



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
(Σ.Ε.Α.Υ.)

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
«ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΣ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΝΩ ΑΚΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Αικατερίνη Μπερλέμη

Αριθμός Μητρώου: 7867

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Σοφία Λαμπροπούλου MSc, PhD
Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσικοθεραπείας

ΑΙΓΙΟ-2022

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στην “ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ” που απονέμει η Σχολή Επιστημών Αποκατάστασης Υγείας του Πανεπιστημίου Πατρών.

Εγκρίθηκε την.....από την εξεταστική επιτροπή:

ΥΠΟΓΡΑΦΕΣ

.....
.....

ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΗ:.....
ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ:.....
ΚΑΛΗ:.....
ΑΠΟΔΕΚΤΗ:.....

**«ΒΕΒΑΙΩΝΩ ΟΤΙ Η ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΤΕ-
ΛΕΣΜΑ ΔΙΚΗΣ ΜΟΥ ΔΟΥΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΓΡΑΜΜΕΝΗ ΜΕ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΛΟΓΙΑ.
ΣΤΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ Η΄ ΜΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΠΗΓΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑ-
ΦΕΡΩ ΕΧΩ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΙ ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΟΠΟΥ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΚΑΙ
ΕΧΩ ΠΑΡΑΘΕΣΕΙ ΤΙΣ ΠΗΓΕΣ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑ-
ΦΙΑΣ»**

**ΒΕΒΑΙΩΝΩ ΟΤΙ Ο ΑΡΙΘΜΟΣ ΛΕΞΕΩΝ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΜΟΥ ΕΡΓΑ-
ΣΙΑΣ ΔΕΝ ΞΕΠΕΡΝΑ ΤΙΣ
50.000 ΛΕΞΕΙΣ**

ΥΠΟΓΡΑΦΗ.....

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Πίνακας Εικόνων	viii
Κατάλογος Πινάκων	ix
Περίληψη	10
Abstract	11
Εισαγωγή	12
Κεφάλαιο 1 ^ο	13
Διακρανιακός Ηλεκτρικός Ερεθισμός (TMS)	13
1.1 Διακρανιακός Ηλεκτρικός Ερεθισμός και μετάβαση στο Διακρανιακό Μαγνητικό Ερεθισμό	13
1.2 Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS).....	14
1.3 Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός μονού παλμού (single-pulse TMS)	15
1.4 Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός διπλού παλμού (paired-pulse TMS).....	16
1.5 Κινητικό κατώφλι ηρεμίας (Rest Motor Threshold= RMT).....	17
1.6 Σχήμα πηνίου και κυματομορφή του παλμού.....	18
1.7 Προκλητό κινητικό δυναμικό (Motor Evocated Potential= MEP).....	20
Κεφάλαιο 2 ^ο	22
Επαναλαμβανόμενος Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (rTMS).	22
2.1 Επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation)	22
2.2 Οι παθήσεις που εφαρμόζεται η θεραπευτική προσέγγιση του rTMS	233
2.3 Παρενέργειες και αντενδείξεις του rTMS	24
2.4 Νευροπλαστικότητα και rTMS	25
Κεφάλαιο 3 ^ο	27
Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ)	27

3.1 Παθοφυσιολογικά Στοιχεία.....	27
3.3 Κλινική εικόνα μετά το ΑΕΕ	28
3.4 Το άνω άκρο μετά το ΑΕΕ.....	29
3.5 Φυσικοθεραπευτική Αξιολόγηση	29
3.6 Ο ρόλος του rTMS στην αποκατάσταση του ΑΕΕ	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο	32
Σκοπός και χρησιμότητα της παρούσας μελέτης.....	32
Κεφάλαιο 5 ^ο	34
Μέθοδος	34
5.1 Τρόπος αναζήτησης της αρθρογραφίας.....	34
5.2 Κριτήρια Επιλογής Μελετών.....	35
5.2.1 Κριτήρια ένταξης μελετών.....	35
5.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού.....	35
5.4 Αξιολόγηση μεθοδολογικής ποιότητας άρθρων	36
5.5 Εξαγωγή Δεδομένων.....	36
5.6 Μέτρα έκβασης και Μέσα Αξιολόγησης.....	37
5.6.1 Μυϊκή δύναμη.....	37
5.6.2 Μυϊκός τόνος	38
5.6.3 Κινητικότητα.....	38
5.6.4 Λειτουργικότητα σε Δραστηριότητες καθημερινής ζωής.....	39
5.6.5 Δεξιότητα άκρας χείρας.....	40
5.6.6 Ποιότητα ζωής και σοβαρότητα ΑΕΕ.....	41

5.7 Ανάλυση και σύνθεση δεδομένων	42
Κεφάλαιο 6°	44
Σύνθεση Αποτελεσμάτων	44
6.1 Αποτελέσματα αναζήτησης και επιλογής μελετών	44
6.2 Παρουσίαση αποτελεσμάτων των επιλεγμένων μελετών	45
6.3 Αποτελεσματικότητα της παρέμβασης rTMS στα μέτρα έκβασης	47
6.3.1 Αποτελέσματα στη μυϊκή δύναμη	47
6.3.2 Αποτελέσματα στον μυϊκό τόνο	47
6.3.3 Αποτελέσματα στην κινητικότητα	48
6.3.4 Αποτελέσματα στη δεξιότητα της άκρας χείρας	50
6.3.5 Αποτελέσματα στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής	51
6.3.6 Αποτελέσματα στην ποιότητα ζωής και σοβαρότητα ΑΕΕ	52
6.4 Οι τρόποι εφαρμογής και οι τύποι του rTMS ως μέσο παρέμβασης	53
6.4.1 Το rTMS ως μονοθεραπεία	53
6.4.2 Το rTMS σε συνδυασμό με συμβατικό πρόγραμμα	54
6.5 Ανατομικά ημισφαίρια εφαρμογής του rTMS	544
Κεφάλαιο 7°	61
Συζήτηση	61
7.1 Οι επιδράσεις του rTMS στα μέτρα έκβασης	61
7.2 Το rTMS ως παρέμβαση	65
7.3 Περιορισμοί της παρούσας μελέτης	68
7.4 Προτάσεις για μελλοντικές έρευνες	69

Κεφάλαιο 8°	71
Συμπεράσματα	71
Βιβλιογραφία	72
Παραρτήματα.....	91
I: Επεξήγηση κριτηρίων PedroScale αξιολόγησης μελετών.....	91

Πίνακας Εικόνων

Εικ. 1: Η διακρανιακή μαγνητική διέγερση σε ημισφαίριο του εγκεφάλου (Wanalee et al. 2015).	14
Εικ. 2: Το κύκλωμα της διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης από την εφαρμογή του TMS σε ημισφαίριο του εγκεφάλου έως την πρόκληση MEP στον μυ (Wanalee et al. 2015).	16
Εικ. 3: Πρωτόκολλο ζευγαρωμένων μαγνητικών παλμών (paired-pulse TMS) (Lefaucheur 2019).	17
Εικ. 4: Τα διάφορα πηνία της διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (Lefaucheur 2019).	18
Εικ. 5: Πρωτόκολλα επαναλαμβανόμενης διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (rTMS), rTMS χαμηλής συχνότητας (1 Hz) και rTMS υψηλής συχνότητας (5–20 Hz) (Lefaucheur, 2019).	23
Εικ. 6: Διάγραμμα ροής των μελετών της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης. ...	45

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Αλγόριθμος λέξεων κλειδιά για την αναζήτηση μελετών της συστηματικής ανασκόπησης	34
Πίνακας 2: Κριτήρια Κλίμακας PEDro	46
Πίνακας 3: Εξαγωγή δεδομένων από τις συμπεριλαμβανομένες μελέτες.....	56

Περίληψη

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η συστηματική διερεύνηση της βιβλιογραφίας σε ότι αφορά τις επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (rTMS) στην κινητικότητα και στη λειτουργικότητα του άνω άκρου σε ασθενείς με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ).

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την περίοδο από Ιανουάριο του 2007 έως και Οκτώβριο του 2021 στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Web of Science και Medline. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) που διερευνούσαν την αποτελεσματικότητα του rTMS (ως μονοθεραπεία ή και συνδυαστικά με προγράμματα αποκατάστασης του άνω άκρου) στη βελτίωση της λειτουργικής και κινητικής δεξιότητας του άνω άκρου σε ενήλικες ασθενείς με ΑΕΕ έως ενός έτους από την έναρξη του επεισοδίου. Τα δεδομένα εξείχθησαν ως προς τα μετρα έκβασης: μυϊκή δύναμη (Δύναμη Λαβής-ΔΛ), *μυϊκό τόνο* (Motor Assessment Scale-MAS), *κινητικότητα* (Fugl-Meyer Assessment Scale-FMA, Action Research Arm Test-ARAT, Wolf Motor Function Test-WMFT), *λειτουργικότητα* σε καθημερινές δραστηριότητες (Functional Ambulation Scale-FAS, Barthel Index-BI, Functional Independence Measure -FIM), *δεξιότητα* της άκρας χείρας (Box and Block Test -BBT, Pardue Pegboard Test-PPT, Finger tapping test -FT), *ποιότητα ζωής* και *σοβαρότητα* ΑΕΕ (Brunnstrom Stages-BRS, Modified Rank Score-Mrs, National Institutes of Health Stroke Scale-NIHSS), κι αξιολογήθηκαν από δύο ανεξάρτητους κριτές. Η μεθοδολογική ποιότητα των μελετών ολοκληρώθηκε με βάση τα κριτήρια Pedro και το επίπεδο ερευνητικών αποδείξεων με το σύστημα κατάταξης κατά Best Evidence Synthesis αντίστοιχα.

Αποτελέσματα: Η ανασκόπηση κατέληξε σε δέκα (10) τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (n=617). Ισχυρές αποδείξεις βρέθηκαν για την αποτελεσματικότητα του rTMS υψηλής, χαμηλής συχνότητας αλλά και συνδυασμού τους στη μυϊκή δύναμη, στο μυϊκό τόνο, στην κινητικότητα, στη δεξιότητα της άκρας χείρας, στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και στην ποιότητα ζωής. Ασαφής ήταν τα ευρήματα για το αν η παρέμβαση με rTMS είναι ανώτερη των συμβατικών προγραμμάτων αποκατάστασης.

Συμπεράσματα: Οι θετικές επιδράσεις τόσο χαμηλής όσο και υψηλής συχνότητας rTMS είναι εμφανείς στην κινητικότητα και στη λειτουργικότητα του άνω άκρου. Ωστόσο περαιτέρω μελέτες υψηλής ποιότητας απαιτούνται για να διερευνηθούν οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις του και να διασαφηνιστεί αν υπερέχει των συμβατικών μορφών αποκατάστασης.

Λέξεις κλειδιά: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ημιπληγία, άνω άκρο, βραχίονας, λειτουργική, κινητικότητα, επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση.

Abstract

Purpose: The purpose of the present study is to conduct a systematic review of the literature on the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on upper limb mobility and function in patients with stroke.

Methods: A systematic review of the literature for the period from January 2007 to October 2021 in the Pubmed, Web of Science and Medline databases. The a-review included randomized controlled trials (RCTs) that examined the effectiveness of rTMS (as monotherapy or in combination with upper extremity rehabilitation programs) in the improvement of functional and motor skills of the upper limb in adult patients with stroke up to one year from the onset of the episode. Data were extracted in terms of outcome measures for mobility (Fugl – Meyer Assessment Scale-FMA, Action Research Arm Test-ARAT, Wolf Motor Function Test-WMFT), functionality in daily activities (Functional Ambulation Scale-FAS, Barthel Index-BI, Functional Independence Measure -FIM), quality of life and severity of stroke (Brunnstrom Stages-BRS, Modified Rank Score-Mrs, National Institutes of Health Stroke Scale-NIHSS), muscle tone (Motor Assessment Scale-MAS), muscle strength (Grip Strength-DL), hand limb dexterity (Box and Block Test -BBT, Pardue Pegboard Test-PPT, Finger tapping test -FT) and were evaluated by two (2) independent judges. The methodological quality of the studies was completed based on Pedro criteria and the level of research evidence with the Best Evidence Synthesis ranking system respectively.

Results: The review resulted in ten (10) randomized clinical trials (n = 617). According to the findings, rTMS can be considered effective both at high, low and a combination of high and low frequency on muscle strength, muscle tone, mobility, limb dexterity, daily life activities and quality of life. Furthermore, the findings on whether rTMS is more effective than conventional rehabilitation programs were unclear.

Conclusion: The positive effects of both low and high frequency rTMS are evident in upper limb mobility and functionality. However, further high-quality studies are needed to evaluate the long-term effects of rTMS in stroke patients and to clarify if rTMS is better than other conventional types of rehabilitation.

Key words: stroke, hemiplegia, upper limb, arm, functional, mobility, repetitive transcranial magnetic stimulation.

Εισαγωγή

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι μια νευρολογική ασθένεια που προκαλεί βλάβες κατά βάση στην κινητικότητα και την λειτουργικότητα του ασθενή, αλλά και στην όραση, στις γνωσιακές λειτουργίες, και την αισθητικότητα. Υποστηρίζεται ότι σε μεγάλο ποσοστό έως και 75% των ασθενών μετά από ΑΕΕ έχουν λειτουργικά και κινητικά ελλείμματα στο προσβεβλημένο άνω άκρο που παραμένουν ακόμα και 3 με 6 μήνες μετά (Wolf et al., 2006). Ο λειτουργικός περιορισμός του άνω άκρου σχετίζεται με μειωμένη ποιότητα ζωής, έτσι η βέλτιστη και ταχύτερη αποκατάσταση αποτελεί μεγάλη ανησυχία για τους ασθενείς. Η φυσικοθεραπεία αντιπροσωπεύει το βασικότερο εργαλείο για την λειτουργική και κινητική ανάκτηση. Ωστόσο, τα μεγέθη των αποτελεσμάτων είναι συχνά περιορισμένα, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται σε χρόνιους ασθενείς (Avenanti et al. 2012). Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (TMS) έχει εφαρμοστεί σε ασθενείς με ΑΕΕ με σκοπό την αξιολόγηση του μεγέθους ενεργοποίησης του κινητικού φλοιού (MEP Amplitude) και την ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας (MEP Latency). Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (rTMS) χρησιμοποιείται ευρέως για την αποκατάσταση του ΑΕΕ τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Τα καλύτερα αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς στο οξύ και υποξύ στάδιο (Khedr EM et al., 2005), (Khedr EM et al., 2009). Η τοπική εφαρμογή του rTMS επηρεάζει τη νευρική διεγερσιμότητα επιλεγμένων περιοχών του εγκεφάλου. Υποστηρίζεται ότι rTMS χαμηλής συχνότητας (LF-rTMS) του 1Hz καταστέλλει τις τοπικές νευρικές δραστηριότητες του κινητικού φλοιού, ενώ το rTMS υψηλής συχνότητας (HF-rTMS) των 5Hz τις διεγείρει (Butler AJ et al. 2007), (Lefaucheur JP et al. 2006), (Fitzgerald PB et al. 2006). Το rTMS έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο για την αποκατάσταση του Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου και για το λόγο αυτό η παρούσα μελέτη σκοπό έχει να οργανώσει με ένα συστηματικό τρόπο την πλούσια αρθρογραφία πάνω στην αποτελεσματικότητα του rTMS στην αποκατάσταση του άνω άκρου.

Κεφάλαιο 1^ο

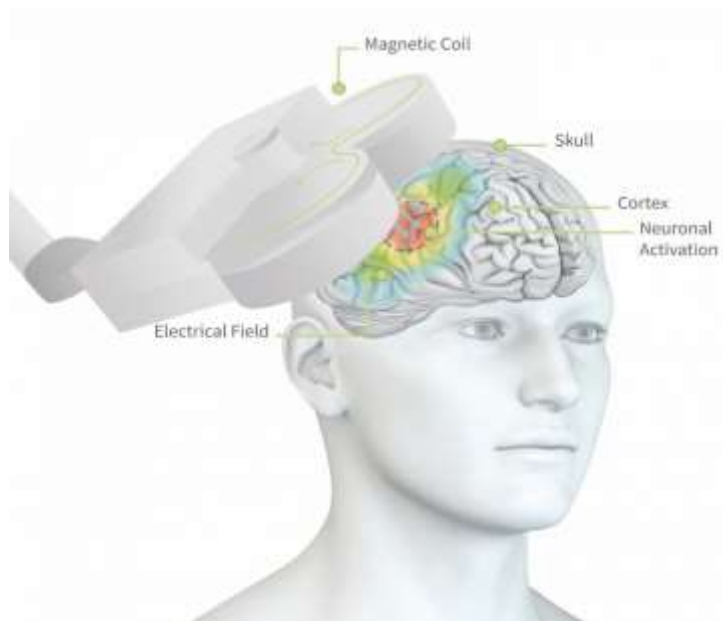
Διακρανιακός Ηλεκτρικός Ερεθισμός (TMS)

1.1 Διακρανιακός Ηλεκτρικός Ερεθισμός και μετάβαση στο Διακρανιακό Μαγνητικό Ερεθισμό

Το 1980, ο Merton και ο Morton πέτυχαν ηλεκτρική διέγερση του κινητικού φλοιού μέσω του τριχωτού της κεφαλής σε ανθρώπους χρησιμοποιώντας διακρανιακό ηλεκτρικό ερεθισμό (Transcranial Electric Stimulation = TES). Το TES φάνηκε να είναι άβολο και επώδυνο. Επίσης μόνο κάποιο κλάσμα του ρεύματος θεωρήθηκε ότι διέρχεται από το τριχωτό της κεφαλής και φτάνει στον φλοιό, ενώ το κύριο κλάσμα του ρεύματος μεταξύ των 2 ηλεκτροδίων θεωρήθηκε ότι προκαλεί συστολή των μυών του τριχωτού της κεφαλής προκαλώντας τοπικό πόνο. Το 1985, ο Baker και οι συνεργάτες του πρότειναν την αντικατάσταση του TES με το Διακρανιακό Μαγνητικό Ερεθισμό (Transcranial Magnetic Stimulation = TMS). Το TMS κατευθύνει ένα μαγνητικό πεδίο πολλών Tesla προς τον εγκέφαλο μέσω ενός συρμάτινου πηνίου. Το 1990 ο Tofts πρότεινε ένα μοντέλο κατανομής των επαγόμενων από το TMS ρευμάτων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ο οποίος υποστηρίζει ότι το μαγνητικό πεδίο αλλάζει γρήγορα, προκαλώντας κυκλικά ηλεκτρικά ρεύματα (Dionisio et al. 2018). Τα ρεύματα ρέουν σε επίπεδο κάθετο στο μαγνητικό πεδίο. Έτσι, οι ροές ρεύματος που προκαλούνται από το TMS βρίσκονται σε έναν δακτύλιο κάτω από το πηνίο. Εάν το κυκλικό πηνίο τοποθετηθεί επίπεδα στο τριχωτό της κεφαλής, τα ρεύματα ρέουν σε ένα επίπεδο παράλληλο τόσο στο πηνίο όσο και στο τριχωτό της κεφαλής. Η δύναμη του μαγνητικού πεδίου που προκαλείται από το TMS μπορεί να μειωθεί από τους εξωτερικούς εγκεφαλικούς ιστούς (τριχωτό της κεφαλής, οστά, μήνιγγες). Ωστόσο εξακολουθεί να είναι σε θέση να επάγει ένα ηλεκτρικό πεδίο επαρκές για την δημιουργία εκπόλωσης και για την ενεργοποίηση δικτύων στον φλοιό. Τέλος επειδή η αντίσταση της φαιάς ουσίας είναι μεγαλύτερη από αυτή της λευκής ουσίας, τα ηλεκτρικά ρεύματα στις υποφλοιώδεις δομές είναι πιο αδύναμα από ό,τι στα επιφανειακά στρώματα, άρα οι υποφλοιώδεις δομές όπως τα βασικά γάγγλια και ο θάλαμος δεν ενεργοποιούνται από το TMS (Lefaucheur et al. 2019).

1.2 Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS)

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS) είναι μια μη επεμβατική μορφή εγκεφαλικής διέγερσης στην οποία ένα μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο χρησιμοποιείται για να προκαλέσει ηλεκτρικό ρεύμα σε μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου μέσω ηλεκτρομαγνητικής επαγωγής. Το TMS μπορεί να εξυπηρετήσει διάφορες σκοπούς για διάγνωση ή θεραπεία (**Εικ. 1**).



Εικ. 1: Η διακρανιακή μαγνητική διέγερση σε ημισφαίριο του εγκεφάλου (Wanalee et al. 2015).

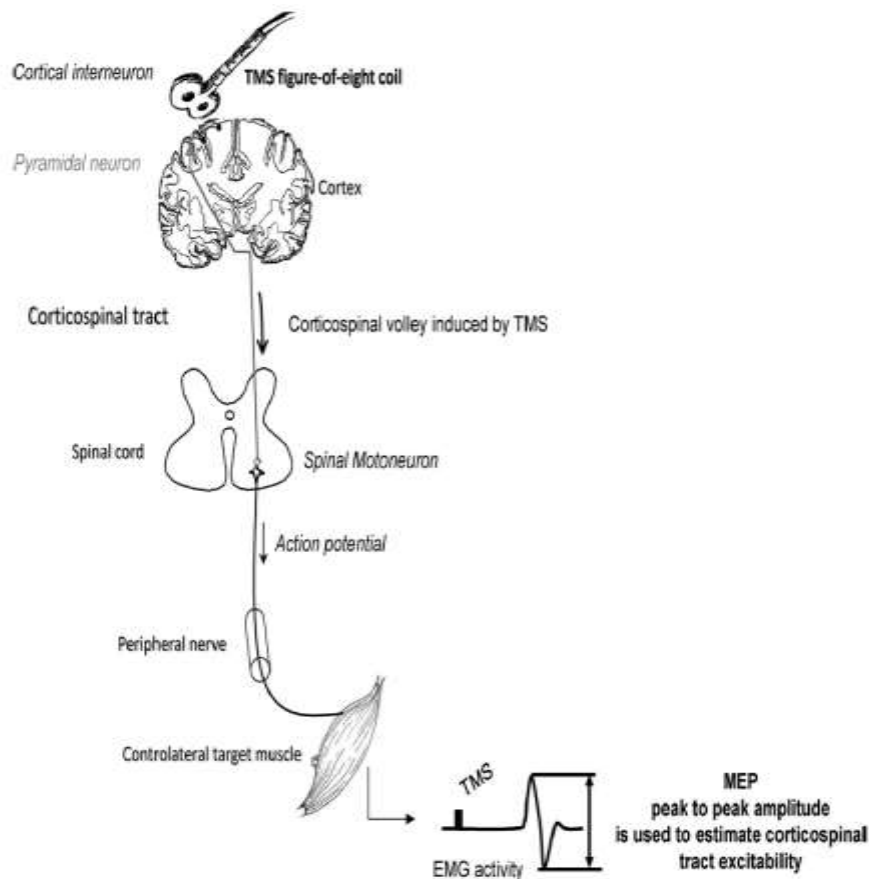
Όσον αφορά τη **διάγνωση**, το TMS χρησιμοποιείται κυρίως για την καταγραφή των κινητικών προκλητών δυναμικών (Motor Evoked Potentials -MEP). Τα MEP είναι τα ηλεκτρικά σήματα που καταγράφονται από τις κατιούσες κινητικές οδούς ή από τους μύες μετά από διέγερση των κινητικών οδών εντός του εγκεφάλου. Το TMS όταν στοχεύει τον κινητικό φλοιό οδηγεί σε σύσπαση του μύος στόχου και προκαλεί κινητικό δυναμικό (MEP) στο ηλεκτρομυογράφημα. Η καταγραφή του MEP, επιτρέπει τη διερεύνηση του μεγέθους ενεργοποίησης του κινητικού φλοιού (MEP Amplitude) και την ταχύτητα της νευρικής αγωγιμότητας (MEP Latency). Το TMS μπορεί να χρησιμοποιηθεί κλινικά για τη μέτρηση της δραστηριότητας και της λειτουργίας συγκεκριμένων εγκεφαλικών κυκλωμάτων στον άνθρωπο, συνηθέστερα με απλούς ή ζευγαρωμένους μαγνητικούς παλμούς (single or paired magnetic pulses) (Lefaucheur et al. 2019). Η πιο ευρέως αποδεκτή χρήση ως αξιολογητικό εργαλείο είναι στη μέτρηση της σύνδεσης μεταξύ του πρωτεύοντος κινητικού φλοιού του κεντρικού νευρικού συστήματος και

του περιφερικού νευρικού συστήματος για την αξιολόγηση της βλάβης που σχετίζεται με παλαιότερη ή με προοδευτική προσβολή του νευρικού συστήματος (Klomej et al. 2015). Το βάθος της διέγερσης του TMS είναι περιορισμένο, λόγω της ταχείας εξασθένισης του ηλεκτρικού πεδίου των συμβατικών πηνίων διέγερσης. Έτσι το TMS έχει περιοριστεί σε επιφανειακούς φλοιώδεις στόχους, συνήθως 2-3 cm σε βάθος (Lefaucheur et al. 2019).

Όσον αφορά τη **θεραπεία με TMS** με τη μορφή επαναλαμβανόμενων παλμών (repetitive TMS – rTMS) έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές διαφορετικές ασθένειες όπως σχιζοφρένεια, ΑΕΕ, Παρκινσον, Σκλήρυνση κατά Πλάκας με αφαλή αποτελεσματικά (Klomej et al. 2015). Επίσης μελέτες έχουν δείξει σημαντικό όφελος για άτομα που έχουν διαγνωστεί με «αγχώδη κατάθλιψη» ή κατάθλιψη και άγχος (Lefaucheur et al. 2019). Περίπου το 50% των ανθρώπων με κατάθλιψη βιώνουν πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων μετά από μία μόνο εφαρμογή TMS. Η μαγνητική ενέργεια περνά εύκολα από το δέρμα και το κρανίο, ενεργοποιώντας τον εγκέφαλο ανώδυνα. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν αναφέρουν παρενέργειες ή μπορεί να αναφέρουν ήπιες παρενέργειες όπως ελαφρύ πονοκέφαλο που υποχωρεί λίγο μετά τη συνεδρία (Klomej et al. 2015).

1.3 Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός μονού παλμού (single-pulse TMS)

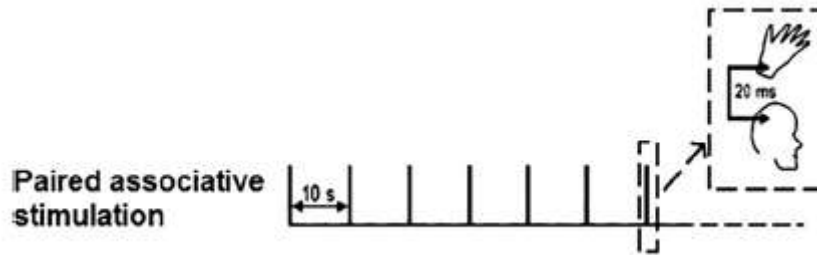
Ο Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός ενός παλμού TMS (single-pulse TMS) χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση της λειτουργίας του εγκεφάλου, ενώ το επαναλαμβανόμενο TMS (rTMS) χρησιμοποιείται για να προκαλέσει αλλαγές στην εγκεφαλική δραστηριότητα. Στον κινητικό φλοιό, ένας μόνο παλμός TMS μπορεί να δημιουργήσει την πρόκληση MEP στους μύες του άλλου χεριού για περίπου 200 ms. Ανάλογα την περιοχή του εγκεφάλου που εφαρμόζεται το TMS επηρεάζονται διαφορετικοί ιστοί του φλοιού και έτσι αλλάζει ο χρόνος πρόκλησης MEP των μυών (Εικόνα 3). Το TMS επηρεάζει διαφορετικά τους διάφορους ιστούς του φλοιού, αυτό μπορεί να εξαρτάται από το συνολικό μέγεθος και τον προσανατολισμό των νευρώνων. Αξίζει να αναφερθεί ότι δεν προκαλείται βλάβη στον εγκέφαλο κατά την εφαρμογή του TMS ενός παλμού και γενικά οι ασθενείς μπορούν να επιστρέψουν στην εργασία τους ή να συνεχίσουν τις κανονικές τους δραστηριότητες αμέσως μετά τις συνεδρίες τους.



Εικ. 2: Το κύκλωμα της διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης από την εφαρμογή του TMS σε ημισφαίριο του εγκεφάλου έως την πρόκληση MEP στον μυ (Wanalee et al. 2015).

1.4 Διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός διπλού παλμού (paired-pulse TMS)

Οι τεχνικές ζευγαρωμένων μαγνητικών παλμών (paired-pulse TMS) ελέγχουν διάφορα νευρικά κυκλώματα που εμπλέκονται στην ενδοφλοιώδη αναστολή ή διευκόλυνση (Εικόνα 4). Αυτές οι τεχνικές περιλαμβάνουν ένα ερέθισμα προετοιμασίας (conditioning stimulus= CS) που ακολουθείται από ένα δοκιμαστικό ερέθισμα (test stimulus= TS) με ένα μεταβλητό διάστημα μεταξύ ερεθισμάτων (interstimuli interval= ISI) μεταξύ του CS και του TS. Στη συνέχεια, το πλάτος του MEP που παράγεται από το paired-pulse tms συγκρίνεται με αυτό που παράγεται μόνο από το TS. Λόγω της μεταβλητότητας δοκιμής σε δοκιμή trial-to-trial του MEP που παράγεται από παλμούς TMS, θα πρέπει να υπολογίζονται κατά μέσο όρο τουλάχιστον 8-10 δοκιμές σε κάθε ISI για να ληφθούν αξιόπιστες τιμές. Οι μελέτες γίνονται συνήθως με τον μυ-στόχο σε ηρεμία, η δραστηριότητα του μυός ελέγχεται με ηλεκτρομυογράφημα. Η μυϊκή σύσπαση τροποποιεί έντονα τα ευρήματα του paired-pulseTMS (Ridding et al., 1995).



Εικ. 3: Πρωτόκολλο ζευγαρωμένων μαγνητικών παλμών (paired-pulse TMS) (Lefaucheur 2019).

1.5 Κινητικό κατώφλι ηρεμίας (Rest Motor Threshold= RMT)

Στις περισσότερες εφαρμογές και μελέτες, η ένταση του TMS προσαρμόζεται μεμονωμένα με βάση το κατώφλι της κινητικής διέγερσης ενώ ο μύς βρίσκεται σε ηρεμία (Rest Motor Threshold= RMT), που ορίζεται ως η ελάχιστη ένταση ενός παλμού TMS που παρέχεται στον κινητικό φλοιό για να προκαλέσει ένα MEP ελάχιστου πλάτους (>50 mV) στον μυ στόχο σε ηρεμία. Η πλήρης μυϊκή χαλάρωση φαίνεται από την απουσία ηλεκτρομυογραφικής δραστηριότητας, είτε οπτικά είτε με ακουστική ανάδραση ή και από τα δύο. Το RMT μπορεί να προσδιοριστεί με οπτική επιθεώρηση των μυϊκών συσπάσεων που προκαλούνται από τη διέγερση. Αυτή η «οπτική» μέθοδος είναι πιο εύκολη στην εκτέλεση από τη μέθοδο που βασίζεται στην εγγραφή των MEPs, αλλά σχετίζεται με μεγαλύτερη μεταβλητότητα και έχει ως αποτέλεσμα περίπου 10% υψηλότερες τιμές RMT εγγραφής (Westin et al., 2014).



Εικ. 4: Τα διάφορα πηνία της διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (Lefaucheur 2019).

1.6 Σχήμα πηνίου και κυματομορφή του παλμού

Ο τύπος του πηνίου καθορίζει την περιοχή διέγερσης, ενώ η κυματομορφή του παλμού (μονοφασική ή διφασική) καθορίζει τη φύση των κυκλωμάτων του φλοιού που ενεργοποιούνται σε αυτήν την περιοχή. Όταν το TMS εφαρμόζεται στον κινητικό φλοιό, ένας **μονοφασικός παλμός** παρέχεται από το **πηνίο (σχήματος οκτώ)** με εσωπλάγιο προσανατολισμό δημιουργώντας άμεση ενεργοποίηση των φλοιονωτιαίων αξόνων (Di Lazzaro et al., 2001). Η διαμόρφωση της κυματομορφής του μαγνητικού παλμού σίγουρα αντιπροσωπεύει έναν τρόπο βελτιστοποίησης των μελλοντικών θεραπευτικών εφαρμογών του rTMS. Ακόμη η ένταση της διέγερσης επηρεάζει τα αποτελέσματα του TMS (Lang et al., 2006, Todd et al., 2006). Επίσης το βάθος διείσδυσης του παλμού TMS στον εγκέφαλο είναι σχετικά χαμηλό όταν χρησιμοποιείται ένα τυπικό πηνίο σχήματος «οκτώ» ή ακόμα και ένα κυκλικό πηνίο (Mills et al., 1987). Η ένταση του επαγόμενου ρεύματος πέφτει γρήγορα, ωστόσο, το επαγόμενο ηλεκτρικό πεδίο πηγαίνει βαθύτερα στον εγκέφαλο εάν η ένταση της διέγερσης αυξηθεί και είναι σε θέση να στρατολογήσει πρόσθετα νευρωνικά δίκτυα όπως εκτός από τα κύματα I, τα κύματα D (Di Lazzaro et al., 1998). Για την επίτευξη πολύ βαθύτερων εγκεφαλικών δομών, έχουν σχεδιαστεί συγκεκριμένα πηνία, όπως πηνία διπλού κώνου (συνδυασμός δύο μεγάλων κυκλικών πηνίων με γωνία 120 μοιρών) ή «πηνία σχήματος H» (Zangen et al., 2005)

(Εικόνα 2). Η διαμόρφωση της κυματομορφής του μαγνητικού παλμού σίγουρα αντιπροσωπεύει έναν τρόπο βελτιστοποίησης των μελλοντικών θεραπευτικών εφαρμογών του rTMS. Ακόμη η ένταση της διέγερσης επηρεάζει τα αποτελέσματα του TMS (Lang et al., 2006, Todd et al., 2006). Επίσης το βάθος διείσδυσης του παλμού TMS στον εγκέφαλο είναι σχετικά χαμηλό όταν χρησιμοποιείται ένα τυπικό **πηνίο σχήματος «ο-χτώ»** ή ακόμα και ένα **κυκλικό πηνίο** (Mills et al., 1987). Η ένταση του επαγόμενου ρεύματος πέφτει γρήγορα, ωστόσο, το επαγόμενο ηλεκτρικό πεδίο πηγαίνει βαθύτερα στον εγκέφαλο εάν η ένταση της διέγερσης αυξηθεί και είναι σε θέση να στρατολογήσει πρόσθετα νευρωνικά δίκτυα όπως εκτός από τα κύματα I, τα κύματα D (Di Lazzaro et al., 1998). Για την επίτευξη πολύ βαθύτερων εγκεφαλικών δομών, έχουν σχεδιαστεί συγκεκριμένα πηνία, όπως **πηνία διπλού κώνου** (συνδυασμός δύο μεγάλων κυκλικών πηνίων με γωνία 120 μοιρών) ή **«πηνία σχήματος Η»** (Zangen et al., 2005) (Εικόνα 2). Η παραγωγή των κυμάτων I υποδηλώνει μια διέγερση οριζόντιων ινών στην επιφάνεια της προκεντρικής έλικας (precentral gyrus), που οδηγεί σε μια έμμεση, διασυναπτική ενεργοποίηση των πυραμιδικών κυττάρων.

Οι διφασικές διεγέρσεις είναι πιο ισχυρές από τις μονοφασικές, ιδιαίτερα για την παραγωγή MEPs ως απόκριση στη διέγερση του κινητικού φλοιού (Kammer et al., 2001). Η **διφασική διέγερση** είναι η τυπική κυματομορφή παλμού που χρησιμοποιείται για εφαρμογές TMS και rTMS, λόγω χαμηλότερων ενεργειακών απαιτήσεων (Sommer et al., 2006). Η δεύτερη φάση ενός διφασικού ερεθίσματος είναι το πιο αποτελεσματικό ρεύμα που προκαλείται στον εγκέφαλο (Di Lazzaro et al., 2001). Ωστόσο, η σύγκριση των μελετών σε αυτό το θέμα μπορεί να προκαλέσει σύγχυση, καθώς η κατεύθυνση της κυματομορφής του παλμού μπορεί να αντιστραφεί ανάλογα με τον τύπο του μαγνητικού διεγέρτη και τον κατασκευαστή (Kammer et al., 2001). Οι διφασικοί παλμοί δημιουργούν ένα πιο περίπλοκο μοτίβο νευρικής ενεργοποίησης και ενεργοποιούν έναν λιγότερο ομοιόμορφο πληθυσμό νευρώνων σε σύγκριση με τους μονοφασικούς παλμούς. Ως εκ τούτου, οι μονοφασικοί παλμοί θα μπορούσαν να είναι πιο αποτελεσματικοί από τους διφασικούς παλμούς για να παράγουν παρατεταμένα μετέπειτα αποτελέσματα όταν εφαρμόζονται επαναλαμβανόμενα στο πρωτόκολλο rTMS (Sommer et al., 2002, Arai et al., 2005). Για παράδειγμα, οι μονοφασικοί παλμοί προκαλούν πιο έντονη και παρατεταμένη μείωση του μεγέθους των MEPs μετά από την εφαρμογή rTMS 1 Hz στον κινητικό φλοιό (Taylor and Loo, 2007) και προκαλούν την ενίσχυση των

MEPs μετά από rTMS 10 Hz (Arai et al., 2007). Ωστόσο δεν είναι τεχνικά δυνατό να παραδοθούν παρατεταμένα πρωτόκολλα rTMS.

Τέλος αξίζει να αναφερθεί πως το TMS δρα ενεργοποιώντας κυκλώματα, οι βιολογικές αλλαγές που προκαλούνται από το TMS μπορεί να συμβούν σε απόσταση από το σημείο της αξονικής ενεργοποίησης, όπως αποδεικνύεται για παράδειγμα για τα αναλγητικά αποτελέσματα της διέγερσης της προκεντρικής έλικας (Lefaucheur, 2016).

Συμπερασματικά, το TMS μονού παλμού (single pulsed) συμπεριλαμβανομένου και του TMS ζευγαρωμένου παλμού (paired pulsed) χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση της λειτουργίας του εγκεφάλου, ενώ το επαναλαμβανόμενο TMS (rTMS) χρησιμοποιείται για να προκαλέσει αλλαγές στην εγκεφαλική δραστηριότητα που μπορεί να διαρκέσουν πέρα από την περίοδο διέγερσης (Lefaucheur et al. 2019). Οι τεχνικές TMS έχουν σήμερα παγκόσμια αναγνώριση και σημαντική θέση στη νευροφυσιολογική πρακτική, παρέχοντας μεθόδους για διάγνωση, παθοφυσιολογική διερεύνηση, διαδικασία χαρτογράφησης ή θεραπευτικές εφαρμογές. Η εφαρμογή του TMS για θεραπευτική δράση παρουσιάζεται στο επόμενο κεφάλαιο.

1.7 Προκλητό κινητικό δυναμικό (Motor Evocated Potential= MEP)

Η κύρια χρήση του TMS αξιολογεί νευροφυσιολογικά την αγωγιμότητα της κατιόντος φλοιονωτιαίας πυραμιδικής οδού. Πιο συγκεκριμένα όπως έχει προαναφερθεί καταγράφει το μέγεθος ενεργοποίησης του κινητικού φλοιού (MEP Amplitude) και την ταχύτητα της νευρικής αγωγιμότητας (MEP Latency). Τα κινητικά προκλητά δυναμικά (MEP) είναι τα ηλεκτρικά σήματα που καταγράφονται από τις φθίνουσες κινητικές οδούς ή από τους μύες μετά από διέγερση του εγκεφάλου. Τα MEPs καταγράφονται πάνω από τους μύες στόχους με επιφανειακά ηλεκτρόδια Τα MEPs καταγράφονται κατά την διέγερση του κινητικού φλοιού και των ριζών της σπονδυλικής στήλης (ή του προσωπικού κινητικού νεύρου για το πρόσωπο).

Ένα ενεργό κινητικό κατώφλι (Active Motor Threshold = AMT) μπορεί επίσης να προσδιοριστεί κατά τη διάρκεια μιας ελαφριάς τονικής σύσπασης του μυός στόχου στο 20% περίπου της μέγιστης εκούσιας δύναμης συστολής. Το AMT αντιστοιχεί σε ταχύτερους αγώγιμους άξονες της φλοιονωτιαίας οδού. Όταν χρησιμοποιείται ένα πηνίο σχήματος οκτώ, ο προσανατολισμός του και η κατεύθυνση της ροής του ρεύματος που

προκαλείται στον εγκέφαλο είναι κρίσιμης σημασίας για τον προσδιορισμό του RMT (Kammer et al., 2001; Weyh et al., 2005). Τα χαμηλότερα κατώφλια βρίσκονται για τους μύες των χεριών. Η διαδικασία για τη μέτρηση RMT/AMT πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας ένα πηνίο σχήματος οκτώ (Groppa et al., 2012; Rossini et al., 2015).

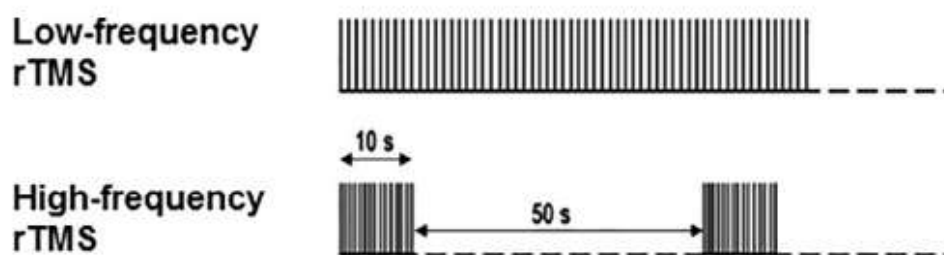
Κεφάλαιο 2^ο

Επαναλαμβανόμενος Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (rTMS)

2.1 Επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation)

Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS) εισήχθη νωρίς στην δεκαετία του 1990 και πλέον είναι ευρέως διαδεδομένος στην παγκόσμια επιστημονική κοινότητα (Dionisio et al. 2018). Χρησιμοποιείται σε διάφορες περιπτώσεις σε κινητικές ή μη κινητικές περιοχές του εγκεφάλου. Το rTMS χρησιμοποιείται για μη επεμβατική εγκεφαλική διέγερση κινητικών περιοχών. Έχει την ικανότητα να ρυθμίζει την διεγερσιμότητα του φλοιού του εγκεφάλου, αναχαιτίζοντας ή δίνοντας αύξηση των ερεθισμάτων από τον εγκέφαλο προς την περιφέρεια (Nathalie Kubis 2016). Η επίδραση του rTMS μπορεί να παρατηρηθεί στο σημείο της διέγερσης και κυρίως απομακρυσμένα (π.χ. άνω άκρο), σύμφωνα με τη φύση των ενεργοποιημένων νευρωνικών κυκλωμάτων (Rossi et al., 2009). Υπάρχουν δύο κλασικά πρωτόκολλα χρήσης του rTMS: πρώτον rTMS χαμηλής συχνότητας (1 Hz ή λιγότερο), που αποτελείται από συνεχή σειρά μονών παλμών (of continuous trains of single pulses) και δεύτερον το rTMS υψηλής συχνότητας (5 Hz και υψηλότερα), που αποτελείται από ριπές ερεθισμάτων που συνήθως διαρκούν 5–10 δευτερόλεπτα και χωρίζονται μεταξύ τους με παύσεις 20–50 δευτερολέπτων (Εικόνα 5). Στις περισσότερες έρευνες, η συνολική διάρκεια μιας συνεδρίας rTMS χαμηλής συχνότητας είναι περίπου 20-30 λεπτά ενώ για συνεδρία υψηλής συχνότητας είναι για λιγότερο από 1 λεπτό (4-10' εφαρμογή με διάλλειμα 40-50') (Yu-Zhou et al. 2017; Matsuura et al. 2015; Chervyakov et al. 2018). Τα λειτουργικά ή κλινικά αποτελέσματα διαρκούν περισσότερο από την περίοδο διέγερσης για λεπτά, ώρες ή και μέρες (Chen et al., 1997, Pascual-Leone et al., 1998, Post et al., 1999). Όταν εφαρμόζεται στον κινητικό φλοιό, το rTMS χαμηλής συχνότητας μπορεί να μειώσει το μέγεθος των MEPs (Chen et al., 1997), ενώ το αντίστροφο παράγεται από rTMS υψηλής συχνότητας (Pascual-Leone et al., 1994). Η κατεύθυνση της διεγερσιμότητας από το rTMS μπορεί ποικίλλει ανάλογα με τη θέση του φλοιικού στόχου (Jean-Pascal Lefaucheur, 2019). Η επανάληψη των συνεδριών μπορεί να ενισχύσει και να παρατείνει τα μεταγενέστερα αποτελέσματα του rTMS που είναι συχνά αδύναμα,

μεταβλητά, και βραχείας διάρκειας μετά από μία μόνο συνεδρία. Το rTMS χρησιμοποιήθηκε εκτενώς στην αποκατάσταση μετά από Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο κατά τα δύο τελευταία δεκαετίες. Πιστεύεται ότι διευκολύνει την διεγερσιμότητα του φλοιού, προάγοντας έτσι τη νευροπλαστικότητα (Lefaucheur et al. 2016). Οι νευροτροποποιητικές επιδράσεις του rTMS που αυξάνουν την πλαστικότητα του εγκεφάλου σχετίζονται κυρίως με τις αλλαγές στη συναπτική αποτελεσματικότητα: η αύξηση της συναπτικής διέγερσης ονομάζεται μακροχρόνια ενίσχυση (ME) και η μείωση της συναπτικής αποτελεσματικότητας ονομάζεται μακροχρόνια αναστολή (MK). Είναι γνωστό ότι η υψηλή συχνότητα (HF) rTMS (5/10 Hz) επάγει την ME και η χαμηλή συχνότητα (LF) rTMS (1 Hz) επάγει την MK. Το ME προκαλεί ενεργοποίηση, ενώ το MK προκαλεί αναστολή στη διεγερσιμότητα του φλοιού (Abo and Kakuda 2015). Η μεσοημισφαιρική αναστολή που στοχεύει το μη προσβεβλημένο ημισφαίριο μειώνεται ενώ το αντίθετο συμβαίνει με την αναστολή που ασκείται πάνω από το προσβεβλημένο ημισφαίριο (πρωτογενή κινητικό φλοιό= M1) με την χρήση του rTMS. Αυτή η αναστολή του προσβεβλημένου ημισφαιρίου M1 διαταράσσει την κινητική αποκατάσταση του προσβεβλημένου άνω και κάτω άκρου. Ως εκ τούτου, η μείωση της αναστολή αυτών των δυσπροσαρμοστικών επιρροών δημιουργεί καλύτερη βελτίωση της κινητικής και λειτουργικής ανάκαμψης (Lefaucheur et al. 2016). Τέλος μέσω του rTMS μετριέται το μέγεθος ενεργοποίησης κινητικού φλοιού: MEP Amplitude καθώς και της ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας: MEP Latency.



Εικ. 5: Πρωτόκολλα επαναλαμβανόμενης διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (rTMS), rTMS χαμηλής συχνότητας (1 Hz) και rTMS υψηλής συχνότητας (5–20 Hz) (Lefaucheur, 2019).

2.2 Οι παθήσεις που εφαρμόζεται η θεραπευτική προσέγγιση του rTMS

Το rTMS προτάθηκε ως μέθοδος που βελτιώνει την πλαστικότητα του εγκεφάλου και επίσης φαίνεται να είναι ακόμα καλύτερο αν συνδυαστεί με κινητική και λειτουργική

αποκατάσταση μετά από Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) (Abo και Kakuda 2015). Το rTMS πέραν της λειτουργικής και κινητικής αποκατάστασης μετά από ΑΕΕ χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της δυσφαγίας σε οξύ και υποξύ στάδιο (Fahmy EM et al. 2021). Ακόμη χρησιμοποιείται για την διέγερση εγκεφάλου σε χρόνια αφασία (Cotelli M et al. 2011). Η θεραπευτική δυνατότητα του rTMS αποδείχθηκε κυρίως για σύνδρομο χρόνιου πόνου και κατάθλιψη (Lefaucheur et al., 2016). Η χρήση του rTMS είναι επιπλέον γνωστή για την ενίσχυση της νευροπλαστικότητας στην σκλήρυνση κατά πλάκας (Stamparoni Bassi et al. 2017). Οι Yang C. et al. (2018) έχουν καταγράψει τα θεραπευτικά αποτελέσματα του rTMS στην κινητική αποκατάσταση της νόσου του Πάρκινσον. Οι Xu X et al. (2021) ανέδειξαν το rTMS ότι μπορεί να ανακουφίσει τα συμπτώματα του πόνου αλλάζοντας το κινητικό κατώφλι ηρεμίας του φλοιού και αναστέλλοντας την μεταφορά των αισθητήριων πληροφοριών στη νωτιαιαθαλαμική οδό. Επομένως έχει θεραπευτικές δυνατότητες για τη θεραπεία του πόνου και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον πόνο σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια. Επιπλέον στην ίδια έρευνα, με βάση την επίδραση του rTMS στην τοπική ροή του αίματος και την ικανότητά του να αλλάζει τον καρδιακό ρυθμό και την περιεκτικότητα των ούρων σε πρωτεΐνη, το rTMS ενισχύει την θεραπεία της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και της αγγειακής βλάβης στη διαβητική νευροπάθεια. Επιπρόσθετα οι ίδιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι το rTMS βρέθηκε να μειώνει το οξειδωτικό στρες και την φλεγμονή που εμπλέκονται στη διαδικασία της διαβητικής νευροπάθειας. Τέλος το rTMS εφαρμόζεται με θετικές επιδράσεις στη νόσο Alzheimer που είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος και ευθύνεται για τις περισσότερες περιπτώσεις άνοιας (Yu TW et al. 2021).

2.3 Παρενέργειες και αντενδείξεις του rTMS

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι αντενδείξεις του είναι σπάνιες, όπως επισημαίνεται σε διάφορες έρευνες με κατευθυντήριες οδηγίες για το rTMS (Rossi et al., 2009; Lefaucheur et al. 2011; Antal et al. 2017; Lefaucheur et al. 2020). Ένας ήπιος και παροδικός πονοκέφαλος μπορεί να προκληθεί από το rTMS, αλλά το κύριο μέλημα είναι να μην προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, ακόμη και αν δεν υπάρχουν στοιχεία ότι μπορεί να προκληθεί χρόνια επιληπτική διαταραχή. Ο κίνδυνος πρόκλησης σπασμών εξαρτάται από την ένταση και τη συχνότητα της διέγερσης

καθώς και από την «εγκεφαλική κατάσταση» του ασθενούς. Στην πράξη, αυτός ο κίνδυνος μπορεί να περιοριστεί με την τήρηση των δημοσιευμένων κατευθυντήριων οδηγιών ασφάλειας και με την χρήση φαρμάκων που μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων (Lefaucheur et al. 2020). Θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα προσωρινών επιπτώσεων στην ακοή, κυρίως υπερακουσία, επειδή ο δυνατός ήχος κρότου που προκαλείται από το πηνίο του rTMS μπορεί θεωρητικά να υπερβαίνει τα όρια έκθεσης του αυτιού στο θόρυβο. Η χρήση συσκευών προστασίας της ακοής (ωτοασπίδες) συνιστάται κατά την διάρκεια συνεδριών rTMS, ειδικά στην περίπτωση διέγερσης του κροταφικού φλοιού (Antal et al. 2017). Επίσης έχει αναφερθεί κόπωση, πόνος στο τριχωτό της κεφαλής και ζάλη, αυτές οι παρενέργειες τείνουν να εξασθενούν μέσα στην πρώτη εβδομάδα θεραπείας (Lefaucheur et al. 2011). Οι άλλες δυσμενείς επιπτώσεις είναι πιο υποθετικές, συμπεριλαμβανομένης της θέρμανσης του εγκεφάλου και των επιδράσεων στον καρδιακό ρυθμό, την αρτηριακή πίεση ή τα επίπεδα ορμονών. Οι αντενδείξεις για το rTMS είναι παρόμοιες με εκείνες της μαγνητικής τομογραφίας, που αφορούν κυρίως ενδοκρανιακό σιδηρομαγνητικό υλικό (Rossi et al., 2009). Ο καρδιακός βηματοδότης θεωρείται συνήθως αντένδειξη, αν και είναι απίθανο να καταστραφεί από έναν παλμό TMS που χορηγείται πάνω από το κεφάλι. Ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών ή άνω των 68 ετών είναι προτιμότερο να μην εφαρμόζεται TMS. Τέλος ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών. Ασθενείς με ψυχωτική διαταραχή, όπως σχιζοφρενική διαταραχή, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, διπολική νόσο ή μείζονα κατάθλιψη με ψυχωσικά χαρακτηριστικά (Lefaucheur et al. 2020).

2.4 Νευροπλαστικότητα και rTMS

Αναφέρθηκε προηγουμένα ότι η επίδραση του rTMS σχετίζεται με την ενεργοποίηση της νευροπλαστικότητας. Η συναπτική πλαστικότητα εξαρτάται από τον ρυθμό πυροδότησης, το χρόνο αιχμής και τις χρονικές και χωρικές αθροίσεις των προσαγωγών ερεθισμάτων που φτάνουν σε προσυναπτικό επίπεδο (Kleim et al., 2006). Ωστόσο, εάν μια σύναψη ενισχύεται ή εξασθενεί από την προσυναπτική δραστηριότητα εξαρτάται επίσης από το επίπεδο δραστηριότητας στον μετασυναπτικό νευρώνα. Οι διαδικασίες που οδηγούν σε καταστολή της συναπτικής μετάδοσης είναι πιο αποτελεσματικές όταν η μετασυναπτική δραστηριότητα είναι υψηλή. Αντίθετα, η ενίσχυση της συναπτικής μετάδοσης είναι πιο πιθανή όταν η μετασυναπτική δραστηριότητα είναι χαμηλή. Αυτό

είναι γνωστό ως μοντέλο Bienenstock–Cooper–Munro (BCM) (Bienenstock et al., 1982). Σε γενικές γραμμές, η προηγούμενη νευρωνική δραστηριότητα ρυθμίζει την ικανότητα για επακόλουθες πλαστικές αλλαγές. Αυτό έχει ονομαστεί μεταπλαστικότητα (Abraham and Tate, 1997). Όλα αυτά τα φαινόμενα θα μπορούσαν να οδηγούν στη σταθεροποίηση των νευρωνικών δικτύων και ως εκ τούτου να συμβάλλουν στην «ομοιοστατική πλαστικότητα» (Turrigiano et al., 2004). Διάφοροι μηχανισμοί εκτός από προϋπάρχουσες ομοιοστατικές αλλαγές μπορεί επίσης να εξηγήσουν τις διαφορές στην ανταπόκριση κατά την διέγερση του φλοιού μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν γενετικούς παράγοντες (Edwards et al. 2006), ορμονικούς παράγοντες (Inghilleri et al., 2004), ικανότητες προσοχής (Stefan et al., 2004), διαφορές μεταξύ ατόμων στην ανατομία του εγκεφάλου και πιθανή μετατόπιση των περιοχών ενδιαφέροντος του φλοιού. Το τελευταίο μπορεί τώρα να διορθωθεί με τον προσδιορισμό της θέσης των στόχων διέγερσης του φλοιού με την διαδικασία της χαρτογράφησης του κινητικού φλοιού.

Συμπερασματικά, η εφαρμογή του rTMS στην αποκατάσταση φαίνεται να είναι μια εξαιρετική επιλογή για πολλές παθήσεις. Μια μέθοδος ανώδυνη με ελάχιστες αντενδείξεις και παρενέργειες. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί μένουν να διευκρινηστούν αν και φαίνεται βασική δράση του να σχετίζεται με την ενεργοποίηση ή και την ενίσχυση της νευροπλαστικότητας. Ιδιαίτερη χρησιμότητα της δράσης αυτής σε παθήσεις όπου επηρεάζεται το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα όπως το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, μένει να διερευνηθούν σε βάθος οι παράμετροι του rTMS.

Κεφάλαιο 3^ο

Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ)

3.1 Παθοφυσιολογικά Στοιχεία

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) ορίζεται ως ένα επεισόδιο που παρουσιάζει ραγδαία εξελισσόμενα κλινικά σημεία εστιακής ή γενικευμένης διατάραξης εγκεφαλικών δομών και εγκεφαλικών λειτουργιών. Τα σημεία αυτά διαρκούν για ένα εικοσιτετράωρο ή και περισσότερο και μπορούν να επιφέρουν μια σύνθετη κλινική εικόνα ανάλογα τις εγκεφαλικές δομές που έχουν επηρεαστεί ή να οδηγήσουν ακόμα και σε θάνατο. Η πλειοψηφία των περιστατικών αυτών παρουσιάζει βλάβη στο ένα εγκεφαλικό ημισφαίριο. Το ΑΕΕ είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου και ένας σημαντικός παράγοντας αναπηρίας παγκοσμίως (Kuriakose et al. 2020). Ο επιπολασμός του ΑΕΕ είναι υψηλότερος στις αναπτυσσόμενες χώρες, με το ισχαιμικό εγκεφαλικό να είναι ο πιο κοινός τύπος. Τα ΑΕΕ ταξινομούνται αναλόγως του αιτίου που τα προκάλεσε δηλαδή αν ήταν λόγω εμφράκτου ή λόγω αιμορραγίας στον εγκέφαλο. Έτσι έχουμε τα ισχαιμικά ΑΕΕ και τα αιμορραγικά ΑΕΕ. Τα ισχαιμικά ΑΕΕ προκαλούνται από θρόμβωση σε κάποιο τοπικό αγγείο ή στους εγκεφαλικούς φλεβικούς κόλπους ενώ τα αιμορραγικά ΑΕΕ προκύπτουν από τη διάρρηξη κάποιου αιμοφόρου αγγείου στον εγκέφαλο (Ginsberg et al. 2018). Τα ΑΕΕ συνήθως προκύπτουν από υπέρταση, τραυματισμό, αιμορραγικές διαταραχές ή χρήση ναρκωτικών ουσιών που προσβάλλει συχνά τα πιο μικρά αγγεία του εγκέφαλου (Adamson et.al 2004). Η θεραπεία εγκεφαλικού επεισοδίου επικεντρώνεται κυρίως στην αποκατάσταση της ροής του αίματος στον εγκέφαλο και στη θεραπεία της νευρολογικής βλάβης που προκαλείται από το ΑΕΕ. Παρά την πρόοδο στη διαχείριση του εγκεφαλικού επεισοδίου, η φροντίδα μετά το ΑΕΕ ασκεί σημαντικό αντίκτυπο στις οικογένειες, το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και την οικονομία. Οι βελτιώσεις στην προκλινική και κλινική φροντίδα είναι πιθανό να στηρίξουν την επιτυχή θεραπεία μετά από ΑΕΕ (Kuriakose D et a al., 2020). Σε οποιαδήποτε μορφή ΑΕΕ υπάρχει στέρωση των εγκεφαλικών κύτταρων από οξυγόνο και γλυκόζη οπού αυτό δυσκολεύει τη διαδικασία αερόβιας αναπνοής των κύτταρων με αποτέλεσμα μια σειρά από ισχαιμικά γεγονότα που δημιουργούν μη αναστρέψιμη βλάβη στην πάσχουσα περιοχή. Επίσης η καθυστέρηση στην αντιμετώπιση της κατάστασης αυτής για ώρες προκαλεί ιστικό θάνατο. Μέσω του κύκλου του Wills υπάρχουν

περιοχές από τις οποίες 25 μπορούν να νεκρωθούν άμεσα και άλλες λόγω της παράπλευρης κυκλοφορίας να μην υποστούν μεγάλη βλάβη ή και καθόλου βλάβη με την παρουσία ισχαιμίας (Trompetto, 2014).

Τα αίτια διακρίνονται σε συγγενή και σε επίκτητα. Συγγενή αίτια είναι κυρίως οι αγγειακές δυσπλασίες (ανευρύσματα, αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες), οι συγγενείς παθήσεις της καρδιάς, οι νόσοι του μεταβολισμού (π.χ. ομοκυστινουρία) και του αίματος (π.χ. δρεπανοκυτταρική αναιμία). Επίκτητα αίτια είναι: ενδοκαρδίτιδες, ρευματικός πυρετός, νόσοι του κολλαγόνου (π.χ. ερυθματώδης λύκος, αγγειίτιδες), υπερλιπιδαιμίες, αρτηριοπάθειες, θρομβοφλεβίτιδες, καρδιακές βαλβιδοπάθειες, σακχαρώδης διαβήτης, αθηροσκλήρυνση, καρδιακή εμβολή, υπέρταση, διαταραχές της πήξης του αίματος, αμυλοείδωση, κάπνισμα, αλκοόλ, κακή διατροφή κ.α. (Schneider, 2017 και 2021).

3.3 Κλινική εικόνα μετά το ΑΕΕ

Η βαρύτητα ενός ισχαιμικού ΑΕΕ εξαρτάται από το μέγεθος και τη σημασία του αγγείου στο οποίο διεκόπη η αιματική ροή (Pia et al. 2020). Απόφραξη της καρωτίδας προκαλεί ημιπληγία, ημιαναισθησία, ημιανοψία, ολική αφασία (σε αριστερή βλάβη). Απόφραξη της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μπορεί να προκαλέσει τον θάνατο ή διαταραχές της συνείδησης, μονοπληγία κυρίως κάτω άκρου κ.α. Απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μπορεί να προκαλέσει ημιπληγία, αφασία, διαταραχές της επικριτικής αισθητικότητας, ημιανοψία κ.α. Απόφραξη της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μπορεί να προκαλέσει ημιανοψία, θαλαμικά άλγη, οπτική αγνωσία κ.α. (Hurford et al. 2020). Η ημιπάρεση /ημιπληγία παρουσιάζεται στο αντίθετο πλάγιο του ημισφαιρίου που φέρει την βλάβη γιατί η βλάβη στα ημισφαίρια βρίσκεται πάνω από το επίπεδο του χιασμού των πυραμίδων. Στην ημιπάρεση παρουσιάζεται αδυναμία ενώ η ημιπληγία ορίζεται ως παράλυση. Ο μυϊκός τόνος κατά το οξύ στάδιο ή αλλιώς χαλαρό στάδιο είναι μειωμένος και τα συμπτώματα υπερτονίας εμφανίζονται αργότερα. Αναπνευστικά προβλήματα, διαταραχές ισορροπίας και στασικού ελέγχου όπως και διαταραχές αισθητικότητας είναι επιπρόσθετα συμπτώματα που εμφανίζονται σε μεγάλη συχνότητα (Seremwe et.al 2017).

3.4 Το άνω άκρο μετά το ΑΕΕ

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ταξινόμηση Λειτουργίας, Αναπηρίας και Υγείας (ICF), οι βλάβες μπορούν να προκληθούν βλάβες στο άνω άκρο όπως: 1) σημαντική απόκλιση ή απώλεια μυοσκελετική και σχετιζόμενη με την κινητικότητα των αρθρώσεων, τη μυϊκή δύναμη, τον μυϊκό τόνο (χαλαρό στάδιο και αργότερα στάδιο σπαστικότητας) και/ή τις ακούσιες κινήσεις ή 2) βλάβη των δομών του νευρικού συστήματος ή των δομών που σχετίζονται με την κίνηση. Ένα ΑΕΕ μπορεί να οδηγήσει και στους δύο τύπους βλαβών και να προκαλέσει λειτουργικούς περιορισμούς στο προσβεβλημένο άνω άκρο. Αξίζει να επισημανθεί ότι λόγω της μειωμένης αισθητικότητας ο ασθενής αγνοεί την ημιπληγική πλευρά ειδικά το άνω άκρο αφού το κάτω άκρο λόγω της βάδισης θα κινητοποιηθεί και θα παρουσίαση σημάδια βελτίωσης πιο γρήγορα συνήθως από το ημιπληγικό άνω άκρο (Carey, 2011). Μετά την κλινική διάγνωση, που θα γίνει μέσω μαγνητικής ή και αξονικής τομογραφίας και αιματολογικών εξετάσεων, πραγματοποιείται περαιτέρω αξιολόγηση των δομών που έχουν υποστεί βλάβη, των δυσλειτουργιών και των προβλήματων συμμετοχής (Rautch et al. 2008). Η φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση θα διερευνήσει το επίπεδο λειτουργικότητας του ασθενή και θα θέσει τους θεραπευτικούς στόχους αποκατάστασης.

3.5 Φυσικοθεραπευτική Αξιολόγηση

Η φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση εξαρτάται από το στάδιο που βρίσκεται ο ασθενής. Όσο αφορά τις δομές και βλάβες, συνήθως πραγματοποιείται αξιολόγηση του μυϊκού τόνου, του εύρους τροχιάς των αρθρώσεων (παθητικού στο χαλαρό στάδιο και ενεργητικού όταν η κίνηση αρχίζει σταδικά να αποκαθίσταται), και αξιολόγηση των αντανεκλαστικών (Ansari et.al 2007). Σε μετέπειτα στάδια και όταν αυτό καθίσταται δυνατό από τον ασθενή, αξιολογείται η ισορροπία, η αισθητικότητα, η λειτουργικότητα των αρθρώσεων και των κινητικών προτύπων, στα πλαίσια ελεγχου των λειτουργιών (βάσει ICF). Συχνά χρησιμοποιούμενα εργαλεία αξιολόγησης ανα μέτρο έκβασης είναι τα εξής: η δύναμη Λαβής (ΔΛ) για αξιολόγηση της *μυϊκής δύναμης*, η κλίμακα Modified Ashworth Scale (mAS) για τον *μυϊκό τόνο*, η Fugl-Meyer Assessment Scale (FMA), οι δοκιμασίες Action Research Arm Test (ARAT) και Wolf Motor Function Test (WMFT) για *έλεγχο της κινητικότητας*, οι κλίμακες λειτουργικότητας Functional Ambulation Scale (FAS), Functional Independence Measure (FIM), και Barthel Index

(BI) για την αξιολόγηση της *λειτουργικότητας* σε δραστηριότητες καθημερινής διαβίωσης, οι δοκιμασίες *Pardue Pegboard Test (PPT)*, *Box and Block Test (BBT)*, και *Finger tapping test (FT)* για την *δεξιότητα άκρας χείρας* και τέλος, οι *Modified Rank Score (mRS)*, *BrunnstormStages (BRS)* και *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)* για τον έλεγχο της *βαρύτητας της νόσου* (*Stroke Rehabilitation Clinician Handbook (2006)*).

3.6 Ο ρόλος του rTMS στην αποκατάσταση του ΑΕΕ

Πάνω από το 60% των ασθενών μετά από εγκεφαλικό συνεχίζουν να υποφέρουν από κινητική αναπηρία παρά το γεγονός ότι υποβάλλονται σε εντατικές θεραπείες αποκατάστασης (Khan et al. 2021). Η νευροπλαστικότητα είναι γενικά ευεργετική, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί επίσης να είναι δυσπροσαρμοστική και να παρεμποδίζει την αποκατάσταση (Langhorne et al., 2011). Η προαγωγή της νευροπλαστικότητας προκαλεί αναδιοργάνωση του φλοιού που μεσολαβεί στην ανάκαμψη της κινητικότητας μετά από ΑΕΕ (Buma et al., 2013). Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS) διευκολύνει την διεγερσιμότητα του φλοιού προς την επιθυμητή κατεύθυνση (πχ καταστολή της υγιούς πλευράς και ενεργοποίηση της προσβεβλημένης), προάγοντας έτσι την νευροπλαστικότητα και την λειτουργικότητα μετά από ΑΕΕ. Η αρθρογραφία παρουσίαζε τις επιδράσεις του rTMS σε ασθενείς με ΑΕΕ για την κινητική δυσλειτουργία και για την λειτουργική δραστηριότητα, κυρίως στα άνω άκρα, με καλύτερα αποτελέσματα να παρατηρούνται σε ασθενείς στο οξύ και υποξύ στάδιο του ΑΕΕ (Khedr et al. 2005, 2009) και με βλάβες που εντοπίζονται σε υποφλοιώδεις δομές του εγκεφάλου (Ameli et al. 2011, Khedr et al. 2011). Παρά τον μεγάλο αριθμό αναφορών που αναφέρουν τις θετικές επιδράσεις του rTMS μετά το ΑΕΕ, παραμένουν ερωτήματα σχετικά με τη χρησιμότητα του rTMS στην αποκατάσταση μετά από ΑΕΕ. Μια μετα-ανάλυση από τους Hao et al. (2013), η οποία περιελάμβανε 19 κλινικές μελέτες που περιλάμβαναν 588 ασθενείς, έδειξαν ότι η διέγερση χαμηλής αλλά και υψηλής συχνότητας rTMS που εφαρμόστηκε δεν είχε σημαντικές επιδράσεις στην κινητικότητα ή στην λειτουργικότητα του άνω άκρου σε ασθενείς με ΑΕΕ. Το rTMS χρησιμοποιείται για μη επεμβατική εγκεφαλική διέγερση κινητικών περιοχών. Οι Bashir et al. (2016) ανέφεραν αύξηση της φλοιώδους διεγερσιμότητας του ημισφαιρίου και κινητική απόκριση του ημιπαρετικού άνω άκρου σε ασθενείς με εγκεφαλικό

επεισόδιο μετά την εφαρμογή χαμηλής συχνότητας rTMS. Το rTMS ανάλογα την συχνότητά του (υψηλή ή χαμηλή) στοχεύει σε διαφορετικό ημισφαίριο και έχει διαφορετικό σκοπό αν και οι δύο συχνότητες είναι ευεγερτικές για την αποκατάσταση του ΑΕΕ, αφού στόχος είναι η ισορροπημένη ενεργοποίηση εξίσου και των δύο ημισφαιρίων (Langhorne et al., 2011). Όταν το rTMS στοχεύει στο μη προσβεβλημένο ημισφαίριο εφαρμόζεται με χαμηλή συχνότητα με σκοπό την μείωση της διεγερσιμότητας του κινητικού φλοιού (Matsuura et al. 2015). Όταν το rTMS στοχεύει το υγιές ημισφαίριο εφαρμόζεται με χαμηλή συχνότητα με σκοπό την μείωση της διεγερσιμότητας του κινητικού φλοιού (Yu-Zhou et al. 2017). Υπάρχουν έρευνες που συνδυάζουν αυτά τα δύο, με εξίσου καλά αποτελέσματα σε σχέση με αυτά της μεμονομένης χρήση της μίας ή της άλλης συχνότητας (Chervyakov et al. 2018). Οι παραπάνω εφαρμογές κερδίζουν έδαφος στην τρέχουσα αρθρογραφία αφού μπορούν να συνδυαστούν και με προγράμματα εικονικής πραγματικότητας προκειμένου να διεγείρουν περαιτέρω το ενδιαφέρον των ασθενών και να ενισχύσουν το κίνητρο για θεραπεία (Johnson et al. 2018). Το πεδίο αυτό όμως είναι αρκετά καινούριο και πολλά ευρύματα δεν έχουν ακόμα καθιερωθεί. Επίσης τα μακροχρόνια αποτελέσματα του rTMS είναι ακόμα αδιευκρίνιστα όπως και οι ακριβείς παράμετροι των πρωτοκόλλων εφαρμογής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

Σκοπός και χρησιμότητα της παρούσας μελέτης

Η χρήση του rTMS είναι ευρέως διαδεδομένη στον τομέα της αποκατάστασης στον κλάδο της ψυχιατρικής και της φυσικοθεραπείας. Όσον αφορά την αποκατάσταση στον τομέα της φυσικοθεραπείας και πιο συγκεκριμένα στην αντιμετώπιση του ΑΕΕ έχει φανεί το rTMS να επιδρά θετικά τόσο στον κινητικό έλεγχο και την κινητική εκμάθηση. Μέχρι σήμερα έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για την αποτύπωση των νευροφυσιολογικών δράσεων του rTMS (Boroogerdi et al 2001; Klomjai et. al.2015), των κατευθυντήριων οδηγιών για την ορθή χρήση της μεθόδου (Rossi et al., 2009; Lefaucheur et al. 2011, Antal et al., 2017), της χαρτογράφησης του κινητικού φλοιού (Lefaucheur et al. 2016), των αντενδείξεων (Klein et al. 2015) και των παρενεργειών (Lefaucheur et al. 2020). Όπως επίσης αξιοσημείωτη είναι και η προσπάθεια των ερευνητών να αποδείξουν την ευεργετική του δράση στην κινητικότητα και την λειτουργικότητα ασθενών μετά από ΑΕΕ, η οποία όμως αφορά ολόκληρη την γενική κατάσταση του ασθενή και οι πληροφορίες δείχνουν να είναι αρκετά συγκεχυμένες. Αυτό αποδεικνύει ότι η έρευνα μέχρι και σήμερα είναι ακόμα σε εξέλιξη. Δεν υπάρχουν αποτελέσματα εντοπισμένα μόνο το άνω άκρο, ούτε ομοιογένεια στα πρωτόκολλα που εφαρμόζονται και ούτε σαφήνεια για την διάρκεια των αποτελεσμάτων.

Σκοπός λοιπόν της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της βιβλιογραφίας σε ότι αφορά τις επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (rTMS) στην κινητικότητα και στη λειτουργικότητα μόνο του άνω άκρου σε ασθενείς με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ).

Επιμέρους στόχοι αποτελούν i) η ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας του rTMS σε συγκεκριμένα μέτρα έκβασης όπως: στη μυϊκή δύναμη, στο μυϊκό τόνο, στην κινητικότητα, στη λειτουργικότητα των καθημερινών δραστηριοτήτων, στη δεξιότητα της άκρας χείρας και στην ποιότητα ζωής, ii) η διερεύνηση συγκεκριμένων πρωτοκόλλων rTMS που εφαρμόζονται στην αποκατάσταση του άνω άκρου

Διερευνώντας την αποτελεσματικότητα του rTMS στην λειτουργική διαχείριση του άνω άκρου, νέα γνώση θα αναδειχθεί για καινοτόμες μεθόδους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πρακτική προς όφελος των ασθενών. Βασικός στόχος στη φυσικοθεραπευτική αποκατάσταση είναι ο ασθενής να ξαναγίνει λειτουργικός και

αυτό-νομος. Αν η χρήση του rTMS μπορεί να βοηθήσει προς αυτήν την κατεύθυνση τότε ανοίγονται νέοι δρόμοι στην αποκατάσταση ακόμα και σε χρόνιο στάδιο, ενώ οι προοπτικές για συνδυασμούς θεραπειών, σχεδιασμό νέων πρωτοκόλλων αποκατάστασης από τους κλινικούς και η ενίσχυση των μακροχρόνιων και μόνιμων αποτελεσμάτων φαντάζουν πολλά υποσχόμενες.

Κεφάλαιο 5^ο

Μέθοδος

5.1 Τρόπος αναζήτησης της αρθρογραφίας

Η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε ηλεκτρονικά στις βάσεις δεδομένων PubMed, Web of Science και MedLine. Η ηλεκτρονική αυτή αναζήτηση έγινε στην αγγλική γλώσσα και συμπεριλήφθηκαν άρθρα για την χρονική περίοδο 01/01/2007 έως και 01/10/2021. Η επιλογή αυτού του χρονικού διαστήματος έγινε για να συμπεριληφθούν έρευνες σχετικά πρόσφατες αλλά και γιατί σε αυτό το χρονικό διάστημα σημειώνεται μεγαλύτερη ερευνητική δραστηριότητα στο αντικείμενο αυτό. Για την πιο ακριβή εύρεση μελετών, η αρθρογραφία αναζητήθηκε με ομαδοποιημένες λέξεις κλειδιά ανά κατηγορία «πληθυσμού», «παρέμβασης» και «έκβασης» βάσει των κριτηρίων PICO (P= Population, I= Intervention, C = Comparison O = Outcome). Οι λέξεις κλειδιά όπως χρησιμοποιήθηκαν ανά κατηγορία φαίνονται στον αλγόριθμο (Πίνακας 1). Η επιλογή των μελετών έγιναν με βάση τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών.

Πίνακας 1: Αλγόριθμος λέξεων κλειδιά για την αναζήτηση μελετών της συστηματικής ανασκόπησης

Κατηγορία (βασει κριτηρίων PICO)	Λέξεις κλειδιά
population (πληθυσμός/παθολογία)	(((((stroke) OR (hemiplegia)) OR (paralysis)) OR ('ischemic stroke')) OR ('hemorrhagic* stroke'))
anatomical structure (ανατομική δομή/ περιοχή βλάβης)	(((((arm) OR (hand) OR ('upper limb')) OR (fingers)) OR (elbow)) OR (wrist)) OR (shoulder))
intervention (παρέμβαση)	((rTMS) OR ('repetitive Transcranial Magnetic Stimulation')) OR ('repetitive TMS'))
measurement outcome (μέτρα έκβασης)	(((((functional*) OR (ability)) OR (mobil*)) OR (movement)) OR (dexterity)) OR (spasticity)) OR (muscular)) OR (power)) OR (strength) OR (muscle test)) OR (MRC)) OR (timing)) OR (speed)) OR (coordination)) OR ('muscle tone')) OR (Ashworth)) OR ('modified Ashworth')) OR (FMA)) OR (Fugle-Meyer)) OR (assessment))),,

5.2 Κριτήρια Επιλογής Μελετών

Οι μελέτες επιλέχθηκαν βάσει των παρακάτω κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού

5.2.1 Κριτήρια ένταξης μελετών

Σε αυτή την συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν μελέτες που:

1. Το δείγμα ήταν ενήλικες ασθενείς με ΑΕΕ έναρξης έως 1 έτος. Το διαστημα αυτό επιλέχθηκε γιατί έρευνες έχουν δείξει ότι σε μετέπειτα στάδιο του ΑΕΕ μετά του ενός έτους η λειτουργικότητα παγιώνεται (Hara, 2015), (Nevroletal.2011).
2. Είχαν παρέμβαση rTMS οποιουδήποτε πρωτοκόλλου (υψηλής ή χαμηλής συχνότητας ή και συνδυασμός τους) και σε οποιοδήποτε ημισφαίριο (υγιές ή παθολογικό).
3. Βασικά μέτρα έκβασης που αξιολογούνταν ήταν η λειτουργικότητα και κινητικότητα του άνω άκρου.
4. Ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs).

5.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Από αυτή την συστηματική ανασκόπηση απορρίφθηκαν μελέτες που:

1. Είχαν ασθενείς με συνοδές νευρολογικές παθήσεις όπως Νόσο Παρκινσον, ή αυτοάνοσα νοσήματα όπως Πολλαπλή Σκλήρυνση.
2. Περιλάμβαναν παρέμβαση rTMS τύπου (multifunctional, dual, theta Burst, functional magnetic stimulation) γιατί είχαν διαφορετικά πρωτόκολλα τα οποία είναι εκτός του σκοπού αυτής της συστηματικής ανασκόπησης.
3. Συνδύαζαν rTMS με κάποια άλλη μέθοδο νευρωνικής διέγερσης παρεμβατική ή μη, όπως βελονισμό, νευρομυικό ηλεκτρικό ερεθισμό, περιφερικό μαγνητικό ερεθισμό, εν τω βάθη εγκεφαλικό ερεθισμό (deep brain stimulation), γιατί τα παραπάνω μπορούν να προκαλέσουν διαφορές στην διέγερση των νευρώνων σε άλλα σημεία της πορείας των ίδιων νευρώνων κάτι που μπορεί να προκαλέσει αλλοιώσεις στα αποτελέσματα της παρέμβασης στο κεντρικό νευρικό σύστημα.
4. Χρησιμοποιούσαν το TMS ως αξιολογητικό εργαλείο single TMS.

5.4 Αξιολόγηση μεθοδολογικής ποιότητας άρθρων

Η ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν αξιολογήθηκε με την κλίμακα Physiotherapy Evidence Database (PEDro) (Morton et al. 2009). Η κλίμακα PEDro αναπτύχθηκε για να βοηθήσει τους χρήστες του PEDro να εντοπίζουν γρήγορα έρευνες που είναι πιθανό να είναι εσωτερικά έγκυρες και να διαθέτουν επαρκείς στατιστικές πληροφορίες για να καθοδηγούν τη λήψη κλινικών αποφάσεων. Κάθε έρευνα λαμβάνει μια συνολική βαθμολογία PEDro, η οποία κυμαίνεται από 0 έως 10. Τα κριτήρια της κλίμακας αφορούν την ύπαρξη κριτηρίων στις μελέτες, την τυφλή κατανομή σε ομάδες, την αντιστοίχιση των ομάδων ώστε να έχουν πανομοιότυπα χαρακτηριστικά στο δείγμα τους, την τύφλωση των ατόμων του δείγματος και των θεραπειών, την τύφλωση όλων των αξιολογητών, τις μετρήσεις που έγιναν για τουλάχιστον ένα βασικό μέτρο έκβασης να ελήφθησαν από περισσότερο από 85% των ατόμων του δείγματος που αρχικά κατανεμήθηκαν στις ομάδες, την ύπαρξη ανάλυσης πρόθεσης θεραπείας και τα αποτελέσματα των στατιστικών συγκρίσεων μεταξύ των ομάδων να αναφέρονται για τουλάχιστον ένα βασικό μέτρο έκβασης. Η κλίμακα Pedro έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα (Morton 2009). Αναλυτική επεξήγηση των κριτηρίων της κλίμακας Pedro Scale αξιολόγησης μελετών δίνεται στο Παράρτημα I.

5.5 Εξαγωγή Δεδομένων

Δεδομένα από τα περιλαμβανόμενα άρθρα εξήχθησαν με βάση το Εγχειρίδιο οδηγιών Cochrane για Συστηματικές Ανασκοπήσεις (Teasell et al. 2020) με χρήση τυποποιημένου εντύπου εξαγωγής δεδομένων Excel (Microsoft Inc) από δύο ανεξαρτητους ερευνητές (ΚΜ και ΣΛ). Τυχόν διαφωνίες και προβληματισμοί επιλυθηκαν με συζήτηση και συναίνεση. Ο πίνακας εξαγωγής δεδομένων περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με:

1. Τα χαρακτηριστικά μελέτης: έτος δημοσίευσης, χώρα και σχεδιασμός.
2. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων: αριθμός συμμετεχόντων, μέσος όρος ηλικίας, χρόνος από το ΑΕΕ.
3. Παρεμβάσεις: τύπος, δόση (συχνότητα, ένταση και διάρκεια), μονοθεραπεία ή συνδυασμός με συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης

4. Μέτρα Έκβασης: Τα δεδομένα εξείχθησαν ως προς τα μετρα έκβασης για την κινητικότητα (Fugl–Meyer Assessment Scale-FMA, Action Research Arm Test-ARAT, Wolf Motor Function Test-WMFT), την λειτουργικότητα σε καθημερινές δραστηριότητες (Functional Ambulation Scale-FAS, Barthel Index-BI, Functional Independence Measure -FIM), την ποιότητα ζωής (Brunnstrom Stages-BRS, Modified Rank Score-Mrs, National Institutes of Health Stroke Scale-NIHSS), τον μυϊκό τόνο (Motor Assessment Scale-MAS), την μυϊκή δύναμη (Δύναμη Λαβής-ΔΛ), την δεξιότητα της άκρας χείρας (Box and Block Test -BBT, Pardue Pegboard Test-PPT, Finger tapping test -FT) (για περισσό-τερες λεπτομέρειες στα μετρα εκβασης βλέπε ενότητα 4.5.1)

5.6 Μέτρα έκβασης και Μέσα Αξιολόγησης

Τα βασικότερα μέτρα έκβασης ενδιαφέροντος για την παρούσα ανασκόπηση ήταν σε ότι αφορούσαν τη λειτουργική διαχείριση του άνω άκρου και συνεπώς εντοπίζονταν στον έλεγχο της μυϊκής δύναμης, του μυϊκού τόνου, της κινητικότητας, των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής, της ποιότητας της ζωής και της δεξιότητας της άκρας χείρας. Η αντιστοιχία των μέτρων έκβασης με τις παραπάνω κατηγορίες: έγινε βάση του Stroke Rehabilitation Clinician Handbook (2006). Παρακάτω γίνεται μια συνοπτική παρουσίαση των μέτρων έκβασης με τα αντίστοιχα μέσα αξιολόγησης που είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα στις μελέτες ενδιαφέροντος.

5.6.1 Μυϊκή δύναμη

Η Δύναμη Λαβής (ΔΛ) χρησιμοποιήθηκε είναι ένα μέτρο της συνολικής δύναμης λαβής χεριού σε ασθενείς μετά από ΑΕΕ. Το μέτρο αποτελείται από 1 λειτουργική εργασία. Αυτή η εργασία περιλαμβάνει έναν ασθενή που πιέζει το δυναμόμετρο και στη συνέχεια λαμβάνει μια μέτρηση δύναμης λαβής με το χέρι. Στη συνέχεια, αυτή η ενέργεια επαναλαμβάνεται 1 επιπλέον φορά και η καλύτερη από τις δύο προσπάθειες χρησιμοποιείται ως βαθμολογία. Αυτό το μέτρο έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα δοκιμής/επανεξέτασης (Bertrand et al. 2015).

5.6.2 Μυϊκός τόνος

Η Modified Ashworth Scale (mAS) μετρά την μυϊκή σπαστικότητα σε ασθενείς μετά από ΑΕΕ. Το μέτρο περιέχει 20 λειτουργικές κινήσεις οι οποίες γίνονται με την καθοδήγηση του αξιολογητή. Αυτές οι κινήσεις χωρίζονται ομοιόμορφα σε 2 τμήματα: άνω άκρο και κάτω άκρο. Στη συνέχεια, κάθε κίνηση βαθμολογείται σε μια κλίμακα 6 βαθμών (0=καμία αύξηση του μυϊκού τόνου, 1=ελάχιστη διακριτή αύξηση του μυϊκού τόνου, 1+=ελαφρά αύξηση του μυϊκού τόνου, 2=μέτρια αύξηση του μυϊκού τόνου, 3=ακόμη μεγαλύτερη αύξηση του μυϊκού τόνου (η κίνηση του προσβεβλημένου άκρου είναι δύσκολη), 4=πλήρης κάμψη/ακαμψία του άκρου (σχεδόν αδύνατο να μετακινηθεί το προσβεβλημένο άκρο). Αυτό το μέτρο αξιολόγησης έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα (Mehrholz et al. 2005).

5.6.3 Κινητικότητα

1) Η Fugl-Meyer Assessment Scale (FMA) αξιολογεί τη κινητική λειτουργία και τον έλεγχο, συμπεριλαμβανομένης της ισορροπίας, της αίσθησης και του πόνου στις αρθρώσεις σε ασθενείς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο. Αποτελείται από 155 στοιχεία, όταν αξιολογεί πλήρως το άνω και το κάτω άκρο, αλλά στις μελέτες ενδιαφέροντος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκε μέρος της κλίμακας αυτής που αφορά μόνο το άνω άκρο. Η υποκλίμακα του άνω άκρου αποτελείται από τέσσερις κατηγορίες (Ωμος/Αγκώνας/Πρόχειρος, Καρπός, Χέρι/Δάχτυλο και Συντονισμός) και περιλαμβάνει 23 διαφορετικές κινήσεις που αξιολογούν 33 αντικείμενα. Τα στοιχεία βαθμολογούνται σε μια κλίμακα αξιολόγησης 3 βαθμών: 0 = ανίκανος να εκτελέσει, 1 = μερική ικανότητα απόδοσης και 2 = σχεδόν κανονική ικανότητα απόδοσης. Η αξιολόγηση έχει μέγιστη βαθμολογία 66. Η αξιοπιστία και η εγκυρότητά της έχουν αποδειχθεί (Okuyama et al. 2018, Villán-Villán et al. 2018).

2) Το Action Research Arm Test (ARAT) είναι ένα ειδικό μέτρο περιορισμού δραστηριότητας για τον βραχίονα που αξιολογεί την ικανότητα ενός ασθενούς να χειρίζεται αντικείμενα που διαφέρουν σε μέγεθος, βάρος και σχήμα. Το τεστ αξιολογεί 19 δοκιμασίες της λειτουργίας της κινητικότητας του βραχίονα, τόσο στα περιφερικά όσο και στα εγγύτερα τμήματά του. Σε κάθε δοκιμή δίνεται μια τακτική βαθμολογία 0, 1, 2 ή 3, με υψηλότερες τιμές που υποδεικνύουν καλύτερη κινητικότητα του βραχίονα. Η συνολική βαθμολογία ARAT προέρχεται από το άθροισμα των επιδόσεων στις 19 δοκιμασίες και επομένως η μέγιστη βαθμολογία είναι 57. Αυτό το μέτρο αξιολόγησης έχει

αποδειχθεί ότι έχει καλή αξιοπιστία και εσωτερική εγκυρότητα όταν χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της κινητικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια εγκεφαλικό (Ward et al. 2019, Nomikos et al. 2018).

4) To Wolf Motor Function Test (WMFT) ποσοτικοποιεί την κινητική ικανότητα του άνω άκρου σε ασθενείς μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το μέτρο αποτελείται από 17 εργασίες (π.χ. σήκωμα του χεριού χρησιμοποιώντας μόνο απαγωγή από τον ώμο, σήκωμα μολυβιού, λήψη συνδετήρα). Αυτές οι εργασίες στη συνέχεια υποδιαιρούνται σε 3 τομείς: λειτουργικές εργασίες, μέτρα δύναμης και ποιότητα κίνησης. Οι ασθενείς βαθμολογούνται σε μια κλίμακα 6 βαθμών (1=δεν μπορεί να ολοκληρώσει την εργασία, 6=ολοκληρώνει την εργασία τόσο καλά όσο και η μη επηρεασμένη πλευρά. Αυτό το μέτρο αξιολόγησης έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα (Wolf et al. 2005; Wolf et al. 2001).

5.6.4 Λειτουργικότητα σε Δραστηριότητες καθημερινής ζωής

1) Η Functional Ambulation Scale (FAS) είναι μια μέθοδος αξιολόγησης του επιπέδου και της σοβαρότητας της κόπωσης με ένα σύντομο ερωτηματολόγιο. Ο ασθενής απαντά στις ερωτήσεις σε μια κλίμακα 7 βαθμών με 1 = διαφωνώ κάθεται και 7 = συμφωνώ απόλυτα. Η ελάχιστη βαθμολογία = 9 και η μέγιστη δυνατή βαθμολογία = 63. Υψηλότερη βαθμολογία = μεγαλύτερη σοβαρότητα κόπωσης. Ένας άλλος τρόπος βαθμολόγησης: ο μέσος όρος όλων των βαθμολογιών με την ελάχιστη βαθμολογία να είναι 1 και η μέγιστη βαθμολογία να είναι 7. Αυτό το μέτρο αξιολόγησης έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα (Lee et al.1991).

2) Η Functional Independence Measure (FIM) αξιολογεί τον φόρτο περίθαλψης και είναι ένας αντίστροφος δείκτης λειτουργικής ανεξαρτησίας, που ορίζεται ως η ικανότητα να εκτελείς καθημερινές εργασίες με ασφάλεια και χωρίς βοήθεια. Το μέτρο αποτελείται από 6 τομείς λειτουργίας (έλεγχος σφιγκτήρα, αυτοφροντίδα, κινητικότητα, κίνηση, επικοινωνία και κοινωνική γνώση). Τα αντικείμενα σε αυτούς τους τομείς αποτελούνται από: διαχείριση της κύστης, περιποίηση, μετακίνηση μέσα και έξω από μπανιέρα, ταχύτητα βάδισης, κατανόηση και κοινωνική αλληλεπίδραση. Στη συνέχεια, κάθε εργασία βαθμολογείται με την κλίμακα Linkert 7 βαθμών (1=συνολική βοήθεια). Αυτό το μέτρο αξιολόγησης έχει αποδειχθεί ότι έχει εξαιρετική αξιοπιστία και ταυτόχρονη εγκυρότητα στην πλήρη του μορφή (Granger et al. 1998, Linacre et al. 1994; Granger et al. 1993).

3) Ο δείκτης Barthel Index (BI) αξιολογεί πόσο καλά ένας ασθενής μετά από εγκεφαλικό μπορεί να λειτουργήσει ανεξάρτητα και πόσο καλά μπορεί να εκτελέσει τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (ADL). Το μέτρο αποτελείται από μια κλίμακα 10 στοιχείων (π.χ. σίτιση, περιποίηση, ντύσιμο, έλεγχος του εντέρου). Στη συνέχεια, κάθε εργασία μετράται σε μια κλίμακα λειτουργικής ικανότητας 3 σημείων ανεξαρτησίας. Αυτό το μέτρο αξιολόγησης έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα στην πλήρη του μορφή (Park et al. 2018).

5.6.5 Δεξιότητα άκρας χείρας

1) Το Pardo Pegboard Test (PPT) χρησιμοποιείται ως μέτρο πρώτον της αδρής κινητικότητας του βραχίονα, της παλάμης και των δακτύλων και δεύτερον της επιδεξιότητας της κορυφής των δακτύλων (fingertip). Είναι μια δοκιμασία τοποθέτησης ενσφηνωμάτων που αξιολογεί τη λεπτή και αδρή κίνηση της άκρας χείρας ενώ ταυτόχρονα καταγράφεται με ακριβεία η ταχύτητα λαβής σε ασθενείς μετά από ΑΕΕ. Το μέτρο αποτελείται από 1 λειτουργική εργασία. Ζητείται από τους ασθενείς να τοποθετήσουν όσα περισσότερα ενσφηνώματα μπορούν πάνω σε μια ειδικά φτιαγμένη επιφάνεια με οπές σε 30 δευτερόλεπτα και στη συνέχεια να επαναλάβουν αυτή την διαδικασία για το άλλο τους χέρι. Οι ασθενείς βαθμολογούνται με βάση τον αριθμό των ενσφηνωμάτων που μπορούν να τοποθετήσουν στο δεδομένο χρονικό διάστημα. Αυτό το μέτρο αξιολόγησης έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα (Gonzalez et al. 2017, Wittich et al. 2017).

2) Το Box and Block Test (BBT) αξιολογεί τη μονόπλευρη επιδεξιότητα της άκρας χείρας σε ασθενείς μετά από εγκεφαλικό. Αυτό το μέτρο αποτελείται από 1 λειτουργική δραστηριότητα. Αυτή η δραστηριότητα περιλαμβάνει έναν ασθενή που μετακινεί όσο το δυνατόν περισσότερα ξύλινα μπλοκ από τη μια άκρη ενός χωρισμένου κουτιού στην άλλη, σε διάστημα 60 δευτερολέπτων. Οι ασθενείς βαθμολογούνται με βάση τον αριθμό των ξύλινων κύβων που μεταφέρουν (όσο περισσότερα είναι οι κύβοι που μεταφέρονται, τόσο καλύτερο το αποτέλεσμα). Αυτό το μέτρο αξιολόγησης έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα (Higgins et al. 2005, Platz et al. 2005).

3) Finger tapping test (FT) είναι ένα νευροψυχολογικό τεστ που εξετάζει την κινητική λειτουργία, συγκεκριμένα αξιολογεί την ταχύτητα κίνησης και τον συντονισμό. Το επαναλαμβανόμενο γρήγορο χτύπημα με τα δάχτυλα είναι μια συνηθισμένη δοκιμή λεπτού κινητικού ελέγχου των άνω άκρων. Κατά τη διάρκεια του τεστ, η παλάμη του ατόμου πρέπει να είναι ακίνητη και σε επίπεδη επιφάνεια με τα δάχτυλα σε έκταση και

τον δείκτη τοποθετημένο στη συσκευή μέτρησης. Το φυσιολογικό χτύπημα των δακτύλων απαιτεί τη λειτουργική ακεραιότητα της φλοιώδους οδού, του παρεγκεφαλιδικού κινητικού κυκλώματος και των ιδιοδεκτικών οδών. Αυτό το μέτρο αξιολόγησης έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα (Axelrod et al. 2014).

5.6.6 Ποιότητα ζωής και σοβαρότητα ΑΕΕ

1) Modified Rank Score (mRS) είναι ένα μέτρο της λειτουργικής ανεξαρτησίας για τους ασθενείς μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το μέτρο περιέχει μια συνέντευξη που διαρκεί περίπου 30-45 λεπτά και γίνεται από τον αξιολογητή. Ο αξιολογητής ρωτά τον ασθενή σχετικά με τη γενική του υγεία, την ευκολία εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων (μαγειρική, φαγητό, ντύσιμο) και άλλους παράγοντες σχετικά με τη ζωή του. Στο τέλος της συνέντευξης ο ασθενής αξιολογείται σε μια κλίμακα 5 βαθμών (0=κατάκοιτος, χρειάζεται βοήθεια με βασικές καθημερινές δραστηριότητες, 5=λειτουργεί στο ίδιο επίπεδο με πριν από το ΑΕΕ). Αυτό το μέτρο αξιολόγησης έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα (Quinn et al. 2009, Wilson et al. 2002).

2) Τα Brunnstorm Stages (BRS) αξιολογούν την σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου και της μυϊκής σπαστικότητας σε ασθενείς μετά από εγκεφαλικό. Το μέτρο περιέχει 35 λειτουργικές κινήσεις που γίνονται με την καθοδήγηση του αξιολογητή (π.χ. απαγωγή, προσαγωγή ώμου, κάμψη/έκταση ποδιού). Αυτές οι κινήσεις χωρίζονται ομοιόμορφα σε 2 τμήματα: άνω άκρο και κάτω άκρο. Στη συνέχεια, κάθε κίνηση βαθμολογείται σε μια κλίμακα 6 βαθμών (1=Παρουσιάζεται χαλαρή παράλυση και δεν μπορούν να ξεκινήσουν οι κινήσεις των άκρων, 2=Η κίνηση εμφανίζεται σταματημένη και αρχίζει να αναπτύσσεται σπαστικότητα, 3=Η κίνηση είναι σχεδόν αδύνατη και η σπαστικότητα είναι σοβαρή, 4=Η κίνηση αρχίζει να ανακτάται και η σπαστικότητα αρχίζει να μειώνεται, 5=Πιο δύσκολοι συνδυασμοί κίνησης είναι πιθανοί καθώς η σπαστικότητα μειώνεται περαιτέρω. 6=Η σπαστικότητα εξαφανίζεται και καθίστανται δυνατές μεμονωμένες κινήσεις των αρθρώσεων). Αυτό το μέτρο αξιολόγησης έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή αξιοπιστία και ταυτόχρονη εγκυρότητα (Naghdi et al. 2010· Safaz et al. 2009).

3) Η National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) είναι ένα μέτρο της σωματοισθητηριακής λειτουργίας σε ασθενείς μετά από εγκεφαλικό κατά την οξεία φάση του επεισοδίου. Αυτό το μέτρο περιέχει 11 αντικείμενα και 2 από τα 11 στοιχεία είναι αξιολογήσεις παθητικού εύρους κίνησης (PROM) που παρέχονται από κλινικό ιατρό

στο άνω και κάτω άκρο του ασθενούς. Τα άλλα 9 στοιχεία είναι οπτικές εξετάσεις που πραγματοποιούνται από τον κλινικό ιατρό (π.χ. βλέμμα, δυσαρθρία με παράλυση προσώπου, επίπεδο συνείδησης). Στη συνέχεια, κάθε στοιχείο βαθμολογείται σε μια κλίμακα 3 βαθμών (0=κανονικό, 2=ελάχιστη λειτουργία/συνείδηση). Αυτό το μέτρο αξιολόγησης έχει αποδειχθεί ότι έχει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα (Heldner et al. 2013; Weimar et al. 2004).

5.7 Ανάλυση και σύνθεση δεδομένων

Η στατιστική συγκέντρωση (μετα-ανάλυση) δεν ήταν δυνατή λόγω της μεγάλης ανομοιογένειας των μελετών σε σχέση με την παρέμβαση, τη διάρκεια της παρέμβασης και τα μέτρα έκβασης που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης. Επομένως, η συστηματική αναυτη ανασκόπηση ολοκληρώθηκε με σύνθεση των δεδομένων τα οποία ομαδοποιήθηκαν και παρουσιάστηκαν με βάση το είδος παρέμβασης που χρησιμοποιήθηκε και ανα μέτρο έκβασης. Τα συμπεράσματα εξήχθησαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο γνωστή ως σύνθεση των καλύτερων στοιχείων (Best Evidence Synthesis - BES) (Van Tulder 2009). Οι ερευνητικές αποδείξεις κατατάχθηκαν σε τέσσερα επίπεδα βάσει των Ezzo et.al, 2000; Van Tulder et.al, 1997, 2003:

- 1. Ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία:** πολλαπλές, συναφείς και υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένες μελέτες έλεγχου (RCT) με γενικά σε συμφωνία αποτελέσματα.
- 2. Μέτρια αποδεικτικά στοιχεία:** μία σχετική RCT υψηλής ποιότητας και μία ή περισσότερες σχετικές RCT χαμηλής ποιότητας με γενικά σε συμφωνία αποτελέσματα.
- 3. Περιορισμένα αποδεικτικά στοιχεία:** μια σχετική RCT υψηλής ποιότητας ή πολλαπλές σχετικές RCT χαμηλής ποιότητας με γενικά σε συμφωνία αποτελέσματα.
- 4. Ασαφή στοιχεία:** μόνο μία σχετική RCT χαμηλής ποιότητας, μη σχετικές RCTs ή RCTs με ασυνεπή αποτελέσματα (Ezzo et.al, 2000; Van Tulder et.al, 1997, 2003).

Για να θεωρούνται οι έρευνες σε συμφωνία καθορίστηκε εκ των προτέρων να είναι το ποσοστό >75% των μελετών στην ίδια κατεύθυνση των αποτελεσμάτων. Επίσης μια μελέτη για να θεωρηθεί υψηλής ποιότητας θα πρέπει να πληρεί πάνω από τα επτά κριτήρια PEDRO, ικανοποιητικής ποιότητας αυτές που πληρούν 4-5 κριτήρια, και για να

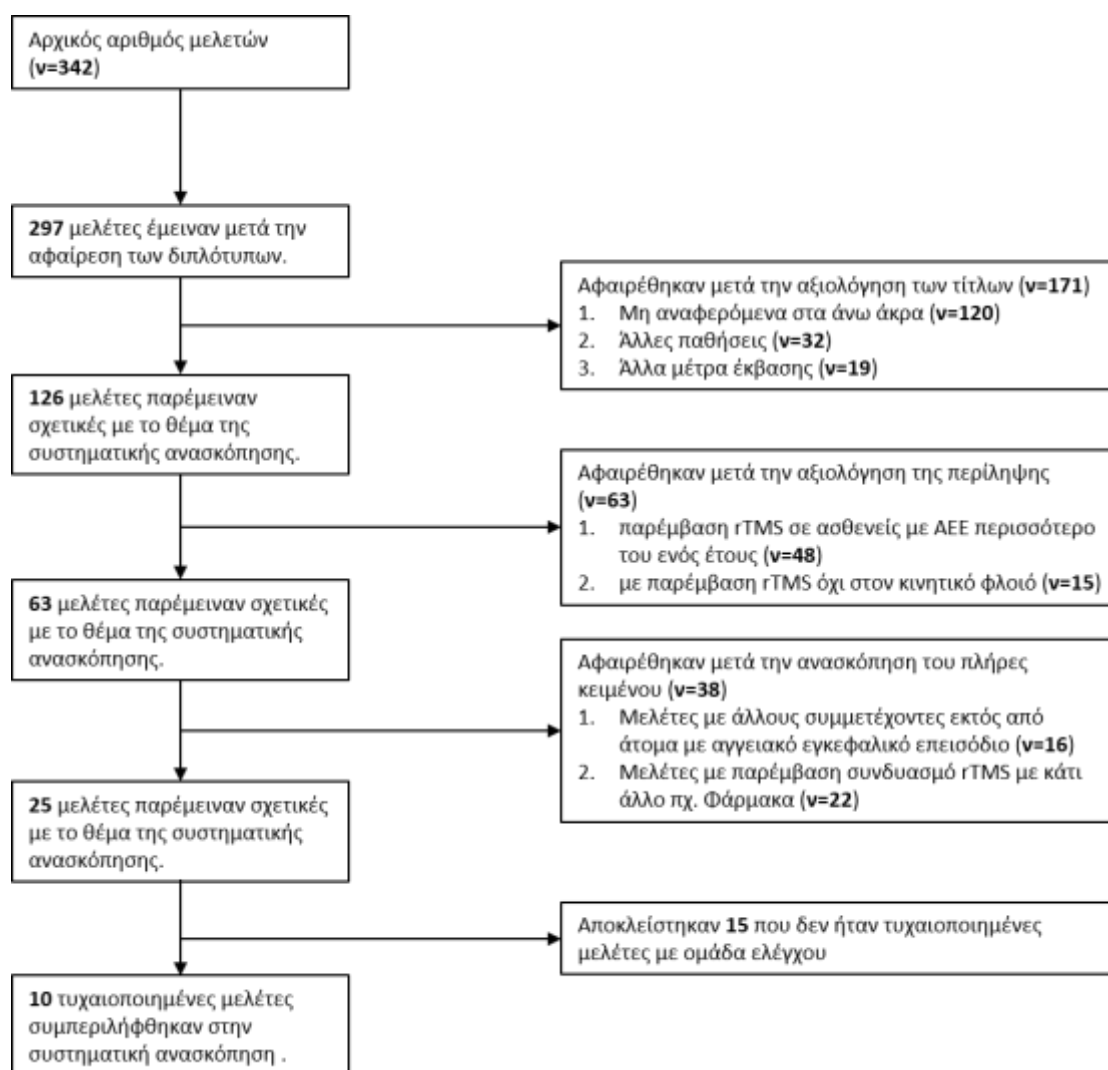
θεωρηθεί χαμηλής ποιότητας πρέπει να πληρεί από 3 και κάτω κριτήρια του PEDRO.
(Grau et.al, 2005; Linsley et.al, 2006).

Κεφάλαιο 6^ο

Σύνθεση Αποτελεσμάτων

6.1 Αποτελέσματα αναζήτησης και επιλογής μελετών

Από την ηλεκτρονική αναζήτηση εντοπίστηκαν συνολικά 342 μελέτες για την επίδραση του rTMS στην λειτουργικότητα και την κινητικότητα του άνω άκρου σε ασθενείς μετά από ΑΕΕ. Μετά την αφαίρεση των διπλότυπων έμειναν για αξιολόγηση 297 έρευνες. Ύστερα από την ανασκόπηση του τίτλου αφαιρέθηκαν 171 μελέτες επειδή αναφέρονταν σε άλλες παθήσεις (32 άρθρα), σε άλλα μέτρα έκβασης (19 άρθρα) και δεν ήταν παρέμβαση στα άνω άκρα (120 άρθρα). Μετά από την ανασκόπηση της περιλήψης αφαιρέθηκαν 63 μελέτες που αναφέρονταν σε χρόνιο στάδιο νόσου περισσότερο του ενός έτους (48 άρθρα) και που η παρέμβαση του rTMS δεν γινόταν στον κινητικό φλοιό (15 άρθρα). Κατά την ανασκόπηση του πλήρες κειμένου αφαιρέθηκαν 38 μελέτες που οι συμμετέχοντες δεν ήταν ασθενείς με ΑΕΕ (16 άρθρα) και όσες μελέτες είχαν συνδυασμό του rTMS με άλλη ιατρική θεραπεία πχ. φαρμακευτική αγωγή (22 άρθρα). Τέλος αποκλείστηκαν μελέτες που δεν ήταν τυχαιοποιημένες με ομάδα ελέγχου (15 άρθρα). Οι μελέτες που τελικά συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση ήταν συνολικά 10. Η διαδικασία επιλογής των μελετών σε αυτή την συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζεται αναλυτικά στο παρακάτω διάγραμμα ροής (Εικόνα 6).



Εικ. 6: Διάγραμμα ροής των μελετών της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης.

6.2 Παρουσίαση αποτελεσμάτων των επιλεγμένων μελετών

Το συνολικό δείγμα από τις 10 μελέτες που τελικά συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση αποτελείται από 617 ενήλικες ασθενείς με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ), οξύ σταδίου (από την 4η ημέρα εκδήλωσης) έως και έναν χρόνο μετά, με ηλικία που κυμαινόταν από 18 έως 89 έτη. Οι μελέτες ομαδοποιήθηκαν βάσει της θεραπευτικής παρέμβασης και αναλόγως αν χρησιμοποιούσαν rTMS υψηλής ή χαμηλής συχνότητας στο υγιές ή πάσχον εγκεφαλικό ημισφαίριο, ενώ επίσης βάσει της παρέμβασης του rTMS ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά με συμβατική θεραπεία.

Με βάση την παραπάνω ομαδοποίηση 2 μελέτες βρέθηκαν να χρησιμοποιούν παρέμβαση rTMS υψηλής συχνότητας, 3 μελέτες rTMS χαμηλής συχνότητας και 5 μελέτες συνδύασαν rTMS χαμηλής συχνότητας και rTMS υψηλής συχνότητας (είτε στην ίδια ομάδα είτε σε ξεχωριστές ομάδες). Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρήση του rTMS υψηλής συχνότητας στόχευε στο προσβεβλημένο ημισφαίριο του εγκεφάλου, ενώ η χρήση του rTMS χαμηλής συχνότητας στόχευε στο μη προσβεβλημένο ημισφαίριο του εγκεφάλου. Ο μέσος όρος της ποιότητας των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν για κάθε μέτρο έκβασης κυμαινόταν από 9,5 έως 11/11 (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Κριτήρια Κλίμακας PEDro

Κριτήρια Κλίμακας PEDro												
Μελέτες	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Συνολική Βαθμολογία
A.Matsuura 2015	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11/11
Alexander V.2018	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	7/11
Ayhan Askin2017	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	10/11
Hua long2018	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	10/11
Juan Du 2018	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	9/11
KoichiHosomi2016	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	10/11
Nobuyuki sasaki2013	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	7/11
Richard L.harvey2018	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	10/11
T.H.emara2010	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	7/11
Yu-Zhou Guan2017	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	9/11
	Μέσος Όρος											8,18/11

Παρακάτω παρουσιάζεται η σύνθεση των αποτελεσμάτων πρώτα με βάση τις επιδράσεις που είχε η θεραπευτική παρέμβαση ανά μέτρο έκβασης, και στη συνέχεια αναλύεται η αποτελεσματικότητα του rTMS ως μονοθεραπεία αλλά και σε συνδυασμό με συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης. Επιπρόσθετα περιγράφονται η εφαρμογή του rTMS στις περιοχές του εγκεφάλου όπου πραγματοποιήθηκε η παρέμβαση rTMS: 1) στο μη προσβεβλημένο ημισφαίριο, 2) στο προσβεβλημένο ημισφαίριο. Τέλος αξίζει

να αναφερθεί ότι τα αποτελέσματα για κάθε κλίμακα αναγράφονται αναλυτικότερα στο ανάλογο μέτρο έκβασης και στον πίνακα αποτελεσμάτων (Πίνακας 3 Πίνακας 3).

6.3 Αποτελεσματικότητα της παρέμβασης rTMS στα μέτρα έκβασης

6.3.1 Αποτελέσματα στη μυϊκή δύναμη

Από τις 10 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση οι 3 μελέτες αξιολόγησαν την μυϊκή δύναμη μέσω της Δύναμης Λαβής (ΔΛ) του παθολογικού άνω άκρου σε σύνολο 90 ασθενών με ΑΕΕ από 4 ημέρες έως και 12 μήνες, ηλικίας που κυμαινόταν από 20 έως 89 έτη. Οι μελέτες αυτές ήταν υψηλής ποιότητας (9 έως 11/11) (Πίνακας 2). Το rTMS υψηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε σε 2 μελέτες (Nobuyuki et al. 2013; Koichi et al. (2016), και rTMS χαμηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε επίσης σε 2 μελέτες (Nobuyuki et al. 2013; Matsuura et al. 2015).

Ισχυρή συμφωνία υπάρχει στα αποτελέσματα και των 3 μελετών που δείχνει ότι η μυϊκή δύναμη αυξήθηκε μετά την παρέμβαση με rTMS είτε όταν αυτό χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία (Matsuura et al. 2015) είτε όταν εφαρμόστηκε συνδυαστικά με συμβατική φυσικοθεραπεία (Nobuyuki et al. 2013; Koichi et al.2016). Πιο συγκεκριμένα η δύναμη λαβής φάνηκε να αυξάνεται σε πρωτόκολλα που χρησιμοποίησαν υψηλής συχνότητας rTMS συνδυαστικά με φυσικοθεραπεία (Nobuyuki et al. 2013; Koichi et al.2016), αλλά και σε πρωτόκολλα που εφάρμοσαν χαμηλής συχνότητας rTMS ως μονοθεραπεία (Matsuura et al.2015). Η διάρκεια της παρέμβασης με rTMS κυμαινόταν σε όλες τις μελέτες από 5 έως 10 λεπτά για 5 έως 10 μέρες (Nobuyuki et al. 2013; Koichi et al.2016). Η επίδραση του rTMS στην μυϊκή δύναμη λαβής ήταν εξίσου αποτελεσματική και στα δυο πρωτοκόλλα υψηλής και χαμηλής συχνότητας που χρησιμοποιήθηκαν (Nobuyuki et al. 2013) (Πίνακας 3).

6.3.2 Αποτελέσματα στον μυϊκό τόνο

Το μυϊκό τόνο του παθολογικού άνω άκρου σε σύνολο 104 ασθενών με ΑΕΕ, 1 έως και 12 μήνες, ηλικιακού εύρους από 18 έως 70 έτη, μέσω της κλίμακας Modified Ashworth Scale (MAS), αξιολόγησαν 2 από τις 10 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (Askin et al. 2017; Chervyakov et al. 2018). Οι μελέτες αυτές ήταν υψηλής ποιότητας (8,5 έως 11/11) και χρησιμοποίησαν το rTMS χαμηλής συχνότητας (Askin et al.2017; Chervyakov et al. 2018), το rTMS υψηλής συχνότητας

(Chervyakov et al. 2018), ή και συνδυαστικά rTMS υψηλής και χαμηλής συχνότητας (Chervyakov et al. 2018).

Οι μελέτες χρησιμοποίησαν το rTMS σε συνδυασμό με πρόγραμμα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία). Υπάρχει ισχυρή συμφωνία στα αποτελέσματα και των 2 μελετών που υποδεικνύει τη μείωση της σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ όταν το rTMS χρησιμοποιήθηκε με χαμηλή συχνότητα (Askin et al.2017; Chervyakov et al. 2018) αλλά και με υψηλή συχνότητα συνδυαστικά με συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης (Chervyakov et al. 2018). Ωστόσο δεν βρέθηκε διαφορά όταν το rTMS χρησιμοποιήθηκε ως συνδυασμός υψηλής και χαμηλής συχνότητας στην ίδια ομάδα. Η διάρκεια της εφαρμογής του rTMS ήταν από 2 έως 4 εβδομάδες.

6.3.3 Αποτελέσματα στην κινητικότητα

Η πληθώρα των μελετών (8 από τις 10) αξιολόγησαν την κινητικότητα του παθολογικού άνω άκρου με σύνολο 528 ασθενών ηλικίας από 18 έως 89 έτη, με διάγνωση ΑΕΕ 4 ημερών έως και 12 μήνες (Matsuura et al. 2015; Koichi et al. 2016; Yu-Zhou et al. 2017; Askin et al. 2017, Harvey et al. 2018; Hua Long et al. 2018; Juan et al. 2018; Hua et al. 2018). Οι μελέτες αυτές ήταν άριστης ποιότητας (10/11) (Πίνακας 2). Οι κλίμακες και οι δοκιμασίες αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: i) η Fugl-Meyer Assessment Scale (FMA) σε οχτώ μελέτες (Matsuura et al. 2015; Koichi et al. 2016; Yu-Zhou et al. 2017; Askin et al. 2017; Chervyakov et al. 2018; Harvey et al. 2018; Juan et al. 2018; Hua et al. 2018), ii) το Action Research Arm Test (ARAT) σε μια μελέτη (Harvey et al. 2018) και iii) το Wolf Motor Function Test (WMFT) σε δύο μελέτες (Hua et al. 2018; Harvey et al. 2018). Το rTMS υψηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε από 5 μελέτες (Koichi et al. 2016; Yu-Zhou et al. 2017; Juan et al. 2018; Chervyakov et al. 2018, Hua et al. 2018), το rTMS χαμηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε από 6 μελέτες (Matsuura et al. 2015; Askin et al. 2017; Harvey et al. 2018, Juan et al. 2018; Chervyakov et al. 2018; Hua et al. 2018) και ο συνδυασμός rTMS υψηλής και χαμηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε από 1 μελέτη (Chervyakov et al. 2018).

Τα αποτελέσματα εδώ έδειξαν αύξηση της κινητικότητας του ημιπληγικού άνω άκρου, όπως προέκυψε από τη συνολική βαθμολογία της κλίμακας FMA, όταν το rTMS εφαρμόστηκε ως μονοθεραπεία είτε με πρωτόκολλο χαμηλής συχνότητας (Matsuura et al. 2015), είτε και με πρωτόκολλο υψηλής συχνότητας (Yu-Zhou et al.2017). Η διάρκεια

του πρωτοκόλλου παρέμβασης rTMS υψηλής συχνότητας ήταν 1 λεπτό 40 δευτερόλεπτα για 10 ημέρες, ενώ 20 λεπτά/ ημέρα για 5 ημέρες ήταν η διάρκεια παρέμβασης με χαμηλή συχνότητα rTMS. Παρόμοια τα αποτελέσματα και των Harvey et al. (2018) για την ομάδα χαμηλής συχνότητας rTMS όπως καταγράφηκαν από τις συνολικές βαθμολογίες της κλίμακας FMA για το άνω άκρο αλλά και της κλίμακας Action Research Arm Test (ARAT) και της δοκιμασίας Wolf Motor Function. Η διάρκεια του rTMS ήταν περισσότερο από 10 λεπτά, 3 φορές ανά εβδομάδα για 6 εβδομάδες. Υπάρχει ισχυρή συμφωνία στα αποτελέσματα και των 3 μελετών που υποδεικνύει την αύξηση της κινητικότητας του παθολογικού άνω άκρου όταν το rTMS χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία κατά την αξιολόγηση με διαφορετικές κλίμακες.

Επιπρόσθετα, αύξηση της κινητικότητας του παθολογικού άνω άκρου, όπως αξιολογήθηκε μέσω της κλίμακας Fugl-Meyer, καταγράφηκε στις μελέτες που το rTMS ήταν τόσο χαμηλής συχνότητας rTMS (Askin et al. 2017), όσο και υψηλής συχνότητας rTMS (Koichi et al. 2016) σε συνδυασμό με πρόγραμμα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία). Δεν βρέθηκε καμία διαφορά μεταξύ της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου, η οποία έκανε ψευδή εφαρμογή rTMS σε συνδυασμό με φυσικοθεραπεία (5 ημέρες για 2-4 εβδομάδες) (Koichi et al. 2016). Σημαντικό εύρημα είναι ότι, η αύξηση που παρατηρήθηκε για την ομάδα υψηλής όσο και χαμηλής συχνότητας rTMS μετά την παρέμβαση (Juan et al. 2018) διατηρήθηκε και τρεις μήνες μετά στην μελέτη των Juan et al. 2018. Η διάρκεια για την ομάδα υψηλής συχνότητας ήταν: 4'' εφαρμογής rTMS με 40'' διάλειμμα επί 30 φορές για 5 συνεχόμενες ημέρες και για την ομάδα χαμηλής συχνότητας ήταν: 120'' εφαρμογής rTMS με 40'' επί 10 φορές για 5 συνεχόμενες ημέρες. Επιπλέον όταν το rTMS χρησιμοποιήθηκε με υψηλή συχνότητα στην πρώτη ομάδα, με χαμηλή συχνότητα στην δεύτερη ομάδα αλλά και ως συνδυασμός χαμηλής και υψηλής συχνότητας στην τρίτη ομάδα αναδείχθηκε αύξηση στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας Fugl-Meyer (Chervyakov et al. 2018). Η διάρκεια rTMS στην μελέτη αυτή ήταν 5 φορές εβδομάδα για 2 εβδομάδες. Τέλος οι Hua et al. (2018) αξιολόγησαν την κινητικότητα του άνω άκρου με την κλίμακα Wolf Motor Function Test και ανέδειξαν μείωση του χρόνου εκτέλεσης και άρα αύξηση της ταχύτητας των δοκιμασιών για την ομάδα χαμηλής, την ομάδα υψηλής αλλά και την ομάδα συνδυασμού χαμηλής - υψηλής συχνότητας rTMS (διάρκεια rTMS 15 συνεχόμενες μέρες). Συμπερασματικά λοιπόν, φαίνεται να υπάρχει ισχυρή συμφωνία στα αποτελέ-

σματα και των 5 μελετών που υποδεικνύει τη βελτίωση της κινητικότητας του παθολογικού άνω άκρου όταν το rTMS χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πρόγραμμα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία) κατά την αξιολόγηση με διαφορετικές κλίμακες (Πίνακας 3).

6.3.4 Αποτελέσματα στη δεξιότητα της άκρας χείρας

Από τις 10 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση οι 5 μελέτες αξιολόγησαν τη δεξιότητα της παθολογικής άκρας χείρας σε καθημερινές δραστηριότητες, σε ένα συνολο 190 ασθενών ηλικίας από 20 έως 89 έτη, με ΑΕΕ 6 ημέρων έως και περισσότερο από 6 μήνες. Οι μελέτες αυτές ήταν υψηλής ποιότητας (9/11) (Πίνακας 2). Οι κλίμακες και τα μέσα αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: το Pardue Pegboard Test (PPT) σε μια μελέτη (Matsura et al. 2015), το Box and Block Test (BBT) σε μια μελέτη (Askin et al.2017) και το Finger tapping test (FT) σε τρεις μελέτες (Nobuyuki et al. 2013; Koichi et al. 2016; Emara et al. 2010). Ως παρέμβαση, το rTMS υψηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε από 2 μελέτες (Emara et al. 2010; Nobuyuki et al. 2013; Koichi et al. 2016) το rTMS χαμηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε από 4 μελέτες (Emara et al. 2010; Nobuyuki et al. 2013; Matsura et al. 2015; Askin et al. 2017) και ο συνδυασμός rTMS υψηλής και χαμηλής συχνότητας δεν χρησιμοποιήθηκε από καμία μελέτη.

Όταν η δεξιότητα της άκρας χείρας αξιολογήθηκε με το Pardue Pegboard Test (PPT) χρησιμοποιώντας το rTMS ως μονοθεραπεία βρέθηκε μεγαλύτερη βελτίωση στο σκορ για την ομάδα χαμηλής συχνότητας rTMS συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, η οποία έκανε ψευδή εφαρμογή rTMS (διάρκεια του rTMS ήταν 20 λεπτά ανά ημέρα για 5 ημέρες) (Matsura et al. 2015). Όταν η δεξιότητα της άκρας χείρας αξιολογήθηκε με το Box and Block Test (BBT) χρησιμοποιώντας το rTMS σε συνδυασμό με συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία ή και εργοθεραπεία) βρέθηκε αύξηση στην επίδοση της δοκιμασίας για την ομάδα χαμηλής συχνότητας rTMS (5 ημέρες για 4 εβδομάδες) (Askin et al.2017). Επιπλέον αποτυπώθηκε αύξηση στη δοκιμασία Finger tapping test για την ομάδα χαμηλής συχνότητας rTMS και υψηλής συχνότητας rTMS (2,5 έως 30 λεπτά για 5-10 συνεχόμενες ημέρες) (Nobuyuki et al. 2013; Koichi et al. 2016; Emara et al. 2010).

Συμπερασματικά, υπήρξε ισχυρή συμφωνία στα αποτελέσματα και των 5 μελετών που υποδεικνύει τη βελτίωση της δεξιότητας της άκρας χείρας μετά απο ΑΕΕ όταν το rTMS

χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με πρόγραμμα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία) κατά την αξιολόγηση με διαφορετικές κλίμακες (Πίνακας 3 Πίνακας 3)

6.3.5 Αποτελέσματα στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής

Από τις 10 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση οι 5 μελέτες αξιολόγησαν την απόδοση και το επίπεδο ανεξαρτησίας συνόλου 247 ασθενών με ΑΕΕ (6 ημερών έως 6 μηνών, ηλικίας από 18 έως 70 έτη) σε διάφορες καθημερινές δραστηριότητες. Οι μελέτες αυτές ήταν υψηλής ποιότητας (8,5 έως 11/11) (Πίνακας 2). Οι κλίμακες και τα τεστ που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: το Barthel Index (BI) τρεις μελέτες (Emara et al. 2010; Yu- Zhou et al. 2017; Chervyakov et al. 2018), η Functional Independence Measure (FIM) δύο μελέτες (Koichi et al. 2016; Askin et al. 2017), η Functional Ambulation Scale (FAS) μια μελέτη (Askin et al. 2017). Παρέμβαση με rTMS υψηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε από 4 μελέτες (Emara et al. 2010; Koichi et al. 2016; Yu- Zhou et al. 2017; Chervyakov et al. 2018) το rTMS χαμηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε από 3 μελέτες (Emara et al. 2010; Askin et al. 2017; Chervyakov et al. 2018) και ο συνδυασμός rTMS υψηλής και χαμηλής συχνότητας από 1 μελέτη (Chervyakov et al. 2018) .

Η απόδοση και το επίπεδο ανεξαρτησίας σε διάφορες καθημερινές δραστηριότητες (όπως μετρήθηκε με την Barthel Index) αυξήθηκε μετά από rTMS υψηλής συχνότητας ως μονοθεραπεία (διάρκεια 1 λεπτό 40 δευτερόλεπτα για 10 συνεχόμενες ημέρες) περισσότερο από ότι στην ομάδα ελέγχου (Yu- Zhou et al. 2017). Παρομοίως βελτίωση παρατηρήθηκε και όταν το rTMS (υψηλής συχνότητας, χαμηλής συχνότητας) συνδυάστηκε με συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία ή και εργοθεραπεία) (Emara et al. 2010; Chervyakov et al. 2018) ενώ καμία διαφορά δεν βρέθηκε για την ομάδα συνδυασμού rTMS χαμηλής και υψηλής συχνότητας (Chervyakov et al. 2018). Η διάρκεια εφαρμογής rTMS στις μελέτες ήταν διαφορετικές: 5 φορές εβδομάδα για 2 εβδομάδες (Chervyakov et al. 2018) και 2,5 λεπτά ανά ημέρα για 10 συνεχόμενες ημέρες (Emara et al. 2010). Επίσης όταν η αξιολόγηση έγινε με την κλίμακα FAS καταγράφηκε αύξηση στην ομάδα χαμηλής συχνότητας rTMS (Askin et al. 2017). Αύξηση βρέθηκε και στην κλίμακα Functional Independence Measure (FIM) χρησιμοποιώντας rTMS υψηλής συχνότητας (5 λεπτά για 10 συνεχόμενες ημέρες) (Koichi et al. 2016) και χαμηλής συχνότητας rTMS (20' ανά ημέρα για 5 ημέρες για 2 εβδομάδες) (Askin

et al.2017). Η ομάδα υψηλής συχνότητας rTMS και η ομάδα ελέγχου δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p>0.05$) (Koichi et al. 2016).

Συμπερασματικά, βάσει της σύνθεσης των αποτελεσμάτων, υπήρξε ισχυρή συμφωνία στα αποτελέσματα και των 5 μελετών για βελτίωση της απόδοσης και του επιπέδου ανεξαρτησίας σε διάφορες καθημερινές δραστηριότητες μετά από ΑΕΕ όταν το rTMS χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με πρόγραμμα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία) κατά την αξιολόγηση με διαφορετικές κλίμακες (**Πίνακας 3 Πίνακας 3**).

6.3.6 Αποτελέσματα στην ποιότητα ζωής και σοβαρότητα ΑΕΕ

Από τις 10 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση οι 5 μελέτες αξιολόγησαν την ποιότητα ζωής συνόλου 243 ασθενών, ηλικίας από 20 έως 89 έτη μετά από ΑΕΕ μιας εβδομάδα έως και περισσότερο από 6 μήνες. Οι μελέτες αυτές ήταν πολύ καλής ποιότητας (9/11) (**Πίνακας 2**). Οι κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: το modified Rank Score (mRS) τρεις μελέτες (Emara et al. 2010; Yu-Zhou et al. 2017; Juan et al. 2018), τα Brunnstorm Stages (BRS) δύο μελέτες (Koichi et al. 2016; Askin et al. (2017), και το National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) μια μελέτη (Yu-Zhou et al. 2017). Το rTMS υψηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε από 2 μελέτες (Emara et al. 2010; Koichi et al. 2016; Yu-Zhou et al. 2017; Juan et al. 2018) και το rTMS χαμηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε από 1 μελέτη (Emara et al. 2010; Juan et al. 2018).

Η ποιότητα ζωής, όπως μετρήθηκε με NIHSS, βελτιώθηκε με rTMS υψηλής συχνότητας ως μονοθεραπεία, τόσο μετά την παρέμβαση όσο και έναν μήνα αργότερα (Yu-Zhou et al. 2017). Όταν αξιολογήθηκε με την κλίμακα Modified Rank Score (mRS) δεν βρέθηκε καμία διαφορά για την ομάδα υψηλής συχνότητας rTMS πριν και μετά την εφαρμογή του rTMS (Yu-Zhou et al. 2017). Όταν το rTMS συνδυάστηκε με συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία ή και εργοθεραπεία) σημειώθηκε αύξηση στην mRS για την ομάδα υψηλής και χαμηλής συχνότητας rTMS (20-25 λεπτά ανά ημέρα για 5 ημέρες) μετά την παρέμβαση αλλά και τρεις μήνες αργότερα (Juan et al. 2018). Οι Emara et al. (2010) καταγράφουν μείωση για την κλίμακα mRS στην ομάδα υψηλής και χαμηλής συχνότητας rTMS (2,5' ανά ημέρα για 10 συνεχόμενες ημέρες). Επίσης όταν η ποιότητα ζωής μετά από ΑΕΕ αξιολογήθηκε με τα στάδια Brunnstrom Stages (BS) σημειώθηκε αύξηση που σηματοδοτεί βελτίωση για την ομάδα υψηλής συχνότητας rTMS (διάρκεια rTMS 5 ημέρες για 2 εβδομάδες) (Koichi et

al. 2016) και καμία διαφορά για την ομάδα χαμηλής συχνότητας rTMS (διάρκεια rTMS: 20 λεπτά ανά ημέρα για 5 ημέρες την εβδομάδα επι 2 εβδομάδες) (Askin et al. 2017) Τέλος βρέθηκε μείωση στην κλίμακα NIHSS που δείχνει βελτίωση για την ομάδα υψηλής συχνότητας rTMS (διάρκεια rTMS: ήταν 5 ημέρες για 2 εβδομάδες) (Koichi et al. 2016). Η μεθοδολογική ποιότητα των μελετών ήταν υψηλή (Πίνακας 2).

Συμπερασματικά, σε ότι αφορά την ποιότητα ζωής όπως αυτή αξιολογήθηκε με το mRS δεν βρέθηκε ισχυρή συμφωνία στα αποτελέσματα και των 3 μελετών (Koichi et al. 2016; Askin et al. 2017; Yu-Zhou et al. 2017). Στα στάδια BS (Koichi et al. 2016) και στην κλίμακα NIHSS (Yu-Zhou et al. 2017) βελτίωση σημειώθηκε μόνο για την ομάδα υψηλής συχνότητας rTMS.

6.4 Οι τρόποι εφαρμογής και οι τύποι του rTMS ως μέσο παρέμβασης.

6.4.1 Το rTMS ως μονοθεραπεία

Από τις 10 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση οι 3 μελέτες χρησιμοποίησαν το rTMS ως μονοθεραπεία σε σύνολο 261 ασθενών ηλικίας άνω των 18, μετά από AEE 4 ημερών έως και ένα χρόνο . Οι μελέτες αυτές ήταν άριστης ποιότητας (10/11). Το rTMS υψηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε από μια μελέτη (Yu Zhou et al. 2017) και το rTMS χαμηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε από δύο μελέτες (Matsura et al. 2015; Harvey et al. 2018). Το rTMS χαμηλής συχνότητας ήταν στο 1Hz, ενώ το rTMS υψηλής συχνότητας ήταν στα 5 Hz. Στο rTMS χαμηλής συχνότητας εφαρμοζόταν από 10 έως 20 λεπτά, ενώ στο rTMS υψηλής συχνότητας εφαρμοζόταν για λιγότερο από 2 λεπτά. Παρατηρείται ότι ο τύπος του διεγέρτη ήταν διαφορετικός στις διάφορες έρευνες, όπως ο διεγέρτης Medtronic Mag Pro και ο Magstim Rapid. Οι μελέτες αυτές αξιολόγησαν την κινητικότητα, την δεξιότητα της άκρας χείρας, τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, την μυϊκή δύναμη, και την ποιότητα ζωής. Όλα τα μέτρα έκβασης ανέδειξαν θετικές επιδράσεις του rTMS για την πειραματική ομάδα πριν και μετά την παρέμβαση, όπως εκτενώς αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα (6.3 Αποτελεσματικότητα της παρέμβασης rTMS στα μέτρα έκβασης). Εξαιρέση αποτελεί ότι δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ της ομάδας χαμηλής συχνότητας και της ομάδας ελέγχου για την δύναμη λαβής Matsura et al. (2015) και την κινητικότητα (ARAT,

UEFM, WFMT) Harvey et al. (2018) . Τα αποτελέσματα για κάθε κλίμακα αναγράφονται αναλυτικότερα στο ανάλογο μέτρο έκβασης και στον πίνακα αποτελεσμάτων (Πίνακας 3).

6.4.2 Το rTMS σε συνδυασμό με συμβατικό πρόγραμμα

Οι μελέτες που χρησιμοποίησαν το rTMS σε συνδυασμό με συμβατικό πρόγραμμα με σύνολο 80 ασθενών ηλικίας άνω των 18 ετών και στάδιο νόσου από 4 μέρες έως και 12 μήνες μετά το ΑΕΕ. Οι μελέτες αυτές ήταν πολύ καλής ποιότητας (8,5/11). Οι μελέτες που χρησιμοποίησαν το rTMS σε συνδυασμό με συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης ήταν 7 (Emara et al. 2010; Noboyuki et al. 2013; Koichi et al. 2016; Askin et al. 2017; Chervyakov et al. 2018; Hua et al.2018; Juan et al. 2018).

Το rTMS σε συνδυασμό με συμβατικό πρόγραμμα φάνηκε να έχει θετικά αποτελέσματα στην κινητικότητα για όλες τις ομάδες των ερευνών εκτός από την μελέτη των Koichi et al. (2016) όπου δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας υψηλής συχνότητας και της ομάδας ελέγχου ($p>0.005$). Θετικές ήταν οι επιδράσεις στις μελέτες για την ποιότητα ζωής (Koichi et al. 2016; Askin et al. 2017; Yu-Zhou et al. 2017) και για τον μυϊκό τόνο για όλες τις πειραματικές ομάδες (Chervyakov et al. 2018), (Askin et al. 2017). Οι επιδράσεις στην μυϊκή δύναμη ήταν εξίσου θετικές (Matsuura et al. 2015; Koichi et al. 2016) εκτός από την έρευνα των Noboyuki et al. (2013) οι οποίοι σημείωσαν για την δύναμη λαβής μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ($p>0.005$). Τα αποτελέσματα για κάθε κλίμακα αναγράφονται αναλυτικότερα πιο πάνω στο ανάλογο μέτρο έκβασης και στον πίνακα αποτελεσμάτων (Πίνακας 3: Εξαγωγή δεδομένων από τις συμπεριλαμβανομένες μελέτες Πίνακας 3 Πίνακας 3). Τέλος αξίζει να αναφερθεί ότι δεν έχουν εξαχθεί σαφή συμπεράσματα και αποδείξεις για το αν το rTMS οποιασδήποτε συχνότητας υπερέχει έναντι των συμβατικών προγραμμάτων αποκατάστασης για την κινητικότητα και την λειτουργικότητα του άνω άκρου σε ασθενείς μετά από ΑΕΕ.

6.5 Ανατομικά ημισφαίρια εφαρμογής του rTMS

Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι το rTMS μπορεί να εφαρμοστεί εξίσου αποτελεσματικά και στα δύο ημισφαίρια, το υγιές και το παθολογικό. Το στάδιο της νόσου

αλλά και η ηλικία ασθενών δεν διέφεραν σημαντικά, ενώ το σύνολο ασθενών που δέχτηκαν θεραπεία στο πάσχον ημισφαίριο ήταν: 83 ενώ υγιές ημισφαίριο: 259. Εφτά (7) μελέτες χρησιμοποίησαν rTMS (υψηλής συχνότητας: 5 έως 10 Hertz) στο προσβεβλημένο ημισφαίριο (Emara et al. 2010; Noboyuki et al. 2013; Koichi et al. 2016; Yu-Zhou et al. 2017; Juan et al. 2018; Chervyakov et al. 2018, Hua et al. 2018), ενώ οχτώ (8) μελέτες χρησιμοποίησαν rTMS (χαμηλής συχνότητας: 1 Hertz) στο μη προσβεβλημένο ημισφαίριο (Emara et al. 2010; Noboyuki et al. 2013; Matura et al. 2015; Askin et al. 2017; Harvey et al. 2018; Juan et al. 2018; Chervyakov et al. 2018, Hua et al. 2018). Αξίζει να σημειωθεί ότι στην μελέτη των Chervyakov et al. (2018) σε μια από τις τρεις πειραματικές ομάδες εφαρμόστηκε συνδυασμός υψηλής και χαμηλής συχνότητας rTMS με εξίσου θετικές επιδράσεις στα μέτρα έκβασης. Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν πολύ καλής ποιότητας εξίσου και για τα δύο ημισφαίρια (9,5/11). Ο χρόνος εφαρμογής στο πάσχον ημισφαίριο ήταν μικρότερος για λιγότερο από 2 λεπτά ενώ στο υγιές περισσότερος από 2 λεπτά και 30 δευτερόλεπτα έως 30 λεπτά λόγω υψηλής και χαμηλής συχνότητας rTMS αντίστοιχα. Οι μελέτες αξιολόγησαν συνολικά όλα τα μέτρα έκβασης ανεξάρτητα από το ημισφαίριο εφαρμογής. Τέλος το πηνίο που προκαλεί την διέγερση δεν φάνηκε να αλλάζει ανάλογα αν το rTMS εφαρμοζόταν στο προσβεβλημένο ή μη προσβεβλημένο ημισφαίριο. Το πιο σύνηθες πηνίο που χρησιμοποιήθηκε ήταν σχήματος <<οχτώ>>.

Πίνακας 3: Εξαγωγή δεδομένων από τις συμπεριλαμβανομένες μελέτες

ΜΕΛΕΤΕΣ	ΔΕΙΓΜΑ	ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	ΜΕΤΡΑ ΕΚΒΑΣΗΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
RTMS ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ				
MATSUURA ET AL. (2015)	n: 20 (43-89 ετών) 4-21 μέρες μετά το ΑΕΕ	Ημισφαίριο: ΜΠΗ ΠΟ: LFrTMS (ΜΠΗ) ΟΕ: shamrTMS Διάρκεια: 20'/ημ x 5 ημ. Πηνίο: με 70-mmσχήματος <8> Διεγέρτης: MagstimRapid LF: 1 Hz (1200 παλμούς) ΟΕ: τοποθέτηση χωρίς διέγερση	<ul style="list-style-type: none"> • Κινητικότητα -FMA άνω άκρου 1) Δεξιότητα άκρας χείρας - PPT 2) Μυϊκή δύναμη - Δύναμη Λαβής 	<p>↑ FMA (ΠΟ>ΟΕ) [F(1, 18)= 17.6, p=0.001]</p> <p>↑ PPT (ΠΟ>ΟΕ) [F(1, 18) = 7.77, p=0.012]</p> <p>↑PPT πάσχον άκρο> υγιές άκρο [F(1, 18) = 6.72, p=0.018]</p> <p>ΔΛ: (ΠΟ~ΟΕ) (p>0.05)</p>
YU-ZHOU ET AL. (2017)	n: 42 1 εβδ. μετά το ΑΕΕ	Ημισφαίριο: ΠΠΗ ΠΟ: HFrTMS (ΠΠΗ) ΟΕ: shamrTMS Διάρκεια: 1'+ 40'' /10 συνεχόμενες ημ. Διεγέρτης: MedtronicMagPrototype Πηνίο: σχήματος<8> (MC-B70, Medtronic) Συχνότητα: HF 5 Hz σε 120% του RMT (50 φορές επι 20 παλμούς για 2'')	<ul style="list-style-type: none"> • Κινητικότητα -FMA-UL 3) Δραστηριότητες καθημερινής ζωής -BI 4) Σοβαρότητα Παθολογίας ΑΕΕ - mRS 5) Ποιότητα ζωής -NIHSS 	<p>ΠΟ: ↑FMA-UL κατά 22,4 ± 8,3 (p=0.006) 1 χρόνο</p> <p>↑NIHSS κατά 3,8 ± 1,8 (p= 0.025) 1 μήνα</p> <p>↑ BI 22,6 ± 6,5 (p=0.032) 1 μήνα</p> <p>~mRS (p>0.005)</p> <p>ΟΕ: ↑FMA-UL κατά 15,2± 2,7(p=0.006) 1 χρόνο</p> <p>↑NIHSS κατά 2,7± 0,6(p= 0.025) 1 μήνα</p> <p>↑ BI 17,8± 6,9 (p=0.032) 1 μήνα</p> <p>~mRS (p>0.005)</p>
HARVEY ET AL. (2018)	n: 199 (>18 ετών) 3-12 μήνες μετά το ΑΕΕ	Ημισφαίριο: ΜΠΗ ΠΟ: LFrTMS (ΜΠΗ) ΟΕ: shamrTMS Διάρκεια rTMS: 10'/ 3 φορές/ εβδ. x 6 εβδ. LF: συχνότητα 1Hz	<ul style="list-style-type: none"> 6) Κινητικότητα -ARAT -UEFM -WMFT 	<p>ΠΟ: ↑ ARAT κατά 5 (p<0.001)</p> <p>↑ UEFM κατά 8,1 (p<0.001)</p> <p>↓ WMFT κατά 9 (p<0.001)</p> <p>ΟΕ: ↑ ARAT κατά 5 (p<0.001)</p> <p>↑ UEFM κατά 8,5 (p<0.001)</p> <p>↓ WMFT κατά 10,6 (p<0.001)</p> <p>ARAT: ΠΟ~ΟΕ (p=0.80)</p> <p>UEFM: ΠΟ~ΟΕ (p=0.87)</p> <p>WMFT: ΠΟ~ΟΕ (p=0.55)</p>

RTMS ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ				
				Μετά παρέμβασης
				3 μήνες μετά(followup)
JUAN ET AL. (2018)	n: 60 (30-80 ετών)	Ημισφαίριο: ΜΠΗ+ΠΗ ΠΟ (1): HFrTMS (ΠΗ)+ Φ/Θ ΠΟ (2): LFrTMS (ΜΠΗ)+ Φ/Θ ΟΕ: shamrTMS	7)Κινητικότητα -FMA-UL 8)ΣοβαρότηταΠαθολο- γίας ΑΕΕ - mRS 9)Μέγεθος ενεργοποίη- σης κινητικού φλοιού - MEP Amplitude 10) Ταχύτητα νευρικής αγωγιμότη- τας - MEP Latency	mRS: ΠΟ(1) > ΟΕ(p=0.037) ΠΟ(1) > ΟΕ (p=0.002) ΠΟ(2) > ΟΕ(p=0.037) ΠΟ(2) > ΟΕ (p=0.002) FMA : ΠΟ(1) > ΟΕ(p<0.001) ΠΟ(1) > ΟΕ (p=0.047) ΠΟ(2) > ΟΕ(p<0.001) ΠΟ(2) > ΟΕ (p=0.047)
	Εντός 2 ε- βδομάδων μετά το ΑΕΕ	Διάρκεια rTMS: 20-25'/ημ. x 5 ημ. HF: διέγερση 10 Hz για 4'' με διάλειμμα 40'' x 30 φορές. Συνολικά 1200 παλμοί στο 100% του RMT. LF: διέγερση 1 Hz για 120'' με διάλειμμα 40'' x 10 φορές. Συνολικά 1200 παλμούς σε 100% του RMT. Διάρκεια φθ: 1 ώρα/ημ. x 5 ημ.	Σύγκριση πριν και μετά την παρέμβαση: MEP Latency ΠΗ HF rTMS: ↑ 0,29 ±0,37 MEP Latency ΜΠΗ LF rTMS: ↑0,54 ±1,26 MEP Amplitude ΠΗ HF rTMS: ↑ 0,29 ±0,31 MEP Amplitude ΜΠΗ LF rTMS: ↑ 0,34 ±0,50	
ΚΟΙΧΙ ET AL. (2016)	n: 41 (>20 ετών)	Ημισφαίριο:ΠΗ ΠΟ: HFrTMS (ΠΗ) + Φ/Θ + ΕΡΓ. ΟΕ: shamrTMS + Φ/Θ + ΕΡΓ.	11) Κινητικότητα -FMA 12) Δραστηριότη- τες καθημερινής ζωής -FIM 13) Μυϊκή δύναμη -ΔΛ 14) Δεξιότητα ά- κρας χείρας - FT (30 sec)	ΠΟ:↑ BRS κατά 0,5 (p<0.001) ↑ FMA κατά 11(p<0.001) ↑ ΔΛκατά 1,6 kg (p=0.041) ↓ NIHSS κατά 1,5 (p<0.001) ↑ FIM κατά 6 (p<0.001) ↑ FT κατά 18 (p<0.006)
	Εντός 2 μη- νών μετά το ΑΕΕ	Διάρκεια rTMS: 5 ημ./ εβδ. x 2 εβδ. Πηγίο: 80 mm HF: Συχνότητα 5Hz για 10'' με διάλειμμα 50'' σε 90% του RMT Φ/Θ και εργοθεραπεία γίνονταν 1 ώρα μετά την παρέμβαση Διάρκεια Φ/Θ και Εργ.: 20' x 8/ημ.	ΟΕ:↑ BRS κατά 0,3 (p<0.001) ↑ FMA κατά 17(p<0.001) ~ΔΛ (p =0.077) NIHSS καμία διαφορά (p=0.004) ↑ FIM κατά 9 (p<0.001)	

			15) Βαρύτητα Νό- σου - BRS 16) Ποιότητα ζωής -NIHSS	~ FT ($p > 0.05$) FMA: ΠΟ~ ΟΕ ($p > 0.05$) NIHSS: ΠΟ~ ΟΕ ($p > 0.05$) FIM: ΠΟ~ ΟΕ ($p > 0.05$) BS: ΠΟ~ ΟΕ ($p > 0.05$)
RTMS ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ				
NOBUYUKI ET AL. (2013)	n: 29 (45-80 ετών) Πρώιμη φάση	Ημισφαίριο: ΜΠΗ+ΠΗ ΠΟ (1): HFrTMS (ΠΗ) + Φ/Θ ΠΟ (2): LFrTMS (ΜΠΗ) + Φ/Θ ΟΕ: shamRtms + Φ/Θ Διάρκεια: 10' / 5 συνεχόμενες ημ. Πηγίο: 70-mm σχήματος <8> Διεγέρτης: MagstimRapid HF: Συχνότητα 10 Hz σε 90% RMT για 10'' με διάλειμμα 50'', συνολικά 10' (1000 παλμοί) LF: Συχνότητα 1 Hz σε 90% RMT για 30' (1800 παλμοί) Φ/Θ: 40'-80' /3 ημ. /εβδ.	17) Μυϊκή δύναμη -ΔΛ 18) Δεξιότητα ά- κρας χείρας - FT	ΠΟ (1): ↑ ΔΛ κατά 2.8 kg ($p < 0.05$) ↑ FT κατά 12.3 φορές/30'' ($p < 0.05$) ΠΟ (2): ↑ ΔΛ κατά 2,4 kg ($p < 0.05$) ↑ FT κατά 14.3 φορές/30'' ($p < 0.05$) ΟΕ: ↑ ΔΛ κατά 0.7 kg ↑ FT κατά 2.8 φορές/30'' ΔΛ: ΠΟ1>ΟΕ ($p < 0.05$) ΠΟ1~ΠΟ2 ($p > 0.05$) ΠΟ2~ΟΕ ($p > 0.05$) TF: ΠΟ1>ΟΕ ($p < 0.05$) ΠΟ1~ΠΟ2($p = 0.81$) ΠΟ2~ΟΕ ($p = 0.11$)
CHERVYAKOV ET AL. (2018)	n: 64 (18-70 ετών) 1-12 μήνες μετά το ΑΕΕ	Ημισφαίριο: ΜΠΗ+ΠΗ ΠΟ (1): HFrTMS (ΠΗ) + Φ/Θ ΠΟ (2): LFrTMS (ΜΠΗ) + Φ/Θ ΠΟ (3): HF+LFrTMS (ΠΗ+ΜΠΗ) + Φ/Θ ΟΕ: shamrTMS Διάρκεια rTMS: 5 φορές/εβδ x 2 συνεχόμ. εβδ Συχνότητα: LF: 1 Hz HF: 10 Hz HF+LF: 1-10 Hz	19) Κινητικότητα -FMA-UE 20) Δραστηριότη- τες καθημερινής ζωής -BI 21) Μυϊκού τόνου -MAS	ΠΟ (1): ↑ FMA κατά 11.3 ($p = 0.001$) ↓ MAS κατά 0.55 ($p = 0.006$) ↑ BI κατά 4.61 ($p = 0.008$) ΠΟ (2): ↑ FMA κατά 7.6 ($p = 0.000$) ↓ MAS κατά 0.69 ($p = 0.001$) ↑ BI κατά 12.7($p = 0.003$) ΠΟ (3): ↑ FMA κατά 9.7 μονάδες ($p = 0.018$) ~ MAS ($p > 0.05$) ~ BI ($p > 0.05$) ΟΕ: ~FMA, ~MAS και ~BI ($p > 0.05$)

		<p>Πηνίο:70-mm σχήματος <8>BiPulseNexstim. Μέγιστη δυνατή ένταση μαγνητικού πεδίου: 199 V/m Διάρκεια μαγνητικού παλμού: 280 ms. Φ/Θ: 10 με διάρκεια 45' to 55' / 5 εβδ x 2 συνεχόμε. Εβδ</p>		
EMARA ET AL. (2010)	<p>n: 60 >1 μήνα μετά το ΑΕΕ</p>	<p>Ημισφαίριο: ΜΠΗ+ΠΗ ΠΟ (1): 5 HzrTMS(ΠΗ) + Φ/Θ ΠΟ (2): 1 HzrTMS(ΜΠΗ) + Φ/Θ ΟΕ: shamrTMS+ Φ/Θ</p> <p>Διάρκεια: 2,5'/ημ/ 10 συνεχόμενες ημ. Διεγέρτης: DantecMagLite Πηνίο: σχήματος <8> (MC-B70). ΠΟ(1): 5-Hz 2.5' με 80–90% RMT (7500 παλμοί) ΠΟ (2): 1 Hz 2.5' με 110–120% RMT (1500 παλμοί)</p>	<p>22) Λειτουργικότητα -AI-ADL -BI 23) Σοβαρότητα Παθολογίας ΑΕΕ - mRS 24) Δεξιότητα άκρας χείρας - FT</p>	<p>ΠΟ (1): ↑ FT κατά 15 φορές ↑ BI κατά 4.7 ↑ AI-ADL κατά 2.2 ↓mRS κατά 1/5 ($p=0.001$) ΠΟ (2): ↑ FT κατά 14 φορές ↑ BI κατά 5.8 ↑ AI-ADL κατά 2.7 ↓ mRS κατά 1/5 ($p=0.001$) ΟΕ: ↑ FT κατά 4 φορές ↑ BI κατά 0.8 ↑ AI-ADL κατά 0.6 ~ mRS ($p>0.05$)</p>
ASKIN ET AL. (2017)	<p>n: 40 (46-69 ετών) >6 μήνες μετά το ΑΕΕ</p>	<p>Ημισφαίριο: ΜΠΗ ΠΟ: LFrTMS (ΜΠΗ) + Φ/Θ ΟΕ: shamrTMS+ Φ/Θ</p> <p>Διάρκεια rTMS: 20' / ημ/5 ημ x 2 εβδ Διάρκεια Φ/Θ: 5 ημ/4 εβδ Το rTMS γινόταν πριν την Φ/Θ Διεγέρτης: TAMAS Πηνίο: σχήματος <8></p>	<p>25) Κινητικότητα -FMA 26) Δραστηριότητες καθημερινής ζωής -FIM -FAS</p>	<p>ΠΟ: ↓MAS κατά 1 ($p=0.005$) ↑FMA κατά 1.5 ($p<0.001$) ↑BBT κατά 1 ($p =0.008$) ↑FIM κατά 3 ($p<0.001$) ↑FAS κατά 0,5 ($p =0.046$) ~ BRS ($p>0.05$) ΟΕ: ~ MAS, ~ FMA, ~ BBT ($p>0.05$)</p>

		Συχνότητα: 1 Hz με 90% του RMT (1200 παλμοί)	27) Μυϊκού τό- νου -MAS 28) Δεξιότητα - BBT 29) Βαρύτητα νόσου - BRS	
HUA ET AL. (2018)	n: 62 (30-80 ετών) <6 μήνες μετά το ΑΕΕ	Ημισφαίριο: ΜΠΗ+ΠΗ ΠΟ (1): LFrTMS (ΜΠΗ) +ΦΘ +ΕΡΓ. ΠΟ (2): HFrTMS (ΠΗ) + LFrTMS (ΜΠΗ) +ΦΘ +ΕΡΓ. ΟΕ: shamrTMS+ΦΘ +ΕΡΓ. Διάρκεια: rTMS για 15 συνεχόμενες ημέρες Πηγίο: 125-mm circular συνδεδεμένο με CCY-1 stimulator LF: 1Hz, 90% του RMT (1000 παλμούς) LF + HF: Πρώτα LF και μετά HF με 10 Hz, 90% του RMT για 10'' με 50'' διάλειμμα (1000 παλμούς) Φυσικοθεραπεία: 30' / 6 ημ. x 2εβδ. Εργοθεραπεία: 60' / 6 ημ. x 2εβδ.	30) Κινητικό- τητα -FMA-UL -WMFT	ΠΟ (1): ↑ FMA κατά 6,5 ($p < 0.001$) ↓ WMFT κατά 22,5 ($p < 0.001$) ΠΟ (2): ↑ FMA κατά 12,6 ($p < 0.001$) ↓ WMFT κατά 36,6 ($p < 0.001$) ΟΕ: ↑ FMA κατά 4,85 ($p < 0.001$) ↓ WMFT κατά 10 ($p = 0.003$)

* Τα αποτελέσματα παρουσιάζουν τις αλλαγές στα σκορ των διαφόρων μέσων αξιολόγησης, προ & μετά την θεραπευτική παρέμβαση για τις (ΠΟ). Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ πειραματικής ομάδας (ΠΟ) και ομάδας ελέγχου (ΟΕ) για διάφορα μετρά έκβασης, όταν υπάρχουν αναφέρονται.

(ΑΕΕ) : Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, (rTMS) repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, (ΠΗ) Προσβεβλημένο ημισφαίριο, (ΜΠΗ) Μη προσβεβλημένο ημισφαίριο, (UH) Unaffected Hemisphere, (HF) High Frequency, (AH) Affected Hemisphere, (LF) Low Frequency, (FAS) Functional Ambulation Scale, (ΔΛ) Δύναμη Λαβής, (sham rTMS) Εικονικό rTMS με ψευδής διέγερση, (FMA) Fugl-Meyer Assessment Scale, (PPT) Pardue Pegboard Test, (BBT) Box and Block Test, (FT) Finger tapping test, (MAS) Modified Assessment Scale, (BI) Barthel Index, (ADL) Activities of Daily Living, (FIM) Functional Independence Measure, (AL) Affected Limb, (NIHSS) National Institutes of Health Stroke Scale, (WMFT) Wolf Motor Function Test, (FMA-UE) Fugl-Meyer upper extremity, (FMA-UL/LL) Fugl-Meyer Assessment Upper Limb/Lower Limb, (ARAT) Action Research Arm Test, (MRC) Medical Research Council, (mRS) Modified Rank Score, (AI) Activity Index, (BRS) Brunnstrom Stages, (RMT) Resting motor threshold, ~ = Μη στατιστικά σημαντική διαφορά, (MEP) Motor Evoked Potential.

Κεφάλαιο 7^ο

Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση σκοπό είχε να διερευνήσει τη λειτουργικότητα και την αποτελεσματικότητα του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (rTMS) στην αποκατάσταση του παθολογικού άνω άκρου μετά από ΑΕΕ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο rTMS επηρέασε θετικά την κινητική και λειτουργική αποκατάσταση του παθολογικού άνω άκρου των συμμετεχόντων, τόσο ως μονοθεραπεία όσο και ως συνδυασμός με συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία) αναδεικνύοντας τις κλινικές δυνατότητες της μεθόδου. Μόνο τρεις από τις συνολικά δέκα μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση χρησιμοποίησαν το rTMS ως μονοθεραπεία ενώ οι υπόλοιπες επτά χρησιμοποίησαν το rTMS σε συνδυασμό με συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης, υποδεικνύοντας τη σημαντικότητα συμπερίληψης των συμβατικών προγραμμάτων στην αποκατάσταση.

Όλες οι μελέτες που συμπερίλφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση ήταν πολύ καλής ποιότητας και οι περισσότερες συμφωνούσαν στα αποτελέσματα τους σχετικά με τα μέτρα έκβασης όμως, υπήρχε έντονη ετερογένεια μεταξύ τους τόσο ως προς τα πρωτόκολλα rTMS που εφαρμόστηκαν, τα μέτρα έκβασης που χρησιμοποιήθηκαν, τη διάρκεια εφαρμογής της παρέμβασης, της περιοχής/ημισφαίριο που στόχευε το rTMS και του εξοπλισμού που χρησιμοποιήθηκε. Αυτό καθιστά την εξαγωγή συμπερασμάτων ειδικά για τα πρωτόκολλα θεραπείας, αρκετά δύσκολη. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε όλες τις μελέτες όπου έγιναν μετρήσεις σε διαφορετικά σημεία ανά χρονικά διαστήματα, το βασικό αποτέλεσμα μετρήθηκε σε περισσότερους από το 85% των συμμετεχόντων σε κάποιο από αυτά τα χρονικά διαστήματα (Juan et al. 2018 και Hua et al. 2018).

7.1 Οι επιδράσεις του rTMS στα μέτρα έκβασης

Στόχος μετά το ΑΕΕ είναι η επαναφορά της ισορροπίας μεταξύ των δύο εγκεφαλικών ημισφαιρίων με αποτέλεσμα την βέλτιστη και ταχεία κινητική αποκατάσταση του ασθενή. Η παρούσα ανασκόπηση ανέδειξε ισχυρές αποδείξεις βγαλμένες από πολύ καλής ποιότητας μελέτες στην πλειοψηφία τους σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα

του rTMS στα μέτρα έκβασης της κινητικότητας και της λειτουργικότητας του άνω άκρου. Εξίσου θετικές και ισχυρές αποδείξεις έχουν φανεί για την αποτελεσματικότητα του rTMS και σε άλλες παθήσεις όπως το Πάρκινσον (Shukla et al. 2016). Ο τρόπος δράσης δεν είναι επακριβώς κατανοητός, φαίνεται όμως να σχετίζεται με την ανασταλτική δράση του rTMS χαμηλής συχνότητας στο υγιές ημισφαίριο προκειμένου η υγιής πλευρά του σώματος να μειώσει τη λειτουργία της. Ταυτόχρονα η ευωδωτική δράση του rTMS υψηλής συχνότητας στο προσβεβλημένο ημισφαίριο φαίνεται να είναι αποτελεσματική στο να προαχθεί η χρήση της παρετικής πλευράς του σώματος (Smith & Stinear 2016).

Σημαντική είναι η θετική επίδραση στην **μυϊκή δύναμη** του rTMS είτε όταν αυτό χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία rTMs (Matsuura et al. 2015) είτε όταν εφαρμόστηκε συνδυαστικά με συμβατική φυσικοθεραπεία (Nobuyuki et al. 2013; Koichi et al. 2016). Επιπρόσθετα, η δύναμη λαβής φάνηκε να αυξάνεται σε πρωτόκολλα που χρησιμοποίησαν υψηλής συχνότητας rTMS συνδυαστικά με φυσικοθεραπεία (Nobuyuki et al. 2013; Koichi et al. 2016), αλλά και σε πρωτόκολλα που εφάρμοσαν χαμηλής συχνότητας rTMS ως μονοθεραπεία (Matsuura et al. 2015). Η θετική επίδραση στην μυϊκή δύναμη που επιφέρει το rTMS συνδέεται άμεσα με την σημαντικότητα της ενεργοποίησης των νευρωνικών μονοπατιών και την στρατολόγηση των κινητικών μονάδων που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της μυϊκής δύναμης (Todd et al. 2016). Το συμπέρασμα αυτό συμφωνεί και με τις διεθνείς συστάσεις χρήσης του rTMS που εκδόθηκαν πρόσφατα από την ομάδα των Lefaucheur et al. (2019).

Επιπρόσθετα, το rTMS χαμηλής ή και υψηλής συχνότητας φαίνεται να δρα θετικά στη **μείωση της σπαστικότητας** μετά από AEE (Askin et al. 2017; Chervyakov et al. 2018; Chervyakov et al. 2018). Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζονται και από την διεθνή αρθρογραφία αφού επίσης και οι Korzhova et al. 2018 στην συστηματική τους ανασκόπηση βρήκαν ότι τόσο η διέγερση χαμηλής συχνότητας του μη προσβεβλημένου ημισφαιρίου όσο και η διέγερση υψηλής συχνότητας του προσβεβλημένου ημισφαιρίου χρησιμοποιήθηκαν με επιτυχία για τη θεραπεία της σπαστικότητας μετά από AEE. Ωστόσο δηλώνεται πως δεν υπάρχει ο απαιτούμενος αριθμός μελετών με επαρκές επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας διαφόρων πρωτοκόλλων rTMS στον μυϊκό τόνο σε ασθενείς μετά από AEE (Korzhova et al. 2018). Οι Mally και Dinya (2008) πραγματοποίησαν rTMS χαμηλής συχνότητας (1 Hz,

2 συνεδρίες/ημέρα, 100 παλμών/συνεδρία, 1 εβδομάδα) όπως και οι Galvao et al. (2014) (1 Hz, 1500 παλμοί, 10 συνεδρίες, 3 ημέρες/εβδομάδα) καταγράφοντας μείωση στη σπαστικότητα. Οι Etoh et al. (2013) εφάρμοσαν χαμηλής συχνότητας rTMS (1 Hz, διάρκεια: 4 λεπτά, 240 παλμοί) και υψηλής συχνότητας rTMS (10 Hz, διάρκεια: 2 λεπτά και πριν θεραπευτική άσκηση 40 λεπτά) και δεν σημείωσαν κάποια διαφορά στη σπαστικότητα σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης. Ο μυϊκός τόνος αυξάνεται σταδιακά μετά το ΑΕΕ, κυρίως λόγω της τροποποίησης των κατιόντων πυροδοτήσεων που προέρχονται από το εγκεφαλικό στέλεχος. Οι πυροδοτήσεις αυτές μέσω του δικτυονωτιαίου, αιθουσαίωνωτιαίου και ερυθρονωτιαίου δεματίου φυσιολογικά παρέχουν μια ισορροπία ευδοτικών και ανασταλτικών επιδράσεων προς τους ενδιάμεσους και τους κατώτερους κινητικού νευρώνες, θέτοντας ένα φυσιολογικό επίπεδο εμφάνισης αντανακλαστικών και μυϊκού τόνου (Korzhoova et al. 2016). Η διέγερση του φλοιού μπορεί να άρει την αναστολή που έχει επέλθει μετά το ΑΕΕ στα ημισφαίρια ή να προωθήσει την ανάπτυξη νέων νευρώνων, ομαλοποιώντας τη δραστηριότητα στα κατιόντα μονοπάτια. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την αποσαφήνιση των μηχανισμών της δράσης rTMS στη σπαστικότητα του φλοιού (Chervyakov et al. 2018).

Η **κινητικότητα** του άνω άκρου εξετάστηκε από το μεγαλύτερο δείγμα μελετών αναδεικνύοντας την ανάγκη στην αρθρογραφία για εύρεση αποτελεσματικών μεθόδων αποκατάστασης του άνω άκρου. Τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης έδειξαν βελτίωση της κινητικότητας του παθολογικού άνω άκρου μετά από ΑΕΕ όταν το rTMS χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία με χαμηλή αλλά και με υψηλή συχνότητα (Matsuura et al. 2015; Yu-Zhou et al. 2017; Harvey et al. 2018). Επίσης βελτίωση εντοπίστηκε και όταν το rTMS χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με πρόγραμμα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία) για την ομάδα υψηλής συχνότητας rTMS (Koichi et al. 2016; Juan et al. 2018; Hua Long et al. 2018; Chervyakov et al. 2018) και για την ομάδα χαμηλής συχνότητας rTMS (Askin et al. 2017; Juan et al. 2018; Hua Long et al. 2018; Chervyakov et al. 2018) αμέσως μετά την παρέμβαση όσο και τρεις μήνες αργότερα (Juan et al. 2018). Επίσης αύξηση σημείωσε ο συνδυασμός χαμηλής και υψηλής συχνότητας στην ίδια πειραματική ομάδα (Chervyakov et al. 2018). Το μοντέλο «ανταγωνισμού» των ημισφαιρίων υποδηλώνει ότι το υγιές ημισφαίριο συχνά γίνεται υπερδραστήριο μετά από το ΑΕΕ, κάτι που οδηγεί ακόμα περισ-

σότερο σε αναστολή του πάσχοντος ημισφαιρίου. Αυτή η κατάσταση που έχει ονομαστεί ως «ανταγωνισμός» των ημισφαιρίων (Ward et al. 2004, Nowak et al. 2009) συσχετίζεται αρνητικά με την ανάκτηση της κινητικής λειτουργίας (Grefkes et al. 2014). Τέλος το rTMS μπορεί να βοηθήσει στην ισορροπία των ημισφαιρίων και σε άλλες κινητικές παθήσεις όπως η νόσος Παρκινσον (Lefaucheur et al 2020).

Η δεξιότητα της άκρας χείρας αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το rTMS ως μονοθεραπεία και βρέθηκε βελτίωση στο σκορ για την ομάδα χαμηλής συχνότητας rTMS (Matsura et al. 2015). Όταν αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το rTMS σε συνδυασμό με συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία ή και εργοθεραπεία) βρέθηκε αύξηση για την ομάδα χαμηλής και υψηλής συχνότητας rTMS (Emara et al. 2010; Emara et al. 2010; Nobuyuki et al. 2013; Koichi et al. 2016; Askin et al. 2017). Συμπερασματικά, υπήρξε ισχυρή συμφωνία στα αποτελέσματα και των 5 μελετών που υποδεικνύει τη βελτίωση της δεξιότητας της άκρας χείρας μετά από ΑΕΕ κατά την αξιολόγηση με διαφορετικές κλίμακες (PPT, BBT, FT). Η βελτίωση στην δεξιότητα της άκρας χείρας μπορεί να οφείλεται εν μέρει στην εξασθένηση της σπαστικότητας μετά από rTMS υψηλής συχνότητας. Οι Koichi et al. (2016) τονίζουν ότι η αποτελεσματικότητα του rTMS ήταν μέτρια και ότι πρέπει να βελτιωθεί και να ερευνηθεί περαιτέρω.

Η απόδοση και το επίπεδο ανεξαρτησίας σε διάφορες καθημερινές δραστηριότητες είναι το αμέσως επόμενο μέτρο έκβασης που εξετάστηκε από τις περισσότερες μελέτες με τον δεύτερο μεγαλύτερο συνολικό αριθμό συμμετεχόντων (508). Θετικά ήταν τα αποτελέσματα και στα δυο πρωτόκολλα εφαρμογής του rTMS (υψηλής και χαμηλής συχνότητας) όταν συνδυάστηκαν με συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης (Koichi et al. 2016; Askin et al. 2017; Yu- Zhou et al. 2017; Chervyakov et al. 2018), αλλά και όταν το rTMS υψηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία (Emara et al. 2010). Η βελτίωση των δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής με την εφαρμογή υψηλής συχνότητας rTMS υποστηρίζεται από την μετανάλυση των Wahyuddin et al. (2020), η οποία όμως τονίζει πως απαιτείται περαιτέρω έρευνα με τυχαιοποιημένες μελέτες για κάθε τύπο παρέμβασης rTMS, με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων, για μακροπρόθεσμη βελτίωση της λειτουργικότητας απαιτείται (Meidian et al. 2020). Πιθανότατα οι

βελτιώσεις που δημιουργήθηκαν στις κινητικές λειτουργίες και στον μυϊκό τόνο οδήγησαν σε ένα νέο επίπεδο ανεξαρτησίας, όπως αποδεικνύεται από τα βελτιωμένα αποτελέσματα στις κλίμακες (FAS, FIM, BI).

Η **ποιότητα ζωής** είναι μια ευρεία έννοια που επηρεάζεται με πολύπλοκο τρόπο από τη φυσική υγεία του ατόμου, την ψυχολογική κατάσταση, το επίπεδο ανεξαρτησίας, τις κοινωνικές σχέσεις, τις προσωπικές πεποιθήσεις και τη σχέση τους με τα χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας). Όταν η ποιότητα ζωής μετά από ΑΕΕ αξιολογήθηκε με το rTMS ως μονοθεραπεία βρέθηκε βελτίωση για την ομάδα υψηλής συχνότητας rTMS τόσο μετά την παρέμβαση όσο και έναν μήνα μετά (Yu-Zhou et al. 2017). Όταν η ποιότητα ζωής μετά από ΑΕΕ αξιολογήθηκε σε συνδυασμό με συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία ή και εργοθεραπεία) σημειώθηκε βελτίωση για την ομάδα υψηλής συχνότητας (Juan et al. 2018; Koichi et al. 2016) και χαμηλής συχνότητας rTMS μετά την παρέμβαση αλλά και τρεις μήνες μετά (Juan et al. 2018). Διχογνωμία μεταξύ των μελετών παρουσιάστηκε για την κλίμακα modified Rank Score, όταν το rTMS ήταν σε συνδυασμό με συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης (φυσικοθεραπεία ή και εργοθεραπεία). Οι Emara et al. (2010) σημείωσαν μείωση για την ομάδα χαμηλής και υψηλής συχνότητας rTMS ενώ οι Juan et al. 2018 σημείωσαν αύξηση. Γνωρίζοντας ότι στην κλίμακα Modified Rank Score 0 σκορ= κλινήρης, χρειάζεται βοήθεια με βασικές καθημερινές δραστηριότητες και 5 σκορ= λειτουργεί στο ίδιο επίπεδο με πριν από το ΑΕΕ, η μείωση της βαθμολογίας ως αποτέλεσμα της χρήσης του rTMS φαίνεται εκ πρώτης όψεως παράδοξο και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Στα παραπάνω μέτρα έκβασης φάνηκαν οι θετικές επιδράσεις του rTMS σε όλες τις πειραματικές ομάδες με εξαίρεση την δύναμη λαβής στην έρευνα των Matsuura et al. (2015) όπου δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της πειραματικής και της ομάδας ελέγχου ($p>0.05$). Η βελτίωση στην ποιότητα ζωής είναι μια λογική απόρροια της βελτίωσης όλων των υπόλοιπων μέτρων έκβασης.

7.2 Το rTMS ως παρέμβαση

Το rTMS ως μέσο παρέμβασης φάνηκε να είναι από τις θεραπείες που μπορούν να εφαρμοστούν από πολύ νωρίς μετά το ΑΕΕ, ήδη από την τέταρτη μέρα με πολύ καλά αποτελέσματα στη φλοιϊκή ενεργοποίηση. Είναι γνωστό ότι το πρώιμο στάδιο μετά το εγκεφαλικό είναι κρίσιμο για την ενίσχυση της νευροπλαστικότητας σε ασθενείς μετά

από ΑΕΕ (Langhorne et al., 2011) και ότι το rTMS μπορεί να προάγει την πλαστικότητα του εγκεφάλου με τροποποίηση της διεγερσιμότητας του κινητικού φλοιού (Adeyemo et al. 2012). Ωστόσο μόνο μια μελέτη που εφάρμοσε το rTMS εντός δύο εβδομάδων μετά από ΑΕΕ με σκοπό την αξιολόγηση του μεγέθους ενεργοποίησης κινητικού φλοιού (MEP amplitude) και την ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας (MEP latency) (Juan et al. 2018). Τα αποτελέσματα για τα δύο παραπάνω μέτρα της νευρωνικής ενεργοποίησης ήταν θετικά με υψηλής και με χαμηλής έντασης rTMS. Πιο συγκεκριμένα: το μέγεθος του προκλητού μυϊκού δυναμικού (MEP amplitude) σημείωσε αύξηση στο μη προσβεβλημένο ημισφαίριο τόσο με υψηλής όσο και με χαμηλής έντασης rTMS. Επίσης και η νευρική αγωγιμότητα, που μετρείται με βάση τη διάρκεια από τη στιγμή του ερεθισμού στον φλοιό μέχρι την εμφάνιση του προκλητού δυναμικού στο μυ (το MEP latency) σημείωσε αύξηση στο προσβεβλημένο ημισφαίριο τόσο με υψηλής όσο και με χαμηλής έντασης rTMS (Juan et al. 2018).

Η νευροπλαστικότητα είναι γενικά ευεργετική, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί επίσης να είναι δυσπροσαρμοστική και να παρεμποδίζει την κινητική ανάκαμψη (Langhorne et al., 2011; Johnston, 2009). Οι Juan et al. (2018) κατέγραψαν μέσω λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) ότι το rTMS υψηλής συχνότητας που εφαρμόστηκε πάνω από το προσβεβλημένο ημισφαίριο ενίσχυσε τη νευρική δραστηριότητα κινητικών περιοχών εκείνης της πλευράς, και ότι το rTMS χαμηλής συχνότητας που εφαρμόστηκε πάνω από το μη προσβεβλημένο ημισφαίριο μείωσε την υπερδραστηριότητα των ετερόπλευρων κινητικών περιοχών. Και στις δύο περιπτώσεις, το rTMS αντιμετώπισε τα δυσπροσαρμοστικά πρότυπα της δραστηριότητας του κινητικού φλοιού μετά το ΑΕΕ. Αξίζει να σημειωθεί πως η ανασταλτική δράση του rTMS στο μη προσβεβλημένο ημισφαίριο ήταν λιγότερο έντονη συγκριτικά με την επίδραση της διεγερτικής δράσης του rTMS στο προσβεβλημένο ημισφαίριο (Juan et al. 2018).

Οι Juan et al. (2018) βρήκαν επίσης μια σχέση μεταξύ της κίνησης που σχετίζεται με τις ενεργοποιήσεις της fMRI και τις βαθμολογίες της κλίμακας FMA σε ασθενείς μετά από ΑΕΕ. Αυξημένη ενεργοποίηση στο προσβεβλημένο ημισφαίριο του εγκεφάλου παρατηρήθηκε με fMRI μετά την εφαρμογή του rTMS σε ασθενείς με ταυτόχρονη βελτίωση στην κλίμακα FMA. Αυτό υποδηλώνει ότι η αποκατάσταση των επιπέδων του κινητικού φλοιού της κανονικής δραστηριότητας στο προσβεβλημένο ημισφαίριο του εγκεφάλου μπορεί να έχει κρίσιμο ρόλο στην κινητική αποκατάσταση (Favre et al.,

2014). Ως εκ τούτου, θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί από νωρίς η ενεργοποίηση του προσβεβλημένου ημισφαιρίου ως πρωταρχικός στόχος για την αποκατάσταση μετά το ΑΕΕ (Yu-Zhou et al. 2017).

Η διάρκεια της εφαρμογής αλλά και ο συνολικός αριθμός ημερών του rTMS δεν φαίνεται να επηρεάζεται από το αν το rTMS χρησιμοποιούταν ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά με συμβατικό πρόγραμμα αποκατάστασης. Όταν το rTMS πραγματοποιούταν στο μη προσβεβλημένο ημισφαίριο του εγκεφάλου και η ένταση του rTMS ήταν χαμηλή (1 Hz), η διάρκεια της εφαρμογής του ήταν από 10' έως 30' με διάλλειμα ή όχι και ο συνολικός αριθμός των ημερών ήταν από πέντε έως δεκαπέντε ημέρες. Όταν το rTMS πραγματοποιούταν στο επηρεασμένο ημισφαίριο του εγκεφάλου και η ένταση του rTMS ήταν υψηλή (5-10 Hz), η διάρκεια της εφαρμογής του ήταν από 4'' έως 10'' με διάλλειμα στα 40'' έως 50'' επί 10 φορές και ο συνολικός αριθμός των ημερών ήταν δέκα ημέρες. Στις έρευνες που το rTMS πραγματοποιούταν στο επηρεασμένο και στο μη επηρεασμένο ημισφαίριο του εγκεφάλου σε ξεχωριστές πειραματικές ομάδες ή συνδυαστικά στην ίδια ομάδα ο συνολικός αριθμός των ημερών κυμαινόταν από πέντε έως δεκαπέντε ημέρες. Έτσι διαπιστώνεται ότι ο χρόνος εφαρμογής ήταν λιγότερος όταν η ένταση του rTMS ήταν υψηλή και πολύ περισσότερος όταν η ένταση του rTMS ήταν χαμηλή.

Παρατηρείται ότι ο τύπος του διεγέρτη του rTMS ήταν διαφορετικός στις διάφορες μελέτες, όπως ο διεγέρτης TAMAS, ο Dantec Mag Lite, ο Bi Pulse Nexstim και ο Magstim Rapid. Οι διεγέρτες ανάλογα τα χαρακτηριστικά τους διέφεραν και μπορεί να επηρεάσουν την έκβαση της θεραπείας. Ένας διεγέρτης σχήματος «οχτώ» είναι πολύ πιο εστιασμένος από έναν διεγέρτη στρογγυλού σχήματος, ωστόσο το βάθος διείσδυσης του παλμού TMS στον εγκέφαλο είναι σχετικά χαμηλό όταν χρησιμοποιείται ένα τέτοιο πηνίο ή ακόμα και ένα κυκλικό (Mills et al., 1987). Για την επίτευξη πολύ βαθύτερων εγκεφαλικών δομών, έχουν σχεδιαστεί συγκεκριμένα πηνία, όπως πηνία διπλού κώνου ή «πηνία σχήματος Η» (Zangen et al., 2005). Ακόμη η ένταση της διέγερσης επηρεάζει τα απο-τελέσματα του rTMS (Lang et al., 2006, Todd et al., 2006). Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν διεγέρτη σχήματος «οχτώ». Το πιο σύνηθες πηνίο που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν σχήματος «οχτώ». Τέλος αξίζει να τονιστεί ότι το πηνίο δεν φάνηκε να αλλάζει ανάλογα το ημισφαίριο ή την συχνότητα που εφαρμοζόταν το rTMS.

Τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης υποδεικνύουν ότι το rTMS διευκολύνει την κινητικότητα και την λειτουργικότητα του άνω άκρου ασθενών με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο και το αποτέλεσμα μπορεί να διαρκέσει από έναν μήνα έως ένα έτος. Ένας μόνο κύκλος rTMS στο οξύ στάδιο μπορεί να προκαλέσει βελτίωση της λειτουργικότητας του παθολογικού άνω άκρου που διαρκεί έως έναν χρόνο (Juan et al. 2018). Οι Yu-Zhou et al. (2017) παρουσίασαν ότι κατά την αξιολόγηση της κλίμακας FMA βρέθηκε βελτίωση, η οποία μπορεί να διήρκησε έως και 6 μήνες ή και 1 χρόνο μετά το ΑΕΕ. Οι Hua et al.(2018) παρουσίασαν βελτίωση για όλες τις πειραματικές ομάδες και την ομάδα ελέγχου όσον αφορά τις κλίμακες FMA και WMFT έως και 3 μήνες αργότερα.

Οι θετικές επιδράσεις του rTMS έρχονται να ενισχυθούν με τις αναφορές ασφαλούς εφαρμογής της εν λόγω παρέμβασης. Στα αρχικά χρόνια εφαρμογής του rTMS πολύς λόγος γινόταν για το αν το rTMS προκαλεί παρενέργειες και μάλιστα έχουν εκδοθεί και πρωτόκολλα για ασφαλή χρήση του (Lefaucheur et al 2020; Rossi et al. 2021). Στην παρούσα ανασκόπηση οι παρενέργειες που παρουσιάστηκαν μετά την εφαρμογή του rTMS ήταν σε έξι ασθενείς όπου παρουσίασαν παροδικό πονοκέφαλο ή μυρμήγκιασμα στο κεφάλι. Το σύμπτωμα του πονοκεφάλου υποχώρησε μέσα σε 30 λεπτά στους τρεις ασθενείς ενώ στους άλλους τρεις χρειάστηκε λήψη παρακεταμόλης για τον αποτελεσματικό έλεγχο των συμπτωμάτων. Η ένταση του rTMS ήταν υψηλή στην μια ομάδα και χαμηλή στην άλλη (Emara et al. 2010). Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν βρέθηκαν παρενέργειες στις υπόλοιπες έρευνες. Οι περισσότερες έρευνες επισημαίνουν ότι το rTMS φαίνεται να είναι ωφέλιμο και μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια σε ασθενείς στην πρόωμη φάση μετά το εγκεφαλικό (Harvey et al. 2018, Koichi et al. 2016).

7.3 Περιορισμοί της παρούσας μελέτης

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση δεν πραγματοποιήθηκε μετανάλυση γιατί υπήρξε έντονη ετερογένεια στα μέτρα έκβασης και στα πρωτόκολλα της παρέμβασης μεταξύ των μελετών (χρόνος, αριθμός συνεδριών, συνολική διάρκεια). Επίσης ένας από τους περιορισμούς είναι ότι οι έρευνες δεν αναφέρουν αν το παθολογικό χέρι ήταν το επικρατές. Δεν έγινε καμία αναφορά για τον τρόπο χρήσης και εφαρμογής των παρεμβάσεων στο επικρατές ή μη χέρι και έτσι στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση δεν εξήχθησαν συμπεράσματα που να διαφοροποιούν την αποτελεσματικότητα του

rTMS με βάσει ποιο χέρι είναι το επικρατές. Θεωρείται σημαντική παράλειψη γιατί αν το παθολογικό χέρι ήταν το επικρατές, το οποίο συνήθως είναι το δεξί, τότε το να έκανε ο ασθενής εφαρμογές ασκήσεων του δίνει μεγαλύτερο κίνητρο γιατί είναι το χέρι που θα ήθελε να χρησιμοποιήσει στην καθημερινότητα του. Έτσι μπορεί κάποιος να ισχυριστεί ότι επειδή το παθολογικό χέρι ήταν το μη επικρατές και άρα δεν το χρησιμοποιούσε στην καθημερινότητα, οπότεν για αυτό τον λόγο και μπορεί να μην είχε θετικά αποτελέσματα στην μελέτη. Η παράλειψη αυτή μπορεί να επεξηγήσει πολλά από τα αποτελέσματα που βρέθηκαν. Ενδεχομένως οι διαφοροποιήσεις ή οι ομοιότητες που βρέθηκαν μεταξύ των μελετών να οφείλονται στο γεγονός ότι το παθολογικό χέρι ήταν ή όχι το επικρατές. Ακόμη στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε όλο το άνω άκρο ενώ θα μπορούσε να επικεντρωνόταν στην άκρα χείρα όπως ακόμη θα μπορούσε να αξιολογηθεί η παρέμβαση του rTMS μόνο στο ένα ημισφαίριο. Το γεγονός ότι αξιολογήθηκαν όλες οι παράμετροι, καθιστά πιο δύσκολη την εξαγωγή συμπερασμάτων λόγω της ανομοιογένειας των ερευνών που προκύπτει και στην συνέχεια την πραγματοποίηση μετανάλυσης. Τέλος δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες που να ήταν παλιές πριν την 01/01/2007 με σκοπό την εστίαση στα πιο πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα και τις νεότερες εξελίξεις.

7.4 Προτάσεις για μελλοντικές έρευνες

Η παρέμβαση του rTMS με στόχο μια μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να επικεντρώνεται σε ένα από τα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου ή να είχε γνώμονα το επικρατές χέρι. Παραδείγματος χάρη παρέμβαση rTMS στο αριστερό ημισφαίριο το οποίο οδηγεί σε αύξηση της κινητικότητας και της λειτουργικότητας του δεξιού άνω άκρου, που είναι συνήθως το επικρατές. Επίσης μπορούν να πραγματοποιηθούν έρευνες που να αξιολογούν τις θετικές επιδράσεις του rTMS εστιάζοντας στην άκρα χείρα και όχι σε όλο τον άνω άκρο. Επιπρόσθετα θα μπορούσαν να γίνουν έρευνες με σταθερό το πρωτόκολλο της παρέμβασης όσον αφορά τον χρόνο, τον αριθμό συνεδριών και την συνολική διάρκεια και να αλλάζει το πηνίο ή ο διεγέρτης. Επιπλέον ο χρόνος της παρέμβασης αλλάζει ανάλογα συχνότητα του rTMS (υψηλή ή χαμηλή), οπότε θα ήταν ενδιαφέρον αν μια έρευνα είχε σταθερό τον χρόνο της παρέμβασης και να άλλαζε τον συνολικό αριθμό των συνεδριών. Επίσης θα είχε ενδιαφέρον σε μελλοντική μελέτη αν όλες οι πειραματικές ομάδες έκαναν τον ίδιο αριθμό συνεδριών με ίδια χαρακτηριστικά στο

πρωτόκολλο τους και να άλλαζε η εβδομαδιαία συχνότητα της παρέμβασης., Επιπρόσθετα μια μετανάλυση θα μπορούσε να γίνει μόνο για τις μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει το ίδιο μέτρο έκβασης πχ.: Fugl Meyer για την αξιολόγηση της κινητικότητας της άκρας χείρας. Οι μελέτες αυτές όμως θα πρέπει να έχουν ίδιο πρωτόκολλο και να αλλάζει μόνο μία παράμετρος ώστε να μπορεί να γίνει η σύγκριση και να εξαχθούν βάσιμα συμπεράσματα. Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση δεν μπορούσε να πραγματοποιηθεί μετανάλυση ακόμη και αν χρησιμοποιούταν το ίδιο μέτρο έκβασης σε κάποιες μελέτες διότι τα πρωτόκολλα είχαν τελείως διαφορετικά χαρακτηριστικά και αυτό προκαλούσε μεγάλη ανομοιογένεια.

Κεφάλαιο 8^ο

Συμπεράσματα

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση σχεδιάστηκε με σκοπό να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα του rTMS στην κινητικότητα και της λειτουργικότητας του άνω άκρου ασθενών μετά από ΑΕΕ. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ισχυρές αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα του rTMS στη μυϊκή δύναμη, τον μυϊκό τόνο, την κινητικότητα του άνω άκρου, τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, τις δεξιότητες της άκρας χείρας και την ποιότητα ζωής. Οι θετικές επιδράσεις του rTMS στα παραπάνω μέτρα έκβασης παρέμειναν ισχυρές ανεξαρτήτως του αξιολογητικού εργαλείου που χρησιμοποιήθηκε είτε αυτά ήταν κλινικά εργαλεία παρατήρησης, είτε εργαλεία αυτοαναφοράς. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα παρέμβασης διακρανιακού ερεθισμού ήταν το rTMS υψηλής και χαμηλής συχνότητας στο επηρεασμένο και στο μη επηρεασμένο ημισφαίριο αντίστοιχα. Οι περισσότερες μελέτες συνδύαζαν τα πρωτόκολλα αυτά με συμβατικό πρόγραμμα φυσικοθεραπείας και εργοθεραπείας. Τα αποτελέσματα παραμένουν ασαφή για το αν το rTMS οποιασδήποτε συχνότητας υπερέχει των συμβατικών προγραμμάτων αποκατάστασης. Περαιτέρω τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες απαιτούνται ώστε να προκύψουν ισχυρές αποδείξεις και στον τομέα αυτό. Το rTMS μπορεί να ρυθμίσει τη διεγερσιμότητα ολόκληρης της φλοιονωτιαίας οδού προσφέροντας σημαντικά οφέλη στην κίνηση και τη λειτουργικότητα, όμως τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματά του μένει να καθιερωθούν. Επιπλέον οι μηχανισμοί που προκαλούν τις διαφορετικές νευροφυσιολογικές επιδράσεις του rTMS σε φλοιώδεις και υποφλοιώδεις εγκεφαλικές περιοχές χρήζουν περαιτέρω εμβάθυνσης και μελέτης. Ο χρόνος εφαρμογής της παρέμβασης κατά την διάρκεια κάθε συνεδρίας αλλά και συνολικά, η συχνότητα του εφαρμοζόμενου πρωτοκόλλου παρέμβασης (χαμηλή, υψηλή, υψηλή και χαμηλή) και το είδος του πηνίου που χρησιμοποιείται για την διεγερση μένει να διερευνηθούν περαιτέρω.

Βιβλιογραφία

Abraham WC, Tate WP. Metaplasticity: a new vista across the field of synaptic plasticity. *Prog Neurobiol.* 1997 Jul;52(4):303-23. doi: 10.1016/s0301-0082(97)00018-x. PMID: 9247968.

Adamson J, Beswick A, Ebrahim S. Is stroke the most common cause of disability? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2004 Jul-Aug;13(4):171-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.06.003. PMID: 17903971..

Adeyemo BO, Simis M, Macea DD, Fregni F. Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke. *Front Psychiatry.* 2012 Nov 12;3:88. doi: 10.3389/fpsy.2012.00088. PMID: 23162477; PMCID: PMC3495265..

Ameli, M., Grefkes, C., Kemper, F., Riegg, F. P., Rehme, A. K., Karbe, H., Fink, G. R., & Nowak, D. A. (2009). Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Annals of neurology*, 66(3), 298–309. <https://doi.org/10.1002/ana.21725>.

Ansari, N.N. & Naghdi, S., 2007. The effect of Bobath approach on the excitability of the spinal alpha motor neurones in stroke patients with muscle spasticity. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, Jan-Feb, 47(1), pp.229-36

Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, Cohen LG, Douthwaite G, Ellrich J, Flöel A, Fregni F, George MS, Hamilton R, Haueisen J, Herrmann CS, Hummel FC, Lefaucheur JP, Liebetanz D, Loo CK, McCaig CD, Miniussi C, Miranda PC, Moliadze V, Nitsche MA, Nowak R, Padberg F, Pascual-Leone A, Poppendieck W, Priori A, Rossi S, Rossini PM, Rothwell J, Rueger MA, Ruffini G, Schellhorn K, Siebner HR, Ugawa Y, Wexler A, Ziemann U, Hallett M, Paulus W. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2017 Sep;128(9):1774-1809. doi: 10.1016/j.clinph.2017.06.001. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28709880; PMCID: PMC5985830.

Arai N, Okabe S, Furubayashi T et al., 2007. Differences in after-effect between monophasic and biphasic high frequency rTMS of the human motor cortex. *Elsiever*, 118(10), pp.2227-2233

Arai N, Okabe S, Furubayashi T, Terao Y, Yuasa K, Ugawa Y. Comparison between short train, monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2005 Mar;116(3):605-13. doi: 10.1016/j.clinph.2004.09.020. Epub 2004 Nov 5. PMID: 15721074.

Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, Provinciali L, Ceravolo MG. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology*. 2012 Jan 24;78(4):256-64. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182436558. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22238412.

Axelrod BN, Meyers JE, Davis JJ. Finger Tapping Test performance as a measure of performance validity. *Clin Neuropsychol*. 2014;28(5):876-88. doi: 10.1080/13854046.2014.907583. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24738938..

Barros Galvão SC, Borba Costa dos Santos R, Borba dos Santos P, Cabral ME, Monte-Silva K. Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Feb;95(2):222-9. doi: 10.1016/j.apmr.2013.10.023. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24239881.

Bashir, S., Vernet, M., Najib, U., Perez, J., Alonso-Alonso, M., Knobel, M., Yoo, W. K., Edwards, D., & Pascual-Leone, A. (2016). Enhanced motor function and its neurophysiological correlates after navigated low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in stroke. *Restorative neurology and neuroscience*, 34(4), 677–689. <https://doi.org/10.3233/RNN-140460>.

Bath PM, Lee HS, Everton LF. Swallowing therapy for dysphagia in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 30;10(10):CD000323. doi: 10.1002/14651858.CD000323.pub3. PMID: 30376602; PMCID: PMC6516809..

Bertrand AM, Fournier K, Wick Brasey MG, Kaiser ML, Frischknecht R, Diserens K. Reliability of maximal grip strength measurements and grip strength recovery following a stroke. *J Hand Ther.* 2015 Oct-Dec;28(4):356-62; quiz 363. doi: 10.1016/j.jht.2015.04.004. Epub 2015 May 9. PMID: 26206167.

Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci.* 1982 Jan;2(1):32-48. doi: 10.1523/JNEUROSCI.02-01-00032.1982. PMID: 7054394; PMCID: PMC6564292.

Borojerd B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol.* 2001 May;112(5):931-7. doi: 10.1016/s1388-2457(01)00523-5. PMID: 11336911.

Buma F, Kwakkel G, Ramsey N. Understanding upper limb recovery after stroke. *Restor Neurol Neurosci.* 2013;31(6):707-22. doi: 10.3233/RNN-130332. PMID: 23963341.

Butler AJ, Wolf SL. Putting the brain on the map: use of transcranial magnetic stimulation to assess and induce cortical plasticity of upper-extremity movement. *Phys Ther.* 2007 Jun;87(6):719-36. doi: 10.2522/ptj.20060274. Epub 2007 Apr 11. PMID: 17429003.

Carey LM, Matyas TA. Frequency of discriminative sensory loss in the hand after stroke in a rehabilitation setting. *J Rehabil Med.* 2011 Feb;43(3):257-63. doi: 10.2340/16501977-0662. PMID: 21305243.

Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 1997 May;48(5):1398-403. doi: 10.1212/wnl.48.5.1398. PMID: 9153480.

Daskalakis ZJ, Möller B, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res.* 2006 Oct;174(3):403-12. doi: 10.1007/s00221-006-0472-0. Epub 2006 May 9. PMID: 16683138..

de Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother.* 2009;55(2):129-33. doi: 10.1016/s0004-9514(09)70043-1. PMID: 19463084.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Pilato F, Saturno E, Accurso A, Tonali P, Rothwell JC. Comparison of descending volleys evoked by monophasic and biphasic magnetic stimulation of the motor cortex in conscious humans. *Exp Brain Res.* 2001 Nov;141(1):121-7. doi: 10.1007/s002210100863. PMID: 11685416.

Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol.* 1998 Apr 15;508 (Pt 2)(Pt 2):625-33. doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.625bq.x. PMID: 9508823; PMCID: PMC2230886.

Dionísio A, Duarte IC, Patrício M, Castelo-Branco M. The Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Jan;27(1):1-31. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.008. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29111342.

Emara TH, Moustafa RR, ElNahas NM, ElGanzoury AM, Abdo TA, Mohamed SA, ElEtribi MA. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2010 Sep;17(9):1203-1209. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03000.x. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20402755..

Etoh S, Noma T, Ikeda K, Jonoshita Y, Ogata A, Matsumoto S, Shimodozono M, Kawahira K. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on repetitive facilitation exercises of the hemiplegic hand in chronic stroke patients. *J Rehabil Med.* 2013 Sep;45(9):843-7. doi: 10.2340/16501977-1175. PMID: 23817976.

Favre I, Zeffiro TA, Detante O, Krainik A, Hommel M, Jaillard A. Upper limb recovery after stroke is associated with ipsilesional primary motor cortical activity: a meta-analysis. *Stroke.* 2014 Apr;45(4):1077-83. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003168. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24525953.

Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol*. 2006 Dec;117(12):2584-96. doi: 10.1016/j.clinph.2006.06.712. Epub 2006 Aug 4. PMID: 16890483.

Furlan AD, Pennick V, Bombardier C, van Tulder M; Editorial Board, Cochrane Back Review Group. 2009 updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Back Review Group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Aug 15;34(18):1929-41. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181b1c99f. PMID: 19680101.

Ginsberg M. D. (2018). The cerebral collateral circulation: Relevance to pathophysiology and treatment of stroke. *Neuropharmacology*, 134(Pt B), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.003>.

González N, Bilbao A, Forjaz MJ, Ayala A, Orive M, Garcia-Gutierrez S, Hayas CL, Quintana JM; OFF (Older Falls Fracture)-IRYSS group. Psychometric characteristics of the Spanish version of the Barthel Index. *Aging Clin Exp Res*. 2018 May;30(5):489-497. doi: 10.1007/s40520-017-0809-5. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28770477.

Granger CV, Cotter AC, Hamilton BB, Fiedler RC. Functional assessment scales: a study of persons after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993 Feb;74(2):133-8. PMID: 8431095.

Granger CV, Deutsch A, Linn RT. Rasch analysis of the Functional Independence Measure (FIM) Mastery Test. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998 Jan;79(1):52-7. doi: 10.1016/s0003-9993(98)90208-8. PMID: 9440418.

Grefkes, C., & Ward, N. S. (2014). Cortical reorganization after stroke: how much and how functional?. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 20(1), 56–70. <https://doi.org/10.1177/1073858413491147>

Groiss SJ, Ugawa Y. Cerebellar stimulation in ataxia. *Cerebellum*. 2012 Jun;11(2):440-2. doi: 10.1007/s12311-011-0329-3. PMID: 22116658.

Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Solé J, Siebner HR. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN

committee. *Clin Neurophysiol.* 2012 May;123(5):858-82. doi: 10.1016/j.clinph.2012.01.010. Epub 2012 Feb 19. PMID: 22349304; PMCID: PMC4890546.

Guan YZ, Li J, Zhang XW, Wu S, Du H, Cui LY, Zhang WH. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) after acute stroke: A one-year longitudinal randomized trial. *CNS Neurosci Ther.* 2017 Dec;23(12):940-946. doi: 10.1111/cns.12762. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28971620; PMCID: PMC6492666.

Hao Z, Wang D, Zeng Y, Liu M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;2013(5):CD008862. doi: 10.1002/14651858.CD008862.pub2. PMID: 23728683; PMCID: PMC6464739.

Hara T, Abo M, Kobayashi K, Watanabe M, Kakuda W, Senoo A. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive speech therapy on cerebral blood flow in post-stroke aphasia. *Transl Stroke Res.* 2015 Oct;6(5):365-74. doi: 10.1007/s12975-015-0417-7. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26245774.

Hara Y. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients. *J Nippon Med Sch.* 2015;82(1):4-13. doi: 10.1272/jnms.82.4. PMID: 25797869.

Harvey, R. L., Edwards, D., Dunning, K., Fregni, F., Stein, J., Laine, J., Rogers, L. M., Vox, F., Durand-Sanchez, A., Bockbrader, M., Goldstein, L. B., Francisco, G. E., Kinney, C. L., & Liu, C. Y. (2018). Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke the NICHE trial. *Stroke*, 49(9), 2138-2146. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020607>.

Heldner, M.R., Zubler, C., Mattle, H.P., Schroth, G., Weck, A., Mono, M., Gralla, J., Jung, S., El-Koussy, M., Lüdi, R., Yan, X., Arnold, M., Ozdoba, C., Mordasini, P., & Fischer, U. (2013). National Institutes of Health Stroke Scale Score and Vessel Occlusion in 2152 Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 44, 1153–1157.

Hess CW, Mills KR, Murray NM., 1987. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol.*, 388, pp. 397-419. doi.org/10.1113/jphysiol.1987.sp016621.

Higgins J, Mayo NE, Desrosiers J, Salbach NM, Ahmed S., 2005. Upper-limb function and recovery in the acute phase poststroke. *J Rehabil Res Dev.*, 42(1), pp. 65-76 DOI: 10.1682/JRRD.2003.10.0156.

Hurford, R., Sekhar, A., Hughes, T., & Muir, K. W. (2020). Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Practical neurology*, 20(4), 304–316. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002557>.

Johnson, N. N., Carey, J., Edelman, B. J., Doud, A., Grande, A., Lakshminarayan, K., & He, B. (2018). Combined rTMS and virtual reality brain-computer interface training for motor recovery after stroke. *Journal of neural engineering*, 15(1), 016009. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aa8ce3>.

Juan Du, Fang Yanga, Jianping Hub, Jingze Hua, Qiang Xub, Nathan Conga, Qirui Zhangb, Ling Liua, Dante Mantinic,d, Zhiqiang Zhangb,e, Guangming Lub, Xinfeng Liua, 2018, Effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: Evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments. *NeuroImage: Clinical*, 21:101620, Epub 2018 Dec 3. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.101620.

Kalf J. G. (2003). A comment on "Aspiration risk after stroke: comparison of clinical examination and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing" (*Dysphagia* 17:214-218, 2002). *Dysphagia*, 18(4), 305–306. <https://doi.org/10.1007/s00455-003-0004-z>.

Kammer, T., Beck, S., Thielscher, A., Laubis-Herrmann, U., & Topka, H. (2001). Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(2), 250–258. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00513-7](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00513-7).

Khan, S. U., Kalra, A., Yedlapati, S. H., Dani, S. S., Shapiro, M. D., Nasir, K., Virani, S. S., Michos, E. D., & Alkhouli, M. (2021). Stroke-Related Mortality in the United States-Mexico Border Area of the United States, 1999 to 2018. *Journal of the American Heart Association*, 10(13), e019993. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019993>.

Khedr, E. M., Abdel-Fadeil, M. R., Farghali, A., & Qaid, M. (2009). Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *European journal of neurology*, 16(12), 1323–1330. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02746.x>.

Khedr, E. M., Abdel-Fadeil, M. R., Farghali, A., & Qaid, M. (2009). Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *European journal of neurology*, 16(12), 1323–1330. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02746.x>.

Khedr, E. M., Ahmed, M. A., Fathy, N., & Rothwell, J. C. (2005). Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*, 65(3), 466–468. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000173067.84247.36>.

Khedr, E. M., Etraby, A. E., Hemeda, M., Nasef, A. M., & Razek, A. A. (2010). Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta neurologica Scandinavica*, 121(1), 30–37. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01195.x>.

Kleim, J. A., Chan, S., Pringle, E., Schallert, K., Procaccio, V., Jimenez, R., & Cramer, S. C. (2006). BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nature neuroscience*, 9(6), 735–737. <https://doi.org/10.1038/nn1699>.

Klein MM, Treister R, Raj T, Pascual-Leone A, Park L, Nurmikko T, Lenz F, Lefaucheur JP, Lang M, Hallett M, Fox M, Cudkowicz M, Costello A, Carr DB, Ayache SS, Oaklander AL. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research. *Pain*. 2015 Sep;156(9):1601-1614. doi: 10.1097/j.pain.00000000000000210. PMID: 25919472; PMCID: PMC4545735.

Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 58(4), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>.

Koichi Hosomi, Shayne Morris, Tomosaburo Sakamoto, Junji Taguchi, Tomoyuki Maruo, Yu Kageyama, Yusuke Kinoshita, Yuko Goto, Toshio Shimokawa, Tetsuo Koyama, and Youichi Saitoh, 2016. Daily Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Poststroke Upper Limb Paresis in the Subacute Period. *Stroke Cerebrovasc Dis.*, 25(7), 1655-1664. DOI:[https:// doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.024](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.024).

Korzhova J, Sinitsyn D, Chervyakov A, Poydasheva A, Zakharova M, Suponeva N, Chernikova L, Piradov M. Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity: a literature review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018 Feb;54(1):75-84. doi: 10.23736/S1973-9087.16.04433-6. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28004906.

Korzhova Julia, Dmitry Sinitsyn , Alexander Chervyakov , Alexandra Poydasheva , Maria Zakharova , Natalia Suponeva, Lyudmila Chernikova, Michael Piradov. 2018. Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity: a literature review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*, 54(1), 75-84. DOI:10.23736/S1973-9087.16.04433-6.

Kubis N. (2016). Non-Invasive Brain Stimulation to Enhance Post-Stroke Recovery. *Frontiers in neural circuits*, 10, 56. <https://doi.org/10.3389/fncir .2016.00056>.

Kuriakose, D., & Xiao, Z. (2020). Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7609. <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>.

Lang, N., Harms, J., Weyh, T., Lemon, R. N., Paulus, W., Rothwell, J. C., & Siebner, H. R. (2006). Stimulus intensity and coil characteristics influence the efficacy of rTMS to suppress cortical excitability. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(10), 2292–2301. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.05.030>.

Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., Rothwell, J. C., Lemon, R. N., & Frackowiak, R. S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?. *The European journal of neuroscience*, 22(2), 495–504. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x>.

Langhorne, P., Bernhardt, J., & Kwakkel, G. (2011). Stroke rehabilitation. *Lancet* (London, England), 377(9778), 1693–1702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60325-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60325-5).

Lee, K. A., Hicks, G., & Nino-Murcia, G. (1991). Validity and reliability of a scale to assess fatigue. *Psychiatry research*, 36(3), 291–298. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90027-m](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90027-m).

Lefaucheur J. P. (2006). Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 36(3), 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.08.011>.

Lefaucheur J. P. (2019). Transcranial magnetic stimulation. *Handbook of clinical neurology*, 160, 559–580. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00037-0>.

Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Poulet E et al., 2011. Recommandations francaises sur l'utilisation de la stimulation magnetique transcranienne repetitive (rTMS): regles de securite et indications therapeutiques. Elsevier, 41, 221-295.

Lefaucheur JP, Picht T. The value of preoperative functional cortical mapping using navigated TMS. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*. 2016 Apr;46(2):125-133. DOI: 10.1016/j.neucli.2016.05.001. PMID: 27229765.

Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J. P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., Padberg, F., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>.

Lefaucheur, J.-P., 2019. Transcranial magnetic stimulation. *Handbook of Clinical Neurology*. Handl Clin Neurol, 160, 559-580. DOI:10.1016/B978-0-444-64032-1.00037-0

Li S. Spasticity, Motor Recovery, and Neural Plasticity after Stroke. *Front Neurol.* 2017 Apr 3;8:120. doi: 10.3389/fneur.2017.00120. PMID: 28421032; PMCID: PMC 5377239.

Linacre, J. M., Heinemann, A. W., Wright, B. D., Granger, C. V., & Hamilton, B. B. (1994). The structure and stability of the Functional Independence Measure. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 75(2), 127–132.

Luan, D., Zhao, M. G., Shi, Y. C., Li, L., Cao, Y. J., Feng, H. X., & Zhang, Z. J. (2020). Mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation for anti-depression: Evidence from preclinical studies. *World journal of psychiatry*, 10(10), 223–233. <https://doi.org/10.5498/wjp.v10.i10.223>.

Mailin Adriana, Villán-Villán, Rodrigo Pérez-Rodríguez, Cristina Martín, Patricia Sánchez-González, Ignasi Soriano, Eloy Opisso, M Elena Hernando, José María Tormos, Josep Medina, Enrique J Gómez, 2018. Objective motor assessment for personalized rehabilitation of upper extremity in brain injury patients. *Neuro Rehabil*, 42(4), 429-439. DOI: 10.3233/NRE-172366.

Málly J, Dinya E. Recovery of motor disability and spasticity in post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Brain Res Bull.* 2008 Jul 1;76(4):388-95. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.11.019. Epub 2007 Dec 26. PMID: 18502315.

Maltese, M., Stanic, J., Tassone, A., Sciamanna, G., Ponterio, G., Vanni, V., Martella, G., Imbriani, P., Bonsi, P., Mercuri, N. B., Gardoni, F., & Pisani, A. (2018). Early structural and functional plasticity alterations in a susceptibility period of DYT1 dystonia mouse striatum. *eLife*, 7, e33331. <https://doi.org/10.7554/eLife.33331>.

Matsuura, A., Onoda, K., Oguro, H., & Yamaguchi, S. (2015). Magnetic stimulation and movement-related cortical activity for acute stroke with hemiparesis. *European journal of neurology*, 22(12), 1526–1532. <https://doi.org/10.1111/ene.12776>.

Mehrholz Jan, Yvonne Major, Daniel Meissner, Sahr Sandi-Gahun, Rainer Koch, Marcus Pohl., 2015. The influence of contractures and variation in measurement stretching velocity on the reliability of the Modified Ashworth Scale in patients with severe brain injury. *Clin Rehabil*, 19(1), 63-72. DOI:10.1191/0269215505cr824oa.

Meidian, A. C., Wahyuddin, & Amimoto, K. (2020). Rehabilitation interventions of unilateral spatial neglect based on the functional outcome measure: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychological rehabilitation*, 1–30. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1831554>.

Mills, K. R., Murray, N. M., & Hess, C. W. (1987). Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery*, 20(1), 164–168. <https://doi.org/10.1097/00006123-198701000-00033>.

Naghdi S, Ansari NN, Mansouri K, Hasson S., 2010. A neurophysiological and clinical study of Brunnstrom recovery stages in the upper limb following stroke. *Brain Inj.*, 24(11), 1372-1378. DOI:10.3109/02699052.2010.506860.

Nilsson, L., Carlsson, J., Danielsson, A., Fugl-Meyer, A., Hellström, K., Kristensen, L., Sjölund, B., Sunnerhagen, K. S., & Grimby, G. (2001). Walking training of patients with hemiparesis at an early stage after stroke: a comparison of walking training on a treadmill with body weight support and walking training on the ground. *Clinical rehabilitation*, 15(5), 515–527. <https://doi.org/10.1191/026921501680425234>.

Nomikos, P. A., Spence, N., & Alshehri, M. A. (2018). Test-retest reliability of physiotherapists using the action research arm test in chronic stroke. *Journal of physical therapy science*, 30(10), 1271–1277. <https://doi.org/10.1589/jpts.30.1271>.

Nowak, D. A., Grefkes, C., Ameli, M., & Fink, G. R. (2009). Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabilitation and neural repair*, 23(7), 641–656. <https://doi.org/10.1177/1545968309336661>.

Okuyama, K., Ogura, M., Kawakami, M., Tsujimoto, K., Okada, K., Miwa, K., Takahashi, Y., Abe, K., Tanabe, S., Yamaguchi, T., & Liu, M. (2018). Effect of the combination of motor imagery and electrical stimulation on upper extremity motor function in patients with chronic stroke: preliminary results. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 11, 1756286418804785. <https://doi.org/10.1177/1756286418804785>.

Ozyemisci-Taskiran, O., Batur, E. B., Yuksel, S., Cengiz, M., & Karatas, G. K. (2019). Validity and reliability of fatigue severity scale in stroke. *Topics in stroke rehabilitation*, 26(2), 122–127. <https://doi.org/10.1080/10749357.2018.1550957>.

Park C. S. (2018). The test-retest reliability and minimal detectable change of the short-form Barthel Index (5 items) and its associations with chronic stroke-specific impairments. *Journal of physical therapy science*, 30(6), 835–839. <https://doi.org/10.1589/jpts.30.835>.

Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Cañete, C., & Catalá, M. D. (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 15(4), 333–343. <https://doi.org/10.1097/00004691-199807000-00005>.

Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain : a journal of neurology*, 117 (Pt 4), 847–858. <https://doi.org/10.1093/brain/117.4.847>.

Pia L, Fossataro C, Burin D, et al. The anatomo-clinical picture of the pathological embodiment over someone else's body part after stroke. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*. 2020 Sep;130:203-219. DOI: 10.1016/j.cortex.2020.05.002. PMID: 32679408.

Pinto, A. D., & Chen, R. (2001). Suppression of the motor cortex by magnetic stimulation of the cerebellum. *Experimental brain research*, 140(4), 505–510. <https://doi.org/10.1007/s002210100862>.

Platz, T., Pinkowski, C., van Wijck, F., Kim, I. H., di Bella, P., & Johnson, G. (2005). Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study. *Clinical rehabilitation*, 19(4), 404–411. <https://doi.org/10.1191/0269215505cr832oa>.

Pleger, B., Blankenburg, F., Bestmann, S., Ruff, C. C., Wiech, K., Stephan, K. E., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced

changes in sensorimotor coupling parallel improvements of somatosensation in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(7), 1945–1952. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4097-05.2006>.

Putilina M. V., 2011. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, 111(12 Pt 2), 64–69.

Quinn, T. J., Dawson, J., Walters, M. R., & Lees, K. R. (2009). Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. *Stroke*, 40(10), 3393–3395. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.557256>.

Rauch A, Cieza A, Stucki G. How to apply the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) for rehabilitation management in clinical practice. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008 Sep;44(3):329-42. PMID: 18762742.

Ridding, M. C., Taylor, J. L., & Rothwell, J. C. (1995). The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of physiology*, 487 (Pt 2)(Pt 2), 541–548. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020898>.

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of TMS Consensus Group (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>.

Rossini, P. M., Caramia, M. D., Iani, C., Desiato, M. T., Sciarretta, G., & Bernardi, G. (1995). Magnetic transcranial stimulation in healthy humans: influence on the behavior of upper limb motor units. *Brain research*, 676(2), 314–324. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00113-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00113-5).

Rossini, P. M., Caramia, M., & Zarola, F. (1987). Central motor tract propagation in man: studies with non-invasive, unifocal, scalp stimulation. *Brain research*, 415(2), 211–225. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)90203-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)90203-4).

Safaz, I., Yilmaz, B., Yaşar, E., & Alaca, R. (2009). Brunnstrom recovery stage and motricity index for the evaluation of upper extremity in stroke: analysis for correlation and responsiveness. *International journal of rehabilitation research. Internationale*

Zeitschrift für Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation, 32(3), 228–231. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e32832a62ad>.

Sanford, J., Moreland, J., Swanson, L. R., Stratford, P. W., & Gowland, C. (1993). Reliability of the Fugl-Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke. *Physical therapy*, 73(7), 447–454. <https://doi.org/10.1093/ptj/73.7.447>.

Sasaki, N., Mizutani, S., Kakuda, W., & Abo, M. (2013). Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 22(4), 413–418. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.004>.

Schneider M., Geraedts M, Ebbeler D, Timmesfeld N, Kaps M, Berger K, Misselwitz B, Günster C, Dröge P, Dtsch Arztebl Int., 2021. Quality Assurance Measures and Mortality After Stroke. *Dtsch Arztebl Int.*, 118(50), 857-863. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0339.

Schneider S, Kornejeva A, Vibo R, Kõrv J. Risk Factors and Etiology of Young Ischemic Stroke Patients in Estonia. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:8075697. doi: 10.1155/2017/8075697. Epub 2017 Jun 18. PMID: 28702271; PMCID: PMC5494103.

Seeger A, Klose U, Poli S, Kramer U, Ernemann U, Hauser TK. Acute stroke imaging: feasibility and value of MR angiography with high spatial and temporal resolution for vessel assessment and perfusion analysis in patients with wake-up stroke. *Acad Radiol.* 2015 Apr;22(4):413-22. doi: 10.1016/j.acra.2014.11.013. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25601301.

Seremwe F, Kaseke F, Chikwanha TM, Chikwasha V. Factors associated with hospital arrival time after the onset of stroke symptoms: A cross-sectional study at two teaching hospitals in Harare, Zimbabwe. *Malawi Med J.* 2017 Jun;29(2):171-176. doi: 10.4314/mmj.v29i2.18. PMID: 28955428; PMCID: PMC5610291.

Smith, M. C., & Stinear, C. M. (2016). Transcranial magnetic stimulation (TMS) in stroke: Ready for clinical practice?. *Journal of clinical neuroscience : official journal*

of the Neurosurgical Society of Australasia, 31, 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.01.034>.

Sommer, M., Alfaro, A., Rummel, M., Speck, S., Lang, N., Tings, T., & Paulus, W. (2006). Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(4), 838–844. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.10.029>.

Sommer, M., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Neuronal tissue polarization induced by repetitive transcranial magnetic stimulation?. *Neuroreport*, 13(6), 809–811. <https://doi.org/10.1097/00001756-200205070-00015>.

Stampanoni Bassi, M., Mori, F., Buttari, F., Marfia, G. A., Sancesario, A., Centonze, D., & Iezzi, E. (2017). Neurophysiology of synaptic functioning in multiple sclerosis. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(7), 1148–1157. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.04.006>.

Stefan, K., Wycislo, M., & Classen, J. (2004). Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *Journal of neurophysiology*, 92(1), 66–72. <https://doi.org/10.1152/jn.00383.2003>.

Taylor, J. L., Butler, J. E., Allen, G. M., & Gandevia, S. C. (1996). Changes in motor cortical excitability during human muscle fatigue. *The Journal of physiology*, 490 (Pt 2)(Pt 2), 519–528. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021163>.

Thickbroom, G. W., Byrnes, M. L., & Mastaglia, F. L. (1999). Methodology and application of TMS mapping. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, 51, 48–54. PMID: 10590935.

Todd, G., Taylor, J. L., & Gandevia, S. C. (2016). Measurement of voluntary activation based on transcranial magnetic stimulation over the motor cortex. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 121(3), 678–686. <https://doi.org/10.1152/jap-physiol.00293.2016>.

Tosun A, Türe S, Askin A, Yardimci EU, Demirdal SU, Kurt Incesu T, Tosun O, Kocyigit H, Akhan G, Gelal FM. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and neuromuscular electrical stimulation on upper extremity motor recovery in the early period after stroke: a preliminary study. *Top Stroke Rehabil.* 2017 Jul;24(5):361-367. doi: 10.1080/10749357.2017.1305644. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28327054.

Trompetto, C., Marinelli, L., Mori, L., Pelosin, E., Currà, A., Molfetta, L., & Abbruzzese, G. (2014). Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. *BioMed research international*, 2014, 354906. <https://doi.org/10.1155/2014/354906>.

Turrigiano, G. G., & Nelson, S. B. (2004). Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(2), 97–107. <https://doi.org/10.1038/nrn1327>.

Ugawa, Y., Uesaka, Y., Terao, Y., Hanajima, R., & Kanazawa, I. (1995). Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Annals of neurology*, 37(6), 703–713. <https://doi.org/10.1002/ana.410370603>.

Vabalaite B, Petruseviciene L, Savickas R, Kubilius R, Ignatavicius P, Lendraitiene E. Effects of High-Frequency (HF) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Upper Extremity Motor Function in Stroke Patients: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 7;57(11):1215. doi: 10.3390/medicina57111215. Erratum in: *Medicina (Kaunas)*. 2022 Apr 12;58(4): PMID: 34833433; PMC8617907.

Wagle Shukla, A., Shuster, J. J., Chung, J. W., Vaillancourt, D. E., Patten, C., Ostrem, J., & Okun, M. S. (2016). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Therapy in Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*, 8(4), 356–366. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.08.009>.

Ward NS, Brander F, Kelly K. Intensive upper limb neurorehabilitation in chronic stroke: outcomes from the Queen Square programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 May;90(5):498-506. doi: 10.1136/jnnp-2018-319954. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770457.

Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol*. 2004 Dec;61(12):1844-8. doi: 10.1001/archneur.61.12.1844. PMID: 15596603; PMCID: PMC3713312.

Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC; German Stroke Study Collaboration. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):158-62. doi: 10.1161/01.STR.0000106761.94985.8B. Epub 2003 Dec 18. PMID: 14684776.

Werhahn KJ, Taylor J, Ridding M, Meyer BU, Rothwell JC. Effect of transcranial magnetic stimulation over the cerebellum on the excitability of human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996 Feb;101(1):58-66. doi: 10.1016/0013-4694(95)00213-8. PMID: 8625878.

Westin GG, Bassi BD, Lisanby SH, Luber B. Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: safety implications. *Clin Neurophysiol*. 2014 Jan;125(1):142-147. doi: 10.1016/j.clinph.2013.06.187. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23993680; PMCID: PMC3954153.

Weyh T, Wendicke K, Mentschel C, Zantow H, Siebner HR. Marked differences in the thermal characteristics of figure-of-eight shaped coils used for repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2005 Jun;116(6):1477-86. doi: 10.1016/j.clinph.2005.02.002. Epub 2005 Mar 26. PMID: 15978511.

Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, Bone I. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2243-6. doi: 10.1161/01.str.0000027437.22450.bd. PMID: 12215594.

Wittich W, Nadon C. The Purdue Pegboard test: normative data for older adults with low vision. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2017 Apr;12(3):272-279. doi: 10.3109/17483107.2015.1129459. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26746872.

Wolf SL, Catlin PA, Ellis M, Archer AL, Morgan B, Piacentino A. Assessing Wolf motor function test as outcome measure for research in patients after stroke. *Stroke*. 2001 Jul;32(7):1635-9. doi: 10.1161/01.str.32.7.1635. PMID: 11441212.

Wolf, S. L., Thompson, P. A., Morris, D. M., Rose, D. K., Winstein, C. J., Taub, E., Giuliani, C., & Pearson, S. L. (2005). The EXCITE trial: attributes of the Wolf Motor Function Test in patients with subacute stroke. *Neurorehabilitation and neural repair*, 19(3), 194–205. <https://doi.org/10.1177/1545968305276663>.

Xu, X., & Xu, D. S. (2021). Prospects for the application of transcranial magnetic stimulation in diabetic neuropathy. *Neural regeneration research*, 16(5), 955–962. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.297062>.

Yang, C., Guo, Z., Peng, H., Xing, G., Chen, H., McClure, M. A., He, B., He, L., Du, F., Xiong, L., & Mu, Q. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: A Meta-analysis. *Brain and behavior*, 8(11), e01132. <https://doi.org/10.1002/brb3.1132>.

Yu, T. W., Lane, H. Y., & Lin, C. H., 2021. Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. *International journal of molecular sciences*, 22(15), 8208. <https://doi.org/10.3390/ijms22158208>.

Stroke Rehabilitation Clinician Handbook 2020

Stroke Rehabilitation Clinician Handbook pg. 1 of 60

www.ebrsr.com

4. Hemiplegic Upper Extremity Rehabilitation

Robert Teasell MD, Norhayati Hussein MD, Magdalena Mirkowski MSc, MScOT, Danielle Vanderlaan RRT, Marcus Saikaley HBSc, Mitchell Longval BSc, Jerome Iruthayarajah MSc

Παραρτήματα

I. Επεξήγηση κριτηρίων PedroScale αξιολόγησης μελετών

Pedro Scale	Επεξήγηση κριτηρίων
1.Καθορισμός κριτηρίων επιλεξιμότητας.	Πληρείται με την περιγραφή α) του δείγματος και β) των κριτηρίων επιλογής των ατόμων.
2. Τυχαία κατανομή.	Η τελική έκθεση θα πρέπει να αναφέρει ότι χρησιμοποιήθηκε τυχαία κατανομή, ο ακριβής προσδιορισμός της μεθόδου τυχαιοποίησης δεν κρίνεται αναγκαίος. Ενέργειες όπως η ρίψη νομισμάτων ή ζαριών πρέπει να θεωρούνται τυχαίες. Επιπλέον, κατανομές με βάση τον νοσοκομειακό αριθμό μητρώου, την ημερομηνία γέννησης κ.α., δεν πληρούν το συγκεκριμένο κριτήριο.
3.Απόκρυψη κατανομής.	Κρυφή κατανομή έχουμε όταν κατά τη στιγμή της απόφασης για την καταλληλότητα συμμετοχής των ατόμων στην έρευνα, ο ερευνητής δε γνώριζε σε ποια ομάδα θα τοποθετηθούν. Θεωρείται ότι το κριτήριο αυτό πληρείται όταν η κατανομή γίνεται με τη χρήση σφραγισμένων αδιαφανών φακέλων, ακόμα κι αν δε γίνεται ξεκάθαρη αναφορά περί κρυφής κατανομής.
4.Αντιστοίχιση των ομάδων ώστε να έχουν πανομοιότυπα χαρακτηριστικά στο δείγμα τους.	Πρέπει να περιγράφεται τουλάχιστον ένα βασικό μέτρο έκβασης και τουλάχιστον ένα βασικό αποτέλεσμα. Τα αποτελέσματα των ομάδων δεν αναμένεται να διαφέρουν στις τιμές αναφοράς μόνο στις μεταβλητές πρόγνωσης κατά ένα κλινικά σημαντικό ποσοστό. Αυτό το κριτήριο πληρείται ακόμη κι αν παρουσιάζονται μόνο βασικά δεδομένα των συμμετεχόντων στη μελέτη.
4. 7-11.	Τα αποτελέσματα τα οποία παρέχουν έναν πρωταρχικό τρόπο μέτρησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας θεωρούνται βασικά αποτελέσματα. Στις περισσότερες έρευνες, περισσότερες

	από μία μεταβλητές χρησιμοποιούνται ως ένας τρόπος μέτρησης του αποτελέσματος.
5-7. Τύφλωση των συμμετεχόντων, των θεραπευτών και των αξιολογητών.	Η κατάσταση κατά την οποία το άτομο που ερωτάται (συμμετέχων, θεραπευτής, αξιολογητής), δε γνωρίζει σε πια ομάδα έχει ενταχθεί ο συμμετέχων, ονομάζεται τύφλωση (Blinding). Επιπλέον, συμμετέχοντες και θεραπευτές θεωρούνται “τυφλοί” (blind) αν δεν γνωρίζουν τις θεραπείες που εφαρμόστηκαν στις διαφορετικές ομάδες. Σε έρευνες στις οποίες τα βασικά αποτελέσματα αναφέρονται από τους συμμετέχοντες (λ.χ. οπτική αναλογική κλίμακα, ημερολόγιο πόνου κ.α.), ο αξιολογητής θεωρείται τυφλός, αν ο συμμετέχων ήταν τυφλός.
8. Λήψη μετρήσεων τουλάχιστον ενός βασικού αποτελέσματος > 85% των συμμετεχόντων.	Ξεκάθαρη αναφορά του αριθμού των συμμετεχόντων που είχαν αρχικά ενταχθεί στις ομάδες και του αριθμού των συμμετεχόντων από τους οποίους προέκυψαν τα βασικά αποτελέσματα. Σε δοκιμές στις οποίες τα αποτελέσματα μετρούνται σε διαφορετικά σημεία ανά χρονικά διαστήματα, ένα βασικό αποτέλεσμα θα πρέπει να έχει μετρηθεί σε περισσότερους από το 85% των συμμετεχόντων σε κάποιο από αυτά τα χρονικά διαστήματα.
9. Πρόθεση θεραπείας.	Όταν οι συμμετέχοντες δεν έλαβαν θεραπεία (ομάδα ελέγχου) κι όταν η μέτρηση των αποτελεσμάτων ήταν εφικτή, η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σαν να έλαβαν τη θεραπεία. Αυτό το κριτήριο πληρείται εάν αναφέρεται ότι όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν την θεραπεία στην πειραματική ομάδα και στην ομάδα ελέγχου, ακόμη και αν δεν γίνεται αναφορά για την ανάλυση πρόθεσης θεραπείας.
10. Τα αποτελέσματα των στατιστικών συγκρίσεων μεταξύ ομάδων αναφέρονται για τουλάχιστον μία βασικό αποτέλεσμα.	Στατιστική σύγκριση δύο ή περισσότερων θεραπειών ή σύγκριση της πειραματικής ομάδας με την ομάδα ελέγχου. Απλή σύγκριση των αποτελεσμάτων που μετρήθηκαν στην πειραματική ομάδα πριν και μετά την θεραπεία ή σύγκριση της αλλαγής/διαφοράς των πειραματικών ομάδων μεταξύ τους (αλληλεπίδραση ομάδας × χρόνου). Η σύγκριση μπορεί να λάβει τη

	<p>μορφή ελέγχου υποθέσεων (τιμή "p") ή τη μορφή εκτίμησης (π.χ. η μέση ή η διάμεση διαφορά ή διαφορά στις αναλογίες ή σχετική αναλογία κινδύνου) και το διάστημα εμπιστοσύνης.</p>
<p>11.Η μελέτη παρέχει τόσο σημειακά μέτρα όσο και μέτρα μεταβλητότητας για το τουλάχιστον ένα βασικό αποτέλεσμα.</p>	<p>Το σημειακό μέτρο μπορεί να περιγραφεί ως διαφορά στα αποτελέσματα των ομάδων ή ως αποτέλεσμα καθεμίας από τις ομάδες.</p> <p>Η μεταβλητότητα μπορεί να μετρηθεί με τη χρήση τυπικών αποκλίσεων, τυπικών σφαλμάτων και διαστημάτων εμπιστοσύνης. Οι τρόποι μέτρησης της μεταβλητότητας μπορεί να απεικονίζονται με γραφικό τρόπο (π.χ. τα τυπικά σφάλματα αποτυπωμένα σε ένα διάγραμμα). Στην περίπτωση του διαχωρισμού των αποτελεσμάτων σε κατηγορίες, το συγκεκριμένο κριτήριο πληρείται εάν ο αριθμός των συμμετεχόντων σε κάθε κατηγορία δίνεται ξεχωριστά για κάθε ομάδα.</p>