

Τ.Ε.Ι. ΠΑΤΡΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ  
ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ  
ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ.

ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΣΠΑΝΔΩΝΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ  
ΕΠΟΠΤΕΥΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΝΟΥΣΗ ΣΟΦΙΑ

ΠΑΤΡΑ

2007



*Η εργασία αυτή αφιερώνεται στην αξιόλογη επιστήμονα και εισηγήτρια μου κυρία Νούση Σοφία, ως ελάχιστο δείγμα ευγνωμοσύνης για τη βοήθεια της, τις πολύτιμες συμβουλές και τις γνώσεις που μου μετέδωσε, μα πάνω από όλα για τα ερεθίσματα που μου έδωσε καθώς και για το γεγονός ότι με έκανε να αγαπήσω ακόμα περισσότερο τη Φυσικοθεραπεία.*

*Την ευχαριστώ θερμά.*

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<u>ΤΙΤΛΟΣ</u>	<u>ΣΕΛΙΔΑ</u>
Περίληψη	7
1. ΠΛΑΣΤΗΚΟΤΗΤΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	9
1.1 Εισαγωγή	9
1.2 Αναπτυξιακή πλαστικότητα	12
1.2.1 Συναπτική ‘περικοπή’ (synaptic pruning)	13
1.2.2 Μετανάστευση (migration)	14
1.3 Μάθηση και Μνήμη	17
1.4 Εμπειρία	19
1.5 Περιβάλλον	21
1.6 Συμπεράσματα	24
2. ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	25
2.1 Εισαγωγή	25
2.2 Αυτόματη ανάρρωση μετά από βλάβη του εγκεφάλου	26
2.3 Λειτουργική ανάρρωση	28
2.3.1 Αξονική εκβλάστηση	29
2.3.2 Κυτταρική γέννεση	30
3. ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΒΛΑΒΗ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ	32
4. ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΦΛΟΙΟΥ ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ;	34
4.1 Αποκατάσταση μέσω εμπειριών και δεξιοτήτων	35
4.2 Αναδιοργάνωση μέσω απόκτησης δεξιοτήτων και όχι επανάληψης	36
4.3 Θεραπευτική Παρέμβαση	39
5. ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΣΤΟΧΟ-ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΜΕΝΗ ΑΣΚΗΣΗ	40
5.1 Εισαγωγή	40
5.2 Επαναλαμβανόμενη Στοχοκατευθυνόμενη Άσκηση	41
5.3 Συμπεράσματα	45
6. ΕΞΑΝΑΓΚΑΣΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΟΥΣ	47
6.1 Εισαγωγή	47
6.2 Εξαναγκασμένη χρήση του μέλους (CI)	48
6.2.1 Πρωτόκολλο	49

6.2.2 Εξάσκηση δραστηριοτήτων και shaping	50
6.3 Εξαναγκασμένη χρήση του μέλους: αναδιοργάνωση στο φλοιό και λειτουργική Ανάρρωση	52
6.4 Συμπεράσματα	57
7.ΕΙΚΟΝΙΚΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ, Virtual reality	58
7.1 Εισαγωγή	58
7.2 Εικονική πραγματικότητα και βελτίωση της κινητικής ικανότητας	61
7.2.1 Haptics	62
7.3 Φλοιώδης αναδιοργάνωση του εγκεφάλου και βελτίωση της κινητικής ικανότητας	64
7.4 Εφαρμογή της εικονικής πραγματικότητας στα παιδιά	66
7.5 Συμπεράσματα	68
8.ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	69
ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ-BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	79

<u>ΕΙΚΟΝΕΣ</u>	<u>ΣΕΛΙΔΑ</u>
<i>Εικόνα 1.1</i> Η δημιουργία της νευρικής αύλακας	12
<i>Εικόνα 1.2</i> Η μετανάστευση του νευρικού κυττάρου	15
<i>Εικόνα 1.3</i> Αλλαγές στη μορφολογία των εγκεφαλικών νευρικών κυττάρων μετά από κινητική εκμάθηση σε ποντικούς.	19
<i>Εικόνα 1.4</i> Μεταβολές στην αντιπροσώπευση του κινητικού φλοιού	21
<i>Εικόνα 1.5</i> Ανάπτυξη σε εμπλουτισμένο περιβάλλον έναντι κλασικού	22
<i>Πίνακας 1.1</i> Στάδια ανάπτυξης του εγκεφάλου	17
<i>Εικόνα 2.1</i> Διαδικασίες και θεραπευτικές παρεμβάσεις μετά από βλάβη του εγκεφάλου	27
<i>Εικόνα 4.1</i> Αντιπροσωπευτικές αλλαγές στον εγκεφαλικό φλοιό μετά από Εξαναγκασμένη Χρήση του μέλους	37
<i>Εικόνα 5.1</i> Αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού, εξαρτώμενη της δραστηριότητας	46
<i>Εικόνα 6.1</i> Θεραπευτικά αποτελέσματα της εξαναγκασμένης χρήσης σε παιδί με εγκεφαλική παράλυση	57
<i>Εικόνα 7.1</i> Δραστηριότητες εξάσκησης μέσω εικονικής πραγματικότητας	59
<i>Εικόνα 7.2</i> Ασκήσεις σε περιβάλλον εικονικής πραγματικότητας	60
<i>Εικόνα 7.3</i> Επανεκπαίδευση άκρας χείρας μέσω Εικονικής Πραγματικότητας	63
<i>Εικόνα 7.4</i> fMRI εγκεφάλου μετά από θεραπευτική παρέμβαση Εικονικής Πραγματικότητας	65
<i>Εικόνα 7.5</i> Θεραπευτική παρέμβαση Εικονικής Πραγματικότητας με μορφή παιχνιδιού	67

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

## Εισαγωγή

Ο όρος ‘Πλαστικότητα Εγκεφάλου’ αναφέρεται ως η ικανότητα του εγκεφάλου να αναδιοργανώνεται και να διαπλάθεται μέσα από εμπειρίες και συμπεριφορές. Σημαντικά ερευνητικά στοιχεία υποστηρίζουν την ικανότητα αναδιοργάνωσης του φλοιού μετά από βλάβη. Οι πρώτες μελέτες αφορούσαν κυρίως ενήλικες. Τα τελευταία χρόνια οι έρευνες επεκτάθηκαν και στα παιδιά. Η πλαστικότητα του εγκεφάλου αποτελεί σημαντικό ζήτημα στην παιδική νευρολογία. Ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν πως ένας ‘ανώριμος εγκέφαλος’ όπως είναι ενός νεογέννητου ή ενός βρέφους είναι πιο δεκτικός –προσαρμοστικός στην ποσοτική και ποιοτική του αναδιοργάνωση μετά από κάποια βλάβη. Από την μία μεριά ερευνητικά στοιχεία υποστηρίζουν σθεναρά ότι η επαναλαμβανόμενη στοχοκατευθυνόμενη δραστηριότητα συμβάλλει σημαντικά στη πλαστικότητα του φλοιού, από την άλλη έρευνες σε ενήλικες ασθενείς με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο έχουν καταγράψει αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού, αλλά όχι βελτίωση του επιπέδου λειτουργικότητας του ασθενούς. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα μέσω απεικονιστικών μεθόδων (fMRI, TMS, PET Scan) καταγράφουν ότι οι Εξαναγκασμένη Χρήση του Μέλους (Constrained Induced Therapy, CI) και η Εικονική Πραγματικότητα (Virtual Reality, VR) είναι δύο θεραπευτικές παρεμβάσεις που προάγουν την λειτουργική αποκατάσταση του ασθενούς. Η λειτουργική αποκατάσταση σχετίζεται με την αναδιοργάνωση του φλοιού;

## Σκοπός

Η παρούσα αρθρογραφική ανασκόπηση θα προσπαθήσει να απαντήσει στο ερώτημα αν υπάρχουν τρόποι θεραπευτικής παρέμβασης που συμβάλλουν στη ποσοτική αλλά και ποιοτική αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού μετά από βλάβη του εγκεφάλου σε ενήλικες και παιδιά. Επιπλέον η ποσοτική και ποιοτική

αναδιοργάνωση σχετίζεται με το επίπεδο λειτουργικότητας του ασθενή; Στοιχεία συστηματικών ερευνητικών ανασκοπήσεων και αποτελέσματα τελευταίων ερευνητικών εργασιών συγκρινόμενα με ερευνητικά δεδομένα παλαιότερων ετών θα αντιπαρατεθούν και θα συζητηθούν.

### **Συζήτηση-Συμπεράσματα**

Ερευνητικά στοιχεία υποστηρίζουν πως το CI και το VR είναι δύο θεραπευτικές μέθοδοι που προάγουν την αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού και παράλληλα βελτιώνεται το επίπεδο της λειτουργικότητας του ασθενούς.

Το CI εμφανίστηκε το 1995 και προάγει την αποκατάσταση του άνω άκρου σε ενήλικες και παιδιά.

Το VR δίνει την αίσθηση στον ασθενή ότι βιώνει ένα τρισδιάστατο εικονικό περιβάλλον. Βοηθά τον ασθενή να αποκτήσει ποσοτικό και ποιοτικό έλεγχο των κινήσεων μέσα σε ένα ευχάριστο και ασφαλές περιβάλλον.

Μελέτες μέσω απεικονιστικών μεθόδων έχουν καταγράψει σημαντικές διαφορές στον εγκεφαλικό φλοιό πριν και μετά από τις παραπάνω μεθόδους. Αξιοσημείωτο είναι πως την ίδια στιγμή κλίμακες αξιολόγησης καταγράφουν σημαντική βελτίωση στο βαθμό λειτουργικότητας του ασθενή.



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

### 1.1 Εισαγωγή:

Ο εγκέφαλος ενός ενήλικα αποτελείται το λιγότερο από εκατό δισεκατομμύρια νευρώνες και πέντε έως δέκα φορές περισσότερα νευρογλοιακά, υποστηρικτικά, κύτταρα. Μαζί όλα αυτά τα στοιχεία συντάσσουν μια μάζα 1500kg η οποία αποτελεί μοναδικό δημιούργημα, ίσως τον τελειότερο ηλεκτρονικό υπολογιστή που έχει κατασκευαστεί ποτέ.

Κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής ένας μεγάλος αριθμός νευρώνων δημιουργείται- πιθανά διπλάσιος από ότι είναι απαραίτητο. Οι περιττοί όμως νευρώνες 'πεθαίνουν' τον τελευταίο μήνα της εγκυμοσύνης καθώς και τους μήνες αμέσως μετά την γέννηση (Janowsky 1993, Huttenlocher 1990, Huttenlocher & Dabholkar 1997). Η αφθονία των αρχέγονων νευρικών κυττάρων είναι τέτοια, ώστε κάθε δευτερόλεπτο της ενδομήτριας ζωής παράγονται το λιγότερο πενήντα χιλιάδες κύτταρα. Τόσο περίπλοκες είναι οι διαδικασίες κατά τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, που το μισό από ολόκληρο το γονιδίωμά μας (ο πλήρης κατάλογος ανθρώπινων γονιδίων σε όλα τα χρωμοσώματα) αφιερώνεται στην κατασκευή αυτού του οργάνου το οποίο θα αποτελέσει μόνο το 2% του σωματικού μας βάρους. Για τους εννέα μήνες της ενδομήτριας ζωής καθώς και για ένα διάστημα αμέσως μετά τη γέννηση η ανάπτυξη του εγκεφάλου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα γονίδια (Lundry-Ekman, 2002 ;Kandel,2000).

Παρόλα αυτά περιβαλλοντικοί ή αλλιώς επίγενετικοί παράγοντες εμπλέκονται σχεδόν από την αρχή της εμβρυικής ζωής και παίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο. Στην πραγματικότητα είναι η αλληλεπίδραση γενετικών και επιγενετικών – περιβαλλοντικών παραγόντων που εγγυάται τη μοναδικότητα κάθε ατόμου.

Πλαστικότητα ή νευροπλαστικότητα είναι η καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, ικανότητα του εγκεφάλου να αναδιοργανώνει νευρικά μονοπάτια, βασιζόμενος σε νέες εμπειρίες (Hummel et al, 2005). Ο όρος αναφέρεται στο φαινόμενο της αλλαγής και όχι σε συγκεκριμένους μηχανισμούς αναδιοργάνωσης του φλοιού (Nudo,2006). Ως μηχανισμοί αναδιοργάνωσης μπορούν ενδεικτικά να αναφερθούν οι αλλαγές στο φλοιό κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, η εξαρτώμενη της δραστηριότητας αναδιοργάνωση, ο μηχανισμός της μάθησης, και η λειτουργική αναδιοργάνωση μετά από βλάβη.

Οι Carr & Shepherd αναφέρουν ότι οι μηχανισμοί πλαστικότητας του εγκεφάλου περιλαμβάνουν τη δυνατότητα μεταβολών στη χημεία, τη δομή και τους υποδοχείς των νευρώνων. Η παράλληλη και επιμερισμένη φύση της οργάνωσης του εγκεφάλου φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ικανότητα του να προσαρμόζεται (Carr & Shepherd,2004). Καθώς μαθαίνουμε, αποκτούμε νέες γνώσεις και επιδεξιότητες μέσω της εκπαίδευσης ή της εμπειρίας. Για να μάθει κανείς ή να θυμηθεί ένα γεγονός ή μια δεξιότητα, πρέπει να υπάρξουν συνεχείς λειτουργικές αλλαγές στον εγκέφαλο, οι οποίες αντιπροσωπεύουν τη νέα γνώση. Η ικανότητα του εγκεφάλου να αλλάζει μέσω της μάθησης είναι γνωστή ως νευροπλαστικότητα.

Τα νευρικά κύτταρα εντός του εγκεφάλου, οργανώνονται με δυναμικό τρόπο, με δυνατότητα παραλλαγής στη δομή και τη λειτουργικότητα σύμφωνα με τις ανάγκες της συμπεριφοράς του ατόμου (Edelman, 1987). Συνεπώς, η αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού πραγματοποιείται σε δομικό και λειτουργικό επίπεδο (Cooke & Bliss, 2006). Το δομικό επίπεδο περιλαμβάνει αλλαγές στην συμπεριφορά των νευροδιαβιβαστών και πιο συγκεκριμένα αλλαγές στην ευαισθησία κάποιων κέντρων σε συγκεκριμένους νευροδιαβιβαστές. Επιπρόσθετα λαμβάνουν χώρα ανατομικές μεταβολές, όπως για παράδειγμα εκβλάστηση δενριτών και ενεργοποίηση νευραξόνων.

Η ρύθμιση της παροδικής, αλλά και της μακροχρόνιας λειτουργίας των συνάψεων γίνεται σε καθημερινή βάση και καθορίζεται από τις εμπειρίες. Οι

ίδιοι οι υποδοχείς επιδεικνύουν πλαστικότητα με τη διακύμανση της συναπτικής μετάδοσης σύμφωνα με τη χρήση (Carr & Shepherd, 2004).

Η νευροπλαστικότητα δεν περιλαμβάνει ένα μόνο τύπο μορφολογικής αλλαγής, αλλά πολλές διαφορετικές διαδικασίες που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου. Στην διαδικασία αυτή αναμιγνύονται πολλοί τύποι νευρικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων νευρώνων, γλοίας και αγγειακών κυττάρων. Παρόλο που πλαστικότητα λαμβάνει χώρα καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής, διαφορετικοί τύποι αναδιοργάνωσης κυριαρχούν σε συγκεκριμένες περιόδους στη ζωή ενός ατόμου και είναι λιγότερο επικρατούντες κατά τη διάρκεια άλλων. Ειδικότερα, υπάρχει μια μείωση της πλαστικότητας του εγκεφάλου με την ανάπτυξη. Πιο συγκεκριμένα, καθώς το νευρικό σύστημα ωριμάζει, αρχίζει σταδιακά έλεγχος συγκεκριμένων λειτουργιών από συγκεκριμένες περιοχές του φλοιού και τότε η ελαστικότητα-ικανότητα αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου περιορίζεται (Stiles, 2000).

Ο Mezernich (1983) αναφέρει συνεχή ανταγωνισμό μεταξύ των νευρωνικών ομάδων για την επικράτησή τους στα κοινά τους όρια. Αυτός ο ανταγωνισμός για την επιφάνεια του φλοιού φαίνεται να εξαρτάται από τη χρήση. Οι φλοιώδεις χάρτες διαμορφώνονται με τρόπους που αντικατοπτρίζουν τη χρήση τους (Mezernich, 1983).

Γενικά μπορούμε να θεωρήσουμε ότι πλαστικότητα λαμβάνει χώρα στον εγκέφαλο κάτω από δύο κύριες καταστάσεις:

A) Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής ανάπτυξης του, όταν ο ανώριμος εγκέφαλος αρχικά ξεκινά να άγει αισθητικά ερεθίσματα έως την ενηλικίωση. (αναπτυξιακή πλαστικότητα και πλαστικότητα της μάθησης και της μνήμης)

B) Ως ένας προσαρμοστικός μηχανισμός για αντιστάθμιση της χαμένης λειτουργικότητας μετά από τραυματισμό ή βλάβη (Kandel, 2000).

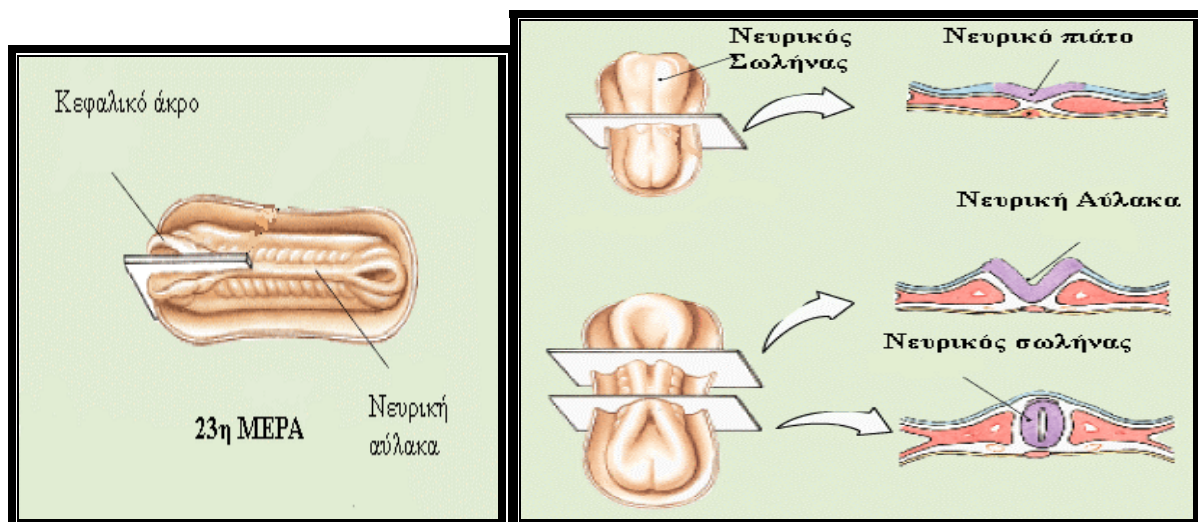
Εκτός από τους γενετικούς παράγοντες ο εγκέφαλος διαμορφώνεται και από τα χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος ενός ατόμου καθώς και από τις πράξεις του ίδιου του ατόμου. Η ανάπτυξη του εγκεφάλου οφείλεται σε δύο

παράγοντες: την εμπειρία και την σωματική ωρίμανση. Ραγδαίες αλλαγές εμφανίζονται πολύ νωρίς κατά τη διάρκεια της ζωής. Το νευρικό σύστημα του ανθρώπου ξεκινά να σχηματίζεται όταν το έμβρυο είναι περίπου δύο εβδομάδων.

## 1.2 Αναπτυξιακή πλαστικότητα:

Οι πρώτες οκτώ εβδομάδες μετά τη σύλληψη ονομάζονται εμβρυική περίοδος. Στη διάρκεια των οκτώ αυτών εβδομάδων τα όργανα, τα συστήματα και οι ιστοί του μελλοντικού ανθρώπου δημιουργούνται, και διαφοροποιούνται. Οι επόμενες 30-40 εβδομάδες της κύησης αφιερώνονται στη ανάπτυξη και το ραφινάρισμα- τελειοποίηση αυτών των ιστών, οργάνων και συστημάτων (Kandel, 2000).

Στις δύο εβδομάδες το έμβρυο είναι περίπου δύο χιλιοστά. Κατά την 17<sup>η</sup> -20<sup>η</sup> μέρα της σύλληψης δημιουργείται η νευρική πλάκα, ένα στρώμα κυττάρων από το οποίο θα δημιουργηθεί τελικά το νευρικό σύστημα.



Εικόνα 1.1: Η δημιουργία της νευρικής αύλακας. Το κεφαλικό άκρο θα εξελιχθεί αργότερα στον εγκέφαλο.

Κατά την 23<sup>η</sup> μέρα μια νέα οντότητα η νευρική αύλακα, η εμβρυική δομή του εγκεφάλου, είναι ορατή (Εικόνα 1.1). Δύο μέρες μετά, οι πλευρές αυτής της αύλακας, αρχίζουν να ενώνονται δημιουργώντας το νευρικό σωλήνα

που αποτελεί τη βάση ολόκληρου του νευρικού συστήματος. Είναι ενδιαφέρον ότι σε αυτό το στάδιο της ανάπτυξης ο νευρικός σωλήνας αποτελείται από περίπου 125.000 κύτταρα.

### **1.2.1 Συναπτική ‘περικοπή’ (synaptic pruning).**

Οι Gornick et al (1999) περιγράφουν τους νευρώνες σαν καλώδια τηλεφώνου που επικοινωνούν μεταξύ τους. Αμέσως μετά τη γέννηση ο οργανισμός αρχίζει να κατακλύζεται από αισθητικά ερεθίσματα, σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να φθάσουν στον εγκέφαλο για επεξεργασία. Για να γίνει αυτό, τα νευρικά κύτταρα θα πρέπει να κάνουν συνδέσεις το ένα με το άλλο μεταφέροντας νευρικές ώσεις στον εγκέφαλο. Όπως τα τηλεφωνικά καλώδια περνούν μέσα από συγκεκριμένες πόλεις, έτσι και τα γονίδια του νεογνού καθοδηγούν το νευρικό μονοπάτι στη σωστή περιοχή του εγκεφάλου για κάθε λειτουργία. Για παράδειγμα νευρικά κύτταρα από τον αμφιβληστροειδή στέλνουν ώσεις στην κύρια οπτική περιοχή στον ινιακό λοβό και όχι στην περιοχή Wernicke, υπεύθυνη για την παραγωγή του λόγου. Τα βασικά δεμάτια έχουν ήδη διαμορφωθεί, αλλά συγκεκριμένες συνδέσεις για πιο εξειδικευμένες και περίπλοκες λειτουργίες απαιτούν περισσότερα σήματα.

Τα πρώτα χρόνια της ζωής ο εγκέφαλος αναπτύσσεται ραγδαία. Καθώς ωριμάζει κάθε νευρώνας, δημιουργούνται διακλαδώσεις (άξονες που στέλνουν και δενδρίτες που δέχονται πληροφορίες) αυξάνοντας τον αριθμό των συνάψεων από νευρώνα σε νευρώνα. Κατά τη γέννηση κάθε νευρώνας στο φλοιό έχει 2.500 περίπου συνάψεις. Έως την ηλικία των 2-3 ετών οι συνάψεις είναι περίπου 15.000 ανά νευρώνα. Αυτός ο αριθμός είναι περίπου ο διπλάσιος από τον ενήλικα. Καθώς μεγαλώνουμε, κάποιες συνδέσεις διαγράφονται μέσω της διαδικασίας που ονομάζεται συναπτική περικοπή (synaptic pruning).

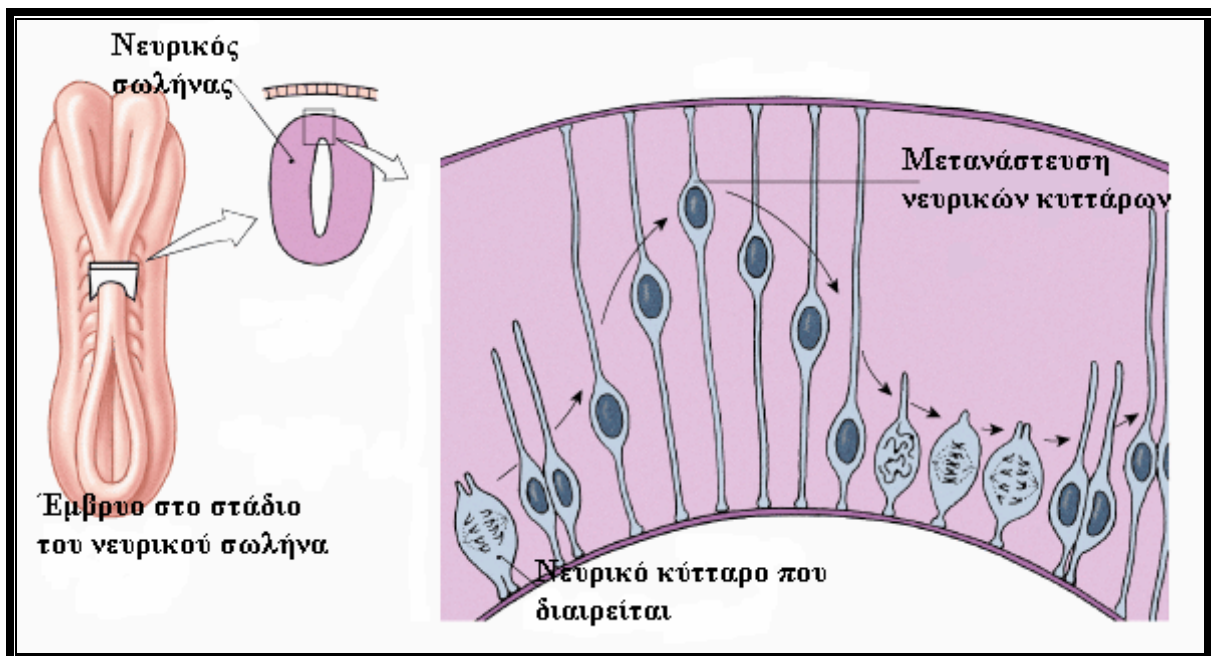
Η συναπτική περικοπή εξαλείφει τις πιο αδύναμες συνάψεις ενώ οι πιο ισχυρές ενδυναμώνονται. Η εμπειρία καθορίζει ποιες συνάψεις θα ενδυναμωθούν και ποιες θα εξαλειφθούν. Συνεπώς διατηρούνται οι συνάψεις που ενεργοποιούνται συχνότερα. Οι νευρώνες πρέπει να έχουν ένα σκοπό για να

επιζήσουν. Χωρίς σκοπό, πεθαίνουν μέσω μιας διαδικασίας που καλείται απόπτωση κατά την οποία νευρώνες που δεν δέχονται ή δεν μεταφέρουν πληροφορίες καταστρέφονται. Αναποτελεσματικές ή αδύναμες συνάψεις ‘κλαδεύονται’ με τον ίδιο τρόπο που ένας κηπουρός θα κλάδευε ένα φυτό, δίνοντάς του το επιθυμητό σχήμα. Είναι η πλαστικότητα, που καθιστά δυνατή τη διαδικασία της ανάπτυξης και της περικοπής των συνάψεων, επιτρέποντας στον εγκέφαλο να προσαρμοστεί στο περιβάλλον του (Gornick et al, 1999).

### **1.2.2 Μετανάστευση (migration).**

Η μετανάστευση είναι μια διαδικασία η οποία αναφέρεται στη μετακίνηση νέων νευρικών κυττάρων και γλοίας στους τελικούς τους προορισμούς (*Εικόνα 1.2*). Η μετακίνηση αυτή λαμβάνει χώρα προς πολλές κατευθύνσεις μέσα στον εγκέφαλο. Πολλοί νευροβλάστες μεταναστεύουν (ταξιδεύουν) με ένα τρόπο παρόμοιο με αυτόν της αμοιβάδας (Kringelbach & Engell, 1997). Η μετακίνηση γίνεται μέσω χημικών μονοπατιών μέσα στο φλοιό μέσω ανοσοσφαιρινών και χημοκινών. Τα νευρικά κύτταρα μετακινούνται προς τα εξωτερικά όρια του νευρικού σωλήνα. Με αυτή τη διαδικασία οι άκρες του παχύνονται επιλεκτικά προσομοιάζοντας σταδιακά τη σπονδυλική στήλη, το στέλεχος, την παρεγκεφαλίδα και τα ημισφαίρια του ώριμου νευρικού συστήματος. Καθώς αυτή η διαδικασία λαμβάνει μέρος, το ταξίδι από το εσωτερικό όριο του νευρικού σωλήνα προς τις πιο έξω περιοχές, γίνεται μακρύτερο και με περισσότερες δυσκολίες. Για αυτό το λόγο συγκεκριμένα είδη κυττάρων μετατρέπονται σε ένα είδος ‘σκάλας’ πάνω στην οποία τα νευρικά κύτταρα (νευροβλάστες) μπορούν να μετακινηθούν. Η διαδικασία της μετανάστευσης είναι πολύ περίπλοκη, οδηγούμενη και ελεγχόμενη από ένα σύνολο χημικών συστατικών. Πιο αξιοθαύμαστο όμως είναι το πώς τα χημικά αυτά στοιχεία ενημερώνουν τους νευροβλάστες για το πού να σταματήσουν το ταξίδι τους και να ‘κατέβουν από τη σκάλα’. Η μεγαλύτερη πάχυνση του νευρικού σωλήνα γίνεται στην περιοχή των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Εδώ το ταξίδι της μετανάστευσης είναι πολύ πιο μακρύ και περίπλοκο.

Μόλις τα νευρικά κύτταρα φθάσουν τον τελικό τους προορισμό ξεκινούν να αναπτύσσουν προεκτάσεις από το κυτταρικό σώμα. Η διαφοροποίηση αναφέρεται στο σχηματισμό του άξονα και του δενδρίτη που δίνουν στο νευρώνα το τελικό του σχήμα.



Εικόνα 1.2: Η διαδικασία της μετανάστευσης του νευρικού κυττάρου μέσα στο νευρικό σωλήνα.

### 1.2.3 Μυελίνωση.

Η μυελίνωση ξεκινά τον τρίτο μήνα και εμφανίζεται πρώτα στα κρανιακά νεύρα. Αναφέρεται στη διαδικασία κατά την οποία η γλοία παράγει fatty sheath που καλύπτει τους άξονες κάποιων νευρώνων. Η μυελίνη επιταχύνει την

μεταφορά των νευρικών ώσεων και διαρκεί δεκαετίες μετά τη γέννηση. Η ανάπτυξη των ελύτερων μυελίνης θεωρείται παράγοντας ωρίμανσης του νευρικού συστήματος. Η μυελίνωση των νευρικών ινών που εξυπηρετούν την αρχέγονη αίσθηση (αφή, όραση, ακοή κτλ) και των κινητικών περιοχών γίνεται αμέσως μετά τη γέννηση ενώ νευρώνες υπεύθυνοι για πιο περίπλοκες και γνωστικές λειτουργίες μυελινώνονται αργότερα.

Ως το τέλος του έκτου μήνα έχει ολοκληρωθεί ο αριθμός των νευρικών κυττάρων και από εδώ και πέρα το νευρικό κύκλωμα συνεχίζει να αναπτύσσεται. Το διάστημα από τον έβδομο έως το ένατο μήνα χαρακτηρίζεται από ραγδαία οργάνωση του νευρικού συστήματος, με αποτέλεσμα οι συνδέσεις να αυξάνονται και το έμβρυο να λαμβάνει περισσότερα αισθητικά ερεθίσματα και συνεπώς να αποκτά μεγαλύτερο κινητικό έλεγχο.

Η ανάπτυξη του εγκεφάλου μετά την γέννηση έχει να κάνει με την αύξηση του μεγέθους των νευρώνων, και συνεπώς την αύξηση των υποστηρικτικών κυττάρων (γλοία) , την ανάπτυξη νευρικών συνάψεων και την μυελίνωση των νευρικών κυττάρων. Οι συνάψεις σχηματίζονται με ραγδαίο ρυθμό κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της ζωής, συνήθως επιτυγχάνοντας τη μέγιστη συχνότητα μεταξύ των έξι και δώδεκα μηνών μετά τη γέννηση. Μετά από αυτή την περίοδο, υπάρχει μια μείωση λόγω της αχρηστίας ή της λειτουργικής φθοράς (Janowsky 1993, Huttenlocher 1990, Huttenlocher & Dabholkar 1997).

Ο εγκέφαλος διαχειρίζεται την ενέργεια με σύνεση. Ο εγκέφαλος του βρέφους σχηματίζει και διατηρεί μόνο αυτές τις συνάψεις που χρησιμοποιεί συχνά. Πρώιμα αισθητικά ερεθίσματα- εμπειρίες είναι ζωτικά στο σχηματισμό και την διατήρηση των συνάψεων.



Πίνακας 1.1:Στάδια ανάπτυξης του εγκεφάλου.

Αναπτυξιακό Στάδιο	Κύριο χαρακτηριστικό Αναπτυξιακού Σταδίου
• Σύλληψη	Δημιουργία κυττάρων που θα γίνουν νευρικός ιστός
• Πολλαπλασιασμός	Αναπαραγωγή κυττάρων (μίτωση)
• Μετανάστευση	Τοποθέτηση των κυττάρων στην κατάλληλη περιοχή του εγκεφάλου
• Διαφοροποίηση	Ανάπτυξη νευρώνων διαφορετικού τύπου
• Συναπτογένεση	Σχηματισμός κατάλληλων συναπτικών συνδέσεων
• Επιλεκτικός κυτταρικός θάνατος	Εξάλειψη κυττάρων που απέτυχαν να σχηματίσουν τις κατάλληλες συναπτικές συνδέσεις
• Λειτουργική Ισχυροποίηση	Ενδυνάμωση των συνάψεων σε χρήση, εξασθένηση των μη χρησιμοποιούμενων

### 1.3 Μάθηση και Μνήμη.

Όπως προαναφέρθηκε, πολλές αλλαγές λαμβάνουν χώρα στον εγκέφαλο κατά την εμβρυική περίοδο. Μετά την γέννηση οι νευρικές δομές που σχηματιστήκαν πριν, are **fine-tuned**, μέρος αυτού που ονομάζουμε μάθηση (Kringelbach & Engell,1997).Η μάθηση όπως ορίστηκε από τους Tortora and Grabowski (1996) είναι η ικανότητα του εγκεφάλου να αποκτά νέες γνώσεις ή δεξιότητες μέσω της εκμάθησης ή της εμπειρίας. Η μνήμη είναι η διαδικασία με την οποία η γνώση διατηρείται μέσα στο χρόνο (Tortora and Grabowski, 1996). Η μάθηση οδηγεί σε πλαστικές αλλαγές στο φλοιό, στον οποίο αποθηκεύονται οι εκμαθημένες στρατηγικές, και γίνονται διαθέσιμες για μελλοντική χρήση (Hummel & Cohen, 2005). Σύμφωνα με τον Drubach (2000) υπάρχουν τουλάχιστον δύο τύποι τροποποιήσεων που εμφανίζονται στον εγκέφαλο με τη μάθηση:

A)Αλλαγές στην εσωτερική δομή των νευρώνων, πιο αξιοσημείωτες στην περιοχή της σύναψης.

B)Αύξηση στον αριθμό των συνάψεων μεταξύ των νευρώνων.

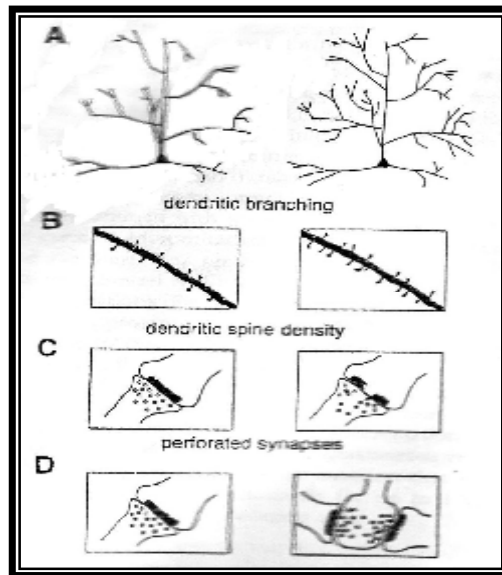
Η μάθηση και η μνήμη περιλαμβάνουν βραχυπρόθεσμες αλλαγές στη δύναμη ή την αποτελεσματικότητα της μεταφοράς των νευροδιαβιβαστών στις συνάψεις και μακροπρόθεσμες αλλαγές στη δομή και τον αριθμό των συνάψεων (Kandel, 2003 ; Johnston, 2003). Τα πειραματικά μοντέλα γνωστά ως μακράς διάρκειας δυναμικό (long-term potentiation-LTP) και μακράς διάρκειας καταστολή (long-term depression -LTD) υποδηλώνουν αύξηση ή μείωση στη συναπτική απόδοση ως απάντηση σε επαναλαμβανόμενο έντονο ηλεκτρικό ερέθισμα το οποίο πιστεύεται ότι παρέχει φυσικό και βιοχημικό υπόστρωμα για τη μνήμη (Johnstone, 2003). Το LTP είναι εντονότερο στον ανώριμο εγκέφαλο σε σχέση με τον εγκέφαλο ενός ενήλικα. Κατά τη διαδικασία της μάθησης, υπάρχουν κάποιες καλά προκαθορισμένες κρίσιμες περιόδους στις οποίες συγκεκριμένες νευρικές δομές είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες. Αν δεν ληφθεί συγκεκριμένο ερέθισμα κατά τη διάρκεια αυτών των περιόδων τότε δημιουργείται βλάβη η οποία θα είναι μη αναστρέψιμη (Kringelbach & Engell, 1997).

Η κινητική εκμάθηση φαίνεται ότι μεταβάλλει τις αντιπροσωπεύσεις στον κινητικό φλοιό μέσα σε λίγες μόνο μέρες (Nudo et al, 1996). Καθώς ένα ζώο εξασκείται σε μια δραστηριότητα, οι κινήσεις γίνονται στερεότερες.

Ερευνητές υποστηρίζουν πως οι αλλαγές στους φλοιώδεις χάρτες εξαρτώνται από δραστηριότητες που αναπτύχθηκαν μέσα από νέες συμπεριφορές και εμπειρίες και όχι απλά σε επαναλαμβανόμενη χρήση (Nudo, 2006). Για παράδειγμα μαϊμουδάκια που εξασκήθηκαν να λαμβάνουν τροφή από μικρά δοχεία εμφάνισαν αλλαγές στους φλοιώδεις χάρτες καθώς και αλλαγές στη νευρωνική μορφολογία (μέγεθος και μήκος). Αντίθετα όταν τα ζώα αυτά έπρεπε να λαμβάνουν τροφή από μεγάλα δοχεία δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στο φλοιό (Plantz et al, 2000).

Έτσι και στους ανθρώπους η πλαστικότητα ως αποτέλεσμα της κινητικής εκμάθησης φαίνεται να είναι εξαρτώμενη της δραστηριότητας (skill and

learning dependent) και όχι απλά της χρήσης (use dependent), (Nudo, 2006) (Εικόνα 1.3).



Εικόνα 1.3: Αλλαγές της μορφολογίας των εγκεφαλικών νευρικών κυττάρων μετά την κινητική εκμάθηση σε ποντικούς. Αυτές οι αλλαγές εμφανίζονται είτε μετά από εμπλουτισμό του περιβάλλοντος, είτε μετά από εκμάθηση συγκεκριμένων κινητικών δραστηριοτήτων, σε άθικτες περιοχές του φλοιού, μετά από νευρικό τραυματισμό σε ποντίκια. Αυτού του τύπου οι αλλαγές είναι πιθανό να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην κινητική ανάρρωση μετά από βλάβη στο κινητικό φλοιό. (Τροποποιημένο από : *Role of adaptive plasticity in Recovery after damage to motor cortex*, Nudo et al;2001).

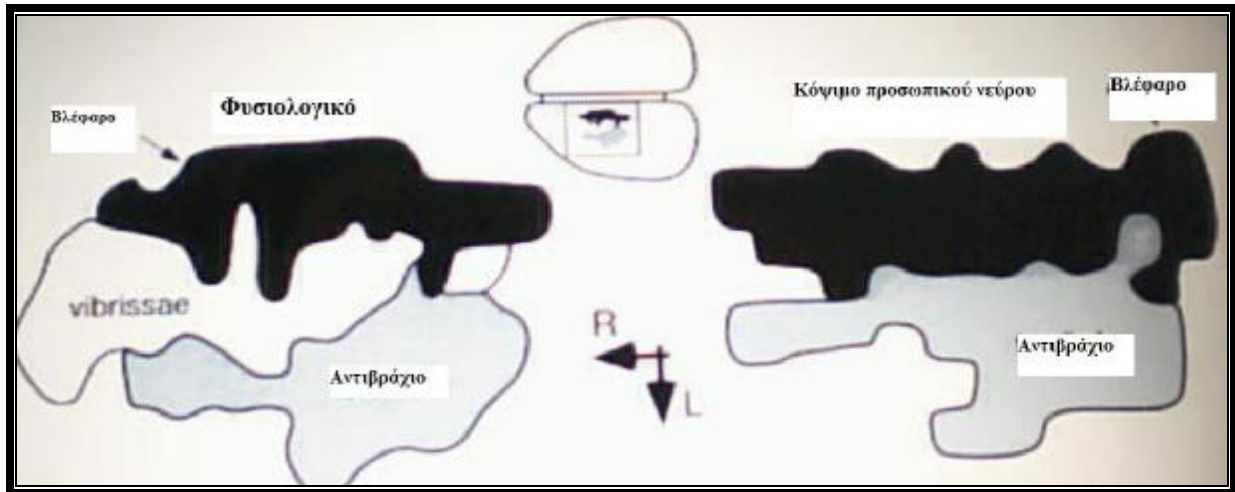
## 1.4 Εμπειρία.

Ο εγκέφαλος είναι απίστευτα δεκτικός σε ερεθίσματα από το περιβάλλον και εμπειρίες. Εντυπωσιακές είναι οι αλλαγές που παρατηρούνται σε κινητικές δραστηριότητες όπου απαιτούν υψηλό βαθμό γνωσιακής αντίληψης (Pascual-Leone ,2005) . Οι Black and Greenough (1998) εξανάγκασαν ποντικούς να μάθουν περίπλοκες κινητικές δεξιότητες και βρήκαν ότι ανέπτυξαν περισσότερες συνάψεις στην παρεγκεφαλίδα, μια εγκεφαλική δομή σημαντική για την εκτέλεση τέτοιου είδους δεξιοτήτων. Οι Kleim et al (1997) απέδειξαν

ότι αυτές οι αλλαγές μπορούν να είναι μακροπρόθεσμες. Η αναδιοργάνωση του εγκεφάλου βασισμένη στην εμπειρία δε συμβαίνει μόνο στους ποντικούς. Οι Muhl nickel et al (1998) αναφέρουν ότι σε μουσικούς που παίζουν έγχορδα, η σωματοαισθητική περιοχή στο φλοιό, που αντιπροσωπεύει τα δάκτυλα του χεριού, είναι μεγαλύτερη από αυτή του άλλου χεριού και ακόμα μεγαλύτερη από την αντίστοιχη περιοχή μη μουσικών. Από την παραπάνω μελέτη φαίνεται ότι η μακροπρόθεσμη εξάσκηση μιας συγκεκριμένης αισθητικοκινητικής δεξιότητας μπορεί να παράγει λειτουργική αναδιοργάνωση στις σχετικές φλοιώδεις αντιπροσωπεύσεις (Nudo, 2001)

Άνθρωποι χωρίς κάποιο πρόβλημα στο νευρικό σύστημα, φαίνεται ότι παρουσιάζουν λειτουργικές μεταβολές στον εγκέφαλο, οι οποίες σχετίζονται με την εκπαίδευση και τη χρήση και πιο συγκεκριμένα με την αυξημένη χρήση ενός μέλους του σώματος ή με την αυξημένη εισροή αισθητικών ερεθισμάτων από αυτό. Αυτό γίνεται ιδιαίτερα φανερό σε περιπτώσεις όπου η αυξημένη χρήση συνοδεύεται από κάποιο λειτουργικό κέρδος για το άτομο (Carr & Shepherd, 2004). Η εκμάθηση μιας πολύπλοκης ακολουθίας κινήσεων των δακτύλων φαίνεται να σχετίζεται με τροποποιήσεις της δραστηριοποίησης του φλοιού (Niemann et al, 1991) και με αυξημένη αιματική ροή τοπικά στην παρεγκεφαλίδα (Seitz et al, 1990).

Οι Ramachandram et al (1992) παρατήρησαν παρόμοια ευρήματα σε ασθενείς μετά από ακρωτηριασμό μέλους. Η περιοχή του σωματοαισθητικού φλοιού που είναι δίπλα στην περιοχή που αντιπροσώπευε το ακρωτηριασμένο μέλος επεκτάθηκε σε αυτήν (*Εικόνα 1.4*). Αυτό εξηγεί γιατί οι ασθενείς αυτοί αισθάνονται το ακρωτηριασμένο μέλος (πχ αντιβράχιο) όταν αυτή η νέα περιοχή (πχ μάγουλο) ερεθίζεται (Nudo 2001, Muhl nickel et al, 1998).

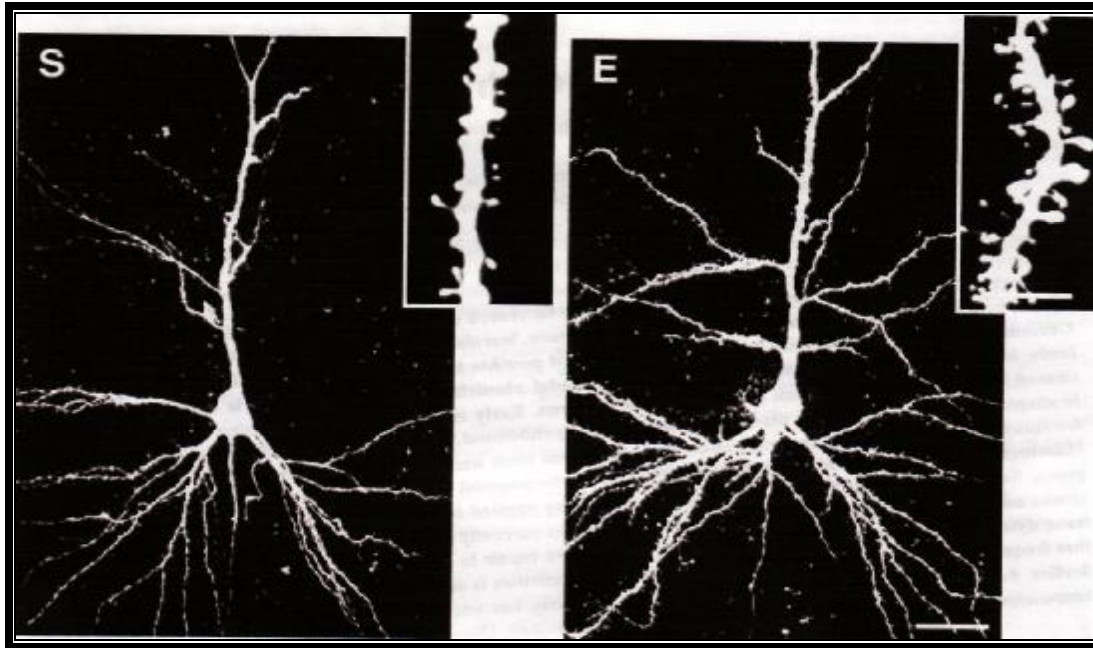


Εικόνα 1.4: Μεταβολές στην αντιπροσώπευση του κινητικού φλοιού μετά από διατομή του προσωπικού νεύρου σε ποντίκια. Η αντιπροσώπευση καθορίστηκε μέσω ερεθισμού με μικροηλεκτρόδιο στον κινητικό φλοιό ποντικών σε αναισθησία, σε φυσιολογικούς ποντικούς (αριστερά) και δύο εβδομάδες μετά τη διατομή (δεξιά). (Τροποποιημένο από: *Role of adaptive plasticity in Recovery after damage to motor cortex*, Nudo et al., 2001).

## 1.5 Περιβάλλον.

Ως εμπλουτισμένο περιβάλλον ορίζεται ο συνδυασμός κοινωνικών και αισθητικών ερεθισμάτων, καθώς και φυσικής δραστηριότητας (Rosenzweig et al, 1978 ; Nudo, 2006). Κύριο συστατικό του εμπλουτισμένου περιβάλλοντος είναι, συνεπώς, η αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων.

Η επίδραση του περιβάλλοντος στην ανάπτυξη του εγκεφάλου διαφαίνεται μέσα από μελέτες στις οποίες οι συνθήκες ανατροφής ζώων τροποποιούνται. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποδηλώνουν ότι το εμπλουτισμένο περιβάλλον επηρεάζει τον υγιή εγκεφαλο, με πολλούς τρόπους που σε τελική ανάλυση διαμορφώνουν τη λειτουργία του (Nilsson et al, 2007).



Εικόνα 1.5: Πυραμιδικοί νευρώνες σε ποντικό ηλικίας 4 μηνών, ο οποίος ανατράφηκε σε κλασικό περιβάλλον (S) και σε εμπλουτισμένο περιβάλλον (E). Το εμπλουτισμένο περιβάλλον αυξάνει σημαντικά τον αριθμό και την εβλάστηση των νευραξόνων. (Τροποποιημένο από: *Brain Plasticity in Health and Disease*, Johansson; 2004).

Το εμπλουτισμένο περιβάλλον και άλλες μορφές ερεθισμού αυξάνουν το βάρος του εγκεφάλου, το πάχος του φλοιού και του υπόκαμψου (Walsh, 1981), τον αριθμό των συνδέσεων, το μήκος και την πυκνότητα των δενριτών καθώς και το μέγεθος των συνάψεων (Biernaskie et al, 2001; Johansson et al, 2002), (Εικόνα 1.5). Επιπλέον το εμπλουτισμένο περιβάλλον αυξάνει τη νευρογένεση στον υπόκαμψο (Nilsson et al, 1999; Kempermann et al, 1997), και τα επίπεδα συγκεκριμένων αυξητικών παραγόντων στο νεύρο που παίζουν σημαντικό ρόλο νευρικό σήμα και την κυτταρική πλαστικότητα (Gobbo et al, 2004; Dahlqvist et al, 1999).

Πρώτος ο Hebb το 1947 παρατήρησε αύξηση της ικανότητας μάθησης σε ποντίκια που μεγάλωσαν σε φυσικό περιβάλλον σε αντίθεση με αυτά που είχαν μεγαλώσει στο εργαστήριο. Το 1960 οι Rosenzweig και Berkery Group ήταν οι πρώτοι που απέδειξαν ότι το εμπλουτισμένο περιβάλλον είχε σαφή

αποτελέσματα στην ανατομία και τη χημική δραστηριότητα του εγκεφάλου (Hebb, 1947).

Αργότερα ο Black et al (1989) σε μελέτες σε ποντικούς απέδειξε ότι η ποικιλομορφία του περιβάλλοντος μπορεί να επηρεάσει τις συναπτικές συνδέσεις στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (Black et al, 1989). Πιο συγκεκριμένα, εξέτασε αλλαγές στη μορφολογία του εγκεφάλου σχετιζόμενες με τις συνθήκες ανατροφής. Ανατράφηκαν είτε ένας ποντικός μέσα σε κλουβί, είτε μαζί με άλλους ποντικούς σε κλουβί είτε σε εμπλουτισμένο περιβάλλον. Στις δύο πρώτες περιπτώσεις οι ποντικοί ήταν μέσα σε κλουβιά που είχαν μόνο τροφή και νερό. Στην περίπτωση του εμπλουτισμένου περιβάλλοντος ήταν σε ομάδες των 12, σε μεγάλα κλουβιά που περιείχαν ποικιλία αντικειμένων. Τα ζώα ήταν ελεύθερα να εξερευνούν και τα αντικείμενα αλλάζονταν συχνά. Εξέταση του εγκεφάλου των ζώων φανέρωσε σημαντικές διαφορές στον αριθμό δενδριτών ανά νευρώνα. Τα ζώα που ανατράφηκαν στο εμπλουτισμένο περιβάλλον είχαν 20-25% περισσότερους δενδίτες.

Τα αποτελέσματα του εμπλουτισμένου περιβάλλοντος έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν την επιβίωση των νευρώνων που παράγονται μετά τη γέννηση (Kandel,2000). Παραδοσιακές θεωρίες της ανάπτυξης του εγκεφάλου λένε ότι η δημιουργία νευρώνων είναι περιορισμένη κυρίως στην εμβρυική περίοδο. Παρόλα αυτά αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν ότι νέοι νευρώνες παράγονται διαρκώς κατά τη διάρκεια της ζωής, τουλάχιστον στην περιοχή του ιππόκαμπου (dentate gyrus) . Ο Gage et al (1997) σε μια πειραματική μελέτη, παρόμοια με αυτή του Black (1989), εξέτασαν τα αποτελέσματα του εμπλουτισμένου περιβάλλοντος σε τμήμα του ιππόκαμπου. Δύο ομάδες από ποντίκια ηλικίας 21 ημερών εκτέθηκαν σε περιβάλλον εργαστηρίου και εμπλουτισμένο αντίστοιχα, για ένα διάστημα 40 ημερών. Κατά τη διάρκεια των 12 τελευταίων ημερών, τους χορηγήθηκε μια ουσία η οποία βρίσκεται στο DNA κυττάρων που πολλαπλασιάζονται, και μπορεί να ανιχνευθεί με εξέταση μετά το θάνατο. Στη συνέχεια πέντε ζώα από κάθε ομάδα θανατώθηκαν, και μετρήθηκε ο αριθμός

των νευρώνων οι οποίοι είχαν σημαδευτεί με την ουσία. Τα εναπομείναντα ποντίκια συνέχισαν το πείραμα για άλλες 28 ημέρες. Στα ποντίκια που θανατώθηκαν δεν παρατηρήθηκε αύξηση των νευρώνων, ανάμεσα στις δύο ομάδες. Αυτό υποδηλώνει ότι το εμπλουτισμένο περιβάλλον δεν συντέλεσε στην δημιουργία νέων νευρώνων. Παρόλα αυτά, σημαντικές διαφορές στον αριθμό των νευρώνων παρατηρήθηκαν στα ζώα που παρέμειναν τέσσερις ακόμα εβδομάδες. Οι ποντικοί στο εμπλουτισμένο περιβάλλον είχαν 57% περισσότερα κύτταρα από την ομάδα ελέγχου στην συγκεκριμένη περιοχή του ιππόκαμπου. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η εμπειρία έχει θετικά αποτελέσματα στους νέους νευρώνες στην συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου. Σχετικές μελέτες, έδειξαν τα ίδια αποτελέσματα σε μαϊμούδες καθώς και σε ανθρώπους. (Kempermann & Gage, 1997).

## **1.6 Συμπεράσματα:**

Συμπερασματικά είναι προφανές ότι η γνώση, η εμπειρία και το περιβάλλον αποτελούν σημαντικούς παράγοντες στην αναδιοργάνωση του εγκεφάλου. Έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνουν μεγάλες αλλαγές στις νευρικές δομές ως συνέπεια εμπειριών και μάθησης (Nudo,2001). Παράλληλα, ο εμπλουτισμένο περιβάλλον παίζει καταλυτικό ρόλο στη διαμόρφωση της συμπεριφοράς, ευνοεί δομικές και κυτταρικές αλλαγές, και ειδικότερα μεταβάλλει τα επίπεδα σε πολλά νευροενεργά συστατικά (Nichiananiharajah et al, 2006 ; Cotman et al, 2002 ; Ickes et al, 2000)

Βασιζόμενοι σε νευροφυσιολογικές, νευροανατομικές και απεικονιστικές μελέτες τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ερευνητές υποστηρίζουν ότι ο εγκεφαλικός φλοιός μπορεί να θεωρηθεί λειτουργικά και δομικά δυναμικός (Nudo, 2001).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

#### **2.1 Εισαγωγή.**

Τραυματισμοί όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις έχουν σαν αποτέλεσμα απώλεια της λειτουργικότητας. Οι τραυματισμοί αυτοί πέρα τις βλάβες στους ιστούς, διαταράσσουν τις νευρικές συνδέσεις, οι οποίες έχουν θεμέλιο ρόλο στην αισθητικοκινητική, στην γνωστική και άλλες ανώτερες λειτουργίες. Οι πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις αναλύουν μηχανισμούς ανάρρωσης μετά από το ΑΕΕ, παρόλα αυτά οι διαδικασίες ανάρρωσης είναι σχετικές και για άλλους τύπους βλάβης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένης και της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης.

Μετά από βλάβη του ΚΝΣ, οι λειτουργίες που σχετίζονται με την περιοχή της βλάβης, χάνονται. Μέσα στους επόμενους μήνες, είναι δυνατόν να επέλθει κάποιος βαθμός ανάρρωσης, αλλά περίπου το 50% των ασθενών θα εμφανίσουν κάποιο έλλειμμα, όπως ημιπάρεση, το 30% θα είναι ανίκανοι να περπατήσουν και το 26% θα έχουν μεγάλο βαθμό αναπηρίας με ανάγκη για μόνιμη βοήθεια (Wieloch & Nikolich, 2006). Η ανάρρωση είναι πιο χαρακτηριστική κατά τις πρώτες 30 μέρες αλλά συνεχίζει το λιγότερο για τους επόμενους έξι μήνες (Duncan et al, 2000) και φθάνει τον ένα χρόνο (Chen et al, 2002).

Η ανάρρωση είναι εξαρτώμενη της φύσης και της έκτασης της βλάβης, αλλά και των ερεθισμάτων στην διάρκεια της αποκατάστασης (Carr and Shepherd 2003, Cooke and Bliss 2006). Ο Chen αναφέρει την περιοχή της βλάβης ως επιπρόσθετο παράγοντα ανάρρωσης (Chen et al, 2002). Αναδιοργάνωση του φλοιού πραγματοποιείται σε δομικό και λειτουργικό

επίπεδο, και επιτυγχάνεται μέσω πρώιμης αυτόματης ανάρρωσης και εμπειριών-διαδικασιών εκμάθησης δεξιοτήτων-δραστηριοτήτων (Nudo et al 2003).

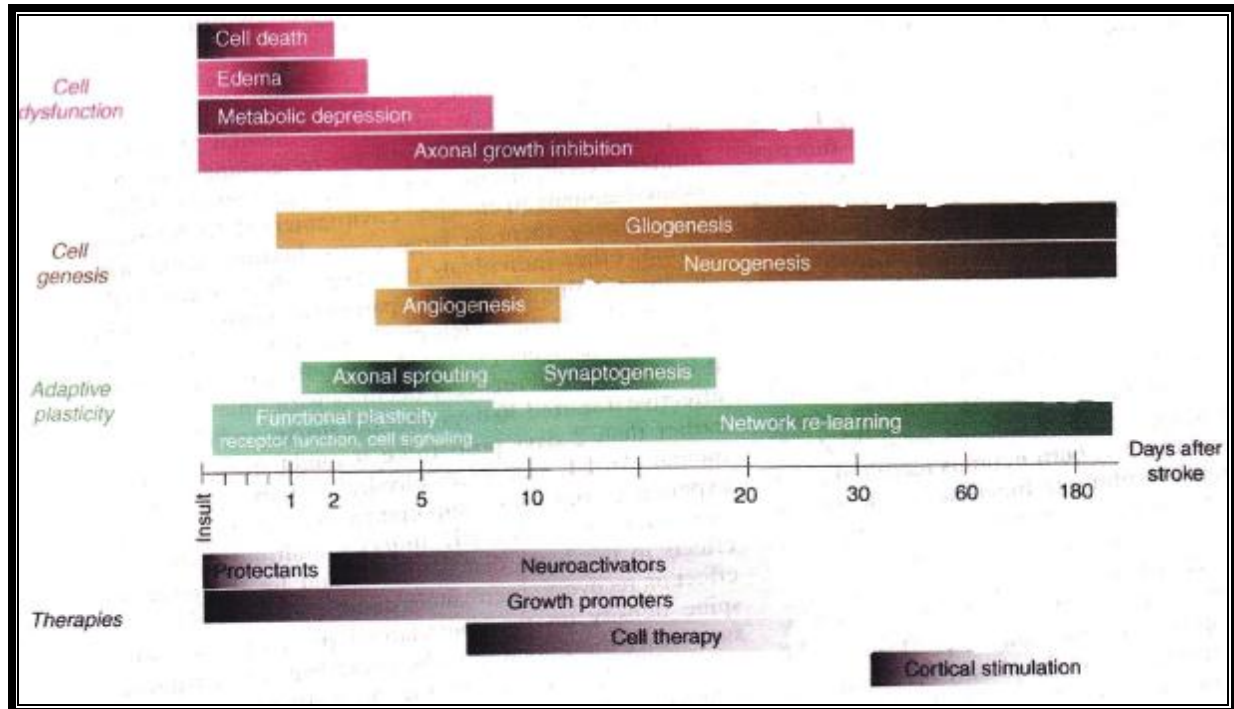
## **2.2 Αυτόματη ανάρρωση μετά από βλάβη του εγκεφάλου.**

Η απώλεια της λειτουργικότητας μετά από εγκεφαλικό τραυματισμό οφείλεται εν μέρει στο θάνατο νευρικών κυττάρων στην περιοχή της βλάβης, αλλά και σε δυσλειτουργία των κυττάρων γύρω από τον τραυματισμό. Η ανάρρωση οφείλεται στην πλαστικότητα του εγκεφάλου, με κάποιες περιοχές να αναλαμβάνουν λειτουργίες για τις οποίες προηγουμένως ήταν υπεύθυνες οι τραυματισμένες περιοχές (Chen et al, 2002). Οι περιοχές που δυσλειτουργούν περιλαμβάνουν την penumbra, τον ιστό που δεν έχει υποστεί βλάβη και απομακρυσμένες εγκεφαλικές περιοχές (συμπεριλαμβανομένων των αντίπλευρων ημισφαιρίων) που συνδέονται με την περιοχή της βλάβης. (Penumbra:εγκεφαλικός φλοιός στον οποίο η βλάβη εξελίσσεται αργά, και ενδεχομένως μπορεί να διασωθεί με νευροπροστατευτικές θεραπείες. Η penumbra περιβάλλει ένα πυρήνα από μη αναστρέψιμα κατεστραμμένο εγκεφαλικό ιστό.) Η δυσλειτουργία των απομακρυσμένων περιοχών πιστεύεται ότι οφείλεται στη διάσχιση, μια διαδικασία η οποία συμπεριλαμβάνει υπομεταβολισμό του ιστού (αποσύνδεση νευρών και αγγείων) και διαταραχή της μετάδοσης του νευρικού σήματος (Wieloch & Nikolich, 2006; Stein & Hoffman, 2003).

Η ανάρρωση μετά από βλάβη του ΚΝΣ περιλαμβάνει τρεις κύριες φάσεις:

1. την ανατροπή της διάσχισης και την ενεργοποίηση του μηχανισμού κυτταρικής επιδιόρθωσης,
2. την λειτουργική 'κυτταρική πλαστικότητα' που συνεπάγεται αναδιαμόρφωση των υπάρχοντων νευρικών οδών και,
3. την 'νευροανατομική πλαστικότητα' που οδηγεί στο σχηματισμό νέων συνδέσεων (Wieloch & Nikolich, 2006), (Εικόνα 2.1).

Η δεύτερη και τρίτη φάση περιλαμβάνονται στη διαδικασία της φυσιολογικής μάθησης, η οποία είναι η οδηγός δύναμη κατά την αποκατάσταση, και επαυξάνεται από το περιβάλλον μετά τον τραυματισμό.



Εικόνα 2.1: Διαδικασίες και θεραπευτικές παρεμβάσεις μετά από βλάβη του εγκεφάλου και ειδικά ΑΕΕ. Ο οριζόντιος άξονας δείχνει τις μέρες μετά τον τραυματισμό, έως και την 180<sup>η</sup>. Τα πιο σκούρα σημεία υποδηλώνουν τη μέγιστη ένταση του εκάστοτε μηχανισμού. Οι διαδικασίες που είναι επιβλαβείς για την ανάρρωση εμφανίζονται με ροζ. Διαδικασίες που σχετίζονται με κυτταρική γένεση απεικονίζονται με καφέ ενώ αυτές που υποδηλώνουν προσαρμοστική πλαστικότητα εμφανίζονται με πράσινο. Τέλος θεραπείες που επικεντρώνονται στη νευροπροστασία και την ενίσχυση της αναγέννησης των κυττάρων, καθώς και στη λειτουργική ανάρρωση εμφανίζονται με γκρι (*Τροποποιημένο από: Mechanisms of neural plasticity following brain injury, Wieloch & Nikolich, 2006*).

Στους ανθρώπους οι διαδικασίες ανάρρωσης συνήθως αφορούν ομόπλευρες περιοχές του εγκεφάλου, ενώ σε περιπτώσεις εκτεταμένης βλάβης φαίνεται να ενεργοποιούνται και αντίπλευρες περιοχές του φλοιού (Ward,

2005). Αυτές οι διαδικασίες έχουν μελετηθεί ως πειραματικά μοντέλα, ποντικών και μαϊμούδες. Όπως και στους ανθρώπους, η ανάρρωση μετά από παροδικό ΑΕΕ σε ποντικούς εμφανίζει ένα περίπλοκο μηχανισμό ομόπλευρης ενεργοποίησης των ημισφαιρίων με εμφανή συμμετοχή του αντίπλευρου εγκεφαλικού ημισφαιρίου (Biernaskie et al, 2005).

### **2.3 Λειτουργική ανάρρωση.**

Η λειτουργική ανάρρωση είναι δυναμική και πολυπαραγοντική διαδικασία και εξαρτάται από τη δριμύτητα της ισχαιμίας (μείωση της αιματικής ροής που οδηγεί σε δυσλειτουργία του εγκεφάλου και κυτταρικό θάνατο), (Wieloch & Nikolich, 2006). Συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου είναι ικανές για ραγδαία αναδιοργάνωση μετά από εγκεφαλική βλάβη. Μέσα σε σύντομες περιόδους μετά τη βλάβη παρατηρείται αναδιοργάνωση των κινητικών και αισθητικών χαρτών, με επέκταση των περιοχών που έχουν υποστεί βλάβη προς τις γειτονικές (Stein & Hoffman, 2003).

Η έναρξη της ανάρρωσης του φλοιού ποικίλει. Η αναδιοργάνωση του ιστού γύρω από την βλάβη εξαρτάται από την έκταση της κυτταρικής πίεσης, καθώς επίσης και από το οίδημα και τη φλεγμονή (Wieloch & Nikolich, 2006 ; Chen et al,2002). Η μη φυσιολογική αύξηση της κυτταρικής πίεσης εμφανίζεται μετά από επαναλαμβανόμενες εκπολώσεις, οι οποίες λαμβάνουν χώρα για πολλές ώρες μετά την έναρξη της βλάβης(Wieloch & Nikolich, 2006).

Οι νευρώνες που έχουν υποστεί βλάβη από καταβολικές διεργασίες επιδιορθώνονται ραγδαία, και συνεχίζουν την μεταβολική τους δραστηριότητα (Katsman et al, 2003). Μπορεί παρόλα αυτά να εμφανίσουν διαταραχή νευρικής μετάδοσης, κυρίως λόγω της δυσλειτουργίας των αξόνων τους. Η ισχαιμία οδηγεί σε καταστροφή των νευραξόνων και των τελικών κομβίων των δενδριτών. (Zhang et al,2005; Gisselsson et al, 2005). Ένας αριθμός των κατεστραμμένων νευραξόνων αναρρώνουν, μάλιστα μερικοί επανεμφανίζονται με διαφοροποιημένους μορφολογικά δενδρίτες (Wieloch & Nikolich, 2006).

Η παρακείμενη της βλάβης περιοχή και η αναδιοργανωμένη penumba είναι οι κύριες περιοχές που αναλαμβάνουν διαδικασίες αντιστάθμισης των χαμένων λειτουργιών (Chen et al,2002 ; Nudo,2006 ; Stein & Hoffman,2003). Στον εγκεφαλικό ιστό που ξέφυγε της προσβολής, ελευθερώνονται παράγοντες που προωθούν την ανάπτυξη (growth-promoting factors) οι οποίοι ενεργοποιούν αναβολικές διαδικασίες καθώς και ανασταλτικές πρωτεΐνες που παρεμποδίζουν την υπερβολική αξονική ανάπτυξη. Επίσης ενεργοποιούνται άμεσα ως απάντηση στη βλάβη γονίδια επιβίωσης, επιδιόρθωσης και πλαστικότητας (arc [activity regulated cytoskeletal-associated protein], NGFI-A [nerve growth factor induced gene A], homer, BDNF [brain derived neurotrophic factor]), (Wieloch & Nikolich, 2006).

Συγχρόνως εμφανίζεται ηλεκτρική υπερδραστηριότητα, παρόμοια με αυτή που παρατηρείται κατά την ανάπτυξη, στην περιοχή γύρω από την βλάβη και σε αντίστοιχες αντίπλευρες αισθητικο-κινητικές περιοχές. Η αυξημένη δραστηριότητα ευνοεί το μακράς διάρκειας δυναμικό(LTP). Οι GABA<sub>A</sub> υποδοχείς αναστέλλονται, ενώ ο αριθμός των NMDA υποδοχέων αυξάνεται. Ένα τέτοιο περιβάλλον προωθεί την αξονική εκβλάστηση (axonal sprouting) με τον ίδιο τρόπο όπως η εξαρτώμενη της χρήσης (use-dependent) πλαστικότητα (Wieloch & Nikolich, 2006). Συνεπώς, η μετά τον τραυματισμό αξονική ανάπτυξη φαίνεται να είναι εξαρτώμενη της νευρικής δραστηριότητας (Nudo,2006). Η περιοχή είναι σε μεγάλο βαθμό υπο-μεταβολική για πάνω από οκτώ μέρες μετά από την βλάβη, πιθανώς λόγω της ελαττωματικής αλληλεπίδρασης μεταξύ γλοίας-νευρώνων.

### **2.3.1 Αξονική εκβλαστηση.**

Η ανάρρωση είναι συχνά περιορισμένη εν μέρει, εξ αιτίας της μειωμένης ικανότητας του εγκεφάλου για ανατομική αναδιοργάνωση(Wieloch & Nikolich, 2006). Παρόλα αυτά, ανάρρωση της λειτουργικότητας μετά από βλάβη στο φλοιό σχετίζεται με αυξημένη αξονική ανάπτυξη γύρω από τη βλάβη (Wieloch & Nikolich, 2006). Για παράδειγμα σε μικρές ισχαιμικές βλάβες

δημιουργούνται οριζόντιες συνδέσεις μεταξύ περιοχών που φυσιολογικά δεν υπήρχαν (Dancause et al, 2005), ενώ μεγαλύτερες βλάβες προκαλούν μεγάλης απόστασης συνδέσεις (Buchli & Schwab, 2005). Σε κυτταρικό επίπεδο, εμφανίζονται κυρίως προσαρμοστικές αλλαγές στην νευρωνική μορφολογία (αξονική ανάπτυξη, διαφοροποίηση των δενδριτών, αξονική αναπροσαρμογή), του αντίπλευρου ημισφαιρίου (Schallert et al, 2000; Johansson, 2004). Κατά τη διάρκεια των πρώτων 2-4 εβδομάδων μετά τη βλάβη, υπάρχει σημαντική κινητική βελτίωση. Πιθανών, αυτή η ραγδαία ανάρρωση της νευρικής λειτουργίας οφείλεται στη θεωρία ότι μη ενεργές οδοί ή συνάψεις δραστηριοποιούνται (unmasking), (Metz et al, 2005).

### **2.3.2 Κυτταρική γέννεση.**

Εκτός από την επιδιόρθωση και την ανάπτυξη των νευρώνων που επέζησαν της βλάβης, η δημιουργία νέων κυττάρων είναι σημαντική μετά από βλάβη σε περιοχές όπως η υπο-κοιλιακή περιοχή (SVZ) (Nudo, 2006 ; Wieloch & Nikolic, 2006). Έχει φανεί ότι η δημιουργία νέων νευρώνων συνεισφέρει στην λειτουργική ανάρρωση μετά από βλάβη, και ότι ο πολλαπλασιασμός και η ωρίμανση των νέων αυτών κυττάρων προωθεί τις διαδικασίες ανάρρωσης (Arvidsson et al, 2002; Parent et al, 2002). Αυτοί οι νευρώνες αναπτύσσονται συνεχώς για πάνω από 4 μήνες και μπορούν να εξελιχθούν σε ώριμα νευρικά κύτταρα (Thored et al, 2006). Δεν είναι βέβαιο εάν η νευρογένεση συνεισφέρει στα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης, καθώς η ταχύτητα με την οποία πραγματοποιείται η πρώιμη ανάρρωση είναι πολύ γρήγορη ώστε νέα νευρικά κύτταρα να ολοκληρωθούν και να κάνουν συνδέσεις (Wieloch & Nikolic, 2006). Θεωρείται δύσκολο ένας μικρός αριθμός νέων νευρώνων στην περιοχή του ραβδωτού σώματος να προάγει από μόνος του την ανάρρωση. Είναι πιο πιθανό, τα κύτταρα αυτά (νευρωνικά, γλοία, και ενδοθηλιακά) να παρέχουν παράγοντες που προάγουν την αναδιαμόρφωση των νευρώνων και των νευρικών δικτύων που επέζησαν της βλάβης. Σημαντική είναι και η αγγειογένεση η οποία ενισχύει την αιμάτωση της penumbra και δίνει ερέθισμα

για την δημιουργία νέων νευρικών κυττάρων (Busch et al, 2003). Στην περιοχή γύρω από τη βλάβη, κύτταρα γλοίας παίρνουν μέρος στην διαδικασία της αναδιαμόρφωσης, ελευθερώνοντας αυξητικούς παράγοντες και λιπίδια για μυελίνωση. Ταυτόχρονα ευνοούν την αξονική ανάπτυξη παρεμποδίζοντας τους αναστολείς ανάπτυξης.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3**

### **ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΒΛΑΒΗ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Η πλαστικότητα αποτελεί σημαντικό ζήτημα στην παιδική νευρολογία. Στα νεογνά και τα παιδιά ο εγκέφαλος είναι πιο εύπλαστος και 'δεκτικός' σε σχέση με τους ενήλικες. Τα παιδιά φαίνεται πως έχουν αυξημένη ικανότητα μάθησης και μνήμης σε σχέση με τους ενήλικες καθώς και μεγαλύτερη ικανότητα ανάρρωσης μετά από τραυματισμό ή χειρουργείο του εγκεφάλου (Johnstone, 2003).

Μέσω τεχνικών λειτουργικής απεικόνισης έχουν φανεί σημαντικές αλλαγές στον παιδικό εγκέφαλο μετά από περιόδους εξάσκησης (Johnstone, 2003). Παρόλο που έχουν περιγραφεί πολλοί τρόποι αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου μετά από βλάβη, απεικονιστικές μέθοδοι έχουν δείξει ότι ο κύριος μηχανισμός πλαστικότητας είναι η αναδιοργάνωση των συνάψεων (Johnstone, 2003).

Ο ανώριμος εγκέφαλος είναι πιο δεκτικός στην αναδιοργάνωση των συναπτικών συνδέσεων από ότι στους ενήλικες. Ερευνητές υποστηρίζουν πως κύρια αιτία και σημαντικό λόγο για αυτό το πλεονέκτημα αποτελεί ο μεγαλύτερος αριθμός συνάψεων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (Johnstone et al, 2001; Huttenlocher, 1990; Rakic et al, 1986). Μελέτες στις οποίες μετρήθηκαν οι συνάψεις σε νεκροψία, φανερώνουν αύξηση της πυκνότητας τους στο φλοιό κατά το διπλάσιο, από τη γέννηση έως τα δύο έτη, ακολουθούμενη από μείωση της πυκνότητας των συνάψεων έως την εφηβεία (Pons et al, 1991).

Από την ηλικία των δύο ετών έως την ενηλικίωση η αναδιοργάνωση του φλοιού είναι εξαρτώμενη της δραστηριότητας (Vaegan, 1979). Η ικανότητα του



αναπτυσσόμενου εγκεφάλου να επιλέγει συγκεκριμένες συνάψεις και να διαμορφώνει την λειτουργία άλλων συνεισφέρει σημαντικά στην αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού(Johnstone et al, 2003).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### **ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΦΛΟΙΟΥ ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ Ή ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ;**

#### **4.1 Αποκατάσταση μέσω εμπειριών και δεξιοτήτων.**

Πέρα από τους μηχανισμούς αυτόματης ανάρρωσης, σημαντική είναι και η ενίσχυση της αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου μέσω των εμπειριών αλλά και της εκμάθησης – επανεκπαίδευσης δεξιοτήτων και δραστηριοτήτων (Carr and Shepherd 2003, Cooke and Bliss 2006). Μπορεί η αναδιοργάνωση του φλοιού κατά τη διαδικασία της αυτόματης ανάρρωσης να είναι εντυπωσιακή σε δομικό επίπεδο, τα λειτουργικά αποτελέσματα όμως φαίνεται να είναι φτωχά.

Το γεγονός ότι περιοχές γειτονικά της βλάβης αλλάζουν μετά από τραυματισμό έχει φανεί από την δεκαετία του '50 (Glees and Cole, 1950). Μετά από εστιακή βλάβη στην περιοχή αντιπροσώπευσης του αντίχειρα στην κύρια κινητική περιοχή (M1), η αντιπροσώπευση της περιοχής που υπέστη βλάβη εμφανίστηκε ξανά σε παρακείμενη περιοχή του φλοιού. Μελέτες στον σωματοαισθητικό φλοιό έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα (Jenkins & Merzenich, 1987). Παρόλα αυτά ο Nudo χρησιμοποιώντας διακρανικό μικροερεθισμό (intracortical microstimulation) παρατήρησε διαφορετικά αποτελέσματα (Nudo, 1996). Προκαλώντας μικρές βλάβες στο φλοιό, στην περιοχή αντιπροσώπευσης του χεριού σε μαϊμούδες άφησε τα ζώα να αναρρώσουν αυτόματα (χωρίς κάποια παρέμβαση επανεκπαίδευσης /αποκατάστασης) για πολλές εβδομάδες. Αντίθετα με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, η αντιπροσωπευτική περιοχή του χεριού μειώθηκε σε μέγεθος, δίνοντας έκταση σε παρακείμενες αντιπροσωπεύσεις. Σημαντικά ήταν

τα αποτελέσματα σε ζώα που έλαβαν θεραπευτική παρέμβαση στο πάσχον άκρο, η αντιπροσώπευσή του οποίου διατηρήθηκε. (Εικόνα 4.1)

Αυτά τα αποτελέσματα σε συνδυασμό με πολλές ακόμα μελέτες (Seitz et al, 1990; Grafton et al, 1992; Jenkins et al, 1994; Remy et al, 1994) οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι εμπειρίες (behavioral experience) αλλά και η εκμάθηση και η επανεκπαίδευση δεξιοτήτων είναι κυρίαρχοι διαμορφωτές για την πλαστικότητα του φλοιού μετά από τραυματισμό (Nudo, 2006).

Μετά τα πιο πάνω ενδιαφέροντα ευρήματα , προκύπτουν σημαντικά ερωτήματα. Η πλαστικότητα του εγκεφάλου και η λειτουργική αποκατάσταση μπορεί να είναι δύο ποσά ανάλογα? Επιπλέον μπορεί ένα θεραπευτικό πρόγραμμα/παρέμβαση να συμβάλει τόσο στην ποσοτική όσο και στην ποιοτική αναδιοργάνωση του κεντρικού νευρικού συστήματος?

## **4.2 Αναδιοργάνωση μέσω απόκτησης δεξιοτήτων και όχι επανάληψης.**

Σε παλαιότερες μελέτες ήταν γενικά αποδεκτό ότι η εμπειρία μέσω συμπεριφορών έχει σαν αποτέλεσμα τροποποίηση στους φλοιώδεις χάρτες (Kaas,1991; Merzenich et al, 1988, Ungerleider,1995; Weinberger,1995). Αυτή η ιδέα αναφερόταν ως υπόθεση ‘εξαρτώμενη της χρήσης’ και είχε να κάνει με την πιθανή σχέση μεταξύ της χρήσης και συγκεκριμένων αλλαγών στους φλοιώδεις χάρτες.

Σε νεότερη μελέτη των Plautz et al βρέθηκε ότι οποιαδήποτε επαναλαμβανόμενη κίνηση δεν είναι απαραίτητα και ικανή αλλαγών στους φλοιώδεις χάρτες. Μετά από πρόκληση βλάβης στο φλοιό, μαϊμούδες λάμβαναν τροφή από μικρά και μεγαλύτερα δοχεία με το πάσχον χέρι. Όταν έπαιρναν την τροφή από το μεγάλο δοχείο, όσο συχνά και αν γινόταν αυτό, δεν εμφανιζόταν καμία αλλαγή στους φλοιώδεις χάρτες. Αντίθετα η λήψη τροφής από το

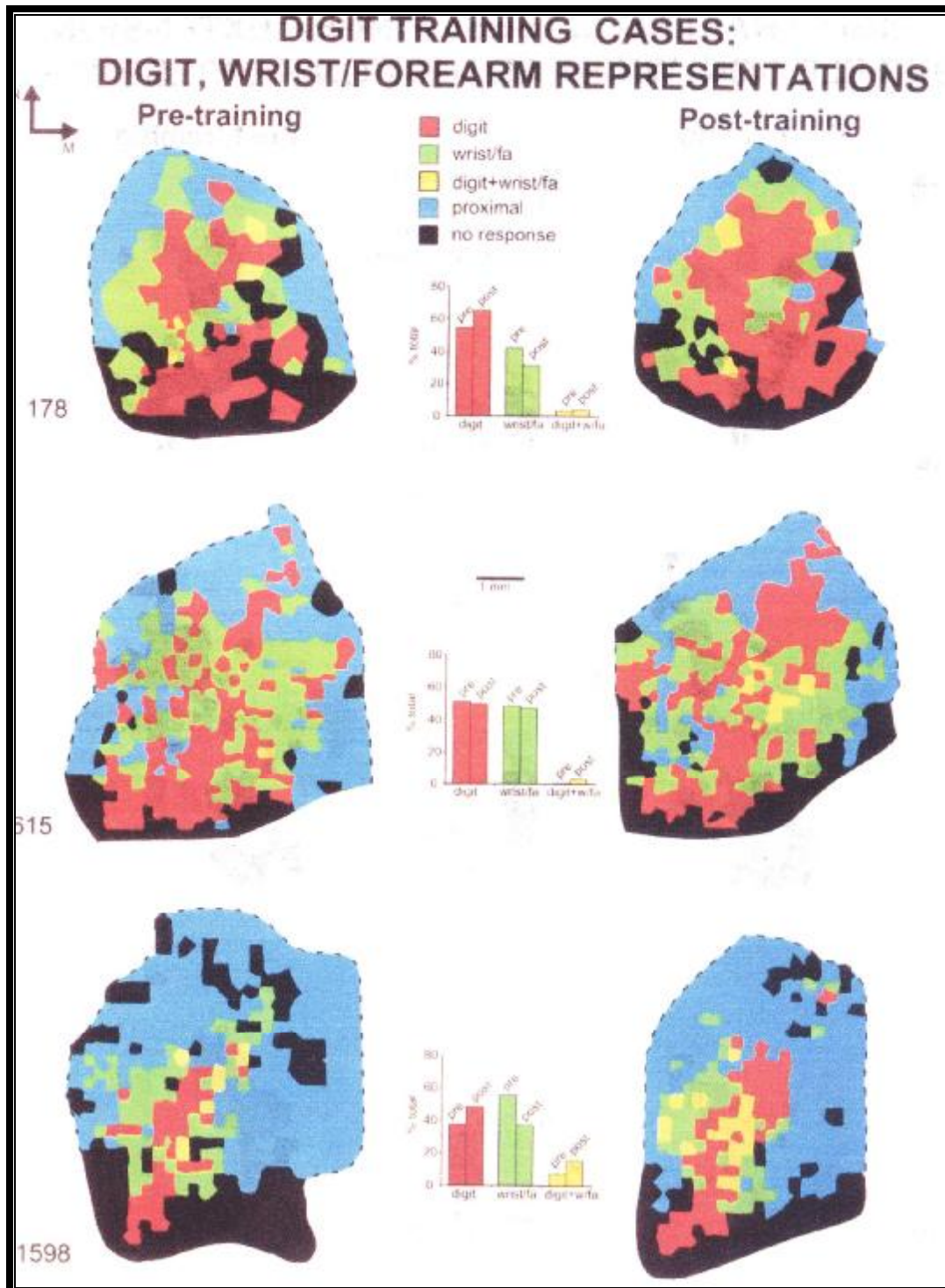
μικρότερο δοχείο, δυσκόλευε τις μαϊμούδες και επέφερε αλλαγές στο φλοιό (Plautz et al, 2000).

Γίνεται έτσι φανερό ότι η πλαστικότητα του φλοιού, είναι πιθανό να συμβαίνει μέσω της απόκτησης νέων δεξιοτήτων (π.χ. μάθησης). Αυτή η νέα 'εξαρτώμενη της δραστηριότητας' υπόθεση, στηρίζεται στο γεγονός ότι εάν η εκτέλεση της δραστηριότητας περιλαμβάνει κάποια μορφή απόκτησης νέας δεξιότητας, ανεξάρτητα αν θα είναι κινητική ή αισθητικό/αντιληπτική, τότε θα εμφανιστεί σχετική με αυτή τη δεξιότητα αναδιοργάνωση(Plautz et al, 2000).

Αντίθετα, εάν δεν προκύψει εκμάθηση δεξιότητας τότε δε θα παρατηρηθούν και αλλαγές στους φλοιώδεις χάρτες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ερευνητές δεν αποκλείουν την επαναλαμβανόμενη χρήση σα μηχανισμό πλαστικότητας. Αντίθετα, προτείνουν ότι αυτός ο μηχανισμός δεν προάγει την πλαστικότητα εκτός αν συνοδεύονται από εκμάθηση μιας νέας δραστηριότητας (Plautz et al, 2000).

Πρόσφατα στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους και ζώα, τείνουν να υποστηρίξουν την υπόθεση ότι η πλαστικότητα του φλοιού φαίνεται να είναι εξαρτώμενη της δραστηριότητας (skill-dependent) και όχι απλά της χρήσης (use-dependent) (Nudo 1996, 2003, 2006 ; Recanzone et al, 1993; Karni et al, 1995 ;Classen et al, 1998; Kleim et al,1996; Withers & Greenough, 1989 ;Hlustik et al,2004).

Για παράδειγμα, σε μια μελέτη απτικής εκμάθησης, οι Recanzone et al, εφάρμοσαν ταυτόχρονα ακουστικό ερέθισμα και δραστηριότητα απτικής διάκρισης σε μαϊμούδες. Αναδιοργάνωση των σωματοαισθητικών χαρτών στην περιοχή 3b εμφανίστηκε μόνο όταν η δραστηριότητα απτικής διάκρισης εκτελέσθηκε επιτυχώς και δυσκόλευε σταδιακά. Αντίθετα, δεν εμφανίστηκε καμία αλλαγή στο φλοιό ως αποτέλεσμα του ακουστικού ερεθίσματος (Recanzone et al, 1993). Επιπλέον, το απτικό ερέθισμα προκάλεσε πλαστικότητα στο φλοιό μόνο ως απάντηση στην απόκτηση νέας απτικής δεξιότητας.



Εικόνα 4.1: Αντιπροσώπευση της άκρας χείρας στην περιοχή 4 του εγκεφαλικού φλοιού, πριν και μετά την επανεκπαίδευση σε 3 ζώα. Στην εικόνα οι κινήσεις του άκρου έχουν κατηγοριοποιηθεί ως δάχτυλο (κόκκινο), καρπός/αντιβράχιο (πράσινο), καρπός και δάχτυλα (κίτρινο) και proximal κινήσεις (μπλε). Περιοχές που δεν ανταποκρίθηκαν εμφανίζονται με μαύρο. (Τροποποιημένο από: *Use-dependent Alterations of Movement Representations in Primary Motor Cortex of Adult Squirrel Monkeys*, Nudo et al; 1996)

Σε μελέτη κινητικής εκμάθησης, οι Karni et al εκπαίδευσαν ανθρώπους να εκτελούν μια περίπλοκη αλληλουχία κινήσεων του αντίχειρα με τα δάχτυλα. Βρήκαν ότι η ενεργοποίηση της M1 περιοχής αυξανόταν καθώς οι άνθρωποι εκτελούσαν τη δραστηριότητα με περισσότερη ακρίβεια και ταχύτητα, προτείνοντας ότι δημιουργήθηκε μια εξαρτώμενη της μάθησης αντιπροσώπευση στην M1 (Karni et al, 1995).

Αντίθετα, ο Classen και συν. βρήκαν ότι οι επαναλαμβανόμενες, χωρίς δεξιότητα κινήσεις του αντίχειρα μπορούσαν να παράγουν αλλαγές στην φλοιώδη απεικόνιση του αντίχειρα, οι αλλαγές όμως αυτές μειώνονταν και επέστρεφαν στη βασική κατάσταση μέσα σε μερικά λεπτά μετά το τέλος της εκτέλεσης (Classen et al, 1998), υποστηρίζοντας τελικά την υπόθεση ότι η απλή κινητική δραστηριότητα είναι ανεπαρκής για να παράγει μακροπρόθεσμη πλαστικότητα στο φλοιό.

Σε μελέτη οι Jang et al (2003) βρήκαν ότι μετά από στοχοκατευθυνόμενη άσκηση τεσσάρων εβδομάδων σε ασθενείς μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εμφανίστηκε λειτουργική ανάρρωση και φλοιώδης αναδιοργάνωση. Τα κύρια στοιχεία της αναδιοργάνωσης ήταν αύξηση της δραστηριότητας στην πάσχουσα (αντίπλευρη) πλευρά και μείωση στην μη πάσχουσα πλευρά (Jang et al, 2003).

Τέλος, ανατομικές μελέτες στο φλοιό ποντικών έχουν υποδείξει ότι η συναπτογέννηση και η δενδριτική εκβλάστηση ενδυναμώνονται μετά από behavioral εκπαίδευση σε περίπλοκες κινητικές δεξιότητες σε σύγκριση απλή επανάληψη μιας κίνησης (Kleim et al, 1996; Jones et al, 1999; Withers & Greenough, 1989). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η απόκτηση δεξιοτήτων, αλλά όχι η αυξημένη χρήση, έχει σαν αποτέλεσμα προσαρμοστικές ανατομικές αλλαγές στον κινητικό φλοιό, οι οποίες πιθανά να παραλληλίζονται με εξαρτώμενες της μάθησης, προσαρμοστικές από πλευράς φυσιολογίας, αλλαγές στον κινητικό φλοιό.

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και σε πρόσφατες μελέτες, χρησιμοποιώντας ποικιλία τεχνικών απεικόνισης, υποστηρίζοντας το γεγονός ότι η κύρια κινητική περιοχή M1 στο φλοιό μεταβάλλεται ως αποτέλεσμα κινητικής εκμάθησης. Για παράδειγμα σε positron emission tomographic (PET) μελέτες, ενεργοποίηση της M1 περιοχής του χεριού φάνηκε να αυξάνεται καθώς οι άνθρωποι εξασκούσαν περίπλοκες σειρές κινήσεων με τα δάκτυλα (Seitz et al,1990; Grafton et al,1992; Jenkins et al;1994; Remy et al,1994; Schlaug et al,1994). Χρησιμοποιώντας διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό (TMS) για τη χαρτογράφηση του φλοιού, οι Pascual-Leone et al (1994) βρήκαν ότι η χρονική βελτίωση στην αντίδραση σε μια κινητική δεξιότητα σχετιζόταν με μεγέθυνση στην αντιπροσώπευση των μυών που εμπλέκονταν στη δραστηριότητα. Πιο πρόσφατα, χρησιμοποιώντας λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) η έκταση του κινητικού φλοιού που ενεργοποιούνταν κατά την εκτέλεση μιας κινητικής δραστηριότητας φάνηκε να αυξάνεται (Karni et al, 1994).

### **4.3 Θεραπευτική Παρέμβαση.**

Συμπερασματικά, γίνεται κατανοητό ότι κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης η θεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να επικεντρώνεται στην

1. Επανεκπαίδευση λειτουργικών δραστηριοτήτων.
2. Αύξηση του βαθμού δυσκολίας της εκμάθησης μιας δραστηριότητας (Shaping), (Nudo 2003,2006).

Βάσει ερευνητικών δεδομένων οι μέθοδοι οι οποίες προάγουν την αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού και τη λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών είναι:

- Επαναλαμβανόμενη στοχοκατευθυνόμενη άσκηση (Repetitive Task-specific training).
- Εξαναγκασμένη χρήση του Άκρου (Constraint-Induced Therapy, CI).
- Εικονική Πραγματικότητα (Virtual reality, VR).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΣΤΟΧΟ- ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΜΕΝΗ ΑΣΚΗΣΗ

#### 5.1 Εισαγωγή.

Η εκούσια κινητική ικανότητα και ο κινητικός έλεγχος μιας δραστηριότητας πλήττεται σημαντικά σε ασθενείς με βλάβη του ΚΝΣ. Η επανάκτηση του εθελούσιου κινητικού ελέγχου αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό στόχο (Cauraugh & Kim, 2002 ; Cramer & Bastings, 2000; Hallett 2001; 2002). Η εξάσκηση μιας κίνησης επιχειρείται μέσω διαδοχικών-συνεχόμενων επαναλήψεων της ίδιας κινητικής δραστηριότητας. Παρόλα αυτά, η επαναλαμβανόμενη εκτέλεση της ίδιας κίνησης, φαίνεται να μην είναι ο αποτελεσματικότερος τρόπος επανάκτησης λειτουργικών κινητικών ικανοτήτων. Ολοένα αυξανόμενοι ισχυρισμοί αντικρούουν την άποψη ότι η επαναλαμβανόμενη άσκηση είναι ο καλύτερος τρόπος επανεκπαίδευσης (Schmidt & Bjork, 1992;).

Στοιχεία από πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι υπάρχει κινητική βελτίωση μετά από βλάβη ΚΝΣ όταν εθελούσιες κινήσεις συνοδεύονται από νευρομυϊκό ερεθισμό (Cauraugh et al, 2000 ; Cauraugh & Kim, 2003; Chae & Yu, 1999 ; Muellbacher et al, 2002). Η θεωρητική βάση για την κινητική βελτίωση είναι ότι ο σωματοαισθητικός φλοιός αλληλεπιδρά εκτεταμένα με τον κινητικό φλοιό κατά τη διάρκεια της κινητικής εκμάθησης (Hallett, 2001 ; 2002). Ο Bernstein σημειώνει ότι η σωστή εξάσκηση, δεν αποτελείται απλά από αναπαραγωγή της ίδιας κίνησης κατ' επανάληψη, αλλά μέσω της διαδικασίας επίλυσης του κινητικού 'προβλήματος' με τεχνικές οι οποίες τροποποιούνται μέσω της επανάληψης (Bernstein, 1967).



## 5.2 Επαναλαμβανόμενη Στοχοκατευθυνόμενη Άσκηση.

Η επαναλαμβανόμενη στοχο-κατευθυνόμενη άσκηση (Repetitive Task Specific Training) φαίνεται να είναι αποτελεσματική κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης, βελτιώνοντας τη λειτουργική ικανότητα σε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής όπως η βάδιση, η σύλληψη και ο χειρισμός αντικειμένων. (Carr and Shepherd, 2002). Η ποσότητα, ποιότητα και ένταση της εξάσκησης αποτελεί κρίσιμο παράγοντα στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Duncan et al, 2003; Kwakkel et al 1999). Συνεχώς αυξανόμενα νέα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η στοχο-κατευθυνόμενη άσκηση βελτιώνει την ικανότητα βάδισης στο υποξύ (Hesse et al, 1995; Kwakkel & Wagenaar, 2002; Richards et al 1993; Duncan et al 2003) και τη χρήση του άνω άκρου στο χρόνιο στάδιο μετά από ΑΕΕ (Taub et al 1999).

Παράλληλα, ερευνητικά δεδομένα κάνουν σαφές ότι η επαναλαμβανόμενη στοχο-κατευθυνόμενη άσκηση είναι απαραίτητη για την κινητική εκμάθηση (Schmidt & Wrisberg, 1999). Μέσω εστιακού διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (TMS) και λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) φαίνεται να οδηγεί σε μεγάλης διάρκειας αναδιοργάνωση περιοχών του φλοιού, αντίστοιχων των μελών που χρησιμοποιήθηκαν (Classen et al, 1998).

Συγκεκριμένα οι Karni et al (1995) χρησιμοποιώντας λειτουργική μαγνητική τομογραφία και οι Classen et al (1998) διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό, αναφέρουν αναδιοργάνωση του κύριου κινητικού φλοιού σε ενήλικες, μετά από καθημερινή εξάσκηση στοχο-κατευθυνόμενων κινητικών δραστηριοτήτων. Η αναδιοργάνωση που έλαβε χώρα ήταν εξαρτώμενη της εμπειρίας, αργά εξελισσόμενη αλλά μακροπρόθεσμη (Karni et al, 1995 ; Classen et al, 1998).

Εξαιρετικού ενδιαφέροντος είναι το γεγονός ότι στοχο-κατευθυνόμενες ακολουθίες, παραδείγματος χάριν κινήσεις του αντίχειρα και του χεριού,

διάρκειας ακόμα και 15 λεπτών είναι ικανές να προάγουν μακροπρόθεσμες αντιπροσωπευτικές αλλαγές στο φλοιό (Classen et al, 1998 ; Butefisch et al, 1995). Σύμφωνα με τον Page (2003), η ένταση δεν είναι η μόνη υπεύθυνη για τις διαφορές μεταξύ παραδοσιακών τρόπων αποκατάστασης και στοχοκατευθυνόμενης άσκησης. Θεραπευτικά προγράμματα στοχοκατευθυνόμενης άσκησης, χαμηλής έντασης, σχεδιασμένα να βελτιώνουν τη χρήση και τη λειτουργικότητα του πάσχοντος μέλους, έδειξαν σημαντικά αποτελέσματα (Page et al,2003). Οι Galea et al (2001) αναφέρουν ότι ασθενείς μετά από ΑΕΕ, συμμετείχαν σε πρόγραμμα αποκατάστασης 3 εβδομάδων με 45 λεπτά στοχοκατευθυνόμενης άσκησης την ημέρα. Μετά το τέλος της μελέτης το πάσχον άνω άκρο βελτιώθηκε ως προς την κινητική ικανότητα, την επιδεξιότητα και αυξήθηκε η χρήση του κατά τις καθημερινές λειτουργικές δραστηριότητες (Galea et al, 2001).

Σε τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου έχει αποδειχθεί ότι προγράμματα στοχοκατευθυνόμενης άσκησης βελτιώνουν τη λειτουργική ικανότητα σε ασθενείς μετά από βλάβη του ΚΝΣ (Dean et al, 1997; Duncan et al, 2003). Σε μελέτη που πήραν μέρος ασθενείς μετά από ΑΕΕ, εφαρμόστηκε πρόγραμμα αποκατάστασης βασισμένο στην στοχοκατευθυνόμενη εξάσκηση. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της δύναμης γροθιάς, καθώς και αύξηση της δύναμης των εκτεινόντων του χεριού κατά την ισομετρική συστολή (Butefisch et al,1995). Σε άλλη έρευνα μετά από 21 μέρες εξάσκησης 8 επαναλαμβανόμενων στοχοκατευθυνόμενων ασκήσεων, υπήρξε μεν λειτουργική βελτίωση του παρετικού άνω άκρου σύμφωνα με τις κλίμακες Barthel Index και Fugl-Meyer, όχι όμως περισσότερο από το πρόγραμμα συμβατικής φυσικοθεραπείας (Dickstein et al, 1997).

Την επαναλαμβανόμενη στοχοκατευθυνόμενη άσκηση εξέτασαν και οι Dean and Sheppard (1997). Το πρόγραμμα αποκατάστασης στην ομάδα θεραπείας περιελάμβανε σύλληψη αντικειμένων πέρα από το μήκος του χεριού, ενώ η ομάδα ελέγχου εξασκήθηκε σε γνωσιακές-επεμβατικές δραστηριότητες

μέσα στο μήκος του χεριού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα θεραπείας, μετά το τέλος της παρέμβασης, είχε την ικανότητα σύλληψης γρηγορότερα και σε μακρύτερη απόσταση. Επίσης, είχε αυξηθεί η φόρτιση καθώς και η ενεργοποίηση των μυών του πάσχοντος κάτω άκρου, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Dean & Sheppard, 1997).

Σε επόμενη μελέτη από τους Whitall et al (2000) ασθενείς έλαβαν πεντάλεπτες συνεδρίες αμφίχειρων δραστηριοτήτων, 3 φορές την εβδομάδα. Η θεραπεία συνοδευόταν από ρυθμικά ακουστικά σήματα και μηχανήματα επανεκπαίδευσης αμφίχειρων δραστηριοτήτων άνω άκρου. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση των σκορ στις κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν (Fugl-Meyer Upper Extremity Motor Performance Test of impairment, Wolf Motor Function Test). Επιπλέον παρατηρήθηκε αύξηση της δύναμης κατά την ισομετρική συστολή των καμπτήρων του αγκώνα και της άκρας χείρας. Τέλος αυξήθηκε το παθητικό αλλά και το ενεργητικό εύρος τροχιάς στην έκταση του ώμου και την κάμψη του καρπού στο πάσχον άκρο (Whitall et al, 2000).

Αντίθετα οι Woldag et al (2003) δεν βρήκαν τη στοχο-κατευθυνόμενη άσκηση να πλεονεκτεί έναντι του κλασσικού προγράμματος αποκατάστασης. Παρόλο που το σκορ της Rivermead Motor Assessment κλίμακας και η δύναμη λαβής βελτιώθηκαν κατά την περίοδο της μελέτης, δεν υπήρξε επιπρόσθετη βελτίωση σχετιζόμενη με την στοχο-κατευθυνόμενη εκπαίδευση (Woldag et al, 2003).

Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα των Cauraugh & Kim (2003). Μετά το τέλος της θεραπείας δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα στην ομάδα που εκτελούσε συνεχόμενες επαναλήψεις της ίδιας κίνησης (blocked practice) σε συνδυασμό με νευρομυϊκό ερεθισμό και στην ομάδα που εκτελούσε κινήσεις σε τυχαία σειρά (random practice) σε συνδυασμό με νευρομυϊκό ερεθισμό. Παρόλα αυτά και οι δύο ομάδες είχαν βελτιωθεί σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στην οποία εφαρμόστηκε θεραπευτικό πρόγραμμα χωρίς νευρομυϊκό ερεθισμό (Cauraugh & Kim, 2003).

Οι Dean et al (1997) εξέτασαν τα αποτελέσματα της επαναλαμβανόμενης στοχο-κατευθυνόμενης άσκησης σε ασθενείς μετά από ΑΕΕ, με σκοπό τη βελτίωση της ισορροπίας στην καθιστή θέση και της προσέγγισης με το άνω άκρο (απόσταση- πέρα από το μήκος του άνω άκρου- και ταχύτητα). Σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου, η θεραπευτική προσέγγιση επικεντρωνόταν στην φόρτιση του πάσχοντος κάτω άκρου ενώ ο ασθενής εξασκείται σε δραστηριότητες σύλληψης. Εκτός από την αύξηση των επαναλήψεων, αυξανόταν και η πολυπλοκότητα των δραστηριοτήτων. Μετά από δύο εβδομάδες θεραπείας βελτιώθηκε σημαντικά η ισορροπία στην καθιστή θέση, αυξήθηκε η μέγιστη απόσταση σύλληψης και μειώθηκε ο χρόνος εκτέλεσης των δραστηριοτήτων, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που έδειξε ελάχιστη βελτίωση (Dean et al, 1997).

Πρόσφατα οι Salbach et al (2004) εφάρμοσαν παρόμοια θεραπευτική παρέμβαση με αυτή των Dean et al (2000) σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών (ένα χρόνο μετά από ΑΕΕ, χωρίς να συμμετέχουν σε πρόγραμμα αποκατάστασης). Αυτή η μελέτη υποστηρίζει τα ευρήματα των προηγούμενων, όσον αφορά τα αποτελέσματα της επαναλαμβανόμενης στοχο-κατευθυνόμενης άσκησης στην βελτίωση της κινητικότητας, σε άτομα με μέτριο έλλειμμα κατά βάδιση, μετά από ΑΕΕ οι (Salbach et al, 2004).

Την ίδια χρονιά οι Blennerhassett & Dite μελέτησαν δείγμα 30 ασθενών (ΑΕΕ) χωρίζοντας τους σε 2 ομάδες. Και οι δύο ομάδες έλαβαν πρόγραμμα φυσικοθεραπείας. Παράλληλα η πρώτη ομάδα εξασκήθηκε σε δραστηριότητες όπως διάδρομος, ποδήλατο, περπάτημα, ισορροπία ενώ η δεύτερη ομάδα σε λειτουργικές δραστηριότητες προσέγγισης-σύλληψης και συγχρονισμού χεριού-ματιού. Μετά το τέλος του προγράμματος υπήρξαν σημαντικές διαφορές, με την δεύτερη ομάδα να εμφανίζει βελτίωση όσον αφορά την επιδεξιότητα, την ταχύτητα, την κινητικότητα και τη λειτουργικότητα (Blennerhassett & Dite, 2004).

Τέλος, σε μελέτη των Desrosiers et al (2005) εξετάστηκαν 41 ασθενείς είτε σε αμφίχειρες δραστηριότητες σε συνδυασμό με πρόγραμμα φυσικοθεραπείας, είτε σε πρόγραμμα φυσικοθεραπείας βασισμένο στην νευροεξελικτική προσέγγιση. Παρόλο που και οι δύο ομάδες εμφάνισαν βελτίωση συγκριτικά με την αρχή και το τέλος της θεραπείας, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες (Desrosiers et al, 2005).

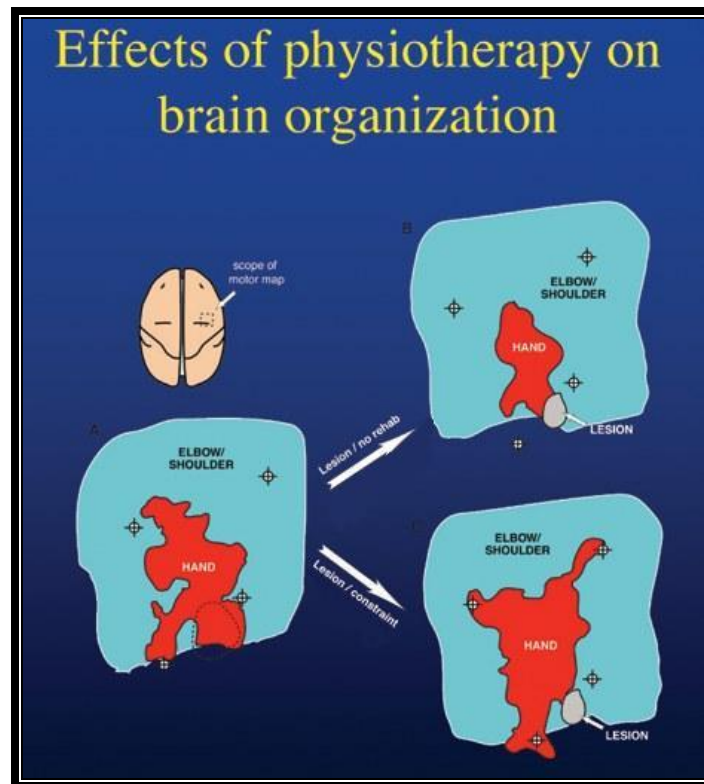
### **5.3 Συμπεράσματα.**

Από την ανασκόπηση που προηγήθηκε συμπεράνουμε ότι η επαναλαμβανόμενη στοχο-κατευθυνόμενη άσκηση (Repetitive Task Specific Training) φαίνεται να είναι αποτελεσματική κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης, βελτιώνοντας τη λειτουργική ικανότητα σε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής όπως η βάδιση, η σύλληψη και ο χειρισμός αντικειμένων. (Carr and Shepherd, 2002). Παράλληλα, παρατηρείται αύξηση της κινητικότητας (Blennerhassett & Dite, 2004), της επιδεξιότητας (Galea et al, 2001; Dean et al, 2000) και της δύναμης (Butefisch et al, 1995 ; Whitall et al, 2000), όταν τροποποιείται η δραστηριότητα κατά τη διάρκεια των επαναλήψεων (Bernstein, 1967). Μέσω της επαναλαμβανόμενης κίνησης η οποία συνοδεύεται από νευρομυϊκό ερεθισμό μπορεί να υπάρξει κινητική βελτίωση (Cauraugh et al, 2000 ; Burridge & Ladouceur, 2001; Cauraugh & Kim, 2003; Chae & Yu, 1999 ; Muellbacher et al, 2002).

Παρόλα αυτά αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η στοχοκατευθυνόμενη κίνηση δεν υπερτερεί της κλασικής φυσικοθεραπείας (Woldag et al, 2000 ; Cauraugh & Kim, 2003 ; Bourbonnais et al, 2002). Επιπλέον, έρευνες έχουν αποδείξει αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού (Karni et al, 1995 ; Classen et al, 1998), αλλά όχι βελτίωση της λειτουργικής κίνησης (Luft et al, 2004).

Συμπερασματικά, η επαναλαμβανόμενη στοχο-κατευθυνόμενη άσκηση είναι απαραίτητη για την κινητική εκμάθηση (Schmidt & Wrisberg, 1999), από μόνη της όμως δεν αποτελεί αποτελεσματικό τρόπο θεραπείας (Schmidt

&Bjork, 1992; Shumway & Woollacott, 2001), και δεν είναι ικανή να παράγει πλαστικές αλλαγές στο φλοιό (Nudo, 2003). Αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού μετά από τραυματισμό παρατηρείται όταν η δραστηριότητα είναι εξαρτώμενη της εμπειρίας και όχι απλά της επανάληψης(Nudo,1996).



Εικόνα 5.1: Η εξάσκηση δραστηριοτήτων έχει ως αποτέλεσμα επέκταση της αντιπροσώπευσής τους στο φλοιό. Γίνεται έτσι φανερό, ότι μόνο συγκεκριμένα πατέντα πρόσφατα εκμαθημένων κινητικών συμπεριφορών είναι ικανά να παράγουν πλαστικές αλλαγές στο φλοιό. Μετά από 8-10 εβδομάδες αποκατάστασης παρατηρείται μεγέθυνση στο φλοιό ομόπλευρα της βλάβης. Επίσης εμφανίζεται ενεργοποίηση του αντίπλευρου ημισφαιρίου, γεγονός που παίζει σημαντικό ρόλο στην αναδιοργάνωση του εγκεφάλου μετά από βλάβη (Τροποποιημένο από: *Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex*, Nudo ;2001).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΕΞΑΝΑΓΚΑΣΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΟΥΣ

#### 6.1 Εισαγωγή.

Η έννοια της επίκτητης αχρηστίας (learned nonuse) χρησιμοποιείται για να εκφράσει κινητικά ελλείμματα που εμφανίζονται συχνά μετά το ΑΕΕ. Η επίκτητη αχρησία αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα βλάβης του ανώτερου κινητικού νευρώνα που επηρεάζει το ΚΝΣ και την κίνηση. Είναι πιθανό άνθρωποι που υπέστησαν ΑΕΕ ή ΚΕΚ να μην έχουν τη δυνατότητα να κινηθούν ή να χρησιμοποιήσουν το πάσχον μέλος του σώματός τους.

Το άτομο τότε μαθαίνει να αντισταθμίζει αυτή την έλλειψη κίνησης χρησιμοποιώντας το υγιές ή λιγότερο προσβεβλημένο μέλος. Οι αντισταθμιστικές στρατηγικές γίνονται συνήθεια και σταδιακά το άτομο δεν προσπαθεί να κινησει το πάσχον άκρο ακόμα και όταν αυτό είναι νευρολογικά πιθανό.

Ελάχιστες τεχνικές αποκατάστασης έχει αποδειχθεί πως προλαμβάνουν την εγκατάσταση της επίκτητης αχρηστίας στο άνω άκρο μετά από ΑΕΕ. Η εξαναγκασμένη χρήση (CI : constraint-induced movement therapy) είναι μια θεραπευτική παρέμβαση σκοπός της οποίας είναι η εξαναγκασμένη χρήση του πάσχοντος μέλους, ακινητοποιώντας υγιές (Taub et al, 1993). Η CI μέσω ερευνητικών δεδομένων, έχει φανεί ότι βελτιώνει την κινητική ικανότητα μετά από ΑΕΕ ή τραυματισμό εγκεφάλου (Wolf et al,2002; Taub et al,1993;2000). Το θεραπευτικό αποτέλεσμα αυτής της μεθόδου φαίνεται να οφείλεται στην μαζική συγκέντρωση της εξάσκησης του πάσχοντος μέλους, για πολλές ώρες την ημέρα και για μια διαδοχική περίοδο εβδομάδων.

## 6.2 Εξαναγκασμένη χρήση του μέλους (CI).

Η CI θεραπεία φαίνεται πως παράγει αξιόλογη και μακροπρόθεσμη βελτίωση στο ποσό χρήσης του άνω άκρου, η οποία μεταφέρεται σε αληθινό περιβάλλον (Taub et al, 1993). Είναι πιθανό ότι τα θεραπευτικά αποτελέσματα της CI προάγονται μέσω της εξαρτώμενης της χρήσης φλοιώδους αναδιοργάνωσης ( Nudo et al 1996,2000).

Ο Tower παρατήρησε το 1940 ότι μετά από αμφίπλευρες βλάβες στα πυραμιδικά δεμάτια, μαϊμούδες δεν κατάφερναν να χρησιμοποιήσουν το πάσχον άκρο (Tower, 1940). Παρόλα αυτά η χρήση μπορούσε να βελτιωθεί με τον περιορισμό του μη προσβεβλημένου μέλους (Wolf,2002). Ο Taub (1993) καταργώντας χειρουργικά τη σωματική αίσθηση σε μαϊμούδες, παρατήρησε ότι τα ζώα σταματούσαν να χρησιμοποιούν το αναίσθητο μέλος μετά από πολλές αποτυχημένες προσπάθειες. Για να καταφέρουν βασικές λειτουργικές δραστηριότητες οι μαϊμούδες υιοθετούσαν αντισταθμιστικές τεχνικές με το μη προσβεβλημένο μέλος, ένα φαινόμενο γνωστό ως επίκτητη αχρησία. Παρατήρησε ακόμη ότι η επιτυχής εκτέλεση αυτών των αντισταθμιστικών τεχνικών αύξανε το φαινόμενο της αχρησίας στο πάσχον μέλος.

Αργότερα φάνηκε ότι η επίκτητη αχρησία μπορούσε να αντιστραφεί όταν το υγιές μέλος περιοριζόταν για τρεις μέρες. Επιπλέον, όταν ο περιορισμός διατηρούνταν για 1 έως 2 εβδομάδες, η επιστροφή της λειτουργικότητας μπορούσε να είναι μακροπρόθεσμη. Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στη συνέχεια σε μελέτες που περιγράφουν και εκτιμούν την εφαρμογή της εξαναγκασμένης χρήσης στους ανθρώπους (Wolf, 2002).

Οι Ostendorf και Wolf το 1981 εφάρμοσαν για πρώτη φορά την CI παρέμβαση σε άνθρωπο, σε πιλοτική μελέτη. Η προσέγγισή τους η οποία περιλάμβανε εφαρμογή εξαναγκασμένης χρήσης στο ημίπληκτο άκρο, εφαρμόστηκε δείγμα 21 ατόμων, σε ασθενείς με χρόνια αγγειακό εγκεφαλικό και κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Το μη προσβεβλημένο άκρο περιορίστηκε για τις ώρες που οι ασθενείς ήταν ξύπνιοι για μια περίοδο 2 εβδομάδων. Οι



ασθενείς εφάρμοσαν το πρωτόκολλο στο σπίτι με επίβλεψη. Παρατηρήθηκε βελτίωση σε 19 από τους 21 ασθενείς και τα αποτελέσματα παρέμειναν για πάνω από ένα χρόνο μετά την παρέμβαση (Ostendorf & Wolf, 1981).

Οι Taub et al (1993) σε επόμενη μελέτη πρόσθεσαν εξάωρες θεραπείες εξάσκησης υπό επίβλεψη για 10 από τις 14 μέρες ενώ οι ασθενείς φορούσαν τον περιοριστικό νάρθηκα. Ο νάρθηκας εφαρμόστηκε για 90% των ωρών που οι ασθενείς ήταν ξύπνιοι. Οι ασθενείς αφαιρούσαν τον νάρθηκα μόνο για δραστηριότητες όπως μπάνιο, τουαλέτα και ύπνο. Η αξιολόγηση έγινε με τις κλίμακες Wolf Motor Function Test (WMFT), Motor Activity Log (MAL) και Arm Motor Activity Test (AMAT). Ο μέσος χρόνος εκτέλεσης των δραστηριοτήτων μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα με το CI σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της δύναμης, της ποιότητας της κίνησης καθώς και αύξηση κατά 97%, της χρήσης του πάσχοντος άκρου σε όλες τις δραστηριότητες, με δύο από τα άτομα να καταφέρουν να γράψουν χρησιμοποιώντας το πάσχον χέρι, μια δραστηριότητα που πριν την παρέμβαση ήταν αδύνατη. Τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν για δύο χρόνια μετά την παρέμβαση (Taub et al, 1993).

### **6.2.1 Πρωτόκολλο.**

Έχουν περιγραφεί έξι διαφορετικά τροποποιημένα θεραπευτικά πρωτόκολλα, τα οποία περιλαμβάνουν:

- (1) χρήση νάρθηκα ηρεμίας για να περιοριστεί το λιγότερο προσβεβλημένο χέρι και επιτηρούμενη εξάσκηση δραστηριοτήτων με το πάσχον χέρι,
- (2) ομάδα ελέγχου – χωρίς περιορισμό,
- (3) περιοριστικός νάρθηκας και προσαρμοζόμενη εξάσκηση δραστηριοτήτων (shaping) του πάσχοντος χεριού,
- (4) εφαρμογή γαντιού στο λιγότερο προσβεβλημένο χέρι ως τρόπο υπενθύμισης στο άτομο να αποφεύγει να χρησιμοποιήσει αυτό χέρι ενώ εκτελούνταν προσαρμοζόμενη εξάσκηση δραστηριοτήτων (shaping) στο πάσχον,

(5) κανένα περιοριστικό μέσο στο υγιές, μόνο προσαρμοζόμενη εξάσκηση δραστηριοτήτων (shaping) στο πάσχον,

(6) έντονη εκπαίδευση 6 ώρες την ημέρα για 10 μέρες (όχι γάντι, ούτε shaping αλλά έντονη φυσικοθεραπεία συμπεριλαμβανομένης υδροθεραπείας, νευροφυσιολογικής διευκόλυνσης και εξάσκησης δραστηριοτήτων (Taub et al, 1993).

Παρά τα στοιχεία ότι η εξαναγκασμένη χρήση CI μπορεί να προάγει τη βελτίωση της λειτουργικότητας σημαντικά (Taub et al, 1993; Wolf et al, 2002), δεν μπορεί να επωφεληθεί από αυτή την τεχνική κάθε ασθενής που αναρρώνει από νευρολογικό τραύμα . Τα κύρια κριτήρια για την επιλογή των ασθενών για τη CI παρέμβαση συμπεριλαμβάνουν επαρκή ισορροπία και ασφάλεια κατά τη διάρκεια εφαρμογής του περιοριστικού νάρθηκα, και την ικανότητα για το λιγότερο 20 μοίρες έκταση καρπού και 10 μοίρες έκταση των δακτύλων (τουλάχιστον 2) και 10 μοίρες έκταση των μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων στο πάσχον χέρι (Wolf et al, 2002) .

Αυτά τα κριτήρια προέρχονται από μελέτες ηλεκτρομυογραφικής επανατροφοδότησης που πραγματοποιήθηκαν από τους Wolf και Binder-Macleod και έδειξαν ότι η εθελούσια κίνηση έκτασης στον καρπό και τα δάκτυλα αποτελούσε ένδειξη μελλοντικής απόκτησης ανεξαρτησίας στο πάσχον άκρο (Wolf et al, 1983). Ο αριθμός των ασθενών μετά από ΑΕΕ που θα επιτύχουν αυτό το ποσοστό λειτουργικής ανάρρωσης υπολογίζεται στο 20-25% (Wolf et al, 1983) .

### **6.2.2 Εξάσκηση δραστηριοτήτων και shaping.**

Οι δύο προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται στο CI περιλαμβάνουν εξάσκηση δραστηριοτήτων και shaping (adapt task practice). Η εξάσκηση δραστηριοτήτων αναφέρεται απλά στην εκτέλεση ολόκληρης της λειτουργικής δραστηριότητας, η οποία μπορεί να αποτελείται από πολλά βήματα για να ολοκληρωθεί (Taub, 1993; Wolf, 1983; 2002).

Το Shaping ή προσαρμοζόμενη εξάσκηση δραστηριοτήτων (adaptive task practice) ορίζεται ως η μέθοδος στην οποία η κινητική δραστηριότητα προσεγγίζεται με μικρά βήματα και προοδευτικά αυξάνετε ο βαθμός δυσκολίας ανάλογα με τις κινητικές ικανότητες του ασθενή. Η επιλογή των δραστηριοτήτων βασίζεται στα ελλείμματα του ασθενή (Taub, 1993; Wolf, 1983; 2002).

Οι Winstein (1991) and Schmidt (1991) παρατήρησαν ότι η τμηματική (part-task) εκπαίδευση μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματικό τρόπο για την επανεκπαίδευση δραστηριοτήτων, καθώς αυτές χωρίζονται σε κομμάτια, τα οποία αντανακλούν τους έμφυτους στόχους τους. Οι Morris and Taub (2001) αναφέρουν ότι το shaping είναι μοναδικό επειδή οι ασθενείς λαμβάνουν επανατροφοδότηση ακόμα και όταν η βελτίωση της απόδοσης είναι μικρή. Επιλέγονται δραστηριότητες που να μπορούν εύκολα να ‘σπαστούν’ σε μικρότερα μέρη, και στη συνέχεια αυτά τα μικρότερα μέρη εκτελούνται για ένα συγκεκριμένο αριθμό επαναλήψεων (το λιγότερο 10 φορές). Επιπλέον προοδευτικά αυξάνει η πολυπλοκότητα και ο βαθμός δυσκολίας της δραστηριότητας (Wolf et al, 2002).

Σημαντικές μεταβλητές της προσαρμοζόμενης εξάσκησης δραστηριοτήτων (shaping) είναι ο αριθμός των επαναλήψεων, ο προοδευτικά αυξανόμενος βαθμός δυσκολίας και ο χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωση της δραστηριότητας. Στη CI μέσω της εξάσκησης η ποσότητα και η συχνότητα της επανατροφοδότησης αυξάνεται. Συνεπώς, η ένταση της εκπαίδευσης για κάθε δραστηριότητα είναι μεγαλύτερη, βασισμένη στην υπόθεση ότι μέσω της επανάληψης θα επιτευχθούν μεγαλύτερες πλαστικές αλλαγές στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Nudo, 2006; Taub et al, 1993).

### **6.3 Εξαναγκασμένη χρήση του μέλους: αναδιοργάνωση στο φλοιό και λειτουργική ανάρρωση.**

Σε κάθε θεραπευτική προσέγγιση, δημιουργείται η ανάγκη για κατανόηση των μηχανισμών που συνεισφέρουν στην αποτελεσματικότητά της. Έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές μέθοδοι για τη χαρτογράφηση του φλοιού σε ανθρώπους και ζώα μετά από βλάβη. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες τεχνικές απεικόνισης στους ανθρώπους είναι οι Τομογραφία ποζιτρονίων (PET Scan), λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (fMRI) και διακρανικός μαγνητικός ερεθισμός (TMS). Πρόσφατες μελέτες TMS και MRI (μαγνητική τομογραφία) σε ανθρώπους και μαϊμούδες έδειξαν ότι η αναδιοργάνωση του φλοιού μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα της εξαναγκασμένης χρήσης (Wolf et al, 2002).

Οι Kim et al (2004) εξετάστηκαν τα αποτελέσματα της εξαναγκασμένης χρήσης (CI) στην πλαστικότητα του εγκεφάλου καθώς και ποιες περιοχές του εγκεφάλου είναι υπεύθυνες για τις αλλαγές αυτές, χρησιμοποιώντας fMRI (λειτουργική μαγνητική τομογραφία) σε ασθενείς μετά από ΚΕΚ. Οι δραστηριότητες περιελάμβαναν αδρή και λεπτή κινητικότητα. Σημαντική βελτίωση φάνηκε σε όλους τους ασθενείς μετά τη CI παρέμβαση. Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία πριν τη θεραπεία έδειξε άτυπη δραστηριοποίηση του κινητικού φλοιού μέσω αυτόματης ανάρρωσης. Το ομόπλευρο ως προς την βλάβη ημισφαίριο στο φλοιό ενεργοποιήθηκε σε τρεις από τους πέντε ασθενείς μετά την θεραπευτική παρέμβαση της εξαναγκασμένης χρήσης (CI) (Kim et al, 2004).

Μελέτες αναφέρουν στοιχεία ότι η CI προάγει εξαρτώμενη της χρήσης πλαστικότητα σε ανθρώπους με πάρεση από τραυματισμό του ΚΝΣ (Nudo et al 2006). Οι Liepert et al (1998) χρησιμοποίησαν TMS πριν και μετά την εξαναγκασμένη χρήση (CI) παρέμβαση για να χαρτογραφήσουν τις περιοχές του εγκεφάλου που ελέγχουν κινήσεις του χεριού σε έξι ασθενείς με χρόνια ημιπάρεση. Μετά τη CI ανέφεραν αλλαγές στο μέγεθος της κινητικής περιοχής και μεταβολές του κέντρου του κινητικού χάρτη του φλοιού ολόπλευρα της

βλάβης. Πρότειναν ότι η CI οδηγεί σε επιστράτευση-ενεργοποίηση μεγάλου αριθμού νευρώνων γειτονικά της βλάβης (Lierpert et al, 1998).

Χρησιμοποιώντας fMRI οι Levy et al (2001) απέδειξαν πλαστικότητα του φλοιού σχετιζόμενη με την CI σε δύο ασθενείς μετά από ΑΕΕ. Αναφέρουν ενεργοποίηση στην περιοχή γύρω από το έμφρακτο καθώς και σε άλλες περιοχές. Παράλληλα φαίνεται να υπάρχει συσχετισμός μεταξύ της βελτίωσης της λειτουργικότητας του χεριού και της αύξησης στην ενεργοποίηση του fMRI μετά από CI (Levy et al, 2001).

Ο Nudo (1996) παρατήρησε αλλαγές στο σωματοαισθητικό και στον κινητικό φλοιό μετά από ΑΕΕ σε μαϊμούδες, περιορίζοντας το υγιές άκρο. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών είναι παρόμοια με αυτά που προκύπτουν μετά από CI παρέμβαση (Nudo et al, 1996).

Παρόλα αυτά η επαναλαμβανόμενη κινητική δραστηριότητα από μόνη της δεν παράγει λειτουργική αναδιοργάνωση των φλοιωδών χαρτών (Nudo et al, 1996). Φαίνεται ότι η εκμάθηση δεξιοτήτων ή αλλιώς κινητική εκμάθηση, αποτελεί προαπαιτούμενο παράγοντα για πλαστικότητα στην κινητική περιοχή του φλοιού (Plautz et al, 2000)

Οι Liepert et al σε μελέτη το 2000 αξιολόγησαν το ποσό της αναδιοργάνωσης του κινητικού φλοιού μετά από CI θεραπευτική παρέμβαση για 12 μέρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν επέκταση της αντιπροσωπευτικής περιοχής σχεδόν διπλάσια, στο ημισφαίριο της βλάβης με παράλληλη βελτίωση της κινητικής απόδοσης στο πάσχον μέλος. Αξιοσημείωτο είναι πώς τα αποτελέσματα παρέμειναν για 4 εβδομάδες και 6 μήνες μετά το τέλος της παρέμβασης (Lierpert et al, 2000).

Μέσω ερευνητικών δεδομένων προκύπτει ότι με την εφαρμογή CI θεραπευτικής παρέμβασης, οι αλλαγές στον εγκεφαλικό φλοιό συνοδεύονται και από βελτιωμένη κινητική απάντηση (Taub et al, 1993; Wolf et al, 2002) . Παρατηρήθηκε σημαντικότερη βελτίωση της λειτουργικότητας του άνω άκρου μέχρι και δύο χρόνια μετά (Taub et al, 1993).

Οι van Der Lee et al (1999) σύγκριναν τα αποτελέσματα της CI παρέμβασης με αυτά της νευροκινητικής θεραπείας. Παρατηρήθηκαν μικρά αλλά διαρκείας αποτελέσματα μετά από CI παρέμβαση, όσον αφορά την απόκτηση επιδεξιότητας στο πάσχον χέρι (bimanual training). Παρόλα αυτά αξίζει να σημειωθεί ότι στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μόνο σε ασθενείς με αισθητικό έλλειμμα. Οι συγγραφείς αποδίδουν το παραπάνω εύρημα στο γεγονός ότι ασθενείς χωρίς αισθητικό έλλειμμα είχαν ήδη αποκτήσει κάποιο επίπεδο επιδεξιότητας (Van Der Lee et al, 1999)

Οι Dromerick et al (2000) εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της CI παρέμβασης για 14 μέρες, σε 11 ασθενείς μετά από ΑΕΕ, στο οξύ στάδιο. Οι συγγραφείς συνοψίζοντας αναφέρουν ότι η εφαρμογή της CI σχετίστηκε με μειωμένη δυσλειτουργία του άνω άκρου στο τέλος της θεραπείας, (Dromerick et al, 2000).

Η αποτελεσματικότητα της CI παρέμβασης στο οξύ στάδιο μετά από ΑΕΕ εξετάστηκε επίσης από τους Boake et al (2007) σε τυχαίοποιημένη μελετη ελέγχου. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς που έλαβαν CI παρέμβαση πλεονεκτούσαν έναντι αυτών που έλαβαν κλασική φυσικοθεραπεία, και εμφάνισαν μεγαλύτερη βελτίωση στην ποιότητα εκτέλεσης των καθημερινών δραστηριοτήτων. Παρόλα αυτά, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην μακροπρόθεσμη κινητική βελτίωση, ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι συγγραφείς αναφέρουν ακόμα, ότι TMS αλλαγές στις κινητικές περιοχές των φλοιωδών χαρτών σχετίστηκαν με κινητική ανάρρωση, κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών μετά το ΑΕΕ. Συγκεκριμένα υπήρχε συσχετισμός ανάμεσα στην κινητική ανάρρωση του χεριού (όπως μετρήθηκε από την FMA) και στην ενεργοποίηση των κινητικών περιοχών του φλοιού του πάσχοντος ημισφαιρίου. Σημαντική ήταν επίσης και η διαπίστωση ότι αυξημένη ενεργοποίηση των συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού κατά τον TMS και η κινητική ανάρρωση έτειναν να είναι ισχυρότερες σε ασθενείς που έλαβαν CI παρέμβαση (Boake et al, 2007).

Οι παραπάνω μελέτες δείχνουν ότι η μεγέθυνση των φλοιωδών χαρτών αποτελεί μηχανισμό μέσω του οποίου η αναδιοργάνωση των εγκεφαλικών ημισφαιρίων συμμετέχει στην κινητική ανάρρωση (Nudo, 1996). Ο Page (2001) καταλήγει ότι η CI είναι μια αποτελεσματική μέθοδος μέσω της οποίας βελτιώνεται η λειτουργικότητα αλλά και η χρήση του πάσχοντος χεριού σε ασθενείς με επίκτητη αχρηστία. Οι ασθενείς που έλαβαν CI παρέμβαση εμφάνισαν βελτίωση καθώς και αύξηση της ποιότητας της χρήσης του μέλους. Αντίθετα, ασθενείς με παραδοσιακές μεθόδους θεραπείας δεν εμφάνισαν βελτίωση (Page et al, 2001).

Σε επόμενη μελέτη εφαρμόστηκε CI παρέμβαση σε συνδυασμό με στοχοκατευθυνόμενη άσκηση (task-oriented therapy) σε δείγμα 16 ασθενών μετά από ΑΕΕ. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της χρήσης του πάσχοντος άνω άκρου σε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Με TMS και PET φάνηκε επέκταση της πάσχουσας πλευράς στους φλοιώδεις χάρτες σε σύγκριση με τη μη προσβεβλημένη πλευρά. Επίσης παρατηρήθηκε διευκόλυνση της ενδοφλοιώδους επικοινωνίας (Wittemberg et al, 2003).

Ο Page σε μελέτη με τυχαία δειγματοληψία εξέτασε την αποτελεσματικότητα ενός τροποποιημένου προγράμματος CI. Το δείγμα αποτελούνταν από 17 ασθενείς μετά από ΑΕΕ, στο χρόνιο στάδιο. Παρατηρήθηκε βελτίωση της λειτουργικότητας καθώς και της χρήσης του πάσχοντος άνω άκρου. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η εξάσκηση συγκεκριμένων επαναλαμβανόμενων δραστηριοτήτων είναι σημαντική στην επανάκτηση της λειτουργικότητας, ενώ λιγότερο σημαντικό παράγοντα αποτελεί η ένταση της εξάσκησης (Page et al, 2004).

Σε επόμενη έρευνα εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της CI στην αύξηση της επιδεξιότητας. Το δείγμα αποτελούνταν από 33 ασθενείς μετά από ΑΕΕ, στο χρόνιο στάδιο. Τα αποτελέσματα φανερώνουν σημαντική βελτίωση της χρήσης, της επιδεξιότητας και της κινητικής ικανότητας του πάσχοντος μέλους, καθώς και μείωση της επίκτητης αχρηστίας (Siputtitada et al, 2004).

Παράλληλα, εξετάστηκαν τα αποτελέσματα της CI σε 21 ασθενείς με σοβαρή προσβολή του άνω άκρου, στο χρόνιο στάδιο ΑΕΕ. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική επίδραση της θεραπείας στο έλλειμμα και βελτίωση. Υπήρχε επίσης αύξηση της ταχύτητας εκτέλεσης. Τα αποτελέσματα παρέμειναν ένα μήνα μετά το τέλος της θεραπείας. Η βελτίωση φάνηκε να σχετίζεται κυρίως με τη χρήση του πάσχοντος άκρου σε αμφίχειρες δραστηριότητες (Bonifer et al, 2005).

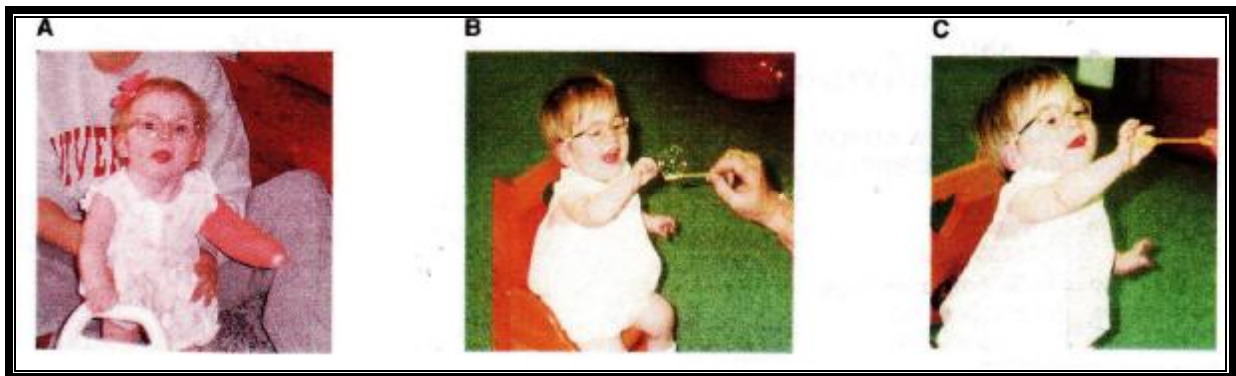
Την επόμενη χρονιά οι Szaflarski et al (2006), εφαρμόζοντας CI σε 4 ασθενείς μετά από ΑΕΕ, βρήκαν αύξηση στην χρήση του άκρου καθώς και απόκτηση λειτουργικών δραστηριοτήτων-δεξιοτήτων όπως γράψιμο. Παράλληλα παρατηρήθηκε σημαντική αναδιοργάνωση της κινητικής περιοχής του εγκεφαλικού φλοιού (Szaflarski, 2006).

Τέλος σημαντικά αποτελέσματα έχουν φανεί μετά από εξαναγκασμένη χρήση σε παιδιά. Σε case study σε 1 παιδί με τετραπληγική εγκεφαλική παράλυση ηλικίας 15 μηνών, εφαρμόσθηκε εξαναγκασμένη χρήση του μέλους (CI) για διάστημα 3 εβδομάδων για 6 ώρες την ημέρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το παιδί ανέπτυξε νέες συμπεριφορές όπως ικανότητα για ανεξάρτητη σύλληψη, σύλληψη και άφεση, μεταφορές βάρους (σε πρηνή θέση στους αγκώνες), ικανότητα διατροφής ανεξάρτητο, κάθισμα, καθώς και ικανότητα αμφίχειρων δραστηριοτήτων στο παιχνίδι (De Luca et al, 2003)(*Εικόνα 6.1*).

Παράλληλα ο Taub (2004) εφάρμοσε CI παρέμβαση σε 18 παιδιά με εγκεφαλική παράλυση ηλικίας 7 μηνών έως 8 ετών. Συμπεριλαμβάνονταν δραστηριότητες προσέγγισης, σύλληψης και χειρισμού αντικειμένων καθώς και φόρτισης του άνω άκρου. Μετά το τέλος της θεραπείας τα παιδιά ανέπτυξαν ικανότητα για κινητικές δραστηριότητες όπως μπουσουλίσμα και σύρσιμο καθώς και ικανότητα φόρτισης και χρήσης του άνω άκρου για έγερση (pushed up). Τέλος παρατηρήθηκε σημαντική κοινωνικο-συναισθηματική βελτίωση (Taub et al, 2004).



Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα των Gordon et al (2006) οι οποίοι σε δείγμα 22 παιδιών με ημιπληγική μορφή εγκεφαλικής παράλυσης (4-13 ετών), εφάρμοσαν εξαναγκασμένη χρήση του μέλους για 2 εβδομάδες, 6 ώρες την ημέρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της λειτουργικής δραστηριότητας του άνω άκρου (Gordon et al, 2006).



Εικόνα 6.1: Παιδί με εγκεφαλική παράλυση το οποίο εκτελεί νέες δραστηριότητες. Α) ο νάρθηκας στο λιγότερο προσβεβλημένο μέλος Β) Προσέγγιση με το πάσχον άκρο C) Σύλληψη με το πάσχον άκρο.(Τροποποιημένο από: *Pediatric Constrained-Induced Therapy for a Young child with Cerebral Palsy: Two Episodes of Care, De Luca et al, 2003*)

#### **6.4 Συμπεράσματα.**

Φαίνεται ότι η CI βοήθη τους ασθενείς να αυξήσουν τη χρήση του πάσχοντος μέλους μέσω της συνεχούς και επαναλαμβανόμενης εξάσκησης του πάσχοντος χεριού. Η εξαναγκασμένη χρήση του άκρου φαίνεται να προάγει την εξαρτώμενη της χρήσης πλαστικότητα του φλοιού. Με βάση τα παραπάνω ερευνητικά δεδομένα παρουσιάζεται πως ο βαθμός και η ποιότητα της κινητικής ανάρρωσης είναι ανάλογος με το βαθμό και την έκταση της αναδιοργάνωσης του φλοιού.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

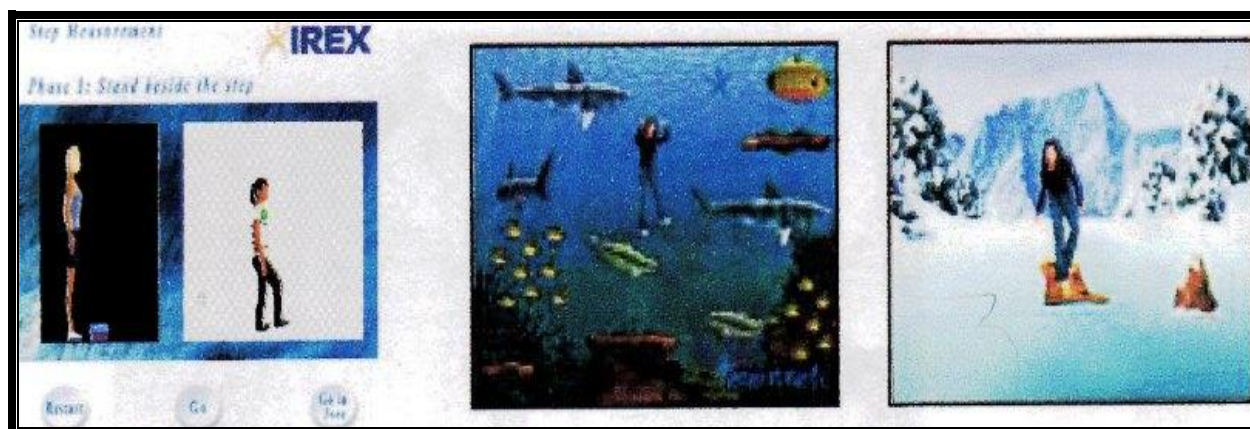
### ΕΙΚΟΝΙΚΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

#### Virtual reality

##### 7.1 Εισαγωγή:

Η θεραπευτική παρέμβαση μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή έχει την ικανότητα να δημιουργεί περιβάλλον εξάσκησης δραστηριοτήτων, μέσα στο οποίο η ένταση της εξάσκησης και η επανατροφοδότηση (positive feedback) μπορούν να ελέγχονται συστηματικά και να μεταβάλλονται. Δημιουργείται έτσι η καταλληλότερη, εξατομικευμένη προσέγγιση κινητικής εκμάθησης. Προσθέτοντας ιδιότητες εικονικής πραγματικότητας (virtual reality) στις δραστηριότητες κινητικής εκμάθησης μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή, παρέχεται ένας τρισδιάστατος συγχρονισμός μεταξύ της κίνησης σε πραγματικό περιβάλλον (real world) και της κίνησης που προκύπτει στην οθόνη του υπολογιστή. Αυτή η διαδικασία δημιουργεί οπτική επανατροφοδότηση και αποτελεί οδηγό για τον ασθενή (Merians,2002).

Η εξάσκηση σε περιβάλλον εικονικής πραγματικότητας βρίσκεται στα αρχικά στάδια ως θεραπευτική παρέμβαση για την επανεκπαίδευση του συντονισμού της κίνησης (Burdea & Coiffet, 1994 ; Krebs et al, 1998 ; Holden et al, 1999 ; Jack et al, 2001). Έχει εφαρμοσθεί παραδείγματος χάριν σε ασθενείς με Parkinson και έχει φανεί ότι τα επεισόδια ακινησίας μπορούν να μειωθούν με τη χρήση οπτικών σημάτων κατά την βάρδιση (O'Sullivan, 2001). Η χρήση τρισδιάστατων γυαλιών (head mounted VR displays) φαίνεται να αποτελεί σημαντικό και αποτελεσματικό παράγοντα στην αντιμετώπιση των επεισοδίων ακινησίας σε ασθενείς με Parkinson μέσω της διευκόλυνσης ενός φυσιολογικού προτύπου βάρδισης (Weghorst,1997).

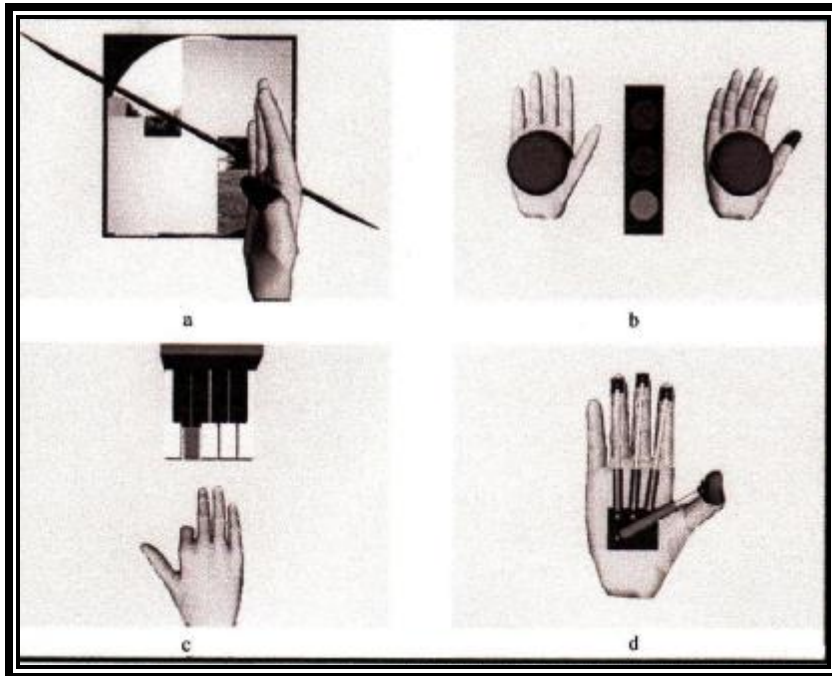


Εικόνα 7.1: Δραστηριότητες εξάσκησης μέσω εικονικής πραγματικότητας. A) Stepping B) Παιχνίδι αποφυγής καρχαρία C) Snowboard (Τροποποιημένο από: *Virtual reality-Induced cortical reorganization and associated locomotor recovery in chronic stroke. An experimenter-blind Randomized Study, You et al; 2005*).

Η εικονική πραγματικότητα, γνωστή και ως εικονικό περιβάλλον, είναι μια τεχνολογία η οποία επιτρέπει στο άτομο να βιώνει και να αλληλεπιδρά σε ένα τρισδιάστατο περιβάλλον. Μέσα στο εικονικό αυτό περιβάλλον η ποσότητα αλλά και η ποιότητα της δραστηριότητας μπορούν να μεταβάλλονται (Merians, 2002 ; Reid, 2002).

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες συσκευές για επανεκπαίδευση σε εικονικό περιβάλλον είναι τα τρισδιάστατα γυαλιά (immersion=βύθιση), και οι συμβατικές οθόνες ηλεκτρονικού υπολογιστή ή οθόνες προβολής (nonimmersion) (Sisto et al, 2002). Με την χρήση των τρισδιάστατων γυαλιών καταργείται η περιφερική όραση του ασθενή και βιώνει καθ' ολοκληρίαν το περιβάλλον εν αντιθέσει με την χρήση της οθόνης του υπολογιστή. Ο ασθενής καλείται να εκτελέσει συγκεκριμένες δραστηριότητες βιώνοντας ένα εικονικό περιβάλλον. Έχοντας πολύ καλό οπτικό ερέθισμα, βλέπει τον τρόπο με τον οποίο εκτελεί την κίνηση. Η τεχνική της εικονικής πραγματικότητας είναι ο πιο κατάλληλος τρόπος για να σχεδιαστεί ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα κινητικής

επανεκπαίδευσης. Το οπτικό ερέθισμα καθοδηγεί τον ασθενή και τον βοηθά στην οργάνωση της κίνησης.



Εικόνα 7.2: Ασκήσεις σε περιβάλλον εικονικής πραγματικότητας. Α) Εύρος τροχιάς της κίνησης Β) Ταχύτητα της κίνησης Γ) Ανεξάρτητη κίνηση των δακτύλων Δ) Δύναμη.  
(Τροποποιημένο από: *Virtual Reality-Augmented Rehabilitation For Patients Following Stroke*, Merians et al; 2002)

Μέσω πρόσφατων μελετών έχει φανεί ότι η εικονική πραγματικότητα φαίνεται να βελτιώνει την κινητική ικανότητα σε παιδιά και ενήλικες με νευρολογικά ελλείμματα (Reid 2002; You et al 2005 a,b ; Jang et al 2005). Παράλληλα υπάρχουν σημαντικά στατιστικές ερευνητικές πηγές που υποδηλώνουν ότι η εικονική πραγματικότητα συμβάλλει στην αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού, προάγοντας την εξαρτώμενη την εξαρτώμενη της χρήσης του άκρου (use-dependent) αναδιοργάνωση του νευρικού συστήματος (You et al,2005 a,b ; Jang et al, 2005; Merians et al, 2006). Συνεπώς, διαφαίνεται ότι μέσω των παραπάνω μηχανισμών, η εικονική πραγματικότητα συμβάλλει σημαντικά στη λειτουργική αποκατάσταση του ασθενή.

## **7.2 Εικονική πραγματικότητα και βελτίωση της κινητικής ικανότητας.**

Μελέτες έχουν αποδείξει την βελτίωση της κινητικότητας είτε στο άνω είτε στο κάτω άκρο. Συγκεκριμένα οι Merians et al (2002) μελέτησαν δείγμα 3 ασθενών, στο χρόνιο στάδιο μετά από ΑΕΕ σε ένα πρόγραμμα διάρκειας δύο εβδομάδων (3 ½ ώρες την ημέρα). Η εκπαίδευση περιελάμβανε δραστηριότητες επιδεξιότητας του άνω άκρου, οι οποίες εκτελούνταν σε περιβάλλον εικονικής πραγματικότητας μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή, εναλλασσόμενες από δραστηριότητες σε αληθινό περιβάλλον. Οι προσομοιωτές κατέγραφαν αλλαγές στο εύρος τροχιάς, την ταχύτητα της κίνησης, την ικανότητα ανεξάρτητης κίνησης των δακτύλων, και την παραγωγή δύναμης. Όλοι οι ασθενείς έδειξαν βελτίωση, η οποία καταγράφηκε και από το Jebsen Test of Hand Function , στο οποίο οι ασθενείς δεν είχαν προηγουμένως εκπαιδευτεί. Δύο από τους τρεις ασθενείς έδειξαν βελτίωση στη χρήση του άνω άκρου σε καθημερινές δραστηριότητες ενώ σε έναν από τους τρεις η βελτίωση δεν μεταφέρθηκε σε αληθινό περιβάλλον (Merians et al, 2002).

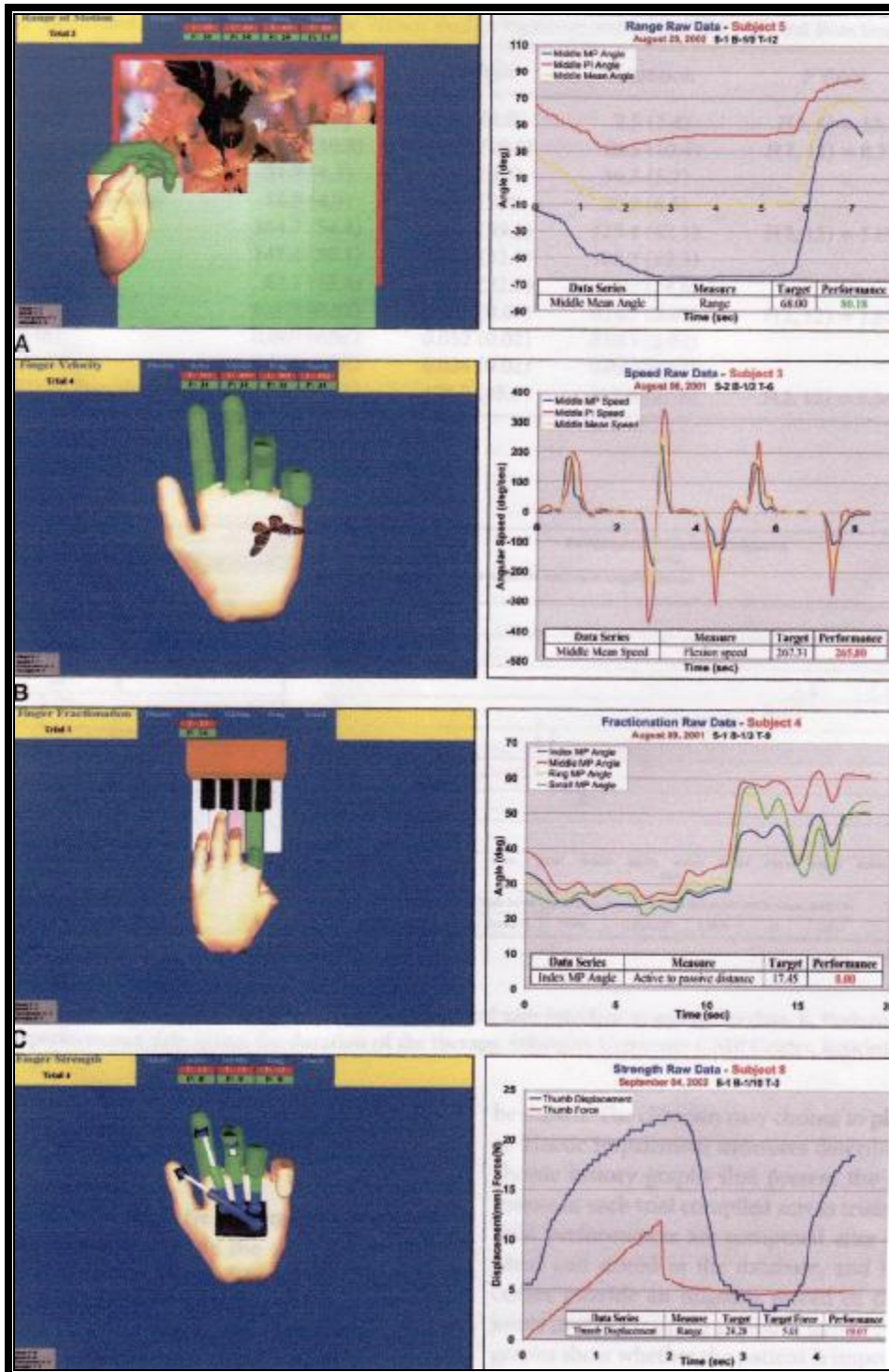
Σε επόμενη μελέτη 2 ασθενείς μετά από ΑΕΕ στο χρόνιο στάδιο, εκπαιδεύτηκαν σε δραστηριότητες του παρετικού άνω άκρου με τεχνολογία εικονικής πραγματικότητας. Η επανεκπαίδευση έγινε μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή. Κατά τη διάρκεια της παρέμβασης ο ασθενής προσπαθούσε να ρίξει ένα φάκελο σε ένα γραμματοκιβώτιο, το οποίο προσομοιώνόταν στην οθόνη του υπολογιστή. Τα αποτελέσματα μετά το τέλος της θεραπείας έδειξαν ότι τα λάθη κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης της δραστηριότητας σε αληθινό περιβάλλον είχαν μειωθεί κατά 50%. Και οι δύο ασθενείς είχαν βελτιωθεί στην εξασκούμενη δραστηριότητα και τη σύλληψη, καθώς επίσης και σε άλλες μη εκπαιδευμένες δραστηριότητες (Holden et al, 1999).

### 7.2.1 Haptics

Η τεχνολογία της εικονικής πραγματικότητας σε συνδυασμό με την παροχή οπτικο-κινητικής επανατροφοδότησης, μια νέα τεχνολογία που ονομάζεται haptics, επιτρέπει την παροχή ενισχυμένης επανατροφοδότησης η οποία αλληλεπιδρά με αντικείμενα (Burdea & Coiffet, 2003; Stanney, 1996). Η απτική επανατροφοδότηση αναφέρεται στην αισθητική πληροφόρηση σχετικά με τη δύναμη και την αφή του χρήστη, μέσω του υπολογιστή με τη χρήση ειδικών συσκευών (Burdea, 1996). Οι απτικές συσκευές που χρησιμοποιούνται επιτρέπουν στο χρήστη να αγγίζει, να αισθάνεται και να χειρίζεται αντικείμενα κατά τη διάρκεια της παρέμβασης με εικονική πραγματικότητα (Stanney, 1996).

Ο ασθενής φοράει ειδικά γάντια με ενσωματωμένους αισθητήρες, τα οποία μπορούν και καταγράφουν μεταβολές στο εύρος και την ταχύτητα της κίνησης καθώς και στην ικανότητα για ανεξάρτητες κινήσεις των δακτύλων (Merians, 2006) (*Εικόνα 7.3*).

Σε μελέτη (Merians, 2006) εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της επανεκπαίδευσης μέσω εικονικής πραγματικότητας στο άνω άκρο. Η παρέμβαση είχε διάρκεια 13 ημέρες, 2.5 ώρες την ημέρα, σε 8 ασθενείς μετά από ΑΕΕ στο χρόνιο στάδιο. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ανεξάρτητη κίνηση των δακτύλων, στο εύρος τροχιάς και την ταχύτητα. Μέσω του Jebsen Test of Hand Function και του Kinematic Reach to Grasp Test φάνηκε ότι τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να μεταφερθούν και σε αληθινό περιβάλλον. Δύο από τους ασθενείς οι οποίοι εξετάστηκαν 2 και 6 μήνες μετά την παρέμβαση έδειξαν να διατηρούν τα αποτελέσματα (Merians, 2006)



Εικόνα 7.3: Οι εικόνες στα αριστερά δείχνουν ασκήσεις του χεριού με την μέθοδο της εικονικής πραγματικότητας, και στα αριστερά ένα αντιπροσωπευτικό παράδειγμα κινηματικών στοιχείων μιας προσπάθειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Α) Άσκηση για αύξηση του εύρους τροχιάς, Β) Ταχύτητα και γωνιακή ταχύτητα κατά την κάμψη C) ανεξάρτητη κίνηση των δακτύλων D) Δύναμη. (Τροποποιημένο από: *Sensorimotor Training in a Virtual Reality environment: Does it Improve Functional Recovery Poststroke?*, Merians et al; 2006).

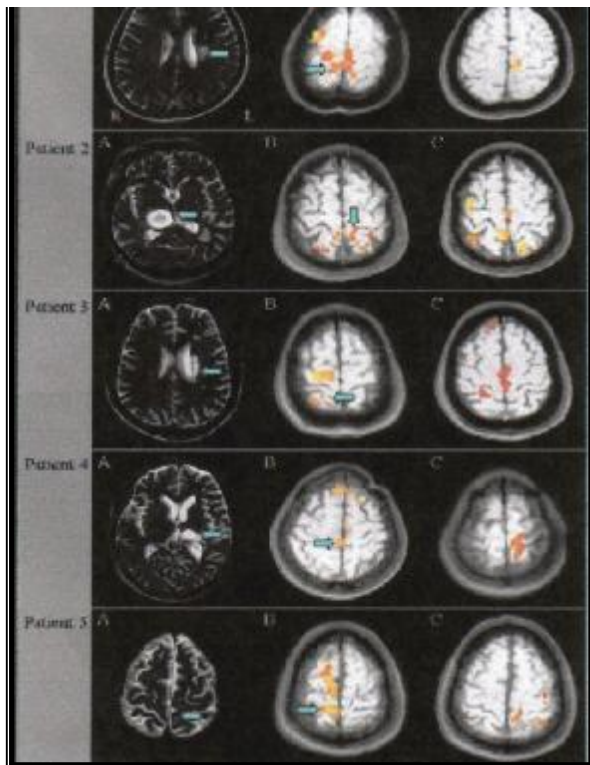
### **7.3 Φλοιώδης αναδιοργάνωση του εγκεφάλου και βελτίωση της κινητικής ικανότητας.**

Οι You et al (2005) εξέτασαν το κατά πόσο η εικονική πραγματικότητα προάγει την εξαρτώμενη της εξάσκησης αναδιοργάνωση του φλοιού, σε συνδυασμό με την ενίσχυση της κινητικής ανάρρωσης. Στη μελέτη έλαβαν μέρος δέκα ασθενείς, στο χρόνιο στάδιο ΑΕΕ με ημιπάρεση. Η κινητική ικανότητα αξιολογήθηκε με τις κλίμακες FAC ( Functional Ambulation Category) και MMAS (Modified Motor Assessment Scale) (You et al, 2005a).

Η αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού μελετήθηκε μέσω της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI). Οι μετρήσεις γίνονταν κατά τη διάρκεια εκτέλεσης μιας δραστηριότητας. Περιοχές ιδιαίτερου ενδιαφέροντος και μελέτης αποτελούσαν ο κύριος αισθητικός φλοιός (S1), ο κύριος κινητικός φλοιός (M1), ο κύριος αισθητικοκινητικός φλοιός (SMC), ο προκινητικός φλοιός (PMC) και η συμπληρωματική κινητική περιοχή (SMC). Οι περιοχές αυτές έχει αναφερθεί ότι έχουν δυνατότητα νευροπλαστικών αλλαγών (Carey et al, 2002 ; Cramer et al, 1997).

Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της κινητικής ικανότητας. Παράλληλα παρατηρήθηκε μεταβολή στην ενεργοποίηση περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού, από το ομόπλευρο ημισφαίριο (πριν την επανεκπαίδευση με εικονική πραγματικότητα) προς το αντίπλευρο ημισφαίριο μετά την παρέμβαση (You et al, 2005a). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί και μετά από έντονη εξάσκηση σε υγιείς (Fukuyama et al, 1997). Η έντονη χρήση του παρετικού άνω άκρου στους ενήλικες φαίνεται να οδηγεί στις παραπάνω μεταβολές σύμφωνα και με άλλους ερευνητές (Liepert et al, 1998; Miyai et al, 2002 ; 2003; Carey et al, 2002).





Εικόνα 7.4: fMRI εγκεφάλου. Α) Το βέλος υποδηλώνει την περιοχή της βλάβης. Β) Πριν την VR παρέμβαση όλοι οι ασθενείς έδειξαν δραστηριοποίηση ομόπλευρα της βλάβης (βέλος) στον κύριο αισθητικοκινητικό φλοιό. C) Μετά τη VR η ομόπλευρη δραστηριοποίηση εξαφανίστηκε (ασθενείς 1,2,4,5 στον ασθενή 3 μειώθηκε) κατά τη διάρκεια της κίνησης του πάσχοντος σκέλους. (Τροποποιημένο από: *Virtual reality-Induced cortical reorganization and associated locomotor recovery in chronic stroke. An experimenter-blind Randomized Study, You et al; 2005*).

Η υπόθεση που έκαναν οι Jang et al (2005), σε επόμενη μελέτη ήταν ότι η εικονική πραγματικότητα μπορεί να παράγει εξαρτώμενη της εξάσκησης (enhancement) του πάσχοντος χεριού, η οποία μπορεί να βοηθήσει στην επανόρθωση της αλλαγμένης δραστηριοποίησης του φλοιού, μέσω αντιστροφής ή ομαλοποίησης της παρεκκλίνουσας αναδιοργάνωσης (Jang et al, 2005). Πράγματι τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση της κινητικής ανάρρωσης σε συνδυασμό με μεταβολή της περιοχής του φλοιού που ενεργοποιήθηκε από το ομόπλευρο ημισφαίριο, στο αντίπλευρο. Πιθανά, η εικονική πραγματικότητα παρακίνησε και προήγαγε εξαρτώμενη της εξάσκησης αναδιοργάνωση του φλοιού, ως αποτέλεσμα της αύξησης της χρήσης του πάσχοντος άκρου. Αυτό πιθανά οδήγησε σε βελτίωση της φλοιώδους αναδιοργάνωσης του πάσχοντος

άκρου στον φλοιό. Τα αποτελέσματα μεταφέρθηκαν σε αληθινό περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένης αυθόρμητης χρήσης του πάσχοντος χεριού (Jang et al, 2005).

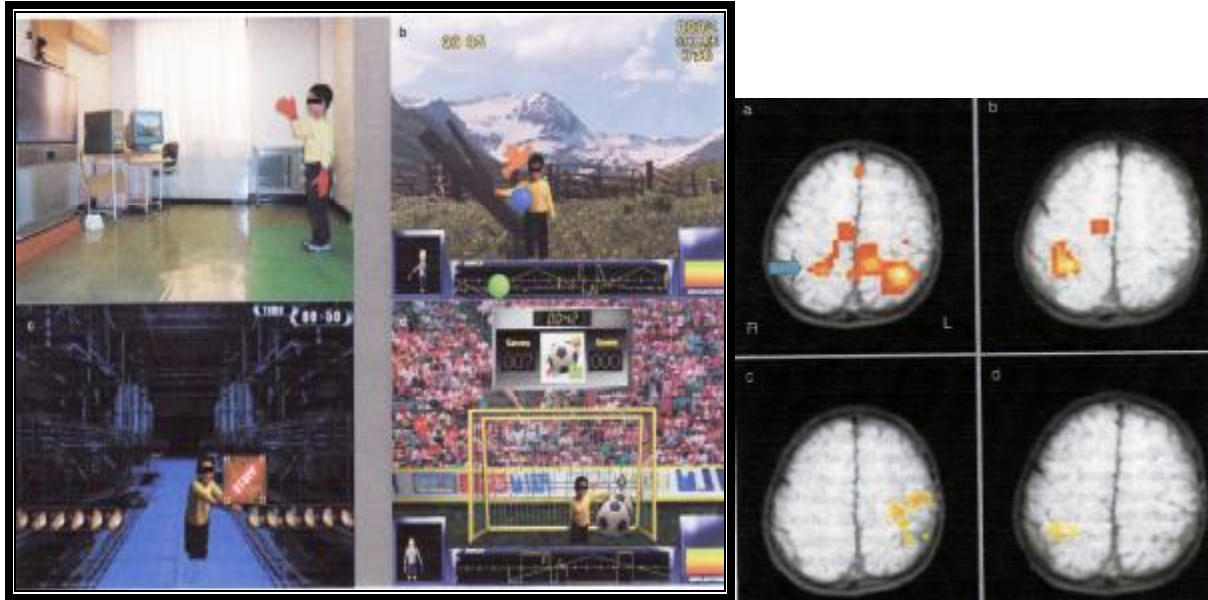
#### **7.4 Εφαρμογή της εικονικής πραγματικότητας στα παιδιά .**

Η εικονική πραγματικότητα έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτες με παιδιά με εγκεφαλική παράλυση (You et al, 2005b; Reid, 2002) και έχει φανεί ότι είναι δυνατό να αυξήσει τις κινητικές τους ικανότητες (Inman et al, 1995). Παράλληλα φαίνεται ότι παιδιά με εγκεφαλική παράλυση είναι δυνατό να έχουν πρόσβαση σε εκπαιδευτικά ερεθίσματα που σε άλλη περίπτωση δε θα τους ήταν δυνατό (Nemire & Crane, 1995).

Η ημιπαρετική μορφή εγκεφαλικής παράλυσης είναι μια νευρολογική κατάσταση η οποία σχετίζεται με την αισθητικοκινητική ικανότητα και την ανάπτυξη στα παιδιά (Ashwal et al, 2004). Συχνά οδηγεί στην καθυστέρηση του κινητικού ελέγχου ή στην αχρηστία των πασχόντων μελών λόγω της τάσης του ασθενή να αντισταθμίζει το έλλειμμα με τα άθικτα μέλη αντί να χρησιμοποιεί τα πάσχοντα (Held, 2000). Η χρήση της εικονικής πραγματικότητας είναι πιθανό ότι βοηθά τα παιδιά με εγκεφαλική παράλυση να αντισταθμίσουν αυτή την αχρηστία (De Luca et al, 2003; You et al, 2005b; Reid, 2002). Παράλληλα έχει φανεί ότι η εφαρμογή της εικονικής πραγματικότητας σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση αυξάνει το κίνητρο και την αυτοπεποίθησή τους (Rizzo et al, 1998).

Συγκεκριμένα σε περιπτωσιολογική μελέτη (case study) από τους You et al (2005b) μελετήθηκε το κατά πόσο η θεραπευτική παρέμβαση εικονικής πραγματικότητας ήταν ικανή να προάγει αναδιοργάνωση στον εγκεφαλικό φλοιό ενός παιδιού 8 ετών με ημιπαρετική μορφή εγκεφαλικής παράλυσης και παράλληλα να συνεισφέρει στη λειτουργική κινητική ανάπτυξη (*Εικόνα 7.4*). Η θεραπεία περιελάμβανε συνεδρίες των 60 λεπτών την ημέρα, 5 φορές την εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Οι μετρήσεις έγιναν με τις κλίμακες BOTMP, PMAL, FMA και με λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI). Τα

αποτελέσματα έδειξαν σημαντικές νευροπλαστικές αλλαγές στο φλοιό, ενίσχυση της λειτουργικής κινητικής ικανότητας, καθώς και αύξηση της χρήσης και της ποιότητας της κίνησης στο πάσχον μέλος (You et al, 2005b).



Εικόνα 7.5: Θεραπευτική παρέμβαση Εικονικής Πραγματικότητας με τη μορφή παιχνιδιού.

Φλοιώδης αναδιοργάνωση α,b, πριν την παρέμβαση με VR και c,d μετά από 12 συνεδρίες με Θεραπεία Εικονικής Πραγματικότητας, κατά τη διάρκεια κίνησης του αγκώνα στο πάσχον άνω άκρο. (Τροποποιημένο από: *Cortical reorganization induced by virtual reality in a child with hemiparetic cerebral palsy*, You et al; 2005)

## 7.5 Συμπεράσματα.

Η εικονική πραγματικότητα είναι μια νέα θεραπευτική παρέμβαση μέσω της οποίας δημιουργείται σκηνικό τρισδιάστατης εικονικής αισθητικής επανατροφοδότησης στο οποίο η ποσότητα και η ποιότητα της δραστηριότητας μπορούν να μεταβάλλονται (Merians, 2002). Μέσω του εικονικού περιβάλλοντος φαίνεται ότι βελτιώνεται η κινητική ικανότητα σε ενήλικες και

παιδιά με νευρολογικά προβλήματα ελλείμματα (Reid 2002; You et al 2005a,b ; Jang et al 2005).

Ερευνητικά στοιχεία καταγράφουν ότι η θεραπευτική αυτή παρέμβαση συμβάλλει στη λειτουργική αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού και στην αύξηση της συναπτικής δραστηριότητας (You et al, 2005 a,b ; Jang et al, 2005). Παράλληλα φαίνεται να προάγει την εξαρτώμενη της χρήσης του άκρου (use-dependent) αλλά και στην εξαρτώμενη της δραστηριότητας αναδιοργάνωση του νευρικού συστήματος (Merians 2002; 2006). Επιπλέον συμβάλλει σημαντικά και στην αύξηση της κινητικής ικανότητας (Jang et al, 2005). Μέσω των νευροπλαστικών αυτών αλλαγών στον αισθητικο-κινητικό φλοιό, ενισχύεται η λειτουργική κινητική ικανότητα και αυξάνεται η χρήση και η ποιότητα της κίνησης στο πάσχον μέλος (You et al, 2005a). Σε επίπεδο κίνησης παρατηρείται βελτίωση του εύρους τροχιάς της κίνησης, της ταχύτητας και του κινητικού ελέγχου. Τα αποτελέσματα είναι δυνατό να μεταφερθούν σε πραγματικό περιβάλλον (You et al; 2005a,b).

Τέλος, φαίνεται ότι συμβάλλει σημαντικά στην λειτουργική αποκατάσταση του ασθενή, προάγοντας τον στατικό και κινητικό έλεγχο στο κάτω άκρο μέσω μεταφορών βάρους, φόρτισης και εξάσκησης κινητικών δραστηριοτήτων αλλά και στο άνω άκρο μέσω δραστηριοτήτων πέρα από τη μέση γραμμή του σώματος (Holden et al, 1999; Merians, 2002 ; 2006 ; Reid 2002; You et al 2005a,b ; Jang et al 2005). Τα σημαντικά αυτά αποτελέσματα είναι ένα πολύ καλό ερέθισμα για περαιτέρω μελέτη σε μεγαλύτερους πληθυσμούς.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η εμπειρία νέων πολύπλοκων κινητικών συμπεριφορών έχει σαν αποτέλεσμα τροποποίηση στους φλοιώδεις χάρτες (Kaas,1991; Merzenich et al, 1988, Ungerleider,1995; Weinberger,1995). Αυτή η ιδέα αναφέρεται ως υπόθεση ‘εξαρτώμενη της χρήσης-δραστηριότητας’ πλαστικότητα του εγκεφαλικού φλοιού. Είναι η συσχέτιση της χρήσης του άκρου, της δραστηριοποίησης συγκεκριμένων αισθητικών εισερχομένων ερεθισμάτων και εξερχόμενων κινητικών απαντήσεων, και συγκεκριμένων αλλαγών στους φλοιώδεις χάρτες. Οι περισσότερες μελέτες αυτού του τύπου περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές με σκοπό να παράγουν νευρική πλαστικότητα (Elbert et al, 1995; Jenkins et al, 1990; Pascual-Leone & Torres, 1993). Πολλές μελέτες επίσης, έχουν προτείνει ότι η χρονική έναρξη της νευρικής δραστηριότητας στο φλοιό μέσω της αυτόματης ανάρρωσης, μπορεί να αποτελέσει καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη της αντιπροσωπευτικής πλαστικότητας μετεπειτά (Ahissar et al, 1992; Allard et al, 1991; Cohen et al, 1995; Recanzone et al,1992; Singer ,1995; Wang et al, 1995).

Παρόλα αυτά σε μεταγενέστερες μελέτες φάνηκε ότι οποιαδήποτε επαναλαμβανόμενη κίνηση δεν είναι απαραίτητα και ικανή αλλαγών στους φλοιώδεις χάρτες. (Plautz et al, 2000). Γίνεται έτσι φανερό ότι η πλαστικότητα του φλοιού, είναι πιθανό να συμβαίνει μέσω της απόκτησης νέων δεξιοτήτων (π.χ. μάθησης) (Plautz et al, 2000). Αυτή η νέα ‘εξαρτώμενη της δραστηριότητας’ υπόθεση, στηρίζεται στο γεγονός ότι εάν η εκτέλεση της δραστηριότητας περιλαμβάνει κάποια μορφή απόκτησης νέας δεξιότητας,

ανεξάρτητα αν θα είναι κινητική ή αισθητικό/αντιληπτική, τότε θα εμφανιστεί εξαρτώμενη της δεξιότητας αναδιοργάνωση στον φλοιό (Plautz et al, 2000).

Αντίθετα, εάν δεν προκύψει εκμάθηση δεξιότητας τότε δε θα παρατηρηθούν και ικανοποιητικές αλλαγές στους φλοιώδεις χάρτες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ερευνητές δεν αποκλείουν την επαναλαμβανόμενη χρήση σα μηχανισμό πλαστικότητας. Αντίθετα, προτείνουν ότι αυτός ο μηχανισμός δεν προάγει πλαστικότητα συσχετιζόμενη με την κινητική δεξιότητα εκτός αν συνοδεύονται από εκμάθηση μιας νέας δραστηριότητας (Plautz et al, 2000).

Πρόσφατα στοιχεία από μελέτες, τείνουν να υποστηρίξουν την υπόθεση ότι η πλαστικότητα του φλοιού φαίνεται να είναι εξαρτώμενη της δραστηριότητας (skill-dependent) και όχι απλά της χρήσης (use-dependent) (Nudo 1996, 2003, 2006 ; Recanzone et al, 1993; Karni et al, 1995 ;Classen et al, 1998; Kleim et al,1996; Withers & Greenough, 1989 ;Hlustik et al,2004).

Οι Recanzone et al (1993) αναφέρουν αναδιοργάνωση των σωματοαισθητικών χαρτών μόνο όταν η δραστηριότητα εκτελείται επιτυχώς και δυσκολεύει σταδιακά. Επιπλέον, πλαστικότητα εμφανίζεται στο φλοιό μόνο ως απάντηση στην απόκτηση νέας δεξιότητας (Recanzone et al, 1993).

Παράλληλα η πλαστικότητα φαίνεται να είναι εξαρτώμενη της μάθησης αφού παρατηρούνται αλλαγές στο φλοιό μετά από εκπαίδευση περίπλοκων κινητικών αλληλουχιών, με πιθανή εξήγηση την εξαρτώμενη της μάθησης αναδιοργάνωση (Karni et al, 1995). Επαναλαμβανόμενες, χωρίς δεξιότητα κινήσεις είναι πιθανό να παράγουν αλλαγές στην φλοιώδη απεικόνιση, οι αλλαγές όμως αυτές δεν έχουν χρονική διάρκεια (Classen et al, 1998), και συνεπώς η απλή κινητική δραστηριότητα είναι ανεπαρκής για να παράγει μακροπρόθεσμη πλαστικότητα στο φλοιό.

Ανατομικές μελέτες στο φλοιό ποντικών έχουν υποδείξει αύξηση της συναπτογέννησης και της δενδριτικής εκβλάστησης μετά από εκπαίδευση συμπεριφορών σε περίπλοκες κινητικές δεξιότητες σε σύγκριση απλή επανάληψη μιας κίνησης (Kleim et al,1996; Jones et al,1999; Withers &

Greenough, 1989). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η απόκτηση δεξιοτήτων έχει σαν αποτέλεσμα προσαρμοστικές ανατομικές αλλαγές στον κινητικό φλοιό, οι οποίες πιθανά να παραλληλίζονται με εξαρτώμενες της μάθησης, προσαρμοστικές από πλευράς φυσιολογίας, αλλαγές στον κινητικό φλοιό.

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και σε πρόσφατες μελέτες, χρησιμοποιώντας ποικιλία τεχνικών απεικόνισης, υποστηρίζοντας το γεγονός ότι η κύρια κινητική περιοχή M1 στο φλοιό μεταβάλλεται ως αποτέλεσμα κινητικής εκμάθησης (Nudo, 1996). Για παράδειγμα μελέτες με χαρτογράφηση του φλοιού μέσω τομογραφίας ποζιτρονίων (PET Scan), κατέγραψαν ενεργοποίηση της M1 περιοχής του χεριού η οποία αυξανόταν καθώς οι άνθρωποι εξασκούσαν σε περίπλοκες αλληλουχίες κινήσεων με τα δάκτυλα (Seitz et al,1990; Grafton et al,1992; Jenkins et al;1994; Remy et al,1994; Schlaug et al,1994). Χρησιμοποιώντας διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό (TMS) για τη χαρτογράφηση του φλοιού, οι Pascual-Leone et al (1994) βρήκαν ότι η χρονική βελτίωση στην αντίδραση σε μια κινητική δεξιότητα σχετιζόταν με μεγέθυνση στην αντιπροσώπευση των μυών, στον φλοιό, που εμπλέκονταν στη δραστηριότητα. Πιο πρόσφατα, χρησιμοποιώντας λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) η έκταση του κινητικού φλοιού που ενεργοποιούνταν κατά την εκτέλεση μιας κινητικής δραστηριότητας φάνηκε να αυξάνεται (Karni et al, 1994).

Προκύπτει έτσι η υπόθεση ότι αλλαγές στους κινητικούς φλοιώδεις χάρτες (και πιθανά και τους αισθητικούς) εξαρτώνται από την εκπαίδευση νέων συγκεκριμένων απαιτητικών συμπεριφορών-δραστηριοτήτων για παράδειγμα απόκτηση δεξιοτήτων και δεν είναι απλά αποτέλεσμα της επαναλαμβανόμενης χρήσης (Nudo, 2006). Αν αυτό το φαινόμενο επεκταθεί σε βλάβες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος προκύπτει ότι οι τεχνικές αποκατάστασης θα είναι αποτελεσματικές εάν σταδιακά αυξάνεται το επίπεδο δυσκολίας της κινητικής δραστηριότητας. Η επαναλαμβανόμενη χρήση από μόνη της δεν

παράγει σημαντικές και μακροπρόθεσμες αλλαγές στο φλοιώδες νευρικό δίκτυο (Nudo, 2006).

Από την αρθρογραφική ανασκόπηση που προηγήθηκε προκύπτει ότι οι τεχνικές αποκατάστασης πρέπει να επικεντρώνονται στην επανεκπαίδευση των λειτουργικών δραστηριοτήτων αλλά και στην αύξηση του βαθμού δυσκολίας της εκμάθησης μιας δραστηριότητας (shaping) (Nudo, 2003 ; 2006). Βάση ερευνητικών δεδομένων οι θεραπευτικές μέθοδοι που προάγουν την αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού αλλά και τη λειτουργική αποκατάσταση είναι η Επαναλαμβανόμενη Στοχοκατευθυνόμενη Άσκηση, η Εξαναγκασμένη Χρήση του Μέλους και η Εικονική Πραγματικότητα.

Η *Επαναλαμβανόμενη Στοχοκατευθυνόμενη Άσκηση (Repetitive Task Specific Training)* φαίνεται να είναι αποτελεσματική κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης, βελτιώνοντας τη λειτουργική ικανότητα σε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής όπως η βάδιση, η σύλληψη και ο χειρισμός αντικειμένων. (Carr and Shepherd, 2002 ; Sonoda 1999). Παράλληλα, παρατηρείται αύξηση της κινητικότητας (Blennerhassett & Dite, 2004), της επιδεξιότητας (Galea et al, 2001; Dean et al, 2000) και της δύναμης (Butefisch et al, 1995 ; Whitall et al, 2000), όταν τροποποιείται η δραστηριότητα κατά τη διάρκεια των επαναλήψεων (Bernstein, 1967).

Μέσω της επαναλαμβανόμενης κίνησης η οποία συνοδεύεται από νευρομυϊκό ερεθισμό μπορεί να υπάρξει κινητική βελτίωση (Cauraugh et al, 2000 ;Burrige & Ladouceur, 2001; Cauraugh & Kim, 2003; Chae & Yu, 1999 ; Muellbacher et al, 2002). Παρόλα αυτά αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η στοχοκατευθυνόμενη κίνηση δεν υπερτερεί της κλασικής φυσικοθεραπείας (Woldag et al, 2000 ; Cauraugh & Kim, 2003 ; Bourbonnais et al, 2002). Επιπλέον, έρευνες έχουν αποδείξει αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού (Karni et al, 1995 ; Classen et al, 1998), αλλά όχι βελτίωση της λειτουργικής κίνησης (Luft et al, 2004).



Συμπερασματικά, η επαναλαμβανόμενη στοχο-κατευθυνόμενη άσκηση είναι απαραίτητη για την κινητική εκμάθηση (Schmidt & Wrisberg, 1999), από μόνη της όμως δεν αποτελεί αποτελεσματικό τρόπο θεραπείας (Schmidt & Bjork, 1992; Shumway & Woollacott, 2001), και δεν είναι ικανή να παράγει πλαστικές αλλαγές στο φλοιό (Nudo, 2003). Αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού μετά από τραυματισμό παρατηρείται όταν η δραστηριότητα είναι εξαρτώμενη της εμπειρίας και όχι απλά της επανάληψης (Nudo, 1996).

Αντιθέτως, η *Εξαναγκασμένη Χρήση του Άκρου (CI)* φαίνεται πως παράγει αξιόλογη και μακροπρόθεσμη βελτίωση στο ποσό χρήσης του άνω άκρου, η οποία μεταφέρεται σε αληθινό περιβάλλον (Taub, 1993). Είναι πιθανό ότι τα θεραπευτικά αποτελέσματα της CI προάγονται μέσω της εξαρτώμενης της χρήσης φλοιώδους αναδιοργάνωσης (Nudo et al 1996, 2000). Φαίνεται ότι η εκμάθηση δεξιοτήτων ή αλλιώς κινητική εκμάθηση, αποτελεί προαπαιτούμενο παράγοντα για πλαστικότητα στην κινητική περιοχή του φλοιού (Plautz et al, 2000).

Μέσω λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) έχει βρεθεί άτυπη δραστηριοποίηση του κινητικού φλοιού, λόγω αυτόματης ανάρρωσης. Επιπρόσθετα, το ομόπλευρο ως προς την βλάβη ημισφαίριο στο φλοιό φαίνεται να δραστηριοποιείται μετά την θεραπευτική παρέμβαση της εξαναγκασμένης χρήσης (CI) (Kim et al, 2004). Παράλληλα φαίνεται ότι το μέγεθος της αναδιοργάνωσης στο φλοιό είναι σχεδόν διπλάσιο μετά από εξαναγκασμένη χρήση, με παράλληλη βελτίωση της κινητικής απόδοσης στο πάσχον μέλος. Αξιοσημείωτο είναι πώς τα αποτελέσματα φαίνεται να διαρκούν και μετά το τέλος της παρέμβασης (Liepert et al, 2000), μέχρι και δύο χρόνια μετά (Taub et al, 1993).

Μελέτες αναφέρουν στοιχεία ότι η CI προάγει εξαρτώμενη της χρήσης πλαστικότητα σε ανθρώπους με πάρεση από τραυματισμό του ΚΝΣ. Πρότειναν ότι η CI οδηγεί σε επιστράτευση-ενεργοποίηση μεγάλου αριθμού νευρώνων γειτονικά της βλάβης. (Nudo et al 2006). Παράλληλα, βοήθα τους ασθενείς να

αυξήσουν τη χρήση του πάσχοντος μέλους μέσω της συνεχούς και επαναλαμβανόμενης εξάσκησης του πάσχοντος χεριού. Η εξαναγκασμένη χρήση του άκρου φαίνεται να προάγει την εξαρτώμενη της χρήσης πλαστικότητα του φλοιού.

Η *Εικονική Πραγματικότητα (VR)* είναι μια νέα θεραπευτική παρέμβαση μέσω της οποίας δημιουργείται σκηνικό τρισδιάστατης εικονικής αισθητικής επανατροφοδότησης στο οποίο η ποσότητα και η ποιότητα της δραστηριότητας μπορούν να μεταβάλλονται (Merians, 2002). Μέσω του εικονικού περιβάλλοντος φαίνεται ότι βελτιώνεται η κινητική ικανότητα σε ενήλικες και παιδιά με νευρολογικά προβλήματα ελλείμματα (Reid 2002; You et al 2005a,b ; Jang et al 2005).

Ερευνητικά στοιχεία καταγράφουν ότι η θεραπευτική αυτή παρέμβαση συμβάλλει στη λειτουργική αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού και στην αύξηση της συναπτικής δραστηριότητας (You et al, 2005 a,b ; Jang et al, 2005). Παράλληλα φαίνεται να προάγει την εξαρτώμενη της χρήσης του άκρου (use-dependent) αναδιοργάνωση του νευρικού συστήματος (Merians 2002, 2006), αλλά και την αύξηση της κινητικής ικανότητας ( Jang et al, 2005). Μέσω των νευροπλαστικών αυτών αλλαγών στον αισθητικο-κινητικό φλοιό, ενισχύεται η λειτουργική κινητική ικανότητα και αυξάνεται η χρήση και η ποιότητα της κίνησης στο πάσχον μέλος (You et al, 2005a). Σε επίπεδο κίνησης παρατηρείται βελτίωση του εύρους τροχιάς της κίνησης, της ταχύτητας και του κινητικού ελέγχου. Τα αποτελέσματα είναι δυνατό να μεταφερθούν σε πραγματικό περιβάλλον (You et al; 2005a,b).

Τέλος, φαίνεται ότι συμβάλλει σημαντικά στην λειτουργική αποκατάσταση του ασθενή, προάγοντας τον στατικό και κινητικό έλεγχο στο κάτω άκρο μέσω μεταφορών βάρους, φόρτισης και εξάσκησης κινητικών δραστηριοτήτων αλλά και στο άνω άκρο μέσω δραστηριοτήτων πέρα από τη μέση γραμμή του σώματος (Holden et al, 1999; Merians, 2002 ; 2006 ; Reid 2002; You et al 2005a,b ; Jang et al 2005).

Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί που υποδηλώνουν την κινητική ανάρρωση μετά από ΑΕΕ δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Με διακρανικό ηλεκτρικό ερεθισμό (TMS) έχει φανεί ότι το εύρος του προκλητού δυναμικού κίνησης (motor evoked potential-MEP) και το κινητικό νευρικό μονοπάτι στο φλοιό (cortical motor threshold), στα πρώτα στάδια μετά από ΑΕΕ είναι παράγοντες που καθορίζουν τη λειτουργική ανάρρωση. Η κινητική ανάρρωση σχετίζεται με βελτίωση της φλοιονωτιαίας επικοινωνίας όπως φαίνεται από την μείωση της λανθάνουσας κατάστασης του MEP και την αύξηση του εύρους του MEP (Arac et al, 1994; Bridgers, 1990; Catano, 1996; Escudero et al, 1998; Traversa, 2000). Επιπλέον μελέτες με διακρανικό μαγνητικό ερεθισμό έχουν δείξει αλλαγές στους κινητικούς χάρτες στο φλοιό σε ασθενείς με βλάβες ΚΝΣ, οι οποίες είναι δυνατό να εμφανιστούν νωρίς μετά το ΑΕΕ και να παραμείνουν ακόμα και όταν η κινητική ανάρρωση ολοκληρωθεί (Byrnes et al, 1999; 2001; Traversa et al , 1997). Είναι πιθανό ότι αυτές οι αλλαγές υποδηλώνουν πλαστικότητα του φλοιού και αντισταθμιστική αναδιοργάνωση της φλοιοκινητικής απάντησης (Byrnes et al, 1999; 2001; Traversa et al , 1997).

Οι Thickbroom et al (2004) έκαναν την υπόθεση ότι εάν η κινητική ανάρρωση εξαρτάται από την φλοιώδη αναδιοργάνωση, τότε είναι πιθανό να υπάρχει σχέση μεταξύ της έκτασης της αναδιοργάνωσης στο φλοιό και τη λειτουργική απάντηση (Thickbroom et al, 2004). Πράγματι φάνηκε ότι η φλοιώδης αναδιοργάνωση παίζει ουσιαστικό ρόλο στην κινητική ανάρρωση μετά από βλάβες του ΚΝΣ. Όταν μεταβολές στους φλοιώδης χάρτες σχετίζονταν με αποκατάσταση της φλοιονωτιαίας conduction, υπήρχε θετική σχέση μεταξύ του βαθμού της αλλαγής στους φλοιώδης χάρτες και ενδεχομένως της δύναμης του πάσχοντος χεριού. Όσο μεγαλύτερη η περιοχή αναδιοργάνωσης στους φλοιώδης χάρτες, τόσο καλύτερη ήταν η κινητική ικανότητα. Συνεπώς η κινητική ανάρρωση είναι καλύτερη όταν η έκταση της αναδιοργάνωσης είναι μεγαλύτερη (Thickbroom et al, 2004).

Παράλληλα οι Berg et al (2002) έδειξαν ότι η βελτίωση της λειτουργικότητας στο άνω άκρο μετά από την αποκατάσταση σχετίζεται με αύξηση της δραστηριότητας στη Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (fMRI) στον προκινητικό φλοιό και στο σωματοαισθητικό φλοιό στο αντίπλευρο της βλάβης ημισφαίριο. Αυτό υποδηλώνει ότι αλλαγές στη δραστηριοποίηση του αισθητικοκινητικού εγκεφαλικού φλοιού είναι πιθανό να συνεισφέρουν στην ανάρρωση μετά τη θεραπεία αποκατάστασης (Berg et al, 2002). Φαίνεται ότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ αλλαγών στη δραστηριοποίηση του αισθητικοκινητικού φλοιού και στην κινητική βελτίωση λόγω της θεραπευτικής παρέμβασης. Συγκεκριμένα, η βελτίωση συμπεριφορών σχετίστηκε με αύξηση της δραστηριότητας στο αντίπλευρο ημισφαίριο (προκινητικός και σωματοαισθητικός φλοιός) και ομόπλευρα στην παρεγκεφαλίδα, κατά την κίνηση του πάσχοντος άκρου.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι η αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού είναι εξαρτώμενη της δραστηριότητας και όχι απλά της χρήσης (Nudo, 2003). Η εξαναγκασμένη χρήση του άκρου (CI) προάγει αναδιοργάνωση στον αισθητικοκινητικό φλοιό η οποία συνοδεύεται με επιτυχή λειτουργική αποκατάσταση. Βελτίωση της κινητικής λειτουργίας στο πάσχον ΑΑ μετά την αποκατάσταση συσχετίστηκε με αυξημένη fMRI δραστηριότητα στον προκινητικό και στον αισθητικό φλοιό (Berg et al 2002). Θεραπευτικές παρεμβάσεις (CI, VR) όπου συμβάλλουν στην εξαρτώμενη της χρήσης (use-dependent) δραστηριότητα του φλοιού προάγουν την λειτουργική αποκατάσταση. Η εξαναγκασμένη χρήση (CI) συμβάλλει στην εξαρτώμενη της χρήσης του άκρου νευροπλαστικότητα του φλοιού ενώ η Εικονική Πραγματικότητα (VR) συμβάλλει σημαντικά στην αναδιοργάνωση του φλοιού προσδίδοντας ταυτόχρονα σημαντική βελτίωση στην λειτουργικότητα του άκρου. Η κινητική ανάρρωση είναι εξαρτώμενη της αναδιοργάνωσης του φλοιού. Υπάρχει δυναμική σχέση μεταξύ της έκτασης της αναδιοργάνωσης του φλοιού και της κινητικής ανάρρωσης. Η κινητική ανάρρωση-λειτουργική απάντηση και η ποσοτική και ποιοτική έκταση της

αναδιοργάνωσης του φλοιού φαίνεται να είναι ποσά ανάλογα (Thickbroom et al 2004).

Ίσως λοιπόν να είναι προτιμότερο η θεραπευτική παρέμβαση να προσανατολίζεται στην εξαρτώμενη της δραστηριότητας εκπαίδευση των νευρολογικών ασθενών. Από τα ερευνητικά δεδομένα φαίνεται πως η εξαναγκασμένη χρήση και η εικονική πραγματικότητα προάγουν την εξαρτώμενη της δραστηριότητας πλαστικότητα του φλοιού, αλλά παράλληλα βελτιώνουν και την κινητική απόδοση. Η στοχοκατευθυνόμενη εξάσκηση φαίνεται να έχει σημαντικά στατιστικά αποτελέσματα στο υποξύ στάδιο εν αντιθέσει με την εξαναγκασμένη χρήση του μέλους, που δείχνει να προάγει την αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού από το οξύ στάδιο. Παρόλα αυτά, η στοχοκατευθυνόμενη εξάσκηση δεν φαίνεται να υπερτερεί των κλασικών μεθόδων φυσικοθεραπείας και τα αποτελέσματα της είναι πτωχά εάν η θεραπευτική παρέμβαση δεν περιλαμβάνει στοχοκατευθυνόμενη εξάσκηση σε συνδυασμό με κλασική φυσικοθεραπεία. Η εξαναγκασμένη χρήση του μέλους στο υποξύ στάδιο, απαιτεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για την προαγωγή της αναδιοργάνωσης αλλά και της λειτουργικής κινητικής ικανότητας, εν αντιθέσει με το υποξύ στάδιο.

Θεραπευτικές παρεμβάσεις (CI, VR) όπου συμβάλλουν στην εξαρτώμενη της χρήσης (use-dependent) και δραστηριότητας του φλοιού αναδιοργάνωση, προάγουν την λειτουργική αποκατάσταση. Η εξαναγκασμένη χρήση του μέλους (CI) συμβάλλει στην εξαρτώμενη της χρήσης του άκρου νευροπλαστικότητα του φλοιού, ενώ η Εικονική Πραγματικότητα (VR) συμβάλλει σημαντικά στην αναδιοργάνωση του φλοιού προσδίδοντας ταυτόχρονα σημαντική βελτίωση στην λειτουργικότητα του άκρου.

Η κινητική ανάρρωση είναι εξαρτώμενη της αναδιοργάνωσης του φλοιού. Συνεπώς υπάρχει δυναμική σχέση μεταξύ της έκτασης της αναδιοργάνωσης του φλοιού και της κινητικής ανάρρωσης. Η κινητική ανάρρωση-λειτουργική

απάντηση και η ποσοτική και ποιοτική έκταση της αναδιοργάνωσης του φλοιού φαίνεται να είναι ποσά ανάλογα.

Η αναλογική σχέση της βελτίωσης της λειτουργικής δραστηριότητας και της αναδιοργάνωσης του εγκεφαλικού φλοιού πιθανά να είναι εκείνο που οδηγεί σε καλύτερο επίπεδο αποκατάστασης τους ασθενείς.

## ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ- ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nature Medicine* 2002;8:963-970

Berg H, Dawes H, Guy C, Smith S, Wade D, Matthews P. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain* 2002;125:2731-2742

Bernstein, N. (1967). *The coordination and regulation of movements*. New York: Pergamon

Biernaskie J, Corbett D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. *J Neurosci*. 2001;21:5272-80

Biernaskie J, Szymanska A, Windle V, Corbett D. Bi-hemispheric contribution to functional motor recovery of the affected forelimb following focal ischemic brain injury in rats. *Eur J Neurosci*. 2005;21:989-99

Black JE, Sirevaag AM, Wallace CS, Savin MH, Greenough WT. Effects of complex experience on somatic growth and organ development in rats. *Dev Psychobiol*. 1989;22:727-52

Black JE. How a child builds its brain: some lessons from animal studies of neural plasticity. *Preventive medicine* 1998;27:168-171

Blennerhassett J, Dite W. Additional task-related practice improves mobility and upper limb function early after stroke. A randomized control trial. *Aust J Physiother* 2004;50:219-224

Bonifer N & Anderson KM. Constraint-induced movement therapy after stroke: efficacy for patients with minimal upper extremity motor ability. *Arch Phys Med Rehab* 2005;86:1867-1874

Buchli AD, Schwab ME. Inhibition of Nogo: a key strategy to increase regeneration, plasticity and functional recovery of the lesioned central nervous system. *Ann Med*. 2005;37(8):556-67

Burdea C, Coiffet P. *Virtual Reality Technology*. Ieee, 2<sup>nd</sup> edition ;2004

Buterfisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci* 1995;130:59-68

Carey JR, Kimberly TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, Dorsey . Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain* 2002; 125:773-788

Carr JH & Shepherd RB: Neurological Rehabilitation. *Disability and Rehabilitation*, 2006;28:811-812

Cauraugh J, Light K, Kim S, Thigpen M, Behrman A. Chronic motor dysfunction after stroke: recovering wrist and finger extension by electromyography-triggered neuromuscular stimulation. *Stroke* 2000;31:1360-4

Cauraugh JH, Kim S. Two coupled motor recovery protocols are better than one: electromyogram-triggered neuromuscular stimulation and bilateral movements. *Stroke*. 2002;33:1589-94

Cauraugh JH, Kim S. Stroke motor recovery: active neuromuscular stimulation and repetitive practice schedules. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1562-6

Chae J, Bethoux F, Bohine T, Dobos L, Davis T, Friedl A. Neuromuscular stimulation for upper extremity motor and functional recovery in acute hemiplegia. *Stroke* 1998;29:975-979

Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* 2002;111:761-773

Classen J, Liepert J, Wise S, Hallett M, Cohen L. Rapid Plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998; 79:1117-1123

Cooke SF& Bliss TVP: Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 2006;129:1659-1673

Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioural intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002;25:295-301

Cramer S, Nelles G, Benson R, Kaplan J, Parker R, Kwong K, Kenneddy D, Finklestein S, Rosen B. A functional MRI study of subjects recovered of hemiparetic stroke. *Stroke* 1997;28:2518-2527

Cramer SC, Bastings EP. Mapping clinically relevant plasticity after stroke. *Neuropharmacology*. 2000;39:842-51

Dahlqvist P, Zhao L, Johansson IM, Mattsson B, Johansson BB, Seckl JR. Environmental enrichment alters nerve growth factor-induced gene A and glucocorticoid receptor messenger RNA expression after middle cerebral artery occlusion in rats. *Neurosci* 1999;93:527-535

Dancause N, Barbay S, Frost SB, Plautz EJ, Chen D, Zoubina E, Stowe AM, Nudo RL. Extensive cortical rewiring after brain injury. *The journal of neuroscience* 2005;25:10167-10179

Dean SM, Shepherd RB. Task-related training improves performance of seated reaching tasks after stroke. A randomized control trial. *Stroke* 1997; 28:722-728

De Luca C, Echols K, Landesman R, Taub E. Pediatric constraint-induced movement therapy for a young child with cerebral palsy: two episodes of care. *Physical Therapy* 2003;83:1003-1014



Desrosiers J, Bourbonnais D, Corriveau H, Gosselin S, Bravo G. Effectiveness of unilateral and symmetrical bilateral task training for arm during the subacute phase after stroke: a randomized control trial. *Clin Rehab* 2005;19:581-593

Dickstein R, Heffes Y, Laufer Y, Abulaffio N, Shabtai EL. Repetitive practice of a single joint movement for enhancing elbow function in hemiparetic patients. *Percept Mot Skills* 1997;85:771-785

Dromeric AW, Grisold W, Jelinek V. Transcranial electrical motor evoked potentials as a prognostic indicator for motor recovery in stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:745-748

Drubach, D. (2000). *The Brain Explained*, Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall, Inc.

Duncan P, Studenski S, Richards L, Gollub S, Lai SM, Reker D, Perera S, Yates J, Koch V, Rigler S, Johnson D. Randomized control trial of therapeutic exercise in subacute stroke. *Stroke* 2003;34:2173-80

Edelman GM. (1987) *Neuronal Darwinism: The theory of neuronal group selection*. Basic Books, New York

Fukuyama H, Ouchi Y, Matsuzaki S, Nagahama Y, Yamauchi H. Brain functional activity during gait in normal subjects: a SPECT study. *Neurosci Lett* 1997;228:183-186

Galea MP, Miller KJ, Kilbreath SL. Early Task-Related Training Enhances upper extremity function following stroke. *Clin Rehabil* 2005;19:737-745

Gisselsson LL, Matus A, Wieloch T. Actin redistribution underlies the sparing effect of mild hypothermia on dendritic spine morphology after in vitro ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:1346-55

Gobbo OL, O'Mara SM. Impact of enriched environment housing on brain-derived neurotrophic factor and on cognitive performance after a transient global ischemia. *Behav Brain Res* 2004;152:231-241

Gopnic, A., Meltzoff, A., Kuhl, P. (1999). *The Scientist in the Crib: What Early Learning Tells Us About the Mind*, New York, NY: HarperCollins Publishers.

Gordon AM, Charles J, Wolf SL. Efficacy of constraint-induced movement therapy on involved upper-extremity use in children with hemiplegic cerebral palsy is not age-dependent. *Pediatrics.* 2006;117:363-73

Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, Friston KJ, Frackowiak RS, Phelps ME. Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci.* 1992;12:2542-8

Hallett M. Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001;36:169-74

- Hamzei F, Liepert J, Dettmers C, Weiller C, Rijntjes M. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: an exploratory study with fMRI and TMS. *NeuroImage* 2006;31:710-720
- Hebb D. The effects of early experience on problem-solving at maturity. *Am Psychol* 1947;2:306-307
- Holden M, Todorov E, Callahan J, Bizzi E. Virtual environment training improves motor performance with stroke: case report. *Neuro Rep* 1999;23:57-67
- Hlustík P, Solodkin A, Noll DC, Small SL. Cortical plasticity during three-week motor skill learning. *J Clin Neurophysiol.* 2004;21:180-91
- Hummel F& Cohen L. Drivers of brain plasticity. *Curr Opin Neurol.* 2005 ;18 :667-674
- Huttenlocher PR & Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *The journal of comparative neurology* 1997;387:167-178
- Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia* 1990;28:517-527
- Ickes BR, Pham TM, Sanders LA, Albeck DS, Mohamed AH, Granholm AC. Long-term environmental enrichment leads to regional increases in neurotrophin levels in rat brain. *Exp Neurol* 2000;164:45-52
- InmanD, Loge K, Leavens J. VR education and rehabilitation. *Communications of the ACM* 1995;40:53-58
- Jang S, Kim Y, Cho S, Lee J, Park J, Kwon Y. Cortical reorganization induced by task-oriented training in chronic hemiplegic stroke patients. *NeuroReport* 2003; 14:137-142
- Jack D, Boian R, Merians A, Tremaine M, Burdea G, Adamonich S, Recce M, Poizner H. Virtual reality-enhanced stroke rehabilitation. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering* 2001;9:308-318
- Jang S, You S, Hallet M, Cho Y, Parl C, Cho S, Lee H, Kim T. Cortical reorganization and associated Functional motor recovery after virtual reality in patients with chronic stroke: an experimenter blind preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:2218-23
- Janowsky JS, Thomas-Thrapp LJ. Complex figure recall in the elderly: a deficit in memory or constructional strategy? *J Clin Exp Neuropsychol.* 1993;15:159-69.
- Johansson BB, Belichenko PV. Neuronal plasticity and dendritic spines: effect of environmental enrichment on intact and postischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002 Jan;22:89-96
- Johanston BB. Brain plasticity in health and disease. *Keio J Med* 2004;53:231-246
- Johnstone MV. Brain plasticity in paediatric neurology. *European Journal of Paediatric Neurology* 2003;7:105-113

- Jones T, Chu C, Grande L, Gregory A. Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. *The journal of neuroscience* 1999;19:10153-10163
- Kaas JH, Garraghty PE. Hierarchical, parallel, and serial arrangements of sensory cortical areas: connection patterns and functional aspects. *Curr Opin Neurobiol.* 1991;1:248-51
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., and Jessell, T.M. (2001). *Principles of Neural Science. (4th ed.)*, New York: McGraw-Hill
- Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider FG. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 1995;377:155-8
- Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezzard P, Adams M, Turner R, Ungerleider L. The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Sci USA*, 1998;95:861-868
- Katsman D, Zheng J, Spinelli K, Carmichael ST. Tissue microenvironments within functional cortical subdivisions adjacent to focal stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23:997-1009
- Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Letters to Nature* 1997;386:493-496
- Kim Y, Park J, Ko M, Lee P. Plastic changes of motor network after constraint-induced movement therapy. *Yonsei Medical Journal* 2004;45:241-246
- Kleim JA, Lussnig E, Schwarz ER, Comery TA, Greenough WT. Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *J Neurosci.* 1996;16:4529-35
- Kleim JA, Vij K, Ballard DH, Greenough WT. Learning-dependent synaptic modifications in the cerebral cortex of the adult rat persist for at least four weeks. *The journal of neuroscience* 1997; 17:717-721
- Krebs HI, Brashers-Krug T, Rauch SL, Savage CR, Hogan N, Rubin RH, Fischman AJ, Alpert NM. Robot-aided functional imaging: application to a motor learning study. *Hum Brain Mapp.* 1998;6:59-72
- Kringelbach M & Engell A. Development and plasticity in the brain. *Psyke & Logos* 1997;18:266-286
- Kwakkel G, Wagenaar RC. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:191-196
- Laurie Lundy-Ekman, *Neuroscience: Fundamentals for Rehabilitation* 2004
- Levy CE, Nichols DS, Schmalbrock PM, Keller P, Chakeres DW. Functional MRI evidence of cortical reorganization in upper-limb stroke hemiplegia treated with constraint-induced movement therapy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2001;80:4-12

- Liepert J, Miltner W, Sommer M, Dettmers C, Taub E, Willer C. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neuroscience letters* 1998;250:5-8
- Liepert J, Bauder H, Miltner W, Taub E, Weiller C. Treatment induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 2000;31:1210-1216
- Merians AS, Jack D, Boian R, Tremaine M, Burdea G, Adamovich S, Recce M, Poizner H. Virtual reality-augmented rehabilitation for Patients following stroke. *Physical Therapy* 2002;82:898-915
- Merians A, Poizner H, Boian R, Grigore B, Adamovich S. Sensorimotor training in a virtual reality environment: does it improve functional recovery poststroke? *Neurorehabil Neural Repair* 2006;20:252
- Mezernich MM, Kaas J, Wall J, Nelson RJ, Sur M, Felleman D. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3B and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience* 1983;8:33-55
- Miyay I, Tanabe H, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical mapping of gait in humans: a near infrared spectroscopic topography study. *NeuroImage* 2001;14:1186-1192
- Muellbacher W, Richards C, Ziemann U, Wittenberg G, Wetz D, Boroojerdi B, Cohen L, Hallett M. Improving hand function in chronic stroke. *Arch Neurol.* 2002;59:1278-82
- Muhn timer W, Elbert T, Taub E, Flor H. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998;95:10340-10343
- Nemire K, Crane R. Designing a virtual science laboratory to accommodate needs of students with cerebral palsy. In: *Proceedings of the CSUN Virtual reality conference* (Northridge: California State University), 1995
- Niemann J, Winker T, Gerling J, Landwehrmeyer B, Jung R. Changes of slow cortical negative DC-potentials during the acquisition of a complex finger motor task. *Exp Brain Res.* 1991;85:417-22
- Nilson M & Penky M. Enriched environment and astrocytes in central nervous system regeneration. *J Rehabil Med* 2007;39:345-352
- Nudo RJ, Milliken GW, Jeckins WM, Merzenich MM. Use-Dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *The journal of neuroscience* 1996;16:785-807
- Nudo RJ, Plautz EJ, Frost SB. Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle and nerve* 2001;24:1000-1019
- Nudo RJ. Retuning the misfiring brain. *PNAS* 2003;100:7425-7427

- Nudo RJ. Mechanisms for recovery of motor function following cortical damage. *Current opinion in neurobiology* 2006;16:638-644
- Ostendorf CG, Wolf SL. Effect of forced use of the upper extremity of a hemiplegic patient on changes in function. A single-case design. *Phys Ther.* 1981 Jul;61(7):1022-8
- O'Sullivan SB. Parkinson's disease. In: O'Sullivan SB, Schmitz TJ, eds *Physical Rehabilitation: Assessment and Treatment*. Philadelphia Pa:FA Davis Co;2001:747-782
- Page SJ, Sisto SA, Levine P, Johnston MV, Hughes M. Modified constraint induced therapy: a randomized feasibility and efficacy study. *J Rehabil Res Dev.* 2001;38:583-90
- Page SJ. Intensity versus task-specificity after stroke:how important is intensity? *Am J Phys Med Rehabil* 2003;82:730-2
- Page S, Sisto S, Levine P, McGrath R. Efficacy pf modified constraint-induced movement therapy in chronic stroke: a single-blinded eandomized controlled trial. *Arc Phys Med Rehabil* 2004;85:14-19
- Plautz EJ, Milliken GW, Nudo RJ. Effects of repetitive motor traing on movement representations in adult squirrel monkeys: Role of use versus learning. *Neurobiology of Learning and Memory* 2000;74:27-55
- Parent JM, Vexler S, Gong C, Derugin N, Ferriero D. Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke. *Annals of Neurology* 2002;52: 802-813
- Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 2005;28:377-401
- Rakic P, Bourgeois JP, Eckenhoff MF, Zecevic N, Goldman-Rakic PS. Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science.* 1986;232:232-5
- Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Stewart M. Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science.* 1992;258:1159-60
- Rosenzweig MR, Bennett EL, Hebert M, Morimoto H. Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. *Brain Res.* 1978;153:563-76
- Recanzone GH, Schreiner CE, Merzenich MM. Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J Neurosci.* 1993;13:87-103
- Reid D. Benefits of a virtual play rehabilitation environment for children with cerebral palsy on perceptions of self-efficacy: as pilot study. *Pediatric rehabilitation* 2002;5:141-148
- Remy P, Zilbovicius M, Leroy-Willig A, Syrota A, Samson Y. Movement- and task-related activations of motor cortical areas: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol.* 1994;36:19-26

Rizzo A, Buckwalter J, Neumann U. Basic Issues in the application of virtual reality for the assessment and rehabilitation of cognitive impairments and functional disabilities. *Cyber Psychology and Behavior* 1998;1:59-78

Salbach NM, Mayo NE, Wood-Dauphinee S, Hanley JA, Richards CL, Côté R. A task-orientated intervention enhances walking distance and speed in the first year post stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2004;18:509-19

Schlaug G, Knorr U, Seitz R. Inter-subject variability of cerebral activations in acquiring a motor skill: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res.* 1994;98:523-34

Schallert T, Leasure L, Kolb B: Experience-Associated Structural Events, Subependymal Cellular Proliferative Activity, and Functional Recovery After Injury to the Central Nervous System. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2000;20:1513–1528

Seitz RJ, Roland E, Bohm C, Greitz T, Stone-Elander S. Motor learning in man: a positron emission tomographic study. *Neuroreport.* 1990;1:57-60

Sisto SA, Forrest GF, Glendinning D. Virtual Reality applications for motor rehabilitation after stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2002;8:11-23

Stein DG, Hoffman SW. Concepts of CNS Plasticity in the cortex of brai damage and repair. *J Head Trauma Rehabil* 2003;18:317-341

Stiles J: Neural plasticity and cognitive development, *Developmental Neuropsychology* 2000;18:237-272

Suputtitada A, Suwanwela NC, Tumvitee S. Effectiveness of constraint-induced movement therapy in chronic stroke patients. *J Med Assoc Thai.* 2004;87:1482-90

Szaflarski JP, Page SJ, Kissela BM, Lee JH, Levine P, Strakowski SM. Cortical reorganization following modified constraint-induced movement therapy: a study of 4 patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:1052-8

Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW 3rd, Fleming WC, Nepomuceno CS, Connell JS, Crago JE. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74:347-54

Taub E, Uswatte G. Constraint-Induced Movement Therapy and Massed Practice. *Stroke.* 2000;31:983

Taub E, Ramey SL, DeLuca S, Echols K. Efficacy of constraint-induced movement therapy for children with cerebral palsy with asymmetric motor impairment. *Pediatrics.* 2004;113:305-12

Thickbroom G, Byrnes M, Archer S, Mastaglia F. Motor outcome after subcortical stroke correlates with the degree of cortical reorganization. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:2144-2150

Thored P, Kokaia Z, , Arvidsson A, Lindvall O. Regulation of stroke-induced neurogenesis in adult brain--recent scientific progress. *Cereb Cortex*. 2006;16:162-7

Tortora, G. and Grabowski, S. (1996). *Principles of Anatomy and Physiology*. (8th ed.), New York: HarperCollins College Publishers

Vaegan Taylor D. Critical period for deprivation amblyopia in children. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1979;99:432-9

Van der Lee J, Wagenaar R, Lankhorst G, Vogelaar T, Deville W, Bouter L. Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: Results from a Single-blind randomized clinical trial. *Stroke* 1999;30:2369-2375

You S, Jang S, Kim Y, Kwon Y, Barrow I, Hallet M. Cortical reorganization induced by virtual reality therapy in a child with hemiparetic cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2005;47:628-635a

You S, Jang S, Kim Y, Hallet M, Ahn s, Kwon Y, Kim J, Lee M. Virtual reality-induced cortical reorganization and associated locomotor recovery in chronic stroke. An experimenter blind randomized study. *Stroke* 2005;36:1166-1171b

Walsh RN. Effects of environmental complexity and deprivation on brain anatomy and histology: a review. *Int J Neurosci*. 1981;12:33-51

Ward NS. Plasticity and the functional reorganization of the human brain. *International Journal of Psychophysiology* 2005; 58:158-161

Weghorst S. Augmented reality and Parkinson's disease. *Communications of the ACM*. 1997;40:47-48

Wieloch T & Nikolich K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Current Opinion in Neurobiology* 2006;16:258-264

Withers GS, Greenough WT. Reach training selectively alters dendritic branching in subpopulations of layer II-III pyramids in rat motor-somatosensory forelimb cortex. *Neuropsychologia*. 1989;27:61-9

Wittenberg G, Chen R, Ishi K, Bushara , Taub E, Gerber L, Hallet M, Cohen L. Constraint-induced therapy in stroke: magnetic stimulation motor maps and cereblal activation. *Neurorehabil Neural Repair* 2003;17:48-59

Whitall J, McCombe WS, Silver KH, Macko RF. Repetitive bilateral arm training with rhythmic auditory cueing improves motor function in chronic hemiparetic stroke. *Stroke* 2000;31:2390-5

Woldag H, Waldmann G, Heuschkel G, Hummelsheim H. Is the repetitive training of complex hand and arm movements beneficial for motor recovery in stroke patients? *Clin Rehabil* 2003;17:723-30

Wolf SL, Binder-MacLeod SA. Electromyographic biofeedback applications to the hemiplegic patient. Changes in upper extremity neuromuscular and functional status. *Phys Ther.* 1983;63:1393-403

Wolf SL, Blanton S, Baer H, Breshears J, Butler AJ. Repetitive task practice: A critical review of constraint-induced movement therapy in stroke. *The neurologist* 2002;8:325-338