικειμένων. Τα ουσιαστικά και τα ρήματα που αντιστοιχούν στο σύνολο των αντικειμένων και των ενεργειών ήταν κατάλληλα για τη συχνότητα και το μήκος των λέξεων. Δέκα από τις εικόνες χρησιμοποιούνταν για εξάσκηση (πέντε ενέργειες και πέντε αντικείμενα), οι υπόλοιπες εικόνες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες που είχαν σχεδιαστεί για τρεις συνθήκες διέγερσης. Στις τρεις αυτές ομάδες αντισταθμίστηκαν η συχνότητα, η διάρκεια και η γραμματική κατηγορία (ουσιαστικό ή ρήμα) της λέξης στόχου.

Διαδικασία

Οι ασθενείς καθόταν μπροστά από μια οθόνη 17 ιντσών που ελέγχονταν από έναν προσωπικό υπολογιστή που έτρεχε το λογισμικό παρουσίασης ([Http://www.neurobs.com](http://www.neurobs.com)). Ο ασθενής έπρεπε να κατονομάσει όσο το δυνατό γρηγορότερα, την εικόνα που του

παρουσίαζαν. Οι λεκτικές απαντήσεις καταγράφηκαν και ψηφιοποιήθηκαν με το πρόγραμμα Goldwave (<http://www.goldwave.com>) στα 44.1 kHz. Οι απαντήσεις στη συνέχεια αναλύθηκαν για την μεγαλύτερη ακρίβεια. Το πείραμα περιελάμβανε τρία μέρη τα οποία αντιστοιχούσαν σε τρεις διέγερσης: την αριστερή, τη δεξιά και την εικονική διέγερση.

Κάθε μέρος περιείχε ίσο αριθμό αντικειμένων και εικόνων δράσεις, που παρουσιάζονταν σε μια τυχαία σειρά. Το πηνίο στην εικονική διέγερση τοποθετήθηκε κάθετα προς το τριχωτό της κεφαλής, εξασφαλίζοντας έτσι ότι καμία μαγνητική διέγερση δε θα φτάσει στο εγκέφαλο. Για την αριστερή και τη δεξιά διέγερση του οπίσθιο πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού - DLPFC οι συντεταγμένες της φλοιικής περιοχής υπολογίστηκαν για κάθε εξεταζόμενο από το λογισμικό σύστημα πλοήγησης SofTaxic Evolution Navigator system (E.M.S., Μπολόνια, Ιταλία). Χρησιμοποιώντας αυτό το σύστημα, εντοπίστηκε στο τριχωτό της κεφαλής μια περιοχή διέγερσης στη περιοχή Brodmann 8 . Αυτή η στερεοτακτική νευροπλοήγηση κατέγραψε τις σχετικές θέσεις των κεντρικών σημείων του κεφαλιού και την περιοχή διέγερσης, η οποία θα μπορούσε να εντοπίζεται στις επιμέρους μαγνητικές τομογραφίες του εγκεφάλου. Τρεις δέκτες τοποθετήθηκαν σταθερά πάνω στο κεφάλι των ασθενών με τη βοήθεια ενός κράνους για να αποκλείσει την ανακρίβεια λόγω της κινήσεις της κεφαλής. Ένας τέταρτος δέκτης ήταν με ακρίβεια τοποθετημένος επί του πηνίου για τη μέτρηση της θέσης (X, Y, και Z του καρτεσιανού επίπεδου) και τον προσανατολισμό .

Επιπλέον, το σύστημα πλοήγησης SofTaxic επιτρέπει τον υπολογισμό της εκτιμώμενης έντασης της μαγνητικής τομογραφίας στο κεφάλι, ώστε να καθοδηγεί το πηνίο του στην κατάλληλη θέση σε ασθενείς των οποίων οι μαγνητικές τομογραφίες δεν ήταν διαθέσιμες. Η εκτιμώμενη μαγνητική τομογραφία υπολογίζονταν αυτόματα με τη βοήθεια μιας στρεφόμενης διαδικασίας, με βάση ένα σύνολο σημείων που ψηφιοποιήθηκε από το τριχωτό της κεφαλής των ατόμων. Αυτά τα ψηφιακά στοιχεία χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό μεταγενέστερων συνόλων που είναι ανάλογα με το σύνολο των σημείων που εντοπίστηκαν προηγουμένως (Herwig, 2001) .

Η μέθοδος αυτή αποτελεί έναν καλό συμβιβασμό μεταξύ της ακρίβειας εντοπισμού, των υψηλών οικονομικών απαιτήσεων που αφορούν σε συσκευές νευροπλοήγησης και τη διαθεσιμότητα της μαγνητικής τομογραφίας - MRI. Θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι μπορεί να υπολογιστεί η θέση του πηνίου με πολύ υψηλή ακρίβεια. Αυτό δεν συνεπάγεται ότι γνωρίζουμε με απόλυτη ακρίβεια το πλάτος των περιοχών του εγκεφάλου που επηρεάζονται άμεσα ή έμμεσα από το μαγνητικό πεδίο, ανεξάρτητα της παρουσίας μαγνητικής

τομογραφίας - MRI. Επομένως, μπορούμε να υποθέσουμε μόνο ότι κατά τη διάρκεια του πειράματος, χορηγούνταν διέγερση στον φλοιϊκό χώρο που διέπει το κέντρο του πηνίου.

Για την διέγερση του οπίσθιου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού - DLPFC, χρησιμοποιήθηκε ένα πηνίο 70-mm με σχήμα οκτώ και το κέντρο των δύο φτερών του πηνίου τοποθετήθηκε στην περιοχή που επισημάνθηκε. Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS χορηγήθηκε για 500 ms με συχνότητα 20 Hz. Αποφασίστηκε να διεγερθούν τα πρώτα 500 ms με συχνότητα των 20 Hz, καθώς επιζητούταν η διευκολυντική επίδραση, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη μελέτη (Wassermann, 1996·Machii,2006). Η ένταση της διέγερσης που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια του πειράματος οριζόταν στο 90% για κάθε άτομο, της ανάπαυσης της κινητικής ουδού. Αυτές οι παράμετροι είναι σύμφωνες με τις συστάσεις για την ασφαλή χορήγηση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού -rTMS(Cotelli,2006).

Αποτελέσματα

Τα ευρήματα δείχνουν ότι η χορήγηση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στον οπίσθιο πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού - DLPFC βελτιώνει την απόδοση της κατονομασίας σε ασθενείς με νόσο Alzheimer - AD, στα πρώιμα αλλά και στα προχωρημένα στάδια γνωστικής εξασθένησης (Martin,2004·Naeser,2005·Naeser, 2005). Επιπλέον, τα αποτελέσματα παρέχουν άμεσες αποδείξεις για τον αιτιώδη ρόλο της περιοχής του οπίσθιο πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού - DLPFC στην κατονομασία, συμφωνώντας με άλλες πρόσφατες μελέτες σχετικά με αφασικούς ασθενείς (Cappa, 2002·Sandrini, 2002· Rossini,2002·Sota,2002·Miniussi,2002).

Στην παρούσα έρευνα (Cotellietal., 2008) η κατονομασία εικόνων με ενέργειες και αντικείμενα θα μπορούσε να βελτιωθεί με διέγερση στον οπίσθιο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό - DLPFC σε ασθενείς με μέτρια έως και σοβαρή νόσο Alzheimer - AD.

Η επίδραση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS σε φυσιολογικούς ελέγχους ήταν περιορισμένη στην αριστερά διέγερσης, η βελτίωση ήταν αμφιτερόπλευρη τόσο στην ήπια και σοβαρή μορφή Alzheimer AD. Η παρουσία της αμφιτερόπλευρης βελτίωσης σε ασθενείς με νόσο Alzheimer - AD θα μπορούσε να αποδοθεί στην παρουσία ενός εξισωτικού μηχανισμού που βασίζεται στην πρόσληψη του δεξιού ημισφαιρίου για να υποστηρίξει την εναπομένουσα διαδικασία κατονομασίας. Έχει

αποδειχθεί ότι ο εγκέφαλος στην πρόωμη άνοια, σε ασθενείς με νόσο Alzheimer - AD, διατηρεί ένα σημαντικό βαθμό της λειτουργικής πλαστικότητας του (Cabeza,2000·Rossi,2004).

Η κατονομασία μιας εικόνας είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει πολλά στοιχεία που εξαρτώνται από την λειτουργία διάφορων περιοχών του εγκεφάλου. (Manenti,2004·Nebes,1984). Οι δυσκολίες εύρεσης λέξης είναι μία από τις πρώτες κλινικές εκδηλώσεις της γλωσσικής ανεπάρκειας στην νόσο Alzheimer - AD.

2.3.11 ΕΡΕΥΝΑ 6

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός στην αγγειακή άνοια

A review of transcranial magnetic stimulation in Vascular dementia

Pennisi, G., Ferri, R., Cantone, M., Lanza , G.,Pennisi, M., Vinciguerra , L., Malaguarnera, G., Bella , R.,

Το 2008 ο Di Lazzaro (DiLazzaroetal, 2008) μελέτησε 12 ασθενείς με αγγειακή άνοια – VaD που παρουσίαζαν νευρολογικές διαταραχές και ασθένεια των μικρών αγγείων, 12 ασθενείς της νόσου του Alzheimer – AD και 12 υγιής ασθενείς . Στα αποτελέσματα της έρευνας παρατηρήθηκε σημαντική μείωση την κινητικής ουδού στην αγγειακή άνοια –VaD και στη νόσο του Alzheimer – AD αλλά δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ασθενών με αγγειακή άνοια –VaD και με τη νόσο του Alzheimer – AD. Η μείωση της κινητική ουδού στην αγγειακή άνοια VaD είναι ένα σταθερό αποτέλεσμα όπως φανερώνεται και από την αύξηση της φλοιικής διεγερσιμότητας. (Alagona , Ferri, Pennisi, Carnemolla, Maci , & Bella , 2004 ·Di Lazzaro et al, 2008· Pennisi et al, 2010). Οι νευροφυσιολογικές ομοιότητες μεταξύ της αγγειακής άνοιας VaD και της νόσου του Alzheimer – AD με την αξιολόγηση με διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό TMS υποστηρίζει ότι οι δύο διαταραχές συνυπάρχουν σαν ένα μικτό τύπο άνοιας.

Ωστόσο η θεραπευτική χρήση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού στην αγγειακή άνοια VaD είναι σπάνια και η υπόθεση για την θεραπευτική χρήση δεν είναι ξεκάθαρη (Pennisietal., 2011) . Μια πιλοτική μελέτη (Rektorova , Megova, Bares, Rektor, 2005) απέδειξε ότι μια συνεδρία με επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό rTMS υψηλής συχνότητας εφαρμοσμένη στον οπισθοπλάγιο προμετωπιαίο λοβό – DSPFC , μπορούσε να οδηγήσει σε βελτίωση της εκτελεστικής λειτουργίας, ενώ καμία

άλλη αλλαγή δεν παρατηρήθηκε σε άλλες γνωστικές λειτουργίες. Μια άλλη έρευνα (Wang, Geng, Tao, Cheng, 2010) σε ποντίκια με αγγειακή άνοια VaD αναφέρει βελτίωση στην γνωστική ικανότητα αλλά και την μνήμη μετά την χορήγηση χαμηλής συχνότητας επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού rTMS (Wang, Geng, Tao, Cheng, 2010).

2.3.12 ΕΡΕΥΝΑ 7

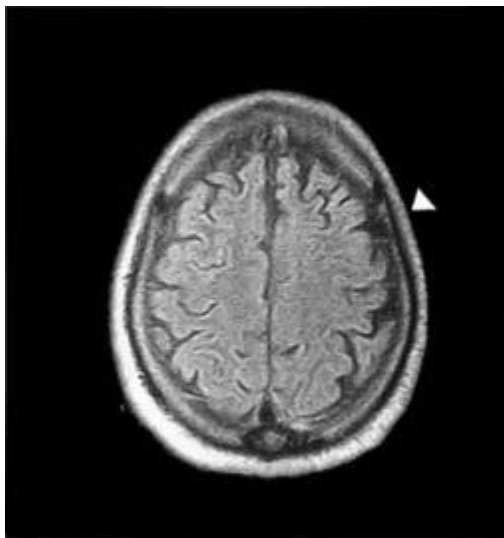
Μελέτη περίπτωσης στην πρωτοπαθή προοδευτική αφασία : βελτίωση στη χρήση επιθέτων μετά από θεραπεία με rTMS.

(A case study of primary progressive aphasia: improvement on verbs after rTMS treatment. Finocchiaaro, C., Maimone, M., Brighina, F., Piccoli, T., Gislia, G. & Fierro, b.)

Στην πρωτοπαθή προοδευτική αφασία – PPA , η γλώσσα είναι η μόνη περιοχή που παρουσιάζει επιφανειακή δυσλειτουργία τουλάχιστον τα πρώτα 2 χρόνια της διαταραχής, ενώ η διαταραχή της μνήμης διατηρείται περισσότερο (Mesulam, 2003).

Μελέτη περίπτωσης

Ο ασθενής ήταν 60 ετών και δεξιόχειρας. Η μαγνητική τομογραφία – MRI απέδειξε μια αμφίπλευρη ατροφία στην μετωποκροταφική περιοχή και πιο έντονη στο αριστερό ημισφαίριο. (Finocchiaro et al., 2006)



Εικόνα 6 Εικόνα η μαγνητική τομογραφία του ασθενή. Το βέλος δείχνει την ακριβή τοποθεσία του πηνίου του rTMS. (Finocchiaro et al., 2006)

Όπως αποκαλύφθηκε από την νευροψυχολογική αξιολόγηση, η απόδοση του ασθενή σε γλωσσικές δοκιμασίες (Rey's list- DR, το testToken και δοκιμασίες φωνολογικής και σημασιολογικής ευφράδειας) ήταν κάτω από το φυσιολογικό, ενώ η απόδοση σε δοκιμασίες που αξιολογούσαν την ακεραιότητα άλλων γνωστικών λειτουργιών όπως είναι το minimal (MiniMentalStateExamination- MMSE), η FrontalAssesmentBattery - FAB, οι Προοδευτικές Μήτρες του Raven, η οπτική αναζήτηση και οι λίστες του Rey ήταν φυσιολογική. Δεδομένου ότι η ικανότητα του λόγου και την γλώσσας είχαν επιδεινωθεί για περισσότερα από 2 χρόνια χωρίς ενδείξεις γνωστικών ελλειμμάτων, ο ασθενής τηρούσε τα κριτήρια της πρωτοπαθούς προοδευτικής αφασίας – PPA (Mesulam, 2001).

Μια περαιτέρω αξιολόγηση των γλωσσικών ικανοτήτων απέδειξε μια επιλεκτική μείωση της παραγωγής ρημάτων σε σύγκριση με την παραγωγή ουσιαστικών.

Το εύρημα αυτό συγκλίνει με τα προηγούμενα αποτελέσματα που δείχνουν μια επιλεκτική και προοδευτική μείωση της προφορικής και γραπτής παραγωγής των ρημάτων (Hillsetal., 2002). Η έρευνα (Finocchiaroetal., 2006) διεξήχθη σύμφωνα με την διακήρυξη του Ελσίνκι (41st World Medical Assembly, 1990).

Εφαρμογή του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού – rTMS.

Στην έρευνα (Finocchiaroetal, 2006) χρησιμοποιήθηκε η συσκευή μαγνητικού ερεθισμού του Cadwell η οποία εκπέμπει υψηλής συχνότητας ερεθισμό. στην συσκευή ήταν ενσωματωμένο ένα πηνίο σχήματος 8 με ψύκτη. Ο μαγνητικός ερεθισμός εφαρμόστηκε στο

90 % της κινητικής ουδός με 20 συχνότητα Hz. Στον ασθενή χορηγήθηκαν δυο είδη διέγερσης , επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό – rTMS και εικονική διέγερση με την παρακάτω ακολουθία: πραγματικό rTMS – εικονικό – πραγματικό. Η αξιολόγηση του ασθενή σταμάτησε μετά την τέταρτη συνεδρία γιατί ο ασθενής μετά ξεκίνησε φαρμακευτική αγωγή.

Η μελέτη (Finocchiaroetal., 2006)πραγματοποιήθηκε με την τήρηση του εγχειριδίου ασφάλειας του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (Wassermann, 1998).

Πειραματική διαδικασία

Η δοκιμασία FrontalassessmentBattery χορηγήθηκε στον ασθενή με την εξής σειρά:

A) δοκιμασία -δύο προτάσεις (18 φορές η κάθε μία) στις προτάσεις έλειπαν ρήματα. Στην πρώτη δοκιμασία έδινε σημασία στους χρόνους των ρημάτων { σήμερα έχω φάει ένα μήλο, χθες (έφαγα) ένα μήλο}. Η δεύτερη δοκιμασία είχε να κάνει με τα πρόσωπα των ρημάτων {εγώ παίζω κιθάρα , η Μαρία (παίζει) κιθάρα}.

B) Δοκιμασία – δυο προτάσεις (18 φορές η κάθε μια) σε αυτή τη περίπτωση έλλειπαν τα ουσιαστικά { έχω ένα φούρνο στη κουζίνα , έχω δύο (φούρνους) στην κουζίνα}

Γ) Δοκιμασίες μνήμης με μια σειρά ψευδο – λέξεων ή αριθμών αντίστοιχα. Για τις ψευδο-λέξεις υπήρχαν 12 δοκιμασίες από 3 ψευδολέξεις ή κάθε μία 9 2 δυσύλλαβες και μία τρισύλλαβη). Για την δοκιμασία των αριθμών πραγματοποιήθηκαν 12 επαναλήψεις των τεσσάρων αριθμών η κάθε μία . στο 1/3 των επαναλήψεων υπήρχαν μονοψήφιοι αριθμοί , στο άλλο 1/3 διψήφιοι αριθμοί και στο άλλο 1/3 ήταν μισή μονοψήφιοι και μισή διψήφιοι αριθμοί.

Ο ασθενής κλήθηκε να επαναλάβει κάθε ακολουθία, όπως τα άκουγε. Τα ουσιαστικά και η μνήμη θα έπρεπε να είναι ανεπηρέαστα από τον μαγνητικό ερεθισμό γιατί η έρευνα επικεντρώνεται στα ρήματα.

Διαδικασία

Η πειραματική διαδικασία χορηγήθηκε στον ασθενή (1) σε δύο ξεχωριστές συνεδρίες μία πριν από την έναρξη της θεραπείας και μία μετά. Αυτό έγινε με την προϋπόθεση να ελεγχτεί η πιθανότητα ο ασθενής να αποστηθίσει τα αποτελέσματα (2) στην έκτη συνεδρία μετά τον πραγματικό επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό rTMS (3) στη δεύτερη συνεδρία μετά τον εικονικό επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό rTMS (4) στην τέταρτη συνεδρία μετά από την δεύτερη χορήγηση επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού . η περίοδος μεταξύ του πραγματικού και του εικονικού μαγνητικού ερεθισμού ορίστηκε στις 15 ημέρες.

Αποτελέσματα

Η έρευνα αυτή είναι η πρώτη που αναφέρει βελτίωση μεγάλης διάρκειας των γλωσσικών ικανοτήτων μετά από την εφαρμογή επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού – rTMS στην θεραπεία της πρωτοπαθούς προοδευτικής αφασίας.

Η εφαρμογή του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού – rTMS στην πρόσθια μέση μετωπιαία έλικα οδήγησε σε μια σημαντική βελτίωση στην απόδοση του ασθενή στα ρήματα σε σύγκριση με την επίδοση του ασθενή πριν την θεραπεία και με την εικονική διέγερση.

2.4 Νόσος του Πάρκινσον – Parkinson's disease

Η νόσος του Πάρκινσον είναι μια εξελικτική νευρολογική διαταραχή του Νευρικού συστήματος η οποία επηρεάζει την κίνηση. Χαρακτηρίζεται από τρόμο, ακαμψία, βραδύτητα των κινήσεων και σχετίζεται με τη έλλειψη της μέλαινας ουσίας (Gelb , 1999). Η νόσος του Πάρκινσον συνήθως δεν περιορίζεται μόνο στα κινητικά συμπτώματα αλλά παρουσιάζει και μη κινητικά όπως άνοια, κατάθλιψη, ψυχώσεις και διαταραχές του ύπνου (Chaudhuri , 2004). Αυτά τα κινητικά συμπτώματα όπως φανερώνουν και οι έρευνες που

παρατίθενται στη συνέχει φαίνεται να παρουσιάζουν βελτίωση με την μέθοδο του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού.

2.4.1. Παρέμβαση με rTMS.

Πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι ο μαγνητικός ερεθισμός έχει θετική επίδραση στη νόσο του Πάρκινσον (Pascual Leone, 1994) άλλοι πάλι υποστηρίζουν το αντίθετο (Ghabra, 1999). Η κλινική εφαρμογή του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS έχει πρωτοαναφερθεί από τον Barker (2Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease) το 1985. Από τότε η τεχνική αυτή έχει χρησιμοποιηθεί και για την αξιολόγηση κινητικών διαταραχών. Πρόσφατα, διάφορες κλινικές δοκιμασίες που πραγματοποιούνται έχουν σαν στόχο την κλινική αποκατάσταση της νόσου του Πάρκινσον (Mally, 1999 ·Pascual-Leone,1994 ·Shimamoto,1999), και την παραγωγή ομοβανιλικού οξέος στον μηχανισμό που ρυθμίζει τα επίπεδα του μεταβολίτη της ντοπαμίνης .

Είναι δύσκολο να εξηγήσουμε αυτή την αντίθεση που κυριαρχεί. Παρόλα αυτά υπάρχουν τουλάχιστον τρεις αιτίες . Αρχικά οι σημαντικές μεθοδολογικές διαφορές από την άποψη των παραμέτρων του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS και όσον αφορά τις μελέτες και τις μεθόδους αξιολόγησης θα μπορούσε κάλλιστα να θεωρηθεί εξήγηση των αντιφατικών απόψεων,(Okabe,2003). Αν και περιστασιακά, οι επαναλαμβανόμενες συνεδρίες επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS θεωρούνται πιο αποτελεσματικές απ'ότι μία μόνο συνεδρία λόγω της συσσωρευτικής επίδρασης του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS (Khedr, 2003·Lomarev,2006·Kher,2006·Okabe,2003). Ο δεύτερος λόγος που εξηγεί αυτή τη διαφωνία σχετικά με την θεραπευτική ή όχι χρήση είναι ότι τα ευνοϊκά συμπεράσματα μπερδεύονται με αυτά των εικονικών μεθόδων (placebo), τα οποία βελτιώνουν τα συμπτώματα του Πάρκινσον (Okabe,2003·Goetz,2000) ή προκαλούν την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια (Strafella,2006·Fernandez,2001) . Συμπερασματικά η θεραπευτική αποτελεσματικότητα του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS δεν μπορεί να εκτιμηθεί χωρίς να υπάρξουν περαιτέρω μελέτες με εικονική διέγερση (Okabe,2003·Helmich,2006). Τέλος από την άποψη της διέγερσης, πολλοί υποστηρίζουν ότι θα πρέπει να πραγματοποιηθεί στον πρωταρχικό κινητικό φλοιό (Pascual-

Leone,1994·Khedr, 2003),ενώ άλλοι προτείνουν ότι σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου θα είναι πιο αποτελεσματική

Ο Pascual- Leone (1994) ήταν ο πρώτος που έκανε λόγο για την θεραπευτική χρήση της νόσου του Πάρκινσον μέσω του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS. Ο Pascual- Leone (1994) παρατήρησε ότι 5 HZ επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στο 90% κινητικών προκλητών δυναμικών σε ανάπαυση που μεταφέρονται στον κινητικό φλοιό στο σημείο που αντιστοιχεί στο χέρι σε 6 ασθενείς, αύξησε την απόδοση στο Grooved Pegboard Test, ένα διαγνωστικό εργαλείο που χρησιμοποιείται για την ψυχοκινητική ταχύτητα και στο οποίο οι ασθενείς με πάρκινσον - PD παρουσιάζουν μεγάλη δυσκολία(Lezak, 1995).

2.4.2 ΕΡΕΥΝΑ 1

Σύγκριση εικονικής και πραγματικής διέγερσης, υψηλή συχνότητα rTMS στη συμπληρωματική κινητική περιοχή για την θεραπεία της νόσου του πάρκινσον.

(High-Frequency rTMS over the Supplementary Motor Area for Treatment of Parkinson's Disease).Masashi Hamada, M., Ugawa, Y., Tsuji, S. & The Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan.

Υπό το πρίσμα των αποδεικτικών στοιχείων που δείχνουν την μειωμένη δραστηριότητα της συμπληρωματικής κινητικής περιοχής (SMA) σε παρκινσονικούς ασθενείς λόγω της μείωσης της απαγωγικής ανατροφοδότησης που προκύπτει από τα βασικά γάγγλια- θαλαμοφλοιώδη κινητικό βρόγχο (Jenkins,1992·Rascol,1997), υποθέτουμε ότι τα θεραπευτικά αποτελέσματα στα κινητικά συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με τον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS στη συμπληρωματική κινητική περιοχή. Είναι εύλογο να αναφερθεί ότι οι υψηλές συχνότητες επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS μπορούν να διευκολύνουν την συμπληρωματική κινητική περιοχή - SMA μέχρι ένα βαθμό τροποποιώντας την λειτουργία του κινητικού κυκλώματος, το οποίο με την σειρά του παρέχει ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου. Αυτή η μελέτη

διεξήχθη για να συγκρίνει την επίδραση υψηλών συχνοτήτων επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS με την εικονική διέγερση.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή την έρευνα (Hamada, 2008) είχαν σύμφωνα με τα κριτήρια του British Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes,1992) ιδιοπαθή παρκινσονισμό και παρουσίαζαν κινητικά συμπτώματα αλλά όχι άνοια και ψυχιατρικές ασθένειες καθώς δεν εμφάνιζαν και καμία αντένδειξη στον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - TMS (Wassermann, 1996). Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί παλαιότερα σε δοκιμασία του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS δεν ήταν κατάλληλοι για να συμμετάσχουν , επειδή θα ήταν ικανοί να ξεχωρίσουν την εικονική διέγερση από την πραγματική. Οι ασθενείς δεν είχαν γνώσεις που να αφορούν τον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS. Πριν ξεκινήσει η έρευνα όλοι οι συμμετέχοντες θα έπρεπε να ακολουθούν μια πρόσφατη φαρμακευτική αγωγή για το πάρκινσον και να την συνεχίσουν μέχρι το τέλος της μελέτης (12 εβδομάδες). Τέλος η έρευνα έγινε σε ασθενείς που δεν ήταν στο νοσοκομείο αλλά σε εξωτερικούς ασθενείς (η έρευνα είχε στόχο την θεραπεία με rTMS σε εξωτερικούς ασθενείς).

Η μελέτη (Hamada, 2008) που πραγματοποιήθηκε ήταν μυστική και σύγκρινε την εικονική με την διέγερση επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS σε 16 κέντρα στην Ιαπωνία. Το πρωτόκολλο συμμετοχής έγινε δεκτό από την κάθε επιτροπή στα κέντρα που συμμετείχαν και όλοι οι ασθενείς έδωσαν γραπτή συναίνεση πριν την παρέμβαση. Κάποιοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διέγερση των συμπληρωματικών κινητικών περιοχών - SMA και οι υπόλοιποι σε εικονική διέγερση. Οι ασθενείς σε κάθε περίπτωση επιλέχθηκαν τυχαία. Για τις πρώτες 8 εβδομάδες πραγματοποιούνταν μία συνεδρία παρέμβασης την εβδομάδα αυτή η αναλογία ήταν η ιδανική γιατί ήταν πιο βολικό για τους εξωτερικούς ασθενείς και ήταν λιγότερο απαιτητικό από την χορήγηση επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS σε καθημερινό επίπεδο. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι μια μοναδική χορήγηση 5 Hz είχε μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μέχρι και 8 μέρες (Hayashi,2004). Λαμβάνοντας υπόψη την ευκολία και τα πιθανά θετικά αποτελέσματα της εβδομαδιαίας χορήγησης, η έρευνα εξετάζει τα αποτελέσματα εβδομαδιαίας χορήγησης χρησιμοποιώντας υψηλή συχνότητα στις συμπληρωματικές κινητικές περιοχές για να αποδείξει την αποτελεσματικότητα που έχει η εβδομαδιαία χορήγηση επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στα κινητικά συμπτώματα του πάρκινσον. Όλες οι αξιολογήσεις έγιναν την ίδια ώρα μέσα στην ημέρα.

Διέγερση συμπληρωματικών κινητικών περιοχών – SMA

Στην έρευνα (Hamada, 2008) χορηγήθηκε στους ασθενείς εστιακή διέγερση επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS και χρησιμοποιήθηκε το πηνίο σχήματος 8 (9εκ. διάμετρο σε κάθε πτερύγιο) το οποίο ήταν συνδεδεμένο με τον μαγνητικό ερεθιστή που προκαλούσε διφασικούς παλμούς. Η διέγερση των συμπληρωματικών κινητικών περιοχών πραγματοποιήθηκε τοποθετώντας το πηνίο σε απόσταση 3 cm μπροστά από την κινητική περιοχή του ποδιού στην οβελιαία μεσαία γραμμή. Η κινητική ουδός ορίστηκε ως η ελάχιστη ένταση που παράγει πέντε κινητικά προκλητά δυναμικά των 100 μ V σε εύρος 10 συνεχόμενων δοκιμασιών κατά τη διάρκεια συστολής του πρόσθιου δεξιού κνημιαίου μύ, (Terao,2005·Terao,2007) όταν το πηνίο τοποθετούνταν στην κινητική περιοχή του ποδιού με το πηνίο στραμμένο προς τα αριστερά.

Εικονική παρέμβαση (Sham intervention)

Σε όλες τις δοκιμασίες ηλεκτρικής διέγερσης (μια δοκιμασία = 50 διακοπτόμενες διεγέρσεις των 5 Hz = 50 sec.) χορηγήθηκε ηλεκτρική διέγερση των νευρώνων μέσω των ηλεκτροδίων που τοποθετήθηκαν στο κεφάλι. Οι παλμοί είχαν διάρκεια 0.2 millise., και η ένταση ορίστηκε δύο φορές στην αισθητική ουδό. Ένα πηνίο σχήματος 8 ήταν συνδεδεμένο με έναν αποφορτισμένο μαγνητικό ερεθιστή και τοποθετημένο στην συμπληρωματική κινητική περιοχή. Ένα επιπλέον πηνίο τοποθετήθηκε κοντά σε ένα αντικείμενο που προκαλούσε ηχητική διέγερση. Ο μαγνητικός ερεθιστής αποφορτίζεται ταυτόχρονα με την ηλεκτρική διέγερση για να παράγει τον ίδιο ήχο που παράγει ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS.

Αποτελέσματα.

Στους 99 ασθενείς που συμμετείχαν μεταξύ Ιούλιο του 2005 και Ιούλιο του 2007, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Τα κύρια αποτελέσματα της έρευνας (Hamada, 2008) παρατηρήθηκαν από την διέγερση των συμπληρωματικών κινητικών περιοχών. Τα αποτελέσματα οδήγησαν στην υπόθεση ότι σε αντίθεση με την κινητική οδό (Pascual-Leone,1994·Khedr,2006) οι συμπληρωματικές κινητικές περιοχές είναι πιθανές περιοχές στις οποίες η διέγερση μπορεί να βοηθήσει στη θεραπεία του πάρκινσον.

Επίσης τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι μόνο δύο συνεδρίες την εβδομάδα με επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS δεν έχουν μετρήσιμα αποτελέσματα στην υγεία των ανθρώπων (Baumer,2003) και των ασθενών με πάρκινσον (Buhmann,2004). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην παγκόσμια κλίμακα μέτρησης της νόσου του πάρκινσον (UPDRS-III Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ανάμεσα στην πρώτη και δεύτερη εβδομάδα. Παρά ταύτα συνεδρίες για περισσότερο από 2 εβδομάδες προκάλεσε σημαντικές αλλαγές στην UPDRS-III . Σημαντικά αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και στην τέταρτη εβδομάδα στην ομάδα που υποβλήθηκε σε διέγερση των συμπληρωματικών κινητικών περιοχών του εγκεφάλου. Έτσι λοιπόν συμπεραίνουμε ότι για να έχουμε ουσιαστικά αποτελέσματα στη νόσο του πάρκινσον θα πρέπει οι συνεδρίες με rTMS να διαρκέσουν περισσότερο από 4 εβδομάδες.

Αυτό που πραγματικά ώθησε σε αυτή την έρευνα (Hamada, 2008) είναι η δυσλειτουργία των βασικών γαγγλίων του θαλαμοφλοιού του κινητικού κυκλώματος, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της κίνησης (Alexander,1986) που αντιπροσωπεύει τα κινητικά συμπτώματα στη νόσο του πάρκινσον (DeLong,1990). Δυσλειτουργία της δραστηριότητας των συμπληρωματικών κινητικών περιοχών έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με πάρκινσον λόγω της μειωμένης ανατροφοδότησης που προκύπτει από το κινητικό κύκλωμα (Jenkins,1992·Playford,1992·Rascol,1997). Δεδομένου του ότι ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός -rTMS παράγει νευρική διεγερσιμότητα η οποία αλλάζει στον εγκέφαλο,(Alexander,1986) τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι η υψηλή συχνότητα επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS που διευκολύνει τους νευρώνες της συμπληρωματικής κινητικής περιοχής οι οποίοι παρουσίαζαν μειωμένη δραστηριότητα, επιδρούν συμπληρωματικά στη δυσλειτουργία αυτών των νευρώνων και του κινητικού κυκλώματος. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα ότι οι συμπληρωματικές κινητικές περιοχές μπορεί να μην ερεθίστηκαν και μπορεί να επηρεάστηκαν άλλες περιοχές. Παρα ταύτα σύμφωνα με άλλες αναφορές (Terao,2005) οι επίδραση της διέγερσης μπορεί να προέρχεται κυρίως από την τροποποίηση της νευρωνικής δραστηριότητας των συμπληρωματικών κινητικών περιοχών .

Συμπερασματικά λοιπόν τα αποτελέσματα αυτής της έρευνα (Hamada, 2008) υποστηρίζουν ότι 5 Hz επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στην συμπληρωματική κινητική περιοχή παρουσιάζουν μέτρια βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων στη νόσο του πάρκινσον. Η παραπάνω έρευνα (Hamada, 2008) χορηγήθηκε για την επιτροπή ερευνών όσον αφορά την θεραπεία με επαναλαμβανόμενου διακρανιακό

μαγνητικό ερεθισμό -rTMS στις κινητικές διαταραχές από το υπουργείο υγείας, εργασίας και πρόνοιας της Ιαπωνίας.

2.4.3 ΕΡΕΥΝΑ 2

Η επίδραση του rTMS στην φώνηση και τον λόγο στην νόσο του Πάρκινσον.

(Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease)Dias, A., Barbosa, E., Coracini, K., Maia, F.Marcolin, M.& Fregni, F..

Οι διαταραχές του λόγου είναι ένα συχνό σύμπτωμα σε παρκινσονικούς ασθενείς. Για παράδειγμα, η αναπνοή, βραχνάδα, η ταχύτητα και το τρεμούλιασμα φτάνουν έως και 80% (Logemann,1978) . Παρόλο την συχνότητα των συμπτωμάτων , μόνο το 3% των ασθενών λαμβάνουν λογοθεραπεία.

Η έρευνα (Diasetal., 2006) αναφέρει την επίδραση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στις διαταραχές του λόγου που εμφανίζονται στη νόσο του Πάρκινσον. Για παράδειγμα, αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν δυσκολία στην αναπνοή και η φωνή τους είναι βραχνή τραχιά και παρουσιάζει τρεμούλιασμα τα συμπτώματα μπορεί να φτάσουν και το 89% των ασθενών (Logemann,1978) . Παρά το υψηλό ποσοστό μόνο το 3-4 % των ασθενών λαμβάνουν επαρκή λογοθεραπευτική παρέμβαση (Logemann,1978) . Η φαρμακευτική και χειρουργική αγωγή συνεισφέρουν στην αποκατάσταση των κινητικών συμπτωμάτων αλλά η επίδραση τους στην λειτουργία της φώνησης είναι αμφιλεγόμενη (Goberman,2005). Για παράδειγμα είναι ακόμα αμφιλεγόμενο εάν η χορήγηση Lντόπας αυξάνει την συχνότητα (Sanabria,2001) και ένταση (Jiang,1999) της φωνής.

Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός rTMS είναι μια μέθοδος που θεωρείται ότι μπορεί να βελτιώσει την φώνηση ανώδυνα και μη επεμβατικά (Gangitano,2002).

Η έρευνα αυτή (Diasetal., 2006), επίσης εξετάζει πότε μια μη επεμβατική διέγερση του

εγκεφάλου θα μπορούσε να βελτιώσει την φώνηση σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με τη νόσο του Πάρκινσον. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν μία δυσλειτουργία στην φλοιική διεγερσιμότητα η οποία μπορεί να βλάψει τα βασικά γάγγλια αλλά μπορεί να συνεισφέρει στα συμπτώματα της νόσου (Lefaucheur,2005).

Σε αυτή την έρευνα (Diasetal., 2006) πραγματοποιήθηκαν 2 πειράματα για να καθορίσουν 1) την επίδραση των διαφορετικών παραμέτρων του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS (π.χ. η συχνότητα και ο αριθμός των συνεδριών) στην βελτίωση της φώνησης και 2) πότε ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS μπορεί να μετριάσει τα συμπτώματα της φώνησης στη νόσο.

Μέθοδος

Στην έρευνα (Diasetal., 2006) συμμετείχαν 30ασθενείς ηλικίας 58-73 και το 43% αυτών ήταν γυναίκες που είχαν διαγνωστεί με τη νόσο του Πάρκινσον και τηρούσαν τα κριτήρια του UK Parkinson's disease brain bank. Τους ασθενείς ανέλαβε μια εξωτερική νευρολογική κλινική από τον Μάιο του 2002 μέχρι τον Μάρτιο του 2003. Οι ασθενείς δεν μπορούσαν να συμμετέχουν στην έρευνα εάν είχαν μεταλλικά εμφυτεύματα, τραύμα στο κεφάλι, άνοια ή κατάθλιψη με ψυχωτικά συμπτώματα. Όλοι οι ασθενείς έπαιρναν σταθερά την φαρμακευτική αγωγή κατά της νόσου.

Το πρώτο πείραμα:

Το πρώτο πείραμα είχε ως στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης 15 Hz επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στον αριστερό πρωτοταγή φλοιό στην περιοχή που σχετίζεται με τη φωνητική λειτουργία, συγκρίνοντας τη με εικονική διέγερση. Η έρευνα (Diasetal., 2006) αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι παλαιότερες έρευνες έχουν αποδείξει την βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων έτσι θα μπορούσε να υπάρξει και φωνητική βελτίωση (Dragasevic, 2002· Ikeguchi, 2003· Shimamoto , 2001) 22 ασθενείς τοποθετήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκε επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS και εικονική φαρμακευτική θεραπεία (11ασθενείς) και στην δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε εικονικός επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS κι 20mg fluoxetine (11 ασθενείς). Επειδή ο ερεθισμός στον πρωτοταγή φλοιό παρουσιάζει αντικαταθλιπτική επίδραση (Fregni,2004), η fluoxetine χρησιμοποιείται στην ομάδα που λαμβάνει εικονικό επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS για να ελέγχει τις εναλλαγές στην διάθεση. Σε

όλους τους συμμετέχοντες η έρευνα πραγματοποιήθηκε την ίδια ώρα της ημέρας και μέσα σε δύο ώρες από την τελευταία δόση L ντόπας. Νευρολογική ακουστική και φωνητική-ακουστική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε πριν και μετά την θεραπεία (10 συνεδρίες).

Η συχνότητα κατά τη διέγερση ήταν 15Hz και η ένταση 10% πάνω της κινητικής ουδό. Το πηνίο τοποθετήθηκε 5cm από την περιοχή στόχο για την παραγωγή προκλητών κινητικών δυναμικών. Το πρωτόκολλο της έρευνας περιλάμβανε 10 καθημερινές συνεδρίες επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS για τη διάρκεια δύο εβδομάδων. Σε κάθε συνεδρία χορηγήθηκαν 75 δόσεις για 5s που ακολουθούνταν από 10s διάλειμμα. Ένα σύνολο από 40 δόσεις αποτελείται από 3000 παλμούς.

Το δεύτερο πείραμα.

Στο δεύτερο πείραμα στόχος ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό στην κινητική περιοχή του στόματος για την φωνητική λειτουργία. Σε αυτό το πείραμα συμμετείχαν 8 ασθενείς. Αυτό το πείραμα ήταν ανοιχτό και οι συμμετέχοντες γνώριζαν ότι λάμβαναν μαγνητικό ερεθισμό στην κινητική περιοχή του στόματος. Νευρολογικός και ακουστικός φωνητικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε πριν και μετά την θεραπεία.

Η συχνότητα που χορηγήθηκε ήταν 5Hz και η ένταση 10% κάτω της κινητικής ουδό. Το θεραπευτικό πρωτόκολλο περιλάμβανε μονήρη συνεδρίες επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS. Η κινητική περιοχή του στόματος που διεγέρθηκε εντοπίστηκε χρησιμοποιώντας ηλεκτρόδια τα οποία τοποθετήθηκαν στην επιφάνεια του σφαιροειδή μυ και συνδέονταν με την ηλεκτρομυογραφία. Σε κάθε συνεδρία 45 δόσεις από 50 διεγέρσεις χορηγούνταν για 10 λεπτά και ακολουθούσαν 5 λεπτά διάλειμμα (σύνολο 2250 παλμοί).

Λογοθεραπευτική αξιολόγηση.

Η αξιολόγηση του λόγου έγινε από τον ειδικό λογοθεραπευτή A.E. Dias και περιλάμβανε ιατρικό ιστορικό, μετρήσεις της φώνησης που σχετίζονται με την ποιότητα της ζωής (V-RQOL) και ακουστική ανάλυση των φωνητικών χαρακτηριστικών. Η ακουστική ανάλυση της ομιλίας, έγινε αρχικά από τον A.E. Dias και στην συνέχεια ελέγχθηκε και από άλλους τρεις λογοθεραπευτές. Η ομιλία αξιολογήθηκε σύμφωνα με την καθοδήγηση του Behlau (2001).

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας έδειξαν ότι 5 Hz επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στην κινητική περιοχή του στόματος, σχετίζονται με σημαντική βελτίωση της φώνησης. Η βελτίωση της φωνητικής ικανότητας γίνεται αντιληπτή με τη βελτίωση της έντασης και της συχνότητας της φωνής. Αν και τα 15 Hz επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στον δεξί πρωτοταγή φλοιό σχετίζονται με βελτίωση της διάθεσης (V-RQOL), δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στις μετρήσεις της έρευνας για τη φωνητική λειτουργία μετά τη θεραπεία.

Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν ότι η επίδραση και αποτελεσματικότητα του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS εξαρτάται από τη περιοχή στην οποία θα γίνει η διέγερση. Για παράδειγμα η διέγερση στην κινητική περιοχή του στόματος (M1-mouth) έχει ως αποτέλεσμα την βελτίωση της φωνητικής λειτουργίας ενώ η διέγερση του δεξιού πρωτοταγή φλοιού δεν αποδεικνύει κάτι τέτοιο.

Μια εναλλακτική αιτία που θα μπορούσε να δικαιολογήσει τα παραπάνω αποτελέσματα είναι οι διαφορετικοί παράμετροι του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS κατά την διάρκεια των δυο πειραμάτων (όπως η συχνότητα, ο αριθμός των παλμών, και ο αριθμός των συνεδριών) (Gershon,2003). Έτσι μπορούμε να υποθέσουμε ότι εάν κατά τη διέγερση στον πρωτοταγή φλοιό χρησιμοποιούνταν διαφορετικοί παράμετροι τα αποτελέσματα θα ήταν διαφορετικά.

Η βελτίωση της ομιλίας μετά από μια συνεδρία διέγερσης του πρωτοταγή κινητικού φλοιού, παρέχει επιπλέον στοιχεία για το ότι η φωνητική δυσλειτουργία μπορεί να συσχετιστεί με την φλοιική δυσλειτουργία . Μια προηγούμενη έρευνα (Liotti,2003) έχει αποδείξει ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν μειωμένη δραστηριότητα του κινητικού και προκινητικού φλοιού η οποία μπορεί να ανατραπεί μετά από λογοθεραπεία (Liotti,2003). Επειδή όμως ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS μπορεί να ρυθμίσει την δραστηριότητα του εγκεφάλου (Gangitano,2002·Chen,1997) αυτή η θεραπεία μπορεί να επιφέρει παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της λογοθεραπείας, αλλά μέσα από μια κεντρική προσέγγιση ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS μπορεί να αυξήσει τα θετικά αποτελέσματα της λογοθεραπείας στην αποκατάσταση της φωνητικής λειτουργίας.

Τέλος, η έρευνα (Diasetal., 2006) αυτή υποστηρίχθηκε από το πρόγραμμα κλινικών επιστημών της ιατρικής σχολής υποτροφιών του Χάρβαρντ.

2.4.4 ΕΡΕΥΝΑ 3

Η διέγερση με rTMS προκαλεί μια μικρής διάρκειας αύξηση στη διάρκεια της φλοιικής σιωπηλής περιόδου στη νόσο του Πάρκινσον.

**(Repetitive transcranial magnetic stimulation causes a short-term increase in the duration of the cortical silent period in patients with Parkinson's disease).
Siebner, H., Mentschel, C., Auer, C., Lehner, C., Conrad, B.**

Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός -rTMS που εφαρμόζεται στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό κατά τη διάρκεια της σύσπασης των μυών δημιουργεί ένα προκλητό κινητικό δυναμικό το οποίο ακολουθείται από μια περίοδο ηλεκτρομυογραφικής αδράνειας (Fuhr,1991) . Ενώ η αναστολή του νωτιαίου μηχανισμού ενεργοποιείται σύντομα στη μετά-διεγερτική περίοδο αδράνειας, υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι το μετέπειτα μέρος της πρόκλησης περιόδου αδράνειας προκαλείται από ενδοφλοιώδη ανασταλτικά κυκλώματα (Fuhr,1991·Inghillier,1993·Roick, 1994). Το γ αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) είναι ο κυρίαρχος νευροδιαβιβαστής του κινητικού φλοιού, ο οποίος δρα κυρίως σαν GABA A και GABA B υποδοχείς (Keller, 1993). Ο υποδοχέας GABA A μετριάξει την μικρής διάρκειας αναστολή μετασυναπτικών δυναμικών (IPSPs) στον φλοιό. Ενώ ο υποδοχέας GABA B μεταφέρει μεγάλης διάρκειας αναστολές μετασυναπτικών δυναμικών (IPSPs) (Keller, 1993).

Η διάρκεια του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - TMS που προκαλεί περίοδο αδράνειας έχει χρησιμοποιηθεί για να μελετήσει την δραστηριότητα της αναστολής των φλοιικών κυκλωμάτων σε παρκινσονικούς ασθενείς που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή.(Roick, 1994·Nakashima,1995·Ridding, 1995) Επιπλέον, η περίοδος αδράνειας έχει χρησιμοποιηθεί για να μελετηθούν οι αλλαγές της ενδοφλοιώδους αναστολής μετά την χορήγηση ντοπαμινεργών Φαρμάκων (Nakashima, 1995· Priori,1994). Η φαρμακευτική αγωγή με ντοπαμίνη επιδρά στην αύξηση της διάρκειας της περιόδου αδράνειας, παρέχοντας αποδεικτικά στοιχεία ότι τα βασικά γάγγλια επηρεάζουν την ανασταλτική ενδοφλοιική

δραστηριότητα στον πρωταρχικό κινητικό φλοιό. (Roick, 1994·Priori,1994).

2.4.5 ΕΡΕΥΝΑ 4

Η επίδραση του rTMS στην νόσο του Πάρκινσον : μια μελέτη με fMRI.

Effects of rTMS on Parkinson's disease: a longitudinal fMRI study

González, N., Armony, J., Soto, J., Trejo, D., Alegría, M., Drucker, R.

Η έρευνα αυτή (García, 2011) έχει ως στόχο να μελετήσει των νευρικό μηχανισμό κατά τον οποίο, 25 Hz επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS μπορεί να βελτιώσουν τα κινητικά συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον. Η έρευνα αυτή εξέτασε την επίδραση 25 Hz επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS σε 10 ασθενείς. Εφαρμόστηκαν 15 συνεδρίες επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στον πρωτοταγή φλοιό και στα δύο ημισφαίρια (το ένα μετά το άλλο) σε διάρκεια 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας λειτουργική μαγνητική τομογραφία - fMRI, μια εβδομάδα πριν από την πρώτη συνεδρία και μετά την τελευταία συνεδρία. Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS βελτιώνει την βραδυκινησία, ενώ η λειτουργική μαγνητική τομογραφία - fMRI εμφάνισε διαφορετικά φλοιικά πρότυπα στον πρωταρχικό φλοιό όταν εφαρμόζεται στους ασθενείς, το τεστ σύνθετου χτυπήματος . Επιπλέον η βελτίωση της βραδυκινησίας σχετίζεται με την αυξημένη πυρηνικής δραστηριότητα κατά το απλό χτύπημα. Τέλος παρατηρήθηκε μια σχετική αλλαγή στη συνδεσιμότητα μεταξύ του πρωταρχικού φλοιού και της συμπληρωματικής κινητικής περιοχής μετά ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS . Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν πιθανά θετικά αποτελέσματα του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού ερεθισμού στη βραδυκινησία στη νόσο του Πάρκινσον η οποία είναι σημαντική καθώς παρατηρούνται νευρικές αλλαγές στην λειτουργική μαγνητική τομογραφία - fMRI.

Πιο συγκεκριμένα συμμετείχαν 17 ασθενείς κυρίως με ακαμψία σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του UK Parkinson's disease society brain bank (Gibb,1988). Η πειραματική ομάδα αποτελούνταν από 10 ασθενείς ενώ οι υπόλοιποι 7 αποτελούσαν την

ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς δεν είχαν γνώση για τη λειτουργία του πειράματος. Επιπλέον 10 υγιείς εθελοντές, ίδιας ηλικίας με την ομάδα ελέγχου προστέθηκε σαν η υγιής ομάδα ελέγχου. Η έρευνα πήρε την έγκριση από το γενικό νοσοκομείο του Μεξικό.

Η μέθοδος.

Η πειραματική διαδικασία αποτελούνταν από δύο συνεδρίες λειτουργική μαγνητική τομογραφία - fMRI μια πριν και μια μετά την τρίμηνη θεραπεία με επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS. Στους 10 ασθενείς της πειραματικής ομάδας χορηγήθηκαν 10 δοκιμασίες των 100 παλμών επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS και 25 Hz στον κινητικό φλοιό και στο 80% της κινητικής ουδός η οποία καθορίζεται ως η ελάχιστη ένταση που μπορεί να δημιουργήσει προκλητά κινητικά δυναμικά στο δεξί απαγωγέα μυ του αντίχειρα. Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου δέχτηκαν 1000 παλμούς (10Hz) επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στον ινιακό λοβό και στα δύο ημισφαίρια (Khedr,2006) στο 50% της κινητικής ουδός. Σε όλες τις περιπτώσεις ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS χορηγήθηκε και στα δύο ημισφαίρια (πρώτα δεξιά και μετά αριστερά) με ένα πηνίο σχήματος 8. Ένα σύνολο 15 τέτοιων συνεδριών διεξήχθη πέντε φορές την πρώτη εβδομάδα του κάθε ένα από τους τρεις μήνες (οι συνεδρίες πραγματοποιήθηκαν την ίδια ώρα μέσα στο εικοσιτετράωρο σε όλους τους ασθενείς). Τα πρωτόκολλα, βασιζόταν σε προηγούμενες μελέτες (Lomarev,2006 ·Wassermann,2006) που έδειξαν ότι η υψηλή συχνότητα και η ένταση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS σε 5 ημέρες παράγαγε μακροπρόθεσμα θετικά αποτελέσματα όταν εφαρμοζόταν σε κινητικές περιοχές (Lomarev,2006) Οι ασθενείς δεχόντουσαν τον ερεθισμό μετά το πέρας των 60 λεπτών από την φαρμακευτική αγωγή. Οι υγιείς συμμετέχοντες δεν έπαιρναν κάποια φαρμακευτική αγωγή.

Αποτελέσματα

Η έρευνα αυτή (Armony et al., 2011) απέδειξε ότι 15 συνεδρίες επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS κατά τη διάρκεια 3 μηνών βελτιώνουν σημαντικά την βραδυκινησία (Fukudome,2002·Khedr,2006·Lomarev,2006 ·Pascual-Leone,1994·Siebner,2000). Μετά την 3 μήνη θεραπεία οι ασθενείς στους οποίους ο μαγνητικός ερεθισμός χορηγήθηκε στον κινητικό φλοιό, παρουσίασε μεγάλη δραστηριότητα στον κερκοφόρο πυρήνα, καθώς και μια μείωση της δραστηριότητας στη συμπληρωματική

κινητική περιοχή όταν εφαρμόζεται μια συνδυαστική κινητική δοκιμασία. Ο συνδυασμός αυτών των δύο αλλαγών που παρατηρούνται στην δραστηριότητα των περιοχών οδηγεί στο ότι υπάρχει μεγάλη πιθανότητα ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS να παρουσιάζει και θεραπευτική ικανότητα.

2.5 Χορεία Huntington

Η χορεία Huntington ή νόσος Huntington, είναι μια βαριά κληρονομική νευροεκφυλιστική ασθένεια (Schindelmeiser, 2013). Η χορεία προκαλείται από μια μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 4, μέσω της οποίας μια ειδική πρωτεΐνη (πρωτεΐνη Huntington, η οποία κωδικοποιείται από το χρωμόσωμα 4) μεταλλάσσεται κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να προκαλεί συσσώρευση πρωτεϊνών σε συγκεκριμένα νευρικά κύτταρα (Schindelmeiser, 2013).. Η νόσος του Χαντινκτον χαρακτηρίζεται από κινητικά, γνωστικά και ψυχιατρικά συμπτώματα (Schindelmeiser, 2013).

Μερικά από τα συμπτώματα είναι ανησυχία κατά την εκτέλεση των κινήσεων και υπερκινητικότητα ή χορειακές υπερκινησίες, αδυναμία (υποτονικότητα) μεμονομένων μυϊκών ομάδων που μπορεί να εξελιχθούν ακόμα και σε παραλύσεις, σοβαρές διαταραχές της ομιλίας και της φωνής, διαταραχές της μάσησης και της κατάποσης (δυσφαγία, απώλεια βάρους) καθώς και διαταραχές της προσωπικότητας και της συμπεριφοράς (Schindelmeiser, 2013)

2.5.1 Παρέμβαση με rTMS.

2.5.2 ΕΡΕΥΝΑ 1

Ο Brusa (Wassermann, 2002) λοιπόν χορήγησε 5Hz ,1 Hz και εικονική διέγερση επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στις συμπληρωματικές κινητικές περιοχές -SMA για τρεις συνεχόμενες ημέρες σε τέσσερις ασθενείς της νόσου Huntington. Στην έρευνα χρησιμοποιήθηκε η λήψη βίντεο τόσο στην αρχή όσο και μετά την διέγερση πιο συγκεκριμένα στα 15, 30, 45 και 60 λεπτά του βίντεο . Τα βίντεο των ασθενών αξιολογήθηκαν από ειδικούς που δεν είχαν γνώση του τύπου της διέγερσης που χρησιμοποιήθηκε ούτε και τον χρόνο που έγινε η λήψη του βίντεο. Παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση στην κλίμακα unified Huntington's disease rating scale (UHDRS) κατά την χορήγηση 1 Hz στο 15 λεπτό , ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στην εικονική διέγερση των 5 Hz.

2.5.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Μελέτη της διεγερσιμότητας του κινητικού φλοιού με τη βοήθεια του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού.

(Motor cortical excitability studied with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Huntington's disease. Lorenzano, C. , Dinapoli, L. , Gilio, F. , Suppa, A. , Bagnato, S., Curra, A. , Inghilleri, M. , Berardelli A.)

Η Έρευνα (Lorenzano et al., 2006) μελετά την διεγερσιμότητα του κινητικού φλοιού με την βοήθεια του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού- rTMS στη νόσο Huntington.

Μέθοδος

Η ομάδα που συμμετείχε περιλάμβανε 11 ασθενείς με τη νόσο Huntington - HD (5 άνδρες και 6 γυναίκες, ηλικιακής ομάδας 40-77 ετών), και 11 υγιείς (7 άνδρες και 4 γυναίκες ηλικιακής ομάδας 40-69 ετών). Η κλινική διάγνωση βασίσθηκε στην παρουσία κινητικών και γνωστικών αλλαγών και το οικογενειακό ιστορικό με τη νόσο Huntington -HD. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με μοριακή γενετική ανάλυση. Η κινητική δυσλειτουργία αξιολογήθηκε από την κλίμακα Unified Huntington's Disease Rating Scale-UHDRS (Huntington Study Group, 1996). Όλοι οι ασθενείς είχαν μέτρια χορεία των άνω άκρων, του προσώπου και του κορμού. Οι ασθενείς ήταν σε θέση να κατανοήσουν τις οδηγίες που τους δίνονται και να εκτελέσουν μυικές συσπάσεις. Όλοι οι ασθενείς είχαν πρόσφατα λάβει φαρμακευτική θεραπευτική αγωγή με νευροληπτικά (ολανζαπίνη) και μερικοί από αυτούς με βενζοδιαζεπίνες (αλπραζολάμη), αλλά όταν έγινε η μελέτη απείχαν από τη θεραπεία για σχεδόν 72 ώρες.

Όλοι οι ασθενείς έδωσαν την συγκατάθεση τους και η μελέτη εγκρίθηκε από την τοπική επιτροπή δεοντολογίας. Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS χορηγήθηκε με τον Magstim μαγνητικό διεγέρτη (Magstim Rapid-H Magstim Company Ltd, Whitland, South West Wales, UK) συνδεδεμένο με ένα πηνίο σε σχήμα-8 που τοποθετήθηκε πάνω από το πρώτο ραχιαίο μεσόστεο μυτου κινητικού φλοιού στο επικρατέστερο ημισφαίριο. Η ένταση ορίστηκε στο 120% της κινητικής ουδού σε ηρεμία. Η κινητική ουδός

υπολογίστηκε σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια εκούσιας συστολής (voluntary contraction-AMT) χρησιμοποιώντας την χαμηλότερη δυνατή ένταση που μπορεί να προκαλέσει κινητικά προκλητά δυναμικά άνω των 100 mV σε τουλάχιστον 5 από 10 διαδοχικές διεγέρσεις στον ραχιαίο μεσόστεο μυ. Δεκαπέντε επαναλήψεις σε 10 διεγέρσεις χορηγήθηκαν με συχνότητα 5 Hz διακοπτόμενα με διαστήματα 1-2 λεπτών. Όλοι οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν κατά την ηρεμία και κατά τη διάρκεια μιας παρατεταμένης εκούσιας συστολής του ραχιαίου μεσόστεου μυ. Τα άτομα που μελετήθηκαν κατά τη διάρκεια συστολής, έλαβαν οδηγίες να εκτελέσουν μια σταθερή κίνηση σε επίπεδο μυϊκής σύσπασης για περίπου 4 s πριν και μετά την χορήγηση μεταξύ των χορηγήσεων υπήρχαν διαστήματα ανάπαυσης. Και στις δύο πειραματικές συνθήκες οι ασθενείς και τα υγιή άτομα, είχαν εντολή να χαλαρώσουν και να κρατήσουν τα μάτια τους κλειστά. Μια οθόνη παλμογράφου (Tektronic 5103N παλμογράφο) χρησιμοποιήθηκε επίσης για να ελέγξει την πλήρη χαλάρωση ή το σταθερό επίπεδο της μυϊκής ενεργοποίησης του ατόμου σε όλες τις πειραματικές συνθήκες.

Τα ηλεκτρόδια που τοποθετήθηκαν στη επιφάνεια (Ag / AgCl) χρησιμοποιήθηκαν για την καταγραφή των ηλεκτρομυογραφημάτων - EMG που προκλήθηκαν στους ραχιαίους μεσόστεους μύες ετερόπλευρα με το διεγερμένο ημισφαίριο. Οι μεταβλητές μετρήθηκαν μετά από κάθε ανταπόκριση και μετά υπολογίστηκε κατά μέσο όρο. Ο λανθάνων χρόνος των κινητικών προκλητών δυναμικών μετρήθηκαν σε κατάσταση ηρεμίας. Το εύρος των κινητικών προκλητών δυναμικών μετρήθηκε από κορυφή σε κορυφή (mV) και εκφράζεται ως το ποσοστό του πρώτου κινητικού προκλητού δυναμικού .

Αποτελέσματα

Τα ευρήματα της μελέτης είναι ότι όταν χορηγούνται 5 Hz επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS κατά ακολουθία στον κινητικό φλοιό υγιή ατόμων, όπως ήταν αναμενόμενο, τα κινητικά προκλητά δυναμικά αυξάνονται σταδιακά σε μέγεθος, ενώ σε ασθενείς με τη νόσο Huntington -HD παρέμειναν σχεδόν αμετάβλητα. Αντιστρόφως, και στις δύο ομάδες, οι σιωπηλές περίοδοι κατά κανόνα αυξάνονταν. Οι αλλαγές που προκαλούνται από τον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS στα κινητικά προκλητά δυναμικά και η σιωπηλή περίοδος αντικατοπτρίζουν τις αλλαγές που συμβαίνουν στην πρόσληψη διεγερτικών και ανασταλτικών ενδονευρώνων στον κινητικό φλοιό. Τα ευρήματα αυτά διευρύνουν τις γνώσεις σχετικά με τη διεγερσιμότητα του φλοιού σε ασθενείς με τη νόσο Huntington -HD.

Προκειμένου να αποφευχθούν ατυχήματα λήφθηκαν πολλά μέτρα. Το πιο σημαντικό, ήταν να αποφευχθεί η συνεχιζόμενη διακύμανση στην διεγερσιμότητα του φλοιού, ένα κοινό πρόβλημα κατά τη δοκιμή σε ασθενείς με τη νόσο Huntington -HD, πράγμα που λύθηκε με την μελέτη των ασθενών σε κατάσταση ηρεμίας. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ρητά ότι στα πειράματά για να περιοριστεί η επίδραση των τεχνικών παραγόντων όπως η σύσπαση των μυών, ο προ-ερέθισμός και η παρακολούθηση του ηλεκτρομυογραφήματος - EMG έδειξαν ότι οι μύες στόχοι ήταν εντελώς χαλαροί πριν τον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS.

Μια άλλη υπόθεση είναι ότι η έλλειψη κινητικών προκλητών δυναμικών σε ασθενείς με τη νόσο Huntington - HD, διευκολύνεται λόγω της αυξημένης αναστολής στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Ωστόσο, μια προηγούμενη νευροφυσιολογική μελέτη(Priori , 2000). απέδειξε ότι σε ασθενείς με τη νόσο Huntington - HD, υπάρχει μια σημαντική μείωση στη προσυναπτική φάση της αμοιβαίας αναστολής και μια μη φυσιολογική διευκόλυνση στην αξιολόγηση του αντανακλαστικού (Priori , 2000). Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι στην τη νόσο Huntington - HD, υπάρχει μια αύξηση της διεγερσιμότητας του νωτιαίου μυελού, καθιστώντας απίθανη την υπόθεση ότι η έλλειψη κινητικών προκλητών δυναμικών στην νόσο Huntington – HD οφείλεται σε αυξημένη αναστολή του νωτιαίου μυελού. Τέλος, η έλλειψη κινητικών προκλητών δυναμικών σε ασθενείς με τη νόσο Huntington – HD θα μπορούσε να είναι λόγω της συμμετοχής των πυραμιδικών οδών. Στους ασθενείς που μελετήθηκαν, όλοι είχαν ένα λανθάνοντα χρόνο και το εύρος του πρώτου κινητικού προκλητού δυναμικού ήταν παρόμοιο με εκείνη των φυσιολογικών ατόμων. Ενώ δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα ότι η έλλειψη κινητικών προκλητών δυναμικών στον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS είναι λόγω της επαγόμενης πρόκλησης που οφείλεται σε μερική εμπλοκή του σε φλοιονωτιαίες εκτάσεις.

Αν και προηγούμενες μελέτες (Eisen , 1989' Modugno , 2001' Priori , 1994)έχουν αναφέρει ότι σε ασθενείς με τη νόσο του Huntington – HD μπορεί να υπάρχει μια παρατεταμένη διάρκεια σιωπηλής περιόδου , (Eisen , 1989' Modugno , 2001' Priori , 1994) στην παρούσα έρευνα παρατηρήθηκε ότι η διάρκεια του πρώτου SP ήταν παρόμοια τόσο στα υγιή άτομα όσο και στους ασθενείς. Μεθοδολογικές διαφορές, συμπεριλαμβανομένης της έντασης της διέγερσης, της κατεύθυνσης του πηνίου και του ρεύματος καθώς και τη κλινική σοβαρότητα των ασθενών, μπορούν σίγουρα να εξηγήσουν τις διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων σε διάφορες αναφορές (Modugno, 2001). Τα νέο ευρήματα, αυτής της μελέτης έδειξαν ότι σε ασθενείς με τη νόσο του Huntington – HD η διεγερσιμότητα των

σιωπηλών περιόδων αυξήθηκε μετά τον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS σε κανονική διάρκεια, υποδηλώνοντας ότι η δοκιμασία ενεργοποίησης των ανασταλτικών ενδονευρώνων με τη χορήγηση επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS είναι κανονική στην νόσο του Huntington - HD.

Με την τομογραφική εκπομπή ποζιτρονίων - PET διερευνήθηκαν οι διάφοροι τύποι ακούσιων κινήσεων. επίσης επιβεβαιώθηκε ότι ο ετερόπλευρος πρωτογενής κινητικός , ο έσω προκινητικός φλοιός, καθώς επίσης και το ραβδωτό σώμα είναι σε υπολειτουργία στη νόσο του Huntington - HD. (Sax, 1996·Weeks , 1997).

Εν κατακλείδι, η τεχνική του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη αποκαλύπτει την μη φυσιολογική πρόσληψη διεγερτικών ενδονευρώνων στον κινητικό φλοιό στην νόσο του Huntington - HD. Επίσης, πιστεύεται ότι ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS αποτυγχάνει να απελευθερώσει φυσιολογικά κινητικά προκλητά δυναμικά στην νόσο του Huntington - HD λόγω του ότι τα μη φυσιολογικά βασικά γάγγλια, αποδυναμώνουν την ενίσχυση των συνάψεων στον φλοιό του εγκεφάλου. Το κατά πόσο οι φλοιώδη μηχανισμοί συμβάλουν σε αυτή την αδυναμία δεν είναι γνωστό.

2.6 Πολλαπλή Σκλήρυνση κατά πλάκας (multiple sclerosis- MS)

Η πολλαπλή σκλήρυνση (multiple sclerosis – MS, επίσης και: encephalomyelitis disseminata = διάχυτη/διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα ή επίσης και σκλήρυνση κατά πλάκας) είναι η πιο συχνή πρωτοπαθής νευρολογική διαταραχή στους ενήλικες και θεωρείται ως μια χρόνια αυτοάνοση νόσος (Schindelmeiser, 2013).

Μπορεί να προσβάλλει διάφορα τμήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος - ΚΝΣ, στα οποία συμπεριλαμβάνονται ο νωτιαίος μυελός, το εγκεφαλικό στέλεχος, η παρεγκεφαλίδα, τα εγκεφαλικά ημισφαίρια και τα οπτικά νεύρα. Τα περιφερικά νεύρα δεν επηρεάζονται (Warren & Warren, 2004).

Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται καταστροφή της μυελίνης (απομυελίνωση) των νευρικών ινών και σχηματισμός αρκετών μικρών πλακών στο κεντρικό νευρικό σύστημα - ΚΝΣ (Γρηγοράκης, 2003). Το περίβλημα της μυελίνης των νεύρων ερεθίζεται από παθολογικές διεργασίες του κεντρικού νευρικού συστήματος - ΚΝΣ, αφαιρείται από τον νευράξονα και αντικαθίσταται από ουλώδη ιστό (Schindelmeiser, 2013). Συνήθως, προσβάλλεται η λευκή

ουσία του εγκεφάλου, του εγκεφαλικού στελέχους ή του νωτιαίου μυελού, με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η μετάδοση των νευρικών ώσεων (Γρηγοράκης, 2003).

2.6.1 Παρέμβαση με rTMS.

Όπως και σε άλλες νευρολογικές παθήσεις έτσι και στην σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν πραγματοποιηθεί έρευνες για να αποδειχθεί εάν η χρήση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS μπορεί να προσφέρει βελτίωση στα συμπτώματα της διαταραχής αυτής.

Τρεις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν και μελετούσαν την επίδραση 5Hz επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS στον κινητικό φλοιό για 2 εβδομάδες , φάνηκε να είναι ωφέλιμο για α) την επιδεξιότητα του χεριού 8 ασθενών με παρεγκεφαλιδικά συμπτώματα (Koch , 2008), β)την σπαστικότητα των κάτω άκρων σε 19 ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα σκλήρυνση (Centonze, 2007),γ) την δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης και συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (Centonze, 2007) . Η βελτίωση της σπαστικότητας φάνηκε να διαρκεί μέχρι και 7 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας (Centonze , 2007).

2.6.2 ΕΡΕΥΝΑ 1

Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός πριμοδοτεί την επίδραση της άσκησης στην πολλαπλή σκλήρυνση.

(Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis). Mori, F., Ljoka, C., Magni, E., Codeca, C., Kusayanagi, H., Monteleone, F., Sancesario, A., Bernardi, G., Koch, G., Foti, C., Centonze, D.

Η αύξηση των επιπέδων της δραστηριότητας και της ανεξαρτησίας είναι οι κύριοι στόχοι της αποκατάστασης της πολλαπλής σκλήρυνσης - MS (Langdon, 1999). Έρευνες (Mostert,2002·Rietberg,2005) έχουν αποδείξει ότι η άσκηση μπορεί να προκαλέσει πολλά οφέλη, βελτιώνει την καρδιοαναπνευστική λειτουργία τον μεταβολισμό και την λειτουργία

των μυών και αυξάνει την αντοχή καθώς και την κινητική δραστηριότητα (Mostert,2002·Rietberg,2005).

Έχει αποδειχτεί ότι επαναλαμβανόμενες κινητικές δοκιμασίες μπορούν να προκαλέσουν αναδιοργάνωση των συνάψεων και να αυξήσουν την διεγερσιμότητα του φλοιού (Boydjian , 2011), πιθανά μέσα από την πρόκληση σύντομων ή μεγάλης διάρκειας συναπτικών ενισχυτικών μηχανισμών (long term synaptic potentiation, LTP) (Ziemann,2004). Βασισμένοι σε αυτές τις απόψεις ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS,ο οποίος είναι ικανός να παράγει μακροπρόθεσμους συναπτικούς δεσμούς - LTP σαν πλαστικό που προσαρμόζεται στους φλοιονωτιαίους νευρώνες, αποτελεί μια μέθοδο που πιθανόν να μπορεί να προκαλέσει κινητική αποκατάσταση.

Στην έρευνα (MorietaI., 2011) συμμετείχαν 30 ασθενείς με υποτροπιάζουσα - διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση - MS με σπαστικότητα η οποία επηρέαζε κυρίως ή αποκλειστικά τα κατώτερα μέλη . Η έρευνα (MorietaI., 2011) υποστηρίχθηκε από την εξωτερική κλινική του πανεπιστήμιου Tor Vergata στη Ρώμη.

Μέθοδοι αξιολόγησης

Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν στο τέλος της θεραπείας από δύο ειδικούς για την νόσο της πολλαπλής σκλήρυνσης -MS νευρολόγους οι οποίοι δεν γνώριζαν την κατανομή των ασθενών, και προηγούμενα αποτελέσματα τους. Αρχικά αξιολογήθηκε η σπαστικότητα σύμφωνα με την κλίμακα Ashworth scale (MAS)(σε 3 σημεία στο γόνατο, τον αστράγαλο και το ισχίο)(Ghotbii,2009)και το προσωπικό σκορ MSSS-88. Στη συνέχεια αξιολόγηση έγινε στην κούραση, χρησιμοποιώντας την κλίμακα Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp,1989), την ικανότητα εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων με την κλίμακα Barthel Intex17.

Το πείραμα

Οι ασθενείς ήταν χωρισμένοι τυχαία σε τρεις ομάδες. η πρώτη και η δεύτερη ομάδα συμμετείχαν σε θεραπεία με άσκηση (δύο ώρες καθημερινή άσκηση) για πέντε συνεχόμενες μέρες για δύο εβδομάδες υπό την επίβλεψη φυσικοθεραπευτή πριν από την χορήγηση διακοπτόμενης διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης θήτα παλμών (intermittent theta burst stimulation iTBS). Η τρίτη ομάδα δεν συμμετείχε σε άσκηση αλλά μόνο σε χορήγηση iTBS καθημερινά για πέντε συνεχόμενες ημέρες για δύο εβδομάδες. Αξιολόγηση έγινε την πρώτη και αμέσως μετά την τελευταία συνεδρία.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα της έρευνας (Mori et al., 2011) απέδειξαν ότι ο συνδυασμός θήτα διέγερσης και άσκησης μπορεί να προκαλέσει μείωση της σπαστικότητας και της κούρασης σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση - MS και επίσης να βελτιώσει τις καθημερινές δραστηριότητες. Η θεραπεία με άσκηση δεν παρουσίασε σημαντικές βελτιώσεις στα κλινικά αποτελέσματα της μελέτης. Αυτή η έλλειψη αποτελεσμάτων μπορεί να συνέβη λόγω της μικρής διάρκειας του προγράμματος εκγύμνασης. Η πλειοψηφία των δοκιμών έδειξαν θετικά αποτελέσματα της θεραπείας με άσκηση μόνο όταν αυτή διαρκούσε από 8 εβδομάδες μέχρι και 6 μήνες (Asano, 2009). Κατά συνέπεια, η ανάκτηση που διαμεσολαβείτε από την κινητική εξάσκηση πιστεύεται ότι βασίζεται σε πλαστικές αλλαγές στο τραυματισμένο κινητικό δίκτυο, το οποίο επίσης αναπαριστά την συναπτική υποστήριξη των αποτελεσμάτων της θεραπείας με επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS (Cooke, 2006). Οι συναπτικές διασταυρώσεις, ανταποκρίνονται δράση και την αδράνεια αυξάνοντας ή μειώνοντας την επίδραση της συναπτικής μεταφοράς των υπαρχόντων νευρικών οδών και αργότερα με ανατομικές εναλλαγές (Bliss, 1973· Sala, 2001). Πειραματικά αποτελέσματα (Tyc, 2005) σε ανθρώπους έχουν αποδείξει ότι όταν κατακτώνται νέες κινητικές δεξιότητες μέσω της άσκησης αυτό, συνοδεύεται από μια μεγέθυνση των κινητικών περιοχών του φλοιού στοχεύοντας τους μύες που συμμετέχουν στη δοκιμασία και από μια μείωση την ουδού όπως αυτή μετράται από τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - TMS (Tyc, 2005) .

2.7 Πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (Amyotrophic Lateral Sclerosis-ALS)

Η νόσος του κινητικού νευρώνα ή πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (Amyotrophic Lateral Sclerosis - ALS) είναι μια εκφυλιστική νόσος, η οποία πλήττει τον κεντρικό και/ή τον περιφερικό νευρώνα των κινητικών νευρικών οδών του κεντρικού νευρικού συστήματος - ΚΝΣ. Η μυατροφική πλάγια σκλήρυνση - ALS, είναι επίσης γνωστή και ως νόσος του Charcot , νόσος του κινητικού νευρώνα καθώς και ασθένεια του Lou Gehrig (Schindelmeiser, 2013).

Τα συμπτώματα επικεντρώνονται κυρίως σε βαριάς μορφής εκπτώσεις των κινητικών λειτουργιών (κινητική οδός), οι οποίες παρουσιάζουν τάσεις συνεχούς επιδείνωσης. Στα συμπτώματα αυτής της νόσου ανήκουν η νωτιαία μυατροφία (προοδευτικά αυξανόμενες παράσεις / παραλύσεις των μυϊκών συστημάτων των άκρων και του σώματος, μέχρι και την

παράλυση των μυών του αναπνευστικού συστήματος, η προοδευτική προμηκική παράλυση (προοδευτική παράλυση των μυών του προσώπου της γλώσσας του λάρυγγα , του λαιμού , της υπερώας καθώς και των μυών της μάσησης) και οι κεντρικές παρέσεις (Schindelmeiser, 2013).

2.7.1 Παρέμβαση με rTMS.

Η λογική του να χρησιμοποιείται ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS στη θεραπεία της πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης - ALS βασίζεται στην υπόθεση ότι μπορεί να μειωθεί η διεγερσιμότητα του κινητικού φλοιού και έτσι θα μπορούσε θεωρητικά να ανταγωνιστεί τη διεγερτοξικότητα από μια αυξημένη γλουταμινική μεταφορά στο φλοιονωτιαίο κινητικό σύστημα. Επιπλέον ,έχει υποστηριχθεί ότι ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS μετριάζεται επίπεδα του πλάσματος του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο, (Angelucci , 2004), (Yukimasa , 2006), (Zanardini, 2006).

2.7.2 ΕΡΕΥΝΑ 1

Η επίδραση του rTMS στη κινητική εκτέλεση , την κόυραση και την ποιότητα της ζωής ασθενών με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση.

(The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance, fatigue and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis).

Zanette, G., Forgione, A., Manganotti, P., Fiaschi, A., Tamburin, S.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS έχει χρησιμοποιηθεί σαν θεραπευτικό εργαλείο σε νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές. Έτσι λοιπόν η μέθοδος αυτή έχει μελετηθεί και στην περίπτωση της πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης - ALS. Έχει λοιπόν αποδειχθεί ότι υψηλή συχνότητα rTMS >5 Hz προκαλούν μικρής διάρκειας αύξηση της φλοιικής διεγερσιμότητας (Di

Lazzaro,2002), η οποία μπορεί να είναι καθοριστική στην πλάγια μυατροφική σκλήρυνση - ALS. Από την άλλη πλευρά , η υψηλή αυτή συχνότητα μπορεί να έχει νευροπροστατευτικά αποτελέσματα (Fujiki,2003) και αυξάνει την έκφραση των νευροτροφικών παραγόντων (Angelucci,2004) αυτό , μπορεί να αντισταθμίσει την βλάβη στην πλάγια μυατροφική σκλήρυνση - ALS.

Η μέθοδος.

Σε αυτή την έρευνα συμμετείχαν 10 ασθενείς με πιθανή ή καθορισμένη πλάγια μυατροφική σκλήρυνση - ALS (Brooks,2000). Όλοι οι ασθενείς, έπαιρναν ρολοζόλη. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Ελσίνγκι και την έγκριση της δεοντολογικής επιτροπής του τοπικού νοσοκομείου. οι ασθενείς αξιολογήθηκαν πριν και μετά την θεραπεία. Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS χορηγήθηκε χρησιμοποιώντας έναν πολύ γρήγορο μαγνητικό ερεθιστή (Super Rapid magnetic stimulator). Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε το πηνίο σχήματος 8 και για την πραγματική και την εικονική διέγερση. Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS χορηγήθηκε για πέντε συνεχόμενες μέρες για 2 εβδομάδες, και ο αριθμός των διεγέρσεων σε κάθε συνεδρία επιλέχθηκε σύμφωνα με τον οδηγό ασφάλειας για τον επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό - rTMS(Wasserman,1998).

Η πρόοδος της ασθένειας αξιολογήθηκε με την κλίμακα ALS Functional Rating Scale (ALSFRS_r) (Kaufmann,2005) και η σοβαρότητα της κόπωσης με την κλίμακα Fatigue Severity Scale (FSS) (Krup,1989).

Αποτελέσματα

Λόγω του μικρού πληθυσμού της έρευνας τα αποτελέσματα ερμηνεύονται με επιφύλαξη. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν ότι 2 εβδομάδες θεραπείας με επαναλαμβανόμενο διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμού - rTMS, μπορεί να βελτιώσουν την κίνηση στην πλάγια μυατροφική σκλήρυνση - ALS. Πιο συγκεκριμένα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο τέλος της θεραπείας όταν έγινε σύγκριση της πραγματικής από την εικονική διέγερση. Όσον αφορά την σοβαρότητα παρατηρήθηκε βελτίωση μετά την διέγερση. Τέλος η παρούσα έρευνα υποστηρίζει ότι ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός - rTMS μπορεί να επιφέρει βελτίωση στην πλάγια μυατροφική σκλήρυνση - ALS. Πιο συγκεκριμένα 5Hz επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού - rTMS μπορεί να βελτιώσουν την ποιότητα της ζωής και την κίνηση (Di Lazzaro,2004·Di Lazzaro,2006).

3.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

3.1 Ξενόγλωσση

- Ahmed, A., Esam, S., Darwish, E., & Khedr, E. (2012). Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *J Neurol*, 259, 83–92.
- Aziz- Zadeh, L., Cattanei, L., Rochat, M., Rizzolatti, G. (2005). Covert speech arrest induced by rTMS over both motor and non-motor left hemisphere frontal sites. *Journal of Cognitive Neuroscience* ,17 (6), 928–938, <http://www-hsc.usc.edu/~lazizzad/papers/covertspeech.pdf> .
- Bentwich, J., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Shorer, R., Peretz, M., Khaigrekht, R., ..., & Rabey, J. (2011). Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *Springer-Verlag* ,118, 463–471.
- Chae, J., Kim, W., Bahk, W., Jun, T., & Kim, K. (2005). Repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) with circular coil for patients with treatment resistant depression: an open trial. *Psychiatr Invest* ,2 (1), 61-65 , <file:///C:/Users/user/Downloads/0502005008.pdf> .
- Chaudhuri, K., Healy, D., & Schapira, A. (2006). Non-motor symptoms Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* , 5, 235-245.
- Chen, R., Cros, D., Curra, A., Lazzaro, V., Lefaucheur, J. P., Magistris, R. M., ..., & Ziemann, U. (2008). The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic

stimulation: report of an ifcn committee. *Clinical Neurophysiology*, 119, 504–532.

Chae, J., Kim, W., Bahk, W., Jun, T. & Kim, K. (2005). Reperirive transcranial magneti stimulation (rTMS) with circular coil for patients with treatment resistant depression : an open trial . *Psychiatr Invest* ,2 (1) , 61-65.
<file:///C:/Users/user/Downloads/0502005008.pdf> .

Cotellia, M., Manentib, R., Cappab, S., Zanettia, O., & Miniussi, C. (2008). Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *European Journal of Neurology*, 15, 1286–1292.

Dias, A., Barbosa, E., Coracini, K., Maia, F., Marcolin, M., & Fregni, F.(2006). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease.*The Authors Journal compilation*, 113, 92–99.doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00558.x

Finocchiaro, C., Maimone, M., Brighina, F., Piccoli, T. Giglia, G. & Fierro, B. (2006). A case study of primary progressive aphasia: improvement on verbs after rTMS treatment. *Neurocase*, 12 (6), 317-321. doi : 10.1080/13554790601126203

Garcia, N., Armony, J., Soto, J., Trejo, D., Alegria, M., & Colin, R. (2011). Effects of rtms on Parkinson's disease: a longitudinal fmri study. *J Neurol*, 258, 1268–1280. doi: 10.1007/s00415-011-5923-2.

Haffen, E., Chopard, G., Pretalli, J., Magnin, E., Nicolier, M., Galmiche, J., ..., & Vande, P. (2012). A case report of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an adjunctive treatment for Alzheimer disease.*Brain Stimulation*, 5, 264–6 .

- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55, 187-199.
doi:10.1016/j.neuron.2007.06.026.
- Hallett, M., & Chokroverty, S. (2006). Magnetic stimulation in clinical neurophysiology. *AJNR*
Am J Neuroradiol, 27, 1799–801.
- Hallett, M., Wassermann, E. M., Pascual-Leone, A., & Valls-Sole, J. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation. *International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2(6.2), 105-113.
- Hamada, M., Ugawa, Y., & Tsuji, S. (2008). High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23 (11), 1524–1531.
- Herrmann, L. L., & Edmeir, K. P. (2006). Transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry*, 5(6), 204-207.
- Joseph, T. D., & Watkins, E. K. (2007). Stimulating language: insights from TMS. *Brain*, 130, 610-622. *doi:10.1093/brain/awl331.*
- Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurology*, 2, 145–56.
- Lefaucheur, J., Obadia, N., Antal, A., Samar, S., Ayache, S., Baeken, C., ..., & Larrea L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125, 2150–2206.
- Lorenzano, C., Dinapoli, L., Gilio, F., Suppa, A., Bagnato, S., Curra, A., ..., & Berardelli, A. (2006). Motor cortical excitability studied with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Huntington's disease. *Clinical Neurophysiology*, 117, 1677–1681.
- Magstim. (2016). Ανακτήθηκε 3 Δεκεμβρίου 2016 από

<http://www.magstim.com/products/coils>.

Magstim. (2016). Ανακτήθηκε 3 Δεκεμβρίου 2016 από

<http://www.magstim.com/products/transcranial-magnetic-stimulators> .

Mori, F., Ljoka, C., Magni, E., Codeca, C., Kusayanagi, H., Monteleone, F., ..., & Centonze D. (2011). Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *J Neurol* ,258,1281–1287.

Nardone, R., Bergmann, J., Christova, M., Caleri, F., Tezzon, F., Ladurner, G., ..., & Golaszewski, S. (2011). Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: a review. *International Journal of Alzheimer's Disease* ,1-5. doi:10.1155/2012/687909.

Ni1, Z., & Chen, R. (2015), Transcranial magnetic stimulation to understand pathophysiology and as potential treatment for neurodegenerative diseases.*Translational Neurodegeneration*, 4 ,22. doi: 10.1186/s40035-015-0045-x.

Noordhout, A. (2006).General principles for clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms).*Neurophysiologie Clinique*, 36, 97-103.doi:10.1016/j.neucli.2006.08.010.

Pennisi, G., Ferri, R., Cantone, M., Lanza, G., Pennisi, M., Vinciguerra, L. & Bella, R. (2011) .A Review of Transcranial Magnetic Stimulation in Vascular Dementia.*Dementia and geriatric cognitive disorder*, 31, 71-80.doi:10.1159/000322798

rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation. (2015) . Ανακτήθηκε 3 Δεκεμβρίου 2015 από : <http://www.brainclinics.com/rtms> .

Shimamoto, H., Takasaki, K., Shigemori, M., Imaizumi, T., Ayabe, M., & Shoji, H. (2001). Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic

stimulation in Parkinson's disease: a longitudinal fMRI study, *J Neurol* 258, 1268–1280

Rodriguez-Martin, J. L., Barbanj, J. L., Perez, V., & Sacristan M. (2003). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *The Cochrane Colloration*, 3 .doi: 10.1002/14651858.CD003387.

Rossi, S., & Hallett, M. (2009) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120, 2008–2039. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016.

Siebner, H., Mentschel, C., Auer, C., Lehner, C., & Conrad, B. (2000). Repetitive transcranial magnetic stimulation causes a short-term increase in the duration of the cortical silent period in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 284 ,147-150.

Understanding ms. (2012). Ανακτήθηκε 5 Νοεμβρίου, 2016 ,από <https://www.msaustralia.org.au/sites/default/files/Understanding-MS-Aug2012%281%29.pdf>

Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 108, 1–16.

Zanette, G., Forgiione, A., Manganotti, P., Fiaschi, A., & Tamburin, S. (2007). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance, fatigue and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 270, 18–22.

3.2 Ελληνικές

- Μανώλης, Ε., Νάτσης, Κ., & Σκανδαλάκης, Π., & Ο' Jonshon, Ε. (Επιμ.) (2009). Κλινική νευροανατομία και νευροεπιστήμες. Αθήνα: Πασχαλίδης Π.Χ.
- Mesulam, Μ. (2011). Αρχές συμπεριφορικής και γνωσιακής νευρολογίας (μτφ. : Νάσιος, Γ.). Αθήνα : Πασχαλίδης Π.Χ. (έτος έκδοσης πρωτότυπου 2000)
- Νικολόπουλος, Δ. (2008). Γλωσσική ανάπτυξη και διαταραχές. Αθήνα: Ιδίου & Τόπος .
- Schindeelmeiser, J. (2013). *Νευρολογίαγιαλογοθεραπευτές*. Θεσσαλονίκη : ρόδων.
- Τελάλη , Π. (2006). Μη επεμβατικές τεχνικές εγκεφαλικού ερεθισμού: έχουν μέλλον στην αποκατάσταση μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο;. *θέματα Φυσικοθεραπείας* ,4(4), 5-42