



**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ : ΣΕΥΠ
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

ΘΕΜΑ: Πλαστικότητα του Εγκεφάλου

**ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΜΑΥΡΟΜΟΥΣΤΑΚΟΣ ΣΑΒΒΑΣ
ΦΟΙΤΗΤΗΣ:ΚΥΡΓΙΑΛΛΑΝΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ
ΑΚΑΔ.ΕΤΟΣ:2018-2019**

A.E.M.:4384/14

Περιεχόμενα

• Εισαγωγή	σελ. 5
• Κεφάλαιο Πρώτο. Ανατομία και λειτουργία των δομών	σελ. 9
Νευρικό Σύστημα	σελ. 9
Το κρανίο	σελ. 10
Ο Εγκέφαλος	σελ. 10
Το δεξιό και το αριστερό ημισφαίριο	σελ. 12
Οι λοβοί του εγκεφάλου	σελ. 13
Διαδρομές του εγκεφάλου	σελ. 13
Βασικά γάγγλια	σελ. 15
Κρανιακά νεύρα	σελ. 15
Μήνιγγες	σελ. 16
Οφθαλμοί και εγκεφαλονωτιαίο υγρό	σελ. 18
Κυκλοφορία του αίματος	σελ. 19
Οι κλάδοι της εγκεφαλικής μοίρας της έσω καρωτίδας	σελ. 20
Ομιλία	σελ. 21
Μνήμη	σελ. 22
Κύτταρα του εγκεφάλου	σελ. 22

- **Κεφάλαιο δεύτερο. Πλαστικότητα στις εγκεφαλικές βλάβεςσελ. 25**
 - Νευροπλαστικότητασελ. 26
 - Απεικόνιση τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης και νευροπλαστικότητα .σελ.29
 - Η πλαστικότητα που προκαλείται από τραυματισμό στον κινητικό φλοιόσελ. 30
 - Πλαστικότητα στον παρακείμενο άθικτο κινητικό φλοιό μετά από εστιακή βλάβησελ. 31
 - Λειτουργική και δομική πλαστικότητα σε απομακρυσμένες περιοχές μετά από βλάβη στον πρωτεύον κινητικό φλοιόσελ. 32
 - Αλληλεπιδράσεις τραυματισμού και εμπειρίας : οι νευρωνικές συσχετίσεις με την μη χρησιμοποιούμενη μάθησησελ. 34
 - Ευκαιρίες μετά από εγκεφαλική βλάβη που βασίζεται σε αρχές νευροπλαστικότηταςσελ. 36

- **Κεφάλαιο τρίτο. Μορφές ανάκαμψης στις εγκεφαλικές βλάβεςσελ. 40**
 - Μηχανισμοί που περιλαμβάνουν την πλαστικότητα του κινητικού φλοιού που εξαρτάται από την εμπειρίασελ. 40
 - Εκμάθηση κινητικών δεξιοτήτων και η πλαστικότητα στους κινητικούς χάρτες..... σελ. 44
 - Μάθηση κινητικών δεξιοτήτων έναντι της χρήσης τουςσελ. 47
 - Υποσχόμενες θεραπείες μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβησελ. 48
 - Βλαστοκύτταρασελ. 49
 - Αντιοξειδωτική θεραπείασελ. 52
 - Φαρμακευτική αγωγήσελ. 54
 - Συμπεράσματασελ. 55**

- **Κεφάλαιο τέταρτο**
 - Βιβλιογραφίασελ. 56

Εισαγωγή

Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα ερωτήματα στη νευροεπιστήμη της συμπεριφοράς αφορά τον τρόπο με τον οποίο το νευρικό σύστημα μπορεί να τροποποιήσει την οργάνωσή του και τελικά τη λειτουργία του καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου, μια ιδιότητα που συχνά αναφέρεται ως πλαστικότητα. Η ικανότητα αλλαγής είναι ένα θεμελιώδες χαρακτηριστικό των νευρικών συστημάτων και μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και στους απλούστερους οργανισμούς, όπως ο μικροσκοπικός σκώληκας *C. elegans*, του οποίου το νευρικό σύστημα έχει μόνο 302 κύτταρα. Όταν αλλάζει το νευρικό σύστημα, παρατηρείται συχνά μια συσχετισμένη αλλαγή της συμπεριφοράς ή της ψυχολογικής λειτουργίας (Robbin & Gibb, 2003). Αυτή η αλλαγή συμπεριφοράς είναι γνωστή με ονόματα όπως μάθηση, μνήμη, εθισμός, ωρίμανση και ανάκτηση. Έτσι, για παράδειγμα, όταν οι άνθρωποι μαθαίνουν νέες κινητικές δεξιότητες, όπως το να παίζουν ένα μουσικό όργανο, υπάρχουν πλαστικές αλλαγές στη δομή των κυττάρων στο νευρικό σύστημα που αποτελούν τη βάση των κινητικών δεξιοτήτων. Εάν οι πλαστικές αλλαγές αποτραπούν με κάποιο τρόπο, δεν θα γίνει η εκμάθηση της κινητικής δεξιότητας. Παρόλο που οι ψυχολόγοι έχουν υποθέσει ότι το νευρικό σύστημα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στην εμπειρία κατά την ανάπτυξη, μόλις πρόσφατα άρχισαν να εκτιμούν τις δυνατότητες πλαστικών αλλαγών στον ενήλικο εγκέφαλο. Η κατανόηση της πλαστικότητας του εγκεφάλου

έχει προφανώς μεγάλο ενδιαφέρον, διότι παρέχει ένα παράθυρο για την κατανόηση της εξέλιξης του εγκεφάλου και της συμπεριφοράς και επειδή επιτρέπει την κατανόηση των αιτιών της φυσιολογικής και μη φυσιολογικής συμπεριφοράς (Robbin, Gibb & Robinson, 2003).

Η βασική υπόθεση των μελετών της πλαστικότητας του εγκεφάλου και της συμπεριφοράς είναι ότι εάν αλλάξει η συμπεριφορά, πρέπει να υπάρξει κάποια αλλαγή στην οργάνωση ή τις ιδιότητες του νευρικού κυκλώματος που παράγει τη συμπεριφορά. Αντίθετα, αν τα νευρωνικά δίκτυα αλλάξουν από την εμπειρία, πρέπει να υπάρξει κάποια αντίστοιχη αλλαγή στις λειτουργίες που μεσολαβούν από αυτά τα δίκτυα. Για τον ερευνητή που ενδιαφέρεται να κατανοήσει τους παράγοντες που μπορούν να αλλάξουν τα εγκεφαλικά κυκλώματα και, τελικά, τη συμπεριφορά, μια μεγάλη πρόκληση είναι να βρεθούν και να ποσοτικοποιηθούν αυτές οι αλλαγές (Robbin, Gibb & Robinson, 2003).

Η πλαστικότητα μπορεί να οριστεί ως η προσαρμογή του νευρικού συστήματος σε αλλαγές στο εξωτερικό περιβάλλον (μέσω των αισθητηρίων εισροών) ή στο εσωτερικό περιβάλλον (μέσω των επιπτώσεων μιας βλάβης στο σύστημα) και φαίνεται να είναι κυρίως η ιδιότητα του εγκεφαλικού φλοιού αντί των υποφλοιωδών δομών (Huttenlocher, 2002). Γενικότερα θα μπορούσε να ειπωθεί πως αρχικά υπήρχαν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις, για την πλαστικότητα του εγκεφάλου. Η πρώτη από αυτές τις δύο προσεγγίσεις αναφέρει πως τα γνωστικά συστήματα στον εγκέφαλο προσδιορίζονται και καθορίζονται από ένα έμφυτο σχέδιο, το οποίο ξεδιπλώνεται κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Υπάρχουν κρίσιμες περιόδους κατά τις οποίες αυτές οι γνωστικές δομές πρέπει να καθιερωθούν και μόλις καθοριστούν τα συστατικά στη θέση τους, η ευελιξία έχει ολοκληρωθεί και έχει τελειώσει. Αν ένα συστατικό σε αυτό το σημείο υποστεί βλάβη και η μόνη επιλογή είναι η υιοθέτηση αντισταθμιστικών στρατηγικών συμπεριφοράς για την αντιμετώπιση του ελλείμματος που προκύπτει από τη βλάβη. Αυτή είναι μια προσέγγιση η οποία υιοθετείται και συσχετίζεται τις περισσότερες φορές με τους εξελικτικούς ψυχολόγους, όπου η εξέλιξη καθορίζει τα γνωστικά στοιχεία (π.χ., Cosmides & Tooby, 1994, Pinker, 1997). Ένας από τους κύριους ισχυρισμούς της προσέγγισης αυτή είναι ότι η πλαστικότητα του εγκεφάλου είναι περιορισμένη (Lenneberg, 1967).

Αντίθετα η άλλη προσέγγιση βλέπει τον εγκέφαλο ως μόνιμα πλαστικό (Thomas, 2003). Οι λειτουργικά εξειδικευμένες δομές του εμφανίζονται σε όλη την ανάπτυξη του μέσω της αλληλεπίδρασης του ατόμου με το περιβάλλον. Η εξειδίκευση "ενοφθαλμίζεται" μέσω ασθενών αρχικών ερεθισμάτων σύνδεσης και υπολογιστικής προτιμήσεως του υποκείμενου υποστρώματος. Ωστόσο, ακόμα και όταν ολοκληρωθεί η εξειδίκευση, το σύστημα διατηρεί κρυφά αποθέματα διαθέσιμα σε οποιαδήποτε ηλικία για να μάθουν νέες δεξιότητες ή για να αντισταθμίσουν τις βλάβες, εφόσον χρησιμοποιούνται οι σωστές παρεμβάσεις. Αυτή η προσέγγιση, με την πλεονάζουσα ικανότητα και τη διαχρονική πλαστικότητα του, προσφέρει περισσότερες ελπίδες σε όσους έχουν βιώσει εγκεφαλική βλάβη ή σε όσους επιθυμούν να αποκτήσουν νέες δεξιότητες αργότερα στη ζωή (Thomas, 2003).

Το μόνο σίγουρο σήμερα είναι πως σταδιακά έχουμε αρχίσει να κατανοούμε τη φύση και τη σημασία της πλαστικότητας στη λειτουργία του εγκεφάλου. Η δυνατότητα αλλαγής και κατασκευής νέων νευρικών κυκλωμάτων σε απόκριση τόσο των εσωτερικών όσο και των εξωτερικών ερεθισμάτων, καθιστά τον εγκέφαλο μοναδικά ικανό να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις που του επιβάλλονται.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η βασική υπόθεση των μελετών της πλαστικότητας του εγκεφάλου και της συμπεριφοράς είναι ότι εάν αλλάξει η συμπεριφορά, πρέπει να υπάρξει κάποια αλλαγή στην οργάνωση ή τις ιδιότητες του νευρικού κυκλώματος που παράγει τη συμπεριφορά. Αυτό που προκύπτει είναι ότι καταρχήν, οι πλαστικές αλλαγές στα νευρωνικά κυκλώματα είναι πιθανό να αντικατοπτρίζουν είτε τις τροποποιήσεις των υπαρχόντων κυκλωμάτων είτε την παραγωγή νέων κυκλωμάτων. Αλλά πώς μπορούν οι ερευνητές να μετρήσουν τις αλλαγές στα νευρικά κυκλώματα;

Επειδή τα νευρικά δίκτυα αποτελούνται από μεμονωμένους νευρώνες, κάθε ένας από τους οποίους συνδέεται με ένα υποσύνολο άλλων νευρώνων για να σχηματίσουν διασυνδεδεμένα δίκτυα, ο λογικός χώρος για να αναζητηθούν οι πλαστικές αλλαγές είναι στις συνάψεις μεταξύ νευρώνων, δηλαδή στις νευροσυνάψεις (Robbin, Gibb & Robinson, 2003). Ωστόσο, είναι ένα αποθαρρυντικό έργο να προσδιοριστεί εάν έχουν προστεθεί ή χαθεί συνάψεις σε μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου, δεδομένου ότι ο ανθρώπινος εγκέφαλος έχει περίπου 100

δισεκατομμύρια νευρώνες και κάθε νευρώνας δημιουργεί κατά μέσο όρο αρκετές χιλιάδες συνάψεις. Είναι προφανές ότι δεν είναι πρακτικό να γίνεται σάρωση του εγκεφάλου που να αναζητά τροποποιημένες συνάψεις, συνεπώς πρέπει να προσδιοριστεί ένα μικρό υποσύνολο του και να εξεταστεί λεπτομερώς. Αλλά ποιες συνάψεις πρέπει να μελετηθούν; Δεδομένου ότι οι νευροεπιστήμονες έχουν μια αρκετά καλή γνώση για το ποιες περιοχές του εγκεφάλου εμπλέκονται σε συγκεκριμένες συμπεριφορές, μπορούν να περιορίσουν την έρευνά τους σε αυτές τις πιθανές περιοχές, αλλά εξακολουθεί να έχουν ένα εξαιρετικά πολύπλοκο σύστημα για να εξετάσουν. Υπάρχει, ωστόσο, μια διαδικασία που διευκολύνει αυτή τη διαδικασία έτσι ώστε να μπορούν να παρατηρηθούν μεμονωμένα δενδριτικά κύτταρα. Τα δενδροκύτταρα λειτουργούν σαν το κριώμα των συνάψεων, όπως οι κλαδιά των δέντρων παρέχουν μια θέση για να αναπτυχθούν τα φύλλα και να εκτεθούν στο ηλιακό φως. Περίπου το 95% των συνάψεων ενός κυττάρου είναι στους δενδρίτες του (τα κλαδιά του νευρώνα). Επιπλέον, υπάρχει μια σχεδόν γραμμική σχέση μεταξύ του διαθέσιμου χώρου για τις συνάψεις (δενδριτική επιφάνεια) και του αριθμού των συνάψεων, έτσι οι ερευνητές μπορούν να υποθέσουν ότι οι αυξήσεις ή μειώσεις στην δενδριτική επιφάνεια αντανακλούν αλλαγές στη συναπτική οργάνωση (Robbin, Gibb & Robinson, 2003).

Με τον όρο νευρωνική πλαστικότητα περιγράφεται μια διαδικασία κατά την οποία αλλαγές σε νευρωνικά δίκτυα επέρχονται ως απότοκες της εμπειρίας, επιφέροντας με αυτόν τον τρόπο συμπεριφορικές αλλαγές. Η λειτουργία νευρωνικών δικτύων τροποποιείται μέσω (Malenka, 2002):

1. Ενίσχυσης ή αποδυνάμωσης ήδη υπάρχουσών συνάψεων,
2. Αλλαγής στον αριθμό των συνάψεων με αύξηση ή μείωση και
3. Ρύθμισης της διεγερσιμότητας μεμονωμένων νευρώνων

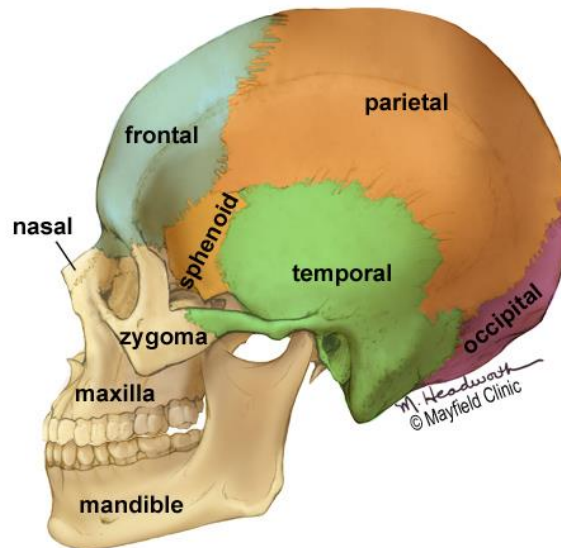
Η νευροπλαστικότητα μπορεί να παρατηρηθεί σε πολλαπλές κλίμακες, με προσαρμοστική συμπεριφορά, μάθηση και μνήμη η κορυφή της ιεραρχίας της νευροπλαστικότητας. Η βάση αυτής της πυραμίδας σχηματίζεται από τα μόρια και τις αλληλεπιδράσεις τους, τα οποία υποκρύπτουν αλληλεπίδραση σε υποκυτταρικό / συναπτικό επίπεδο. Γενικότερα, αποδεικνύεται ότι η νευροπλαστικότητα πιθανότατα προκύπτει από μια σειρά αλληλένδετων μοριακών γεγονότων, μερικώς συγκεκριμένα προς ορισμένα φαινόμενα νευροπλαστικότητας, συσσωρευμένα πριν από αρκετές δεκαετίες (Shaw et al., 1994). Γίνεται σαφές ότι πραγματοποιείται μακροπρόθεσμη

πλαστικότητα ως αποτέλεσμα στην έκφραση γονιδίων που ενεργοποιούνται μέσω της σηματοδότησης από διάφορα μόρια κατά τη διάρκεια τροποποίησης της νευρωνικής δραστηριότητας. Προφανώς, το «χαμηλότερο» μοριακό επίπεδο της νευροπλαστικότητας αποτελεί τη βάση για όλα τα «ανώτερα» επίπεδα και τις μυριάδες των μοριακών γεγονότων και διαδρομών πολλαπλασιασμένων με τη μοναδική πολυμορφία του οι δομές και τα κύτταρα του εγκεφάλου εξασφαλίζουν την ποικιλία των φαινομένων της νευροπλαστικότητας (Gulyaeva, 2017).

Κεφάλαιο 1^ο

Ανατομία και λειτουργία των δομών του εγκεφάλου

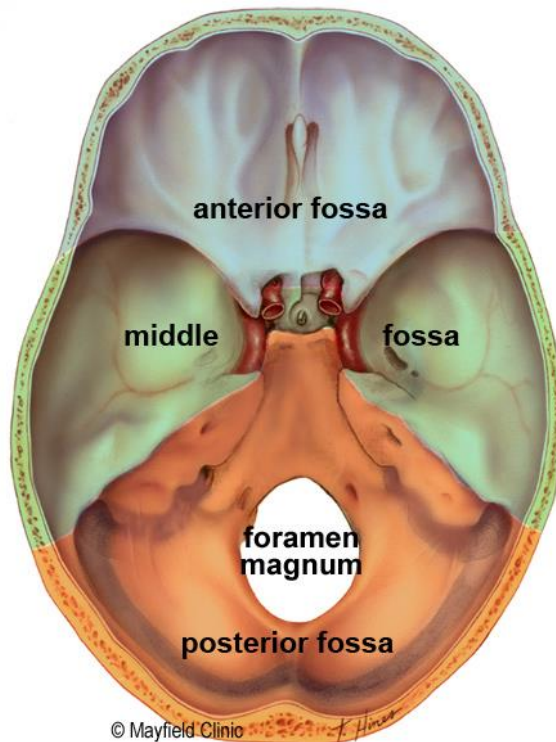
Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι ένα καταπληκτικό όργανο που ελέγχει όλες τις λειτουργίες του σώματος, ερμηνεύει πληροφορίες από τον έξω κόσμο και παράλληλα ενσωματώνει και εμπεριέχει την ουσία του νου και της ψυχής. Η νοημοσύνη, η δημιουργικότητα, το συναίσθημα και η μνήμη είναι μερικά από τα πολλά πράγματα που διέπονται από τον εγκέφαλο. Λαμβάνει πληροφορίες μέσω των πέντε αισθήσεών μας, της όρασης, της οσμής, της αφής, της γεύσης και της ακρόαση – αρκετά συχνά ταυτόχρονα. Συγκεντρώνει τα μηνύματα κατά τρόπο που έχει νόημα για εμάς και μπορεί να αποθηκεύσει αυτές τις πληροφορίες στη μνήμη μας. Ο εγκέφαλος ελέγχει τις σκέψεις μας, τη μνήμη και την ομιλία, την κίνηση των άνω και κάτω άκρων καθώς τη λειτουργία των οργάνων στο σώμα μας. Επίσης καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο αντιδρούμε σε καταστάσεις άγχους, με ρύθμιση της καρδιάς και του ρυθμού αναπνοής.



Σχήμα 1. Τα οστά από αποτελούν το κρανίο και τα οστά σχηματίζουν το πρόσωπο.

Το νευρικό σύστημα

Το νευρικό σύστημα χωρίζεται σε κεντρικό και περιφερικό σύστημα. Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) αποτελείται από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) αποτελείται από σπονδυλικά νεύρα που εκτείνονται από το νωτιαίο μυελό και τα κρανιακά νεύρα που εκτείνονται από τον εγκέφαλο. Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το οποίο ελέγχει ζωτικές λειτουργίες όπως η αναπνοή, η πέψη, ο καρδιακός ρυθμός και η έκκριση των ορμονών.



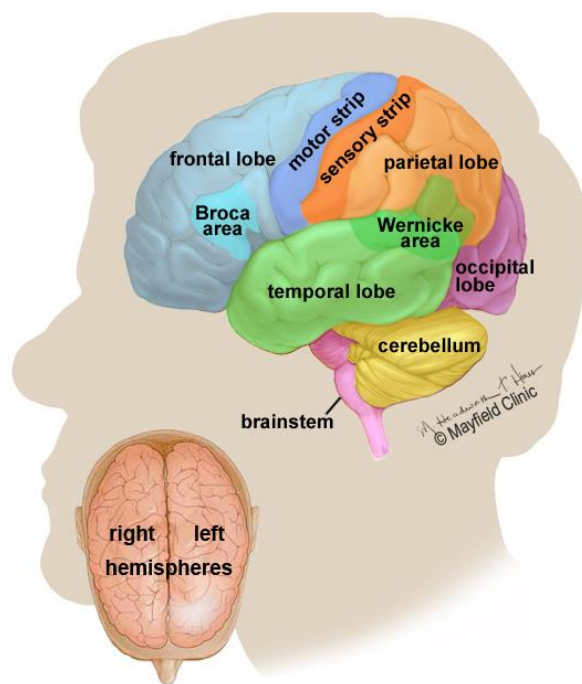
Εικόνα 2. Το εσωτερικό του κρανίου χωρίζεται σε τρεις διακριτές περιοχές.

Το κρανίο

Ο σκοπός του οστικού κρανίου είναι να προστατεύει τον εγκέφαλο από τραυματισμούς. Το κρανίο σχηματίζεται από 8 οστά που συγχωνεύονται μαζί κατά μήκος των ραφών. Αυτά τα οστά περιλαμβάνουν το Βρεγματικό, το Μετωπιαίο, τον Κροταφικό, τον Ινιακό, το Σφηνοειδές και το Ηθμοειδές (σχήμα 1). Το πρόσωπο αποτελείται από 14 ζεύγη οστών. Όλες οι αρτηρίες, οι φλέβες και τα νεύρα εξέρχονται από τη βάση του κρανίου μέσα από όπου εξέρχεται ο νωτιαίος μυελός.

Ο Εγκέφαλος

Ο εγκέφαλος αποτελείται από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα (Σχήμα 3). Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος του εγκεφάλου και διακρίνονται σε δεξί και αριστερό ημισφαίριο. Εκτελεί υψηλότερες λειτουργίες όπως η ερμηνεία της αφής, της όρασης και της ακοής, καθώς και του λόγου, τη συλλογιστική, τα συναισθήματα, τη εκμάθηση και τον έλεγχο της κίνησης. Η λειτουργία της παρεγκεφαλίδας είναι να συντονίζει τις κινήσεις των μυών, να διατηρεί τη στάση και την ισορροπία.



Σχήμα 3. Ο εγκέφαλος αποτελείται από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα.

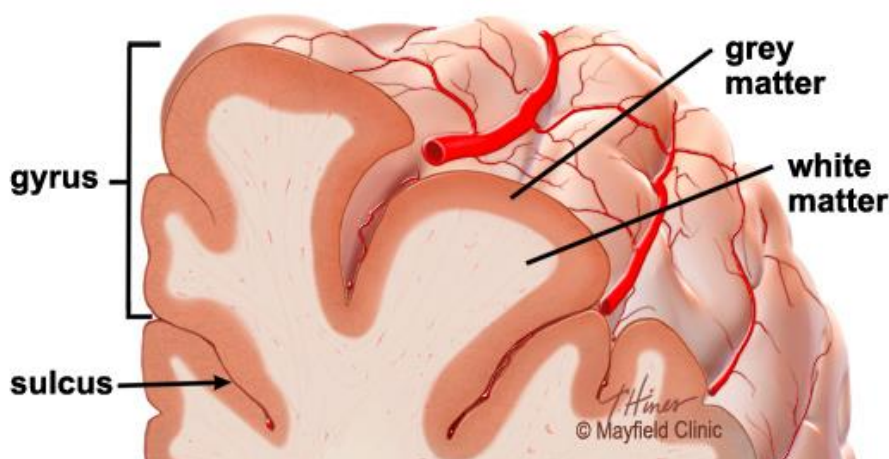
Τα ημισφαίρια έχουν μεγάλη επιφάνεια. Αυτό επιτυγχάνεται με προεξοχές (έλικες) και αυλακώσεις (αύλακες) (σχήμα....). Οι βαθύτερες έλικες (σχισμές) χωρίζουν τον εγκέφαλο στα 2 ημισφαίρια (δεξί, αριστερό) και σε 4 λοβούς (μετωπιαίο, βρεγματικό, κροταφικό και ινιακό) (σχήμα....). Εξωτερικά έχει φαιά ουσία (κυτταρικά σώματα νευρώνων) και εσωτερικά λευκή ουσία (δενδρίτες και νευράξονες).

Το στέλεχος του εγκεφάλου αποτελείται από :

1. Τον μέσο εγκέφαλο
2. Τη γέφυρα και
3. Τον προμήκη μυελό

Το στέλεχος του εγκεφάλου είναι η γέφυρα που συνδέει τον εγκέφαλο με τον ωτιαίο μυελό. Εκτελεί και ελέγχει πολλές αυτόματες λειτουργίες όπως την αναπνοή, το καρδιακό ρυθμό, τη θερμοκρασία του σώματος, το κύκλο του ύπνου, τη πέψη, το φτέρνισμα, το βήχας, τον έμετο και τη κατάποση. Δέκα από τα δώδεκα κρανιακά νεύρα προέρχονται από το στέλεχος του εγκεφάλου. Η επιφάνεια του εγκεφάλου

ονομάζεται φλοιός. Ο φλοιός περιέχει περίπου το 70% των 100 δισεκατομμυρίων νευρικών κυττάρων. Τα σώματα των νευρικών κυττάρων χρωματίζουν το φλοιό γκρίζο-καφέ, δίνοντάς το όνομά του - φαιά ουσία (σχήμα 4). Κάτω από τον φλοιό υπάρχουν μακριές ίνες μεταξύ των νευρώνων, που ονομάζονται νευράξονες και αποτελούν τη λευκή ουσία του εγκεφάλου.



Σχήμα 4. Ο φλοιός περιέχει νευρώνες (φαιά ουσία), οι οποίοι αλληλοσυνδέονται με άλλες περιοχές του εγκεφάλου με τους άξονες (λευκή ουσία).

Η αναδίπλωση του φλοιού του εγκεφάλου αυξάνει την επιφάνεια του εγκεφάλου επιτρέποντας περισσότερους νευρώνες να χωράνε στο εσωτερικό του κρανίου και επιτρέποντας του την εκτέλεση υψηλότερων λειτουργιών.

Το δεξιό και το αριστερό ημισφαίριο

Το δεξιό και το αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου συνδέονται με μια δέσμη ινών, το μεσολόβιο (corpus callosum), που μεταδίδει μηνύματα από τη μια πλευρά στην άλλη. Κάθε ημισφαίριο ελέγχει την αντίθετη πλευρά του σώματος. Δεν μοιράζονται όλες Οι λειτουργίες των ημισφαιρίων δεν είναι ίσα κατανομημένες. Το δεξί ημισφαίριο ελέγχει τη δημιουργικότητα, τις χωρικές ικανότητες, τις καλλιτεχνικές και τις μουσικές δεξιότητες. Το αριστερό ημισφαίριο κυριαρχεί στη χρήση των χεριών και της γλώσσας σε περίπου 92% των ανθρώπων.

Οι λοβοί του εγκεφάλου

Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια έχουν διακριτές σχισμές, οι οποίες διαιρούν τον εγκέφαλο σε λοβούς. Κάθε ημισφαίριο έχει 4 λοβούς: μετωπικό, χρονικό, βρεγματικό και ινιακή (Εικ. 3). Κάθε λοβός μπορεί να χωριστεί, για άλλη μια φορά, σε περιοχές που εξυπηρετούν πολύ συγκεκριμένες λειτουργίες. Είναι σημαντικό να καταλάβουμε ότι κάθε λοβός του εγκεφάλου δεν λειτουργεί μόνος του. Υπάρχουν πολύ περίπλοκες σχέσεις τόσο μεταξύ των λοβών του εγκεφάλου όσο και μεταξύ του δεξιού και του αριστερού ημισφαιρίου.



Σχήμα.5 Τα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου και το μεσολόβιο.



Σχήμα.6 Οι λοβοί του εγκεφάλου.

Διάφορες δομές του εγκεφάλου

Ο υποθάλαμος

Βρίσκεται κάτω από το θάλαμο του εγκεφάλου, ακριβώς πάνω από την υπόφυση και είναι ο κύριος έλεγχος του αυτόνομου συστήματος. Παίξει ρόλο στον έλεγχο των συμπεριφορών όπως η πείνα, η δίψα, ο ύπνος και η σεξουαλική αντίδραση. Επίσης ρυθμίζει τη θερμοκρασία του σώματος, την αρτηριακή πίεση, τα συναισθήματα και την έκκριση των ορμονών.

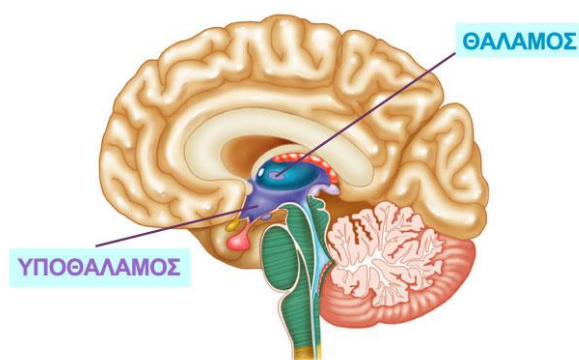
Η υπόφυση

Η υπόφυση βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, πίσω από τη μύτη και στο ύψος των ματιών, σε μία περιοχή που λέγεται τουρκικό εφίπιο. Η υπόφυση συνδέεται με τον υποθάλαμο του εγκεφάλου από το μίσχο της υπόφυσης. ελέγχει άλλους ενδοκρινούς αδένες στο σώμα. Εκκρίνει ορμόνες που ελέγχουν τη σεξουαλική ανάπτυξη, προάγουν την ανάπτυξη των οστών και των μυών, ανταποκρίνονται στο στρες.

Ο θάλαμος

Ωοειδές όγκωμα φαιάς ουσίας. Είναι σημαντικός ενδιάμεσος κυτταρικός σταθμός όλων σχεδόν των κυρίων αισθητικών οδών που κατευθύνονται στο φλοιό του εγκεφάλου. Παίζει ρόλο στην αίσθηση του πόνου, την προσοχή, την εγρήγορση και τη μνήμη. Ο θάλαμος αποτελείται από πολυάριθμους πυρήνες που έχουν εκτεταμένες αμοιβαίες συνδέσεις με τον φλοιό και :

- Μεταφέρουν γενικές & ειδικές αισθητικές πληροφορίες στις αντίστοιχες αισθητικές περιοχές του φλοιού
- Λαμβάνουν ώσεις από την παρεγκεφαλίδα & βασικά γάγγλια και συνδέονται με κινητικές περιοχές του φλοιού
- Έχουν συνδέσεις με συνειρμικές & μεταιχμιακές περιοχές



Σχήμα.7 Θάλαμος και υποθάλαμος του εγκεφάλου.

Βασικά γάγγλια

Τα βασικά γάγγλια (ή βασικοί πυρήνες) είναι μια ομάδα από πυρήνες στον εγκέφαλο που διασυνδέονται με τον εγκεφαλικό φλοιό, το θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος. Τα βασικά γάγγλια των θηλαστικών συσχετίζονται με μια ποικιλία

λειτουργιών: κινητικός έλεγχος, γνωσιακές διεργασίες, συναισθήματα και μάθηση. Στην περίπτωση των βασικών γαγγλίων, η σύγχρονη χρήση του όρου *γάγγλια* θεωρείται λάθος, καθώς η λέξη γάγγλιο αναφέρεται σε συγκεντρώσεις νευρικών πυρήνων στην περιφέρεια μόνο (αυτές του αυτόνομου νευρικού συστήματος), και προτιμάται ο όρος "*βασικοί πυρήνες*".

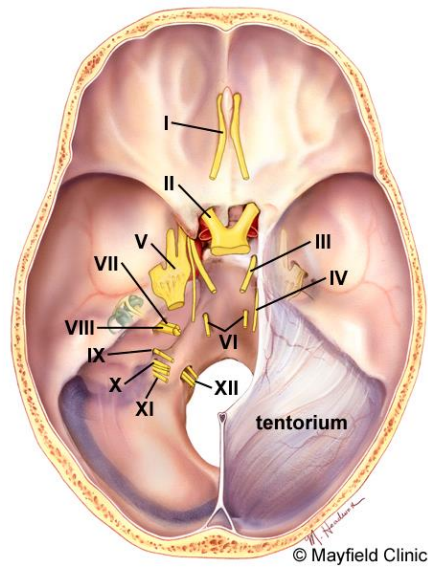
Ο συγκεκριμένος ρόλος των βασικών γαγγλίων στον κινητικό έλεγχο έχει μελετηθεί εκτενώς. Οι μελέτες αυτές περιελάμβαναν

1. Ενδοκυτταρικές παρακολουθήσεις σε συγκεκριμένους πυρήνες των βασικών γαγγλίων σε ζώα που πραγματοποιούσαν βουλητικές κινήσεις και
2. Τη μελέτη μετά από εσκεμμένες αλλοιώσεις οργάνων σε ζώα. Επιπλέον οι αναλύσεις των κινητικών δυσλειτουργιών που οφείλονται σε βλάβες των βασικών γαγγλίων, έχουν ρίξει φως στις εξειδικευμένες λειτουργίες αυτού του δομικού στοιχείου.

Τα βασικά γάγγλια δεν λειτουργούν από μόνα τους, αλλά πάντοτε σε στενή συνεργασία με τον εγκεφαλικό φλοιό και το φλοιονωτιαίο σύστημα. Δέχονται σχεδόν όλα τα προσαγωγά τους σήματα από τον ίδιο το φλοιό και στη συνέχεια επιστρέφουν σχεδόν όλα τα εκπεμπόμενα σήματα σε αυτόν.

Κρανιακά νεύρα

Ο εγκέφαλος επικοινωνεί με το σώμα μέσω του νωτιαίου μυελού και δώδεκα ζεύγη κρανιακών νεύρων (σχήμα. 8). Δέκα από τα δώδεκα ζεύγη κρανιακών νεύρων που ελέγχουν την ακοή, την κίνηση των ματιών, τις αισθήσεις του προσώπου, τη γεύση, την κατάποση και την κίνηση των μυών του προσώπου, του αυχένα, του ώμου και της γλώσσας προέρχονται από το εγκεφαλικό στέλεχος. Τα κρανιακά νεύρα για την όσφρηση μυρωδιά και όραση προέρχονται από το πρόσθιο εγκέφαλο.



Σχήμα.8 Τα α δώδεκα κρανιακά νεύρα

Μήνιγγες

Ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός καλύπτονται και προστατεύονται από τρία στρώματα ιστών που ονομάζονται μήνιγγες. Από το εξώτατο στρώμα προς τα μέσα είναι:

1. Η σκληρή μήνιγγα,
2. Η αραχνοειδής μήνιγγα και
3. Η χοριοειδής μήνιγγα

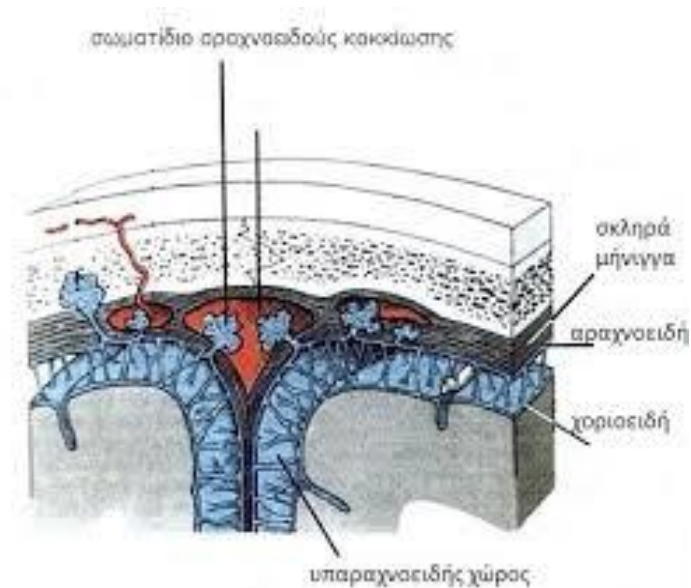
Η **σκληρή μήνιγγα** βρίσκεται προς το έξω μέρος της αραχνοειδούς και σε απόλυτη επαφή με την εσωτερική επιφάνεια του κρανίου. Η σκληρή μήνιγγα αποτελείται από δύο πέταλα (μεμβράνες) που συμφύονται μεταξύ τους πλην των *φλεβωδών χώρων* όπου αφορίζονται για να περιβάλλουν φλέβες του εγκεφάλου για την παροχέτευση του εγκεφαλικού αίματος. Ο χώρος κάτω από την σκληρή μήνιγγα έως την επόμενη μήνιγγα την αραχνοειδή ονομάζεται υποσκληρίδιος. Πήρε το όνομα της επειδή είναι η πιο σκληρή.

Σε ορισμένες περιοχές της σκληρής μήνιγγας σχηματίζονται σωληνωτές διαμορφώσεις που λέγονται φλεβώδεις κόλποι της σκληρής μήνιγγας. Με τους φλεβώδεις κόλπους που επικοινωνούν μεταξύ τους και που δια του σιγμοειδούς

κόλπου καταλήγουν στην έσω σφαγίτιδα φλέβα γίνεται η αποχέτευση του φλεβικού αίματος του εγκεφάλου. Τέλος, μεταξύ της σκληρής και της αραχνοειδούς μήνιγγας δημιουργείται άλλος σχισμοειδής χώρος που καλείται υποσκληρίδιος και περιέχει λίγο λεμφικό υγρό. Η σκληρή μήνιγγα προβάλλει εντός της κρανιακής κοιλότητας σε δύο σημεία, μία στο δρέπανο του εγκεφάλου και μία στο σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας.

Η **αραχνοειδής μήνιγγα** περιβάλλει τον εγκέφαλο, αμέσως προς τα έξω από τη χοριοειδή μήνιγγα, χωρίς να παρακολουθεί τις ανάγλυφες (έλικες και αύλακες) του εγκεφάλου. Έτσι ανάμεσα στη χοριοειδή και την αραχνοειδή μήνιγγα σχηματίζεται σχισμοειδής χώρος, που λέγεται υπαραχνοειδής χώρος. Ο χώρος αυτός περιέχει εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό στον υπαραχνοειδή χώρο προέρχεται από τις κοιλίες του εγκεφάλου μέσω των τμημάτων της οροφής της 4^{ης} κοιλίας. Έτσι θα μπορούσαμε να πούμε ότι ο εγκέφαλος περιβαλλόμενος από εγκεφαλονωτιαίο υγρό προστατεύεται από αυτό (γιατί στα υγρά δεν είναι συμπιεστά) από διαταραχές που θα μπορούσε να πάθει ο εγκέφαλος στις απότομες μεταβολές της κινήσεως του κεφαλιού. Σε ορισμένα σημεία ο υπαραχνοειδής χώρος διευρύνεται και περιβάλλει τις λεγόμενες *δεξαμενές*. Οι δεξαμενές αποτελούν ανατομικούς χώρους συγκέντρωσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και βρίσκονται κυρίως παρεγκεφαλιδικά με μεγαλύτερη την *Παρεγκεφαλιονωτιαία δεξαμενή*.

Η **χοριοειδής μήνιγγα** βρίσκεται σε άμεση επαφή με τον εγκέφαλο, παρακολουθεί όλες τις ανάγλυφες και τις αύλακες του και περιέχει τις αρτηρίες που τρέφουν τον εγκέφαλο. Η χοριοειδής μήνιγγα παρουσιάζει προσεκβολές με αγγεία, που έχουν εισχωρήσει μέσα στις κοιλίες του εγκεφάλου και που λέγονται χοριοειδή πλέγματα, και όπου παράγεται το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό παράγεται στις κοιλίες βαθιά μέσα στον εγκέφαλο. Το υγρό αυτό κυκλοφορεί στο εσωτερικό του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού και στη συνέχεια έξω από τον υπαραχνοειδή χώρο.



Σχήμα.9 Οι μήνιγγες του εγκεφάλου.

Οφθαλμοί και εγκεφαλονωτιαίο υγρό

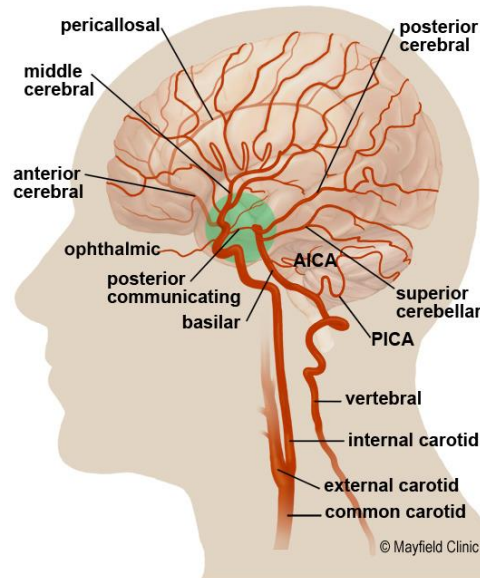
Ο εγκέφαλος έχει κοιλότητες γεμάτες με υγρό που ονομάζονται κοιλίες (σχήμα). Μέσα στις κοιλίες υπάρχει μια δομή που ονομάζεται χοριοειδές πλέγμα που καθιστά διαυγές το άχρωμο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Το CSF ρέει μέσα και γύρω από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό για να τον προστατεύσει από τραυματισμό. Αυτό το κυκλοφορούν υγρό απορροφάται συνεχώς και ανανεώνεται.

Οι κοιλίες του εγκεφάλου είναι οι δύο πλάγιες, η τρίτη (ή μέση) κοιλία και η τέταρτη κοιλία. Οι δύο πλάγιες κοιλίες επικοινωνούν δια των δύο μεσοκοιλιακών τρημάτων (του Μονρο) με την τρίτη κοιλία, η οποία συνδέεται με την τέταρτη κοιλία διαμέσου του υδραγωγού του εγκεφάλου (υδραγωγού του Sylvius). Η τέταρτη κοιλία συνεχίζεται με τον κεντρικό σωλήνα του νωτιαίου μυελού, αλλά και δια των τριών τρημάτων της οροφής της, επικοινωνεί με τον υπαραχνοειδή χώρο (του κρανίου και του σπονδυλικού σωλήνα). Ο κεντρικός σωλήνας στο κάτω άκρο του νωτιαίου μυελού καταλήγει τυφλά, διευρυνόμενος στην τελική κοιλία. Να αναφερθεί πως οι κοιλίες εσωτερικά επενδύονται με επένδυμα και είναι πλήρεις με εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY)

Κυκλοφορία αίματος

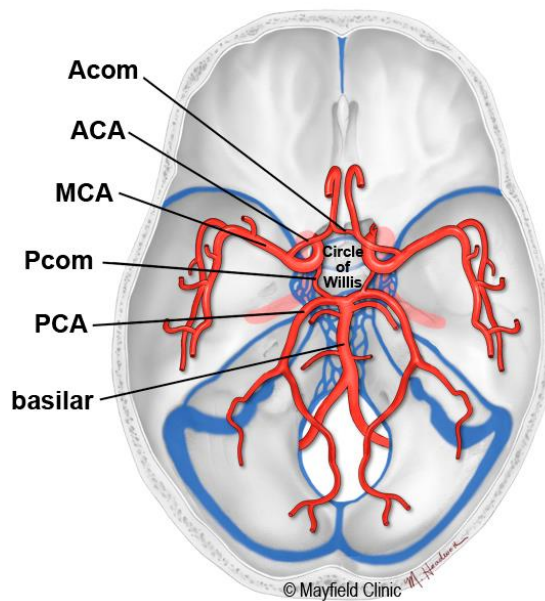
Ο εγκέφαλος αρδεύεται από :

1. Τις δύο έσω καρωτίδες και τους κλάδους τους
2. Τις δύο σπονδυλικές αρτηρίες και τους κλάδους τους



Σχήμα 10. Η κοινή καρωτιδική αρτηρία εξέρχεται από το λαιμό και χωρίζεται στις εσωτερικές και εξωτερικές καρωτιδικές αρτηρίες. Η πρόσθια κυκλοφορία του εγκεφάλου τροφοδοτείται από τις εσωτερικές καρωτιδικές αρτηρίες και η οπίσθια κυκλοφορία τροφοδοτείται από τις σπονδυλικές αρτηρίες. Τα δύο συστήματα συνδέονται στον κύκλο του Willis (πράσινος κύκλος).

Οι τέσσερις αυτές αρτηρίες πορεύονται στον υπαραχνοειδή χώρο και οι κλάδοι τους αναστομώνονται κατά ορισμένο σχηματισμό στην κάτω (βασική) επιφάνεια του εγκεφάλου και σχηματίζουν τον αρτηριακό κύκλο του εγκεφάλου ή κύκλο του Willis.



Σχήμα.11 Κάτοψη του κύκλου του Willis. Τα εσωτερικά συστήματα καρωτίδας και σπονδυλικής βάσης συνδέονται με τις αρτηρίες πρόσθιου επικοινωνίας (Acom) και οπίσθιας επικοινωνίας (Pcom).

Η έσω καρωτίδα αρχίζει από το διχασμό της κοινής καρωτίδας αρτηρίας στον τράχηλο, όπου η αρχή της εμφανίζεται τοπικώς διευρυμένη και αποτελεί τον καρωτιδικό κόλπο. Στη συνέχεια ανέρχεται στον τράχηλο και εισέρχεται στο κύτος του κρανίου διαμέσου του καρωτιδικού πόρου της βασικής μοίρας του κροταφικού οστού, ακολούθως πορεύεται οριζοντίως προς τα πρόσω, διέρχεται διαμέσου του σηραγγώδους κόλπου και αφού διαπεράσει τη σκληρή μήνιγγα, αναδύεται επί τα εντός της πρόσθιας κλινοειδούς απόφυσης. Κατόπιν, διαπερνά την αραχνοειδή μήνιγγα, εισέρχεται στον υπαραχνοειδή χώρο και στρέφεται προς τα πίσω, προς την περιοχή της πρόσθιας διάτρητης ουσίας του εγκεφάλου, κατά το έσω πέρας της πλάγιας σχισμής του ημισφαιρίου. Στο σημείο αυτό αποσχίζεται στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία και στη μέση εγκεφαλική αρτηρία.

Οι κλάδοι της εγκεφαλικής μοίρας της έσω καρωτίδας

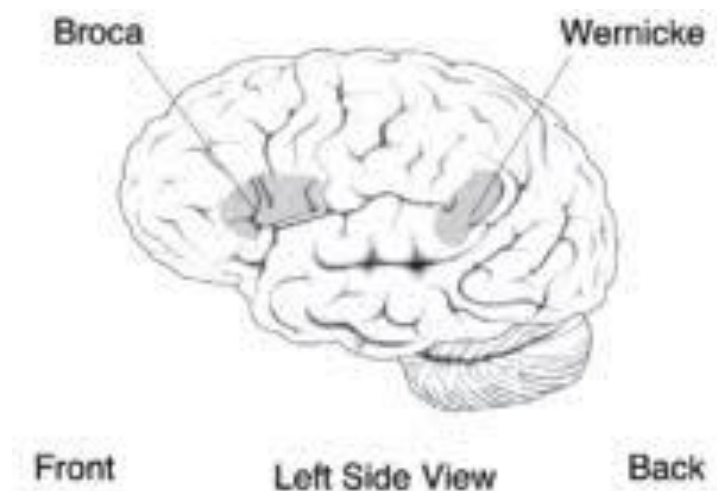
1. Η οφθαλμική αρτηρία
2. Η οπίσθια αναστομοωτική αρτηρία
3. Η χοριοειδής αρτηρία
4. Η πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία
5. Η μέση εγκεφαλική αρτηρία

Ομιλία

Γενικά, το αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου είναι υπεύθυνο για τη γλώσσα και την ομιλία και ονομάζεται "κυρίαρχο" ημισφαίριο. Το δεξί ημισφαίριο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ερμηνεία των οπτικών πληροφοριών και της χωρικής επεξεργασίας. Σε περίπου το 33% των ατόμων που είναι αριστερόχειρες, η λειτουργία ομιλίας μπορεί να βρίσκεται στη δεξιά πλευρά του εγκεφάλου.

Η περιοχή της Broca βρίσκεται στον αριστερό μετωπιαίο λοβό (σχήμα ...). Εάν αυτή η περιοχή είναι κατεστραμμένη, μπορεί να υπάρχει κάποια δυσκολία μετακίνησης της γλώσσας ή των μυών του προσώπου για τη παραγωγή των ήχων της ομιλίας. Το άτομο μπορεί ακόμα να διαβάσει και να κατανοήσει την ομιλούμενη γλώσσα, αλλά δυσκολεύεται να μιλήσει και να γράψει - αποκαλούμενη αφασία του Broca.

Η περιοχή του Wernicke βρίσκεται στον αριστερό κροταφικό λοβό (σχήμα ...). Η ζημιά σε αυτή την περιοχή προκαλεί αφασία του Wernicke. Το άτομο μπορεί να μιλήσει σε μακρές προτάσεις που δεν έχουν νόημα, προσθέτει άσκοπες λέξεις, ακόμα και δημιουργεί νέες λέξεις.



Σχήμα ... περιοχές Wernicke και Broca

Μνήμη

Η μνήμη είναι μια σύνθετη διαδικασία που περιλαμβάνει τρεις φάσεις:

- Κωδικοποίηση (αποφασίζοντας ποιες πληροφορίες είναι σημαντικό),
- Αποθήκευση και
- Ανάκληση

Διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου εμπλέκονται στη μνήμη ανάλογα με τον τύπο της μνήμης. Η βραχυπρόθεσμη μνήμη, που ονομάζεται επίσης μνήμη εργασίας, συμβαίνει στον προμετωπιαίο φλοιό. Αποθηκεύει πληροφορίες για περίπου ένα λεπτό και η χωρητικότητά του περιορίζεται σε περίπου 7 στοιχεία. Επίσης παρεμβαίνει κατά την ανάγνωση, για να απομνημονεύσει τη φράση που μόλις έχετε διαβάσει, έτσι ώστε η επόμενη να έχει νόημα. Η μακροχρόνια μνήμη επεξεργάζεται στον ιππόκαμπο του κροταφικού λοβού και ενεργοποιείται για την απομνημόνευση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Αυτή η μνήμη έχει απεριόριστη χωρητικότητα περιεχομένου και διάρκειας. Περιέχει προσωπικές αναμνήσεις καθώς και στοιχεία και αριθμούς. Η μνήμη δεξιοτήτων επεξεργάζεται στην παρεγκεφαλίδα, η οποία μεταδίδει πληροφορίες στα βασικά γάγγλια. Αποθηκεύει αυτόματες αναμνήσεις όπως την αναπαραγωγή ενός οργάνου ή την ποδηλασία.

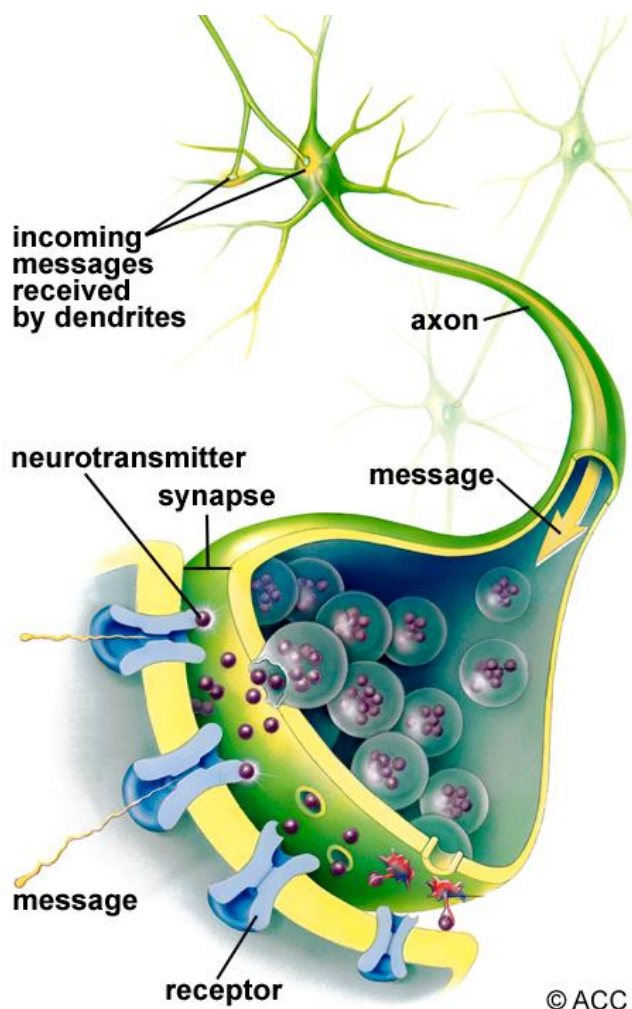
Κύτταρα του εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος αποτελείται από δύο τύπους κυττάρων: νευρικά κύτταρα (νευρώνες) και κύτταρα γλοίας.

Νευρικά κύτταρα

Υπάρχουν πολλά μεγέθη και σχήματα νευρώνων, αλλά όλα αποτελούνται από το κυτταρικό σώμα, τους δενδρίτες και τον άξονα. Ο νευρώνας μεταφέρει πληροφορίες μέσω ηλεκτρικών και χημικών σημάτων. Ένας νευρώνας που είναι ενθουσιασμένος θα μεταδώσει την ενέργεια του στους νευρώνες μέσα στην περιοχή του. Οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω των συνάψεων. Ένας νευρώνας έχει διακλαδώσεις που ονομάζονται δενδρίτες, οι οποίοι δρουν σαν κεραιές που ανταλλάσσουν μηνύματα από άλλα νευρικά κύτταρα. Αυτά τα μηνύματα διαβιβάζονται στο σώμα του κυττάρου, το οποίο καθορίζει εάν το μήνυμα πρέπει να περάσει. Σημαντικά μηνύματα διαβιβάζονται από το άκρο του νευρικού άξονα όπου

περιέχονται οι νευροδιαβιβαστές, μόρια τα οποία χρησιμοποιούνται για την επικοινωνία και ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ των νευρώνων. Τα μόρια του νευροδιαβιβαστή διασχίζουν τη σύναψη και αλληλεπιδρούν με ειδικούς υποδοχείς στο νευρικό κύτταρο που τα δέχεται, διεγείροντας το κύτταρο να μεταβιβάσει το μήνυμα.



Σχήμα.12 Τα νευρικά κύτταρα αποτελούνται από το σώμα του κυττάρου, δενδρίτες και άξονες. Οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους με την ανταλλαγή νευροδιαβιβαστών σε ένα μικρό κενό που ονομάζεται συνάψη.

Γλοιοκύτταρα

Γλοιοκύτταρα είναι τα κύτταρα του εγκεφάλου που παρέχουν στους νευρώνες την τροφή, προστασία και δομική υποστήριξη. Υπάρχουν περίπου 10 έως 50 φορές περισσότερη γλοία από τα νευρικά κύτταρα και είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος κυττάρων που εμπλέκονται σε εγκεφαλικούς όγκους.

Τύποι Νευρογλοιακών κυττάρων

- Αστροκύτταρα
- Ολιγοδενδροκύτταρα
- Μικρογλοία
- Επενδυματικά κύτταρα

Στηρίζουν τους νευρώνες, συμμετέχουν στις δραστηριότητες των νεύρων, στη θρέψη τους και στις αμυντικές διεργασίες που γίνονται στο Κ.Ν.Σ

Μορφολογικά Χαρακτηριστικά Νευρογλοίας

- Αστροκύτταρα: Μεγάλα με μακρές αποφυάδες
- Ολιγοδενδροκύτταρα: Μικρότερα με λιγότερες αποφυάδες
- Μικρογλοία: Μικρά και πυκνά, με κοντές «αγκαθωτές» αποφυάδες
- Επενδυματικά κύτταρα: Κυλινδρικά κύτταρα, χωρίς αποφυάδες

Κεφάλαιο 2^ο

Πλαστικότητα και ανάκαμψη στις εγκεφαλικές βλάβες

Η τραυματική εγκεφαλική βλάβη είναι μια πρόκληση, τόσο για τη θεραπεία της όσο και για τη διερεύνηση της. Σε γενικές γραμμές, η τραυματική εγκεφαλική βλάβη συνίσταται σε δομικά τραύματα ή φυσιολογικές μεταβολές στη λειτουργία του εγκεφάλου, από σε εξωτερικές δυνάμεις (Murphy and Corbett, 2009). Τέτοιες βλάβες μπορεί να οδηγήσουν σε κυτταρικό θάνατο, σχηματισμό γλοιοειδών ουλών και / ή βλάβη από δραστικά είδη οξυγόνου και φλεγμονή (Murphy and Corbett, 2009).

Προηγούμενες μελέτες πληθυσμού με τραυματική εγκεφαλική βλάβη αποκάλυψαν ότι ο επιπολασμός της σε ενήλικες άνω των 18 ετών ήταν 8,5% (Orman, et al. 2011). Το 2010, 2,5 εκατομμύρια επισκέψεις σε επείγοντα νοσοκομεία, νοσηλείες και θάνατοι συσχετίστηκαν με τη τραυματική εγκεφαλική βλάβη και σύμφωνα με στοιχεία από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Center for Disease Control and Prevention, 2014) σχετίζονται με το 30% της θνησιμότητας. Η παιδική τραυματική εγκεφαλική βλάβη, ενώ είναι σε μεγάλο βαθμό κατανοητή, προκαλεί σημαντική ανησυχία, καθώς μπορεί να φτάσει σε ετήσια συχνότητα 100.000-200.000 στα παιδιά ηλικίας 0-4 ετών, τα οποία έχουν το υψηλότερο ποσοστό επιπτώσεων και θνησιμότητας (Casella, et al., 2014, Kraus, Fife and Conroy, 1987). Ο οικονομικός αντίκτυπος της εγκεφαλικής βλάβης είναι δύσκολο να προσδιοριστεί όταν εξετάζεται η αποζημίωση για την απώλεια εργασίας, τη ποιότητα ζωής, την αποκατάσταση και τις υπηρεσίες στο σπίτι, εκτός από τα ιατρικά έξοδα. Ωστόσο, οι εκτιμήσεις για το συνολικό κόστος ζωής κυμαίνονται από 147 δισεκατομμύρια δολάρια για το θανατηφόρο τραυματική εγκεφαλική βλάβη έως 18 δισεκατομμύρια δολάρια για το μη νοσηλευόμενο ασθενή με τραυματική εγκεφαλική βλάβη (Orman, et al. 2011). Μολονότι οι τραυματισμοί του εγκεφάλου αποτελούν το σημαντικότερο μέρος του τραυματισμού, η σοβαρότητα της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης κυμαίνεται από ήπια, ορίζεται από στιγμιαία αλλαγή της συνείδησης, έως σοβαρή η οποία περιλαμβάνει συνεχείς περιόδους απώλειας συνείδησης και / ή αμνησίας. Ευτυχώς, περισσότερο από το 85% των ασθενών με τραυματική εγκεφαλική βλάβη που υποβλήθηκε σε ιατρική περίθαλψη θεωρείται ήπια και οι περισσότεροι ασθενείς είναι σε θέση να αναρρώσουν από τους τραυματισμούς τους (Orman, et al. 2011).

Νευροπλαστικότητα

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) διατηρεί μια καινοτόμο ικανότητα ανάκτησης και προσαρμογής δευτερευόντων αντισταθμιστικών μηχανισμών σε τραυματισμούς. Η βάση της αποκατάστασης πηγάζει από τη νευροπλαστικότητα, που ορίζεται ως η ικανότητα των νευρωνικών κυκλωμάτων να κάνουν προσαρμοστικές αλλαγές τόσο σε δομικό όσο και σε λειτουργικό επίπεδο, που περιλαμβάνουν από μοριακές, συναπτικές και κυτταρικές αλλαγές έως και πιο μεγάλες μεταβολές του νευρωνικού δικτύου. Ο ενήλικος εγκέφαλος θεωρήθηκε παραδοσιακά ότι είναι στάσιμος, με τη νευροπλαστικότητα να περιορίζεται στην ανάπτυξη του φλοιού. Τώρα, ωστόσο, η νευρωνική πλαστικότητα έχει παρατηρηθεί μετά από μια βλάβη σε μια ακολουθία τριών φάσεων (Burda and Sofroniew, 2014). Αμέσως μετά τον τραυματισμό, ο κυτταρικός θάνατος συμβαίνει μαζί με τη μείωση των φλοιωδών ανασταλτικών οδών για 1 έως 2 ημέρες που θεωρείται ότι προσλαμβάνονται ή αποκαλύπτονται νέα και δευτερογενή νευρωνικά δίκτυα [7]. Τέλος, η δραστηριότητα των φλοιωδών οδών μετατοπίζεται από ανασταλτική σε διεγερτική, ακολουθούμενη από πολλαπλασιασμό νευρώνων και συναπτογένεση. Τόσο τα νευρωνικά όσο και τα μη νευρωνικά κύτταρα (δηλαδή οι ενδοθηλιακοί προγεννήτορες, τα νευρογλοιακά κύτταρα και τα φλεγμονώδη κύτταρα) προσλαμβάνονται για να αντικαταστήσουν τα κατεστραμμένα κύτταρα κ.α (Burda and Sofroniew, 2014). Εβδομάδες μετά τον τραυματισμό, οι νέοι συναπτικοί δείκτες αυξάνονται όπως αυξάνεται και η ανάπτυξη των νευραξόνων (Carmichael, 2003), επιτρέποντας την αναδιαμόρφωση και τις φλοιώδεις αλλαγές για την ανάκαμψη.

Οι χρόνιες αλλαγές έχουν μελετηθεί σε διάφορα μοντέλα τραυματισμού ποντικού, αν και τα αποτελέσματα ποικίλλουν και επηρεάζονται από την ηλικία του ποντικού κατά την διάρκεια του τραυματισμού (Casella, et al., 2014). Οι προκαταρκτικές μελέτες υποδηλώνουν ότι μακροπρόθεσμες μορφολογικές μεταβολές εμφανίζονται στον ιππόκαμπο μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης κυττάρων και την πρόσληψη νευρώνων στον ιππόκαμπο (Casella, et al., 2014, Card, et al., 2005]. Άμεσα αποδεικτικά στοιχεία νευρογένεσης και πλαστικότητας υπάρχουν εδώ και δεκαετίες, καθώς η ανακάλυψη παραγόντων επισήμανσης (Altman and Das, 1965; Corotto, et al., 1993; Taupin and Gage, 2002) επιτρέπει την άμεση απεικόνιση της κυτταρικής διαίρεσης. Μελέτες

χαρτογράφησης, χρησιμοποιώντας αυτούς τους παράγοντες σε πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου μετά από τραυματισμό, έδειξαν ότι η αρχική τραυματισμένη φλοιώδης περιοχή σε πιθήκους μετά από ανάκαμψη συμπεριφοράς θα εντοπίζεται σε γειτονική περιοχή (Glees and Cole, 1949). Οι μελέτες στον σωματοαισθητηριακό και τον κινητικό φλοιό, ειδικότερα, δείχνουν ότι αυτές οι περιοχές είναι οι περισσότερο ικανές και δεκτικές στη νευροπλαστικότητα, αν και ελάχιστη έρευνα έχει πραγματοποιηθεί για τη μελέτη ολόκληρου του φλοιού. Τα πρώτα στοιχεία για νευροπλαστικότητα προσδιορίστηκαν σε υγιή εγκέφαλο στον σωματοαισθητικό και στον κινητικό φλοιό (Nudo, 2011; Fraser, et al., 2002). Στο τραυματισμένο εγκέφαλο, μια μελέτη που επικεντρώθηκε σε τραυματισμούς που σχετίζονται με εγκεφαλικό επεισόδιο, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το αποτέλεσμα της νευροπλαστικότητας τελικά εξαρτάται από τις συμπεριφορές μετά τον το τραυματισμό. Επιπλέον, μελέτες απεικόνισης έχουν διαπιστώσει ότι η πλαστικότητα μπορεί να εμφανιστεί σε περιοχές που αρχικά δεν είχαν υποστεί βλάβη από με εγκεφαλικό επεισόδιο (Schlaug, Marchina and Norton, 2009). Η πλαστικότητα επίσης συσχετίζεται με μεταβολές στη λειτουργική απόδοση ασθενών. Οι Fraser et al. (Fraser, et al., 2002) εξετάζοντας τη διέγερση του προμηκικού δικτυωτού σχηματισμού σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που πάσχουν από δυσφαγία, διαπίστωσαν ότι η διέγερση προκάλεσε την αναδιοργάνωση του φλοιού, όπως προσδιορίστηκε με τη χρήση μαγνητικής απεικόνισης και απέφερε βελτιώσεις στην κατάποση. Τα στοιχεία για το εάν η νευροπλαστικότητα συμβαίνει σε ένα πιο ευρύ, φλοιώδες επίπεδο είναι περιορισμένη καθώς οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί είτε στον σωματοαισθητικό είτε στον κινητικό φλοιό μέσω της ηλεκτροφυσιολογίας ή της μαγνητικής απεικόνισης. Παρόλα αυτά, η εργασία των Schlaug et al. (Schlaug, Marchina and Norton, 2009) σε ασθενείς με δυσφαγία αυξάνει την πιθανότητα ότι ολόκληρος ο φλοιός μπορεί έμμεσα να σχηματιστεί από νευροπλαστικές μεταβολές, αν και θα απαιτηθούν περισσότερες μελέτες απεικόνισης.

Αυτές οι μελέτες θέτουν τις βάσεις ότι υπάρχει νευροπλαστικότητα σε ορισμένες περιοχές του φλοιού και εμφανίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής και ότι οι τραυματισμοί, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο ή το τραύμα, χρησιμεύουν ως ερεθίσματα για την πρόκληση περαιτέρω αναγεννητικών γεγονότων. Μελέτες σχετικά με την ανταπόκριση του παιδικού εγκεφάλου σε τραυματισμό έδωσαν ενδιαφέροντα ευρήματα και διαφορετικές απόψεις σχετικά με την επίδραση της

ηλικίας στην ανάκαμψη μετά από τον τραυματισμό και τη λειτουργική του επίδραση. Μια άποψη, που προτάθηκε αρχικά από την Margaret Kennard, που αργότερα ονομάστηκε αρχή Kennard, πρότεινε ότι ο αναπτυσσόμενος εγκέφαλος είναι ικανός για πιο σημαντική αναδιοργάνωση και ανάκαμψη μετά από τραυματισμό (Kolb, 2014). Επιπλέον, ο νεότερος εγκέφαλος, σε αντίθεση με τον ηλικιωμένο εγκέφαλο, είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξει προοδευτική γνωσιακή παρακμή και η συνεχιζόμενη ανάπτυξη μπορεί στην πραγματικότητα να προωθήσει την αποκατάσταση (Marquez de la Plata, et al., 2008). Ωστόσο, η αντίθετη προοπτική θεωρεί ότι ο αναπτυσσόμενος εγκέφαλος είναι πιο ευάλωτος στη βλάβη δεδομένου ότι υφίσταται σημαντική ανάπτυξη και σχηματισμό νευρωνικών κυκλωμάτων κατά τη διάρκεια κρίσιμων περιόδων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρές ή πιο μόνιμες φυσιολογικές αλλαγές παρουσία τραυματισμού. Η μελέτη των Casella et al. (Casella, et al., 2014) σε νεαρούς και ανώριμους αρουραίους οι οποίοι υπέστησαν εστιακή τραυματική εγκεφαλική βλάβη, αποκάλυψε ότι η ηλικία των ποντικών κατά τον χρόνο της βλάβης επηρεάζει την πλαστικότητα και την ανάκαμψη του εγκεφάλου μετά τη νόσο. Στη δουλειά τους, οι ερευνητές διαπιστώνουν ότι οι νεαροί αρουραίοι έχουν τόσο απώλεια μνήμης όσο και μαθησιακά ελλείμματα που διαρκεί μέχρι την 17^η ημέρα μετά τον τραυματισμό. Τα νεανικά ποντίκια έχουν μακροχρόνια σωματική και συναισθηματική δυσλειτουργία, μέχρι την 60^η ημέρα μετά τον τραυματισμό, όπως έχουν δοκιμαστεί από συμπεριφορές που παρουσιάζουν άγχος και τη αισθητικοκινητική λειτουργία (Casella, et al., 2014). Άλλες μελέτες σε ποντίκια αναφέρουν ότι τα αποτελέσματα μετά από τραύματα, ανάλογα με την ηλικία συνδέονται περισσότερο με το συγκεκριμένο στάδιο της ανάπτυξης του φλοιού σε μια συγκεκριμένη ηλικία παρά με την ίδια την ηλικία (Kolb, 2014).

Σε μελέτες σε ανθρώπους, υπάρχουν αντιφατικά στοιχεία σχετικά με την επίδραση της ηλικίας στην απόκριση των παιδιών μετά από τραυματισμό. Η συνοχή στις μελέτες, ωστόσο, υποδηλώνει ότι ο τύπος της βλάβης παίζει μεγάλο ρόλο στην τελική αντίδραση. Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τη θεωρία ότι η νεότερη ηλικία είναι προστατευτικός παράγοντας. Οι Berger et al. (Berger, et al., 1985) εξέτασαν 37 παιδιά ηλικίας κάτω των 17 ετών με τραυματική εγκεφαλική βλάβη και διαπίστωσαν ότι τα παιδιά είχαν καλύτερη λειτουργική αποκατάσταση από τους ενήλικες. Μια άλλη ομάδα δείχνει ότι οι ασθενείς που τραυματίστηκαν σε νεαρή ηλικία (κάτω των

26 ετών) είχαν λιγότερες αναπηρίες σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους ασθενείς (άνω των 40 ετών), παρά τους σοβαρότερους τραυματισμούς (Marquez de la Plata, et al. 2008). Αντίθετα, άλλες μελέτες αναφέρουν ότι παιδιά κάτω των 4 ετών μια χειρότερη κινητική και η γνωστική έκβαση σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα παιδιά που υπέστησαν τραυματική εγκεφαλική βλάβη (Luerssen et al., 1988). Πρόσφατες έρευνες διαπίστωσαν ότι σε νεότερη ηλικία παρατηρήθηκαν δυσμενέστερες επιπτώσεις στην ομιλία (Levin, et al., 2001). Στη μελέτη οι Levin et al. (Levin, et al., 2001) εξέτασαν τη δημιουργία λέξεων, την επανάληψη, το δεκτικό λεξιλόγιο, την αφήγηση και την ανάκληση τόσο σε νεαρά όσο και σε μεγαλύτερα παιδιά με ποικίλους βαθμούς τραυματισμού στο κεφάλι. Τα μικρά παιδιά με σοβαρό τραυματισμό χρειάστηκαν περισσότερο χρόνο για να ανακτήσουν την ευχέρεια των λέξεων σε σύγκριση με τα παιδιά με ήπιο τραυματισμό και τα μεγαλύτερα παιδιά με οποιοδήποτε βαθμό τραυματισμού στο κεφάλι. Αυτό το εύρημα θεωρείται ότι εξηγείται από τη διάσπαση της ανάπτυξης της λευκής ύλης και των διαδρομών από τη διάχυτη νευραξονική βλάβη που συνήθως εμφανίζεται δευτερεύουσα σε σοβαρό τραύμα (Levin, et al., 2001). Επιπλέον, θεωρείται ότι η μεγαλύτερη ηλικία επιτρέπει όχι μόνο να ενσωματωθούν περισσότερες νευρωνικές συνδέσεις αλλά και φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου βελτιώνοντας έτσι τις συνολικές λειτουργίες (Levin, et al., 2001). Ακόμα άλλες μελέτες φαίνεται να υποδηλώνουν ότι η ηλικία δεν είναι κρίσιμος παράγοντας για τον προσδιορισμό των λειτουργικών αποτελεσμάτων και της ικανότητας για ανάκαμψη, όπως στην περίπτωση της μελέτης των Schuett και της Zihl (Schuett and Zihl, 2013) στη μελέτη τους σχετικά με τις διαταραχές του οπτικού πεδίου ανάλογα με την ηλικία. Τόσο οι ηλικιωμένοι όσο και οι νεότεροι ασθενείς δεν είχαν διαφορές στη σοβαρότητα των βλαβών, των λειτουργικών αποτελεσμάτων και της ανταπόκρισης στις θεραπείες. Παρόλο που οι μελέτες απέφεραν ποικίλα αποτελέσματα, καθιέρωσαν τη χρήση της νευροαπεικόνισης στην παρακολούθηση και τη διερεύνηση της νευροπλαστικότητας.

Απεικόνιση τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης και νευροπλαστικότητα

Μέχρι πρόσφατα, η μη επεμβατική νευροαπεικόνιση είχε περιορισμένη ισχύ για την ανίχνευση διαρθρωτικών αλλαγών στη λευκή ουσία. Η ανάπτυξη τεχνικών όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission – tomography PET), η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI), η απεικόνιση τανυστή διάχυσης (diffusion tensor imaging – DTI) και η

διακρανιακή μαγνητική διέγερση (transcranial magnetic stimulation – TMS) άλλαξε την αντίχνευση της απόκρισης μετά τον εγκεφαλικό τραυματισμό.

Η πλαστικότητα που προκαλείται από τραυματισμό στον κινητικό φλοιό

Τα ελλείμματα στην κινητική λειτουργία είναι κοινά σε πολλές νευρολογικές καταστάσεις. Ωστόσο, το ενήλικο κεντρικό νευρικό σύστημα διατηρεί μια εντυπωσιακή ικανότητα ανάκτησης και προσαρμογής μετά από τραυματισμό. Αυτή η αποκαλούμενη αυθόρμητη (ή φυσική) ανάρρωση συμβαίνει μετά από βλάβη του νωτιαίου μυελού, από τραυματική εγκεφαλική βλάβη και εγκεφαλικό επεισόδιο. Επομένως, μια βασική κατανόηση των μηχανισμών που αποτελούν τη βάση της αυθόρμητης ανάκαμψης της λειτουργίας είναι το αρχικό βήμα στην ανάπτυξη θεραπειών που μπορεί να βελτιώσουν τους ρυθμούς ανάκαμψης και τα τελικά σημεία. Ενώ οι τραυματισμοί που περιορίζονται στη μια ή στην άλλη κινητική περιοχή συμβαίνουν μόνο σε εγκεφαλικά επεισόδια ορισμένων κεντρικών εγκεφαλικών αρτηριών (MCA) και εστιασμένων τραυματικών εγκεφαλικών βλαβών ή νευροχειρουργικών εκτομών, τα πειραματικά δεδομένα από πειραματόζωα είναι εξαιρετικά πολύτιμα για τον εντοπισμό υποκείμενων των μηχανισμών στην αποκατάσταση της κίνησης μετά από τραυματισμό του ΚΝΣ.

Ενώ η ανάκαμψη σε διάφορες περιπτώσεις συμβαίνει αυθόρμητα μετά από τραυματισμό, μεγάλο μέρος αυτής της ανάκαμψης μπορεί να οφείλεται σε αντισταθμιστική συμπεριφορά (Whishaw et al., 1991). Για παράδειγμα, είναι πολύ γνωστό στο εγκεφαλικό επεισόδιο στον άνθρωπο ότι οι αντισταθμιστικές κινήσεις του κορμού χρησιμοποιούνται κατά την αποκατάσταση (Cirstea and Levin, 2000). Στην περίπτωση της παραπάνω μελέτης, ο συνδυασμός της αυξημένης αχρησίας των εξασθενημένων δακτύλων, με την αύξηση της χρήσης των άκρων, θα μπορούσε να εξηγήσει τις μεταβολές στην τοπογραφία του χάρτη. Σε αρουραίο με τραυματική εγκεφαλική βλάβη, σε περίπτωση απουσίας θεραπείας αποκατάστασης (αυθόρμητη ανάκαμψη), οι συμπεριφορικές επιδόσεις σε μια εργασία βελτιώνονται με την πάροδο του χρόνου, αλλά σε 5 εβδομάδες μετά τη βλάβη και οι αρουραίοι εξακολουθούν να παρουσιάζουν σημαντικά ελλείμματα (Nishibe et al., 2010).

Η εξέλιξη της ίδιας της ανάκαμψης μπορεί να θεωρηθεί ως μια διαδικασία τόσο αποκατάστασης όσο και επαναφοράς χαμένων λειτουργιών, καθώς και

προσαρμογής και αντιστάθμισης της απομένουσας, υπολειμματικής λειτουργίας. Έτσι, προκύπτει ότι οι νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί που υποστηρίζουν την εκμάθηση στον άθικτο φλοιό θα πρέπει να μεσολαβούν στην αποκατάσταση και προσαρμογή στον τραυματισμένο εγκέφαλο. Πολλές μελέτες τον περασμένο αιώνα και τον επόμενο μισό, έδωσαν σημαντικά στοιχεία για να υποστηρίξουν το ρόλο της νευρικής πλαστικότητας στη λειτουργική ανάκαμψη, τόσο αυθόρμητη όσο και κατευθυνόμενη.

Πλαστικότητα στον παρακείμενο, άθικτο κινητικό φλοιό μετά από εστιακή βλάβη

Άμεση απόδειξη ότι οι γειτονικές περιοχές του φλοιού μπορεί να λειτουργήσουν κατά τρόπο αναπληρωματικό μετά από τραυματισμό εντοπίζονται σε μελέτες στα μέσα του 20^{ου} αιώνα (Glees and Cole, 1949). Οι πίθηκοι υποβλήθηκαν σε εστιακή βλάβη στην αντιπροσώπευση του αντίχειρα. Όταν οι εγκέφαλοι μετασχηματίστηκαν μετά από ανάκαμψη της συμπεριφοράς, η περιοχή των αντίχειρων επανεμφανίστηκε σε γειτονική περιοχή του φλοιού. Ωστόσο, χρησιμοποιώντας τεχνικές ενδοφλοιικής μικροδιέγερσης, κάπως διαφορετικά ευρήματα παρατηρήθηκαν και αναφέρθηκαν από τους Nudo et al. στη δεκαετία του 1990.

Η μετα-ισχαιμική αναδιοργάνωση του αισθητικοκινητικού φλοιού έχει επίσης καταδειχθεί πρόσφατα σε διαγονιδιακά ποντίκια που εκφράζουν μια ευαίσθητη στο φως ένωση (channelrhodopsin-2) σε πυραμιδικούς νευρώνες του στρώματος V (Harrison et al., 2013). Όπως και σε άλλες μελέτες, μειώθηκε η νευρωνική ενεργοποίηση στο περιφερικό φλοιό (Jones et al., 2013). Βλάβες του κινητικού φλοιού είχαν σαν αποτέλεσμα να εμφανιστεί ο σωματοαισθητικός χάρτης στον μη φθαρμένο κινητικό φλοιό κοντά στην αλλοίωση. Η μελέτη αυτή προσθέτει πρόσθετη πίστη στην αντίληψη ότι οι μη τραυματισμένες περιοχές μπορούν να διαδραματίσουν μια αντιπροσωπευτική λειτουργία. Μελέτες σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο υποδεικνύουν επίσης ότι ο ακέραιος φλοιός μπορεί να παίζει ρόλο στη νευρολογική ανάκτηση (Cramer et al., 1997, Jaillard et al., 2005). Χρησιμοποιώντας τη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (transcranial magnetic stimulation TMS) μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, έχει αποδειχθεί ότι η διέγερση του κινητικού φλοιού μειώνεται πλησίον της βλάβης και μειώνεται η φλοιώδης αναπαράσταση των προσβεβλημένων

μυών (Traversa et al., 1997, Butefisch et al., 2006). Είναι πιθανό ότι αυτό το φαινόμενο συμβαίνει από ένα συνδυασμό φαινομένων που μοιάζουν με τη διάσχιση και την αχρησία του προσβεβλημένου άκρου (Lierpert et al., 2000). Περαιτέρω, μετά από αρκετές εβδομάδες αποκατάστασης, οι κινητικές αναπαραστάσεις στο τραυματισμένο ημισφαίριο διευρύνθηκαν σε σχέση με τον αρχικό χάρτη μετά τον τραυματισμό (Carey et al., 2002).

Λειτουργική και δομική πλαστικότητα σε απομακρυσμένες περιοχές μετά από εστιακή βλάβη στο πρωτεύον κινητικό φλοιό,

Οι εγκεφαλοι των πρωτευόντων είναι προικισμένοι με ένα πλούσιο ενδοφλοιικό δίκτυο που επιτρέπει την αμοιβαία επικοινωνία μεταξύ των διαφόρων αισθητήριων και κινητικών περιοχών. Η βλάβη στον κινητικό φλοιό οδηγεί σε ισχυρή διατάραξη των ολοκληρωμένων αισθητικοκινητικών δικτύων, με αποτέλεσμα την απώλεια του λεπτού κινητικού ελέγχου. Αναπροσαρμογή των υποδοχέων NMDA και η μείωση της ρύθμισης των υποδοχέων GABA_A παρατηρείται στο ημισφαίριο του εγκεφάλου (Redecker et al., 2000). Οι απομακρυσμένοι φλοιώδεις νευρώνες που εκτείνονται στον ισχαιμικό πυρήνα εκφράζουν γονίδια που σχετίζονται με την αξονική ανάπτυξη και καθοδήγηση, την δενδριτική ανάπτυξη και διακλάδωση και την κυτταροσκελετική οργάνωση (Urban et al., 2012). Συνεπώς, η διατάραξη του δικτύου του κινητικού φλοιού ενεργοποιεί μια σημαντική επανασυναρμολόγηση των ενδο- και δια-τομεακών φλοιωδών δικτύων.

Δεδομένου ότι η ανάπτυξη των αντισταθμιστικών συμπεριφορών και η εμπλοκή του μη τραυματισμένου πρωτεύοντα κινητικού φλοιού (M1) πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην αυθόρμητη ανάκαμψη, προκύπτει ότι άθικτες κινητικές περιοχές εκτός του M1 μπορούν επίσης να συμβάλουν στην ανάκαμψη. Έτσι, είναι πιθανό ότι μετά από τραυματισμό του M1, οι εναπομείναντες άθικτες κινητικές περιοχές παρέχουν κάποιο ρόλο στη λειτουργική ανάκαμψη, μέσω ενδοφλοιικής συνδεσιμότητας με άλλες περιοχές του φλοιού.

Τα πειράματα από τους Liu και Rouiller (1999) έδειξαν σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα ότι η απενεργοποίηση του προ-κινητικού φλοιού με τον GABAεργικό αγωνιστή μουσκιμόλη μετά από μια ισχαιμική βλάβη στο M1 αποκαθιστά τα ελλείμματα συμπεριφοράς. Αυτή η αποκατάσταση δεν παρατηρήθηκε με την

απενεργοποίηση του περιφερικού ή του ετερόπλευρου φλοιού. Συνεπώς, εάν ο προκινητικός φλοιός είναι ικανός να αντισταθμίσει την απώλεια της κινητικής λειτουργίας μετά από τραυματισμό του M1, θα πρέπει να υπάρχουν φυσιολογικές αλλαγές που να συνοδεύουν αυτήν την ανάκαμψη. Στους ενήλικους πιθήκους χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές χαρτογράφησης ICMS για να χαρακτηριστούν οι χάρτες απεικόνισης του πρωτεύοντα κινητικού φλοιού και του πρωτεύοντα κοιλιακού προκινητικού φλοιού, πριν και μετά από πειραματικά ισχαιμικά επεισόδια που κατέστρεψαν τουλάχιστον το 50% της αναπαράστασης χεριών στο M1 (Frost et al., 2003).

Όλα τα υποκείμενα έδειξαν αυξημένη αναπαράσταση χεριών στο πρωτεύοντα κοιλιακό προκινητικό φλοιό (PMv), συγκεκριμένα στις θέσεις δακτύλων, καρπών και πήχη. Επιπλέον, το μέγεθος της επέκτασης του PMv συσχετίστηκε με την ποσότητα της αναπαράστασης χεριού στο M1 που καταστράφηκε. Με άλλα λόγια, όσο πληρέστερη είναι η βλάβη της περιοχής του χεριού M1, τόσο μεγαλύτερη είναι η αντισταθμιστική αναδιοργάνωση του PMv. Μελέτες διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης σε επιζώντες εγκεφαλικού επεισοδίου υποδεικνύουν επίσης ότι οι περιοχές του προ-κινητικού φλοιού μπορούν να χρησιμεύσουν σε μια δευτερεύουσα ικανότητα μετά από τραυματισμό (Fridman et al., 2004).

Δεδομένου ότι οι νευροανατομικές μεταβολές είναι γνωστό ότι συμβαίνουν στην περιοχή του περιμετρικά της βλάβης και τα νευρωνικά δίκτυα είναι πυκνά διασυνδεδεμένα, προκύπτει ότι πολλές από τις λειτουργικές μεταβολές που έχουν παρατηρηθεί σε απομακρυσμένες περιοχές του φλοιού μπορεί να έχουν δομικές συσχετίσεις. Πλέον υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι οι φλοιώδεις ίνες που εξέρχονται είναι μεταβλητές σε ενήλικες μετά από φλοιώδη βλάβη. Μετά από φλοιώδεις βλάβες σε αρουραίους, οι φλοιώδεις ίνες, οι οποίες συνδέουν κατά κύριο λόγο διάφορες περιοχές του κινητικού φλοιού με το ipsilateral striatum, βλαστάνουν από τον ακέραιο (αντίθετο) φλοιό και καταλήγουν στο ετερόπλευρο ραβδωτό σώμα (δηλαδή, στο πλάι της βλάβης) (Napieralski, 1996).

Αλληλεπιδράσεις τραυματισμού και εμπειρίας: οι νευρωνικές συσχετίσεις με τη μη χρησιμοποιούμενη μάθηση

Στην οξεία περίοδο αμέσως μετά τον νευρικό τραυματισμό, η κινητική ικανότητα είναι συχνά σοβαρά εξασθενημένη. Ερευνητές πρότειναν ότι κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου οι προσπάθειες να ολοκληρωθούν εργασίες με το ημι-παράλυτο άκρο είναι ανεπιτυχείς ή δύσκολες, και οι οποίες είναι καταστάσεις που ταλαιπωρούν τη χρήση του πιο επηρεασμένου άκρου, καθιστώντας τις μελλοντικές προσπάθειες λιγότερο πιθανές (Taub, 1998). Με αντιστάθμιση αυτή η αποκαλούμενη *μη-χρησιμοποιούμενη μάθηση* που αναπτύσσεται στην οξεία φάση επιτρέπει να εκφράζονται οι λανθάνουσες κινητικές ικανότητες. Από την υπόθεση αυτή, αναφέρθηκε ότι η λειτουργία θα μπορούσε να βελτιωθεί σε ασθενείς με χρόνιο εγκεφαλικό επεισόδιο. Συγκεκριμένα, αυτή η ομάδα ανέπτυξε μια καινοτόμο προσέγγιση γνωστή ως θεραπεία μετακίνησης που προκαλείται από περιορισμούς (constraint-induced movement therapy – CIMT).

Η ιδέα πίσω από την εφαρμογή του CIMT προέρχεται από θεμελιώδη πειράματα που διεξήχθησαν σε πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου. Σε αυτά τα πειράματα, παρατηρήθηκε αχρηστία του άνω άκρου μετά τον τραυματισμό. Αυτή η δυσπροσάρμοστη συμπεριφορά συνεχίστηκε αν δεν πραγματοποιηθεί καμία χειραγώγηση, ακόμη και μετά από μια αυθόρμητη περίοδο ανάκαμψης 3-6 μηνών. Σε αυτό το σημείο, η λειτουργία του άκρου θα μπορούσε να ενισχυθεί σε μεγάλο βαθμό, αναγκάζοντας τη χρήση του περιορίζοντας τη χρήση του μη επηρεασμένου άκρου (Knaflitz et al., 1993). Αυτό οδήγησε στην υπόθεση της *μη-χρησιμοποιούμενης μάθησης*, η οποία ορίζει ότι η μη χρήση ή λιγότερη από τη μέγιστη χρήση του συγκεκριμένου άκρου προκύπτει από την τιμωρία των προσπαθειών χρήσης του προσβεβλημένου άκρου. Αυτή η αρνητική ανατροφοδότηση θα συνίστατο σε ανεπιτυχείς συμπεριφορικές συνέπειες των προσπαθειών για χρήση του προσβεβλημένου άκρου (π.χ. απουσία ανταμοιβής για δραστηριότητα που κατευθύνεται από επίπονη εκτέλεση). Μετά την αρχική περίοδο αποκατάστασης, όταν η ικανότητα χρήσης του προσβεβλημένου άκρου είναι σταθερή, παραμένουν τα επακόλουθα της συμπεριφοράς που προκαλούνται από τη μη γνωστή χρήση. Ως εκ τούτου, λόγω του φαινομένου, η πραγματική χρήση του προσβεβλημένου άκρου είναι πολύ μικρότερη από την πραγματική του δυνατότητα.

Ισχυρή υποστήριξη της *μη-χρησιμοποιούμενης μάθησης* προήλθε από μια μελέτη όπου απομονώθηκε το ανώτερο άκρο ενός ζώου για μια τριμηνιαία περίοδο, εμποδίζοντας έτσι το φαινόμενο *μη-χρησιμοποιούμενης μάθησης*. Παρατηρήθηκε πως όταν απομακρύνθηκε το σύστημα συγκράτησης, τα ζώα χρησιμοποίησαν το αποφλοιωμένο άκρο τους (Taub, 1977). Κατά τα επόμενα έτη, το μαθησιακό πρότυπο της μη χρήσης χρησιμοποιήθηκε στην προσέγγιση CIMT. Μια κλινική δοκιμή φάσης III έδειξε ότι οι επιζήσαντες του εγκεφαλικού επεισοδίου έχουν σημαντικά κέρδη στις λειτουργικές εκβάσεις μετά τη CIMT, ακόμη και μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο (Wolf et al., 2006).

Οι διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για το CIMT είναι εντυπωσιακά παρόμοιες με τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται από τον Nudo και τους συναδέλφους για να επιδείξουν την αναδιοργάνωση του φλοιού μετά από ένα εστιακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε πρωτεύοντα πλιν του ανθρώπου (Nudo et al., 1996b). Μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο, οι πίθηκοι στην ομάδα προπόνησης αποκατάστασης φορούσαν ένα σακάκι με μακρύ μανίκι που επεκτεινόταν σε ένα κλειστό γάντι στο λιγότερο εξασθενημένο απώτατο πρόσθιο άκρο. Αυτό ήταν απαραίτητο απλά για να δοκιμαστεί η κινητική ικανότητα των πιθήκων, αφού, χωρίς τον περιορισμό του εξασθενημένου άκρου, ο πίθηκος απλά θα στραφεί στο λιγότερο εξασθενημένο άκρο. Ωστόσο, εάν η αχρηστία (ή η μη χρήση) συμβαίνει μετά από εγκεφαλική βλάβη, υπάρχει πιθανότητα σύγχυσης στην ερμηνεία της πλαστικότητας μετά τη βλάβη. Η συμπεριφορά και η νευρωνική βλάβη αλληλεπιδρούν, έτσι ώστε οι μεταβολές στο φλοιό που έχει υποστεί φθορές είναι προϊόν τόσο των μηχανισμών που σχετίζονται με τραυματισμούς, όσο και των αλλαγών που προκαλούνται από συμπεριφορές, όπως η αχρηστία (Woodlee and Schallert, 2004). Τίθεται το ερώτημα πόση από την αλλαγή στους κινητικούς χάρτες οφείλεται μόνο στον τραυματισμό και σε σχέση με την αχρηστία που ακολουθεί τον τραυματισμό. Εάν η ακεραιότητα του κινητικού χάρτη είναι ισχυρά διαμορφωμένη από την κινητήρια εμπειρία, τότε η έλλειψη εμπειρίας θα πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα μεγάλες αλλαγές στην οργάνωση του χάρτη.

Ευκαιρίες μετά από εγκεφαλική βλάβη που βασίζεται σε αρχές νευροπλαστικότητας

Όπως συζητήθηκε παραπάνω, μετά από τραυματισμό του εγκεφάλου μέσω τραύματος ή εγκεφαλικού επεισοδίου, ένας καταρράκτης μοριακών και κυτταρικών συμβάντων τίθεται σε κίνηση στον περιβάλλοντα ιστό και έχει ως αποτέλεσμα προσωρινές και μόνιμες μεταβολές στην ανατομία και τη φυσιολογία των επηρεαζόμενων δομών. Πολλές από αυτές τις αλλαγές είναι παθολογικές συνέπειες του τραυματισμού (π.χ. οίδημα) και έχουν δυνητικά επιβλαβή αποτελέσματα. Ωστόσο, πολλές προσαρμοστικές διαδικασίες μπορεί να αρχίσουν νωρίς στο στάδιο μετά τη βλάβη και να οδηγήσουν σε μείωση των παθοφυσιολογικών γεγονότων ή σε νευροπλαστικές αλλαγές που οδηγούν σε τουλάχιστον κάποια αποκατάσταση της λειτουργίας (Witte and Stoll, 1997, Cramer, 2000). Ενώ η λεπτομερής κατανόηση αυτών των διεργασιών σε μοριακό, κυτταρικό και δικτυακό επίπεδο μόλις αρχίζει, υπάρχουν τώρα διαθέσιμες και επαρκείς γνώσεις για να ξεκινήσει η εξέταση υποθέσεων σχετικά με τις επιδράσεις συγκεκριμένων παρεμβάσεων μετά τη βλάβη στη λειτουργική ανάκτηση και τις υποκείμενες νευροανατομικές και νευροφυσιολογικές βάσεις.

Το λανθάνον δυναμικό για την ενίσχυση των μηχανισμών νευροανατομικής πλαστικότητας μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο έχει αποδειχθεί με τη χρήση μεταλλαγμένων στελεχών ποντικών που στερούνται τον υποδοχέα Nogo. Ο υποδοχέας Nogo είναι μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην αναστολή της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος. Τα ποντίκια που δεν έχουν τον υποδοχέα Nogo ανακτούν την κινητική λειτουργία μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο καλύτερα από τα ποντίκια μάρτυρες. Περαιτέρω, οι αρουραίοι που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αντίσωματα αντι-Nogo που ξεκίνησε μια εβδομάδα μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο είχαν ως αποτέλεσμα καλύτερη ανάκτηση συμπεριφοράς σε σύγκριση με μάρτυρες. Περαιτέρω, παρατηρήθηκε βλάστηση των ετερόπλευρων φλοιωδών και ομόπλευρων φλοιωδών ινών (Lee et al., 2004). Η φαρμακολογική θεραπεία με D-αμφεταμίνη μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο έχει επίσης αποδειχθεί ότι ενισχύει τη συναπτογένεση και την ανάκαμψη της συμπεριφοράς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο σε αρουραίους (Stroemer et al., 1998).

Ως αποτέλεσμα της αφθονίας των στοιχείων που έχουν αποδείξει ότι ο εγκέφαλος είναι πλαστικός μετά από νευρωνική βλάβη και ότι η εμπειρία μπορεί να μεταβάλλει τη δομή και τη λειτουργία των νευρώνων σε υγιείς και τραυματισμένους εγκεφάλους, είναι πλέον σαφές ότι οι αρχές της νευροπλαστικότητας μπορούν να αποτελέσουν το θεμέλιο για ένα ευρύ φάσμα θεραπευτικών προσεγγίσεων για την αποκατάσταση. Ωστόσο, για να αναπτυχθούν αποτελεσματικά πρωτόκολλα αποκατάστασης βασισμένα σε αποδεικτικά στοιχεία για την προώθηση της ανάκαμψης, πρέπει να αντιμετωπιστούν δύο βασικά ζητήματα, η χρονική στιγμή και η δόση σε μοριακά, κυτταρικά και δικτυακά επίπεδα ανάλυσης.

Όπως και πολλές προσεγγίσεις των βλαβών του εγκεφάλου που βασίζονται σε φάρμακα, υπάρχει πιθανότητα μια βέλτιστη χρονική περίοδος κατά την οποία τα παραδείγματα εκπαίδευσης συμπεριφοράς είναι πιο αποτελεσματικά. Η αναπροσαρμογή των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην νευρική ανάπτυξη και καθοδήγηση, πολλές από τις οποίες μιμούνται τα γεγονότα κατά τη διάρκεια της νευρικής ανάπτυξης, εμφανίζονται σε σχετικά στενό χρονικό διάστημα μετά τον τραυματισμό. Ενώ οι πρόσφατες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι τα αποτελέσματα μπορούν να βελτιωθούν ακόμα και χρόνια μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο, ο βέλτιστος χρόνος μπορεί να είναι κατά τη διάρκεια της περιόδου μέγιστης αναδιοργάνωσης που προκαλείται από τον τραυματισμό. Η βλάβηση των αξόνων λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια μιας προγραμματισμένης διαδικασίας που ενεργοποιείται, τουλάχιστον σε ζωικά μοντέλα, 1-3 ημέρες μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο και είναι πλήρως ώριμη μέχρι το τέλος ενός μήνα (Carmichael, 2006).

Τα γονίδια αναστολής ανάπτυξης νευρώνων και αναστολής ανάπτυξης ενεργοποιούνται και απενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια παρόμοιων χρονικών περιόδων μετά τη βλάβη. Επιπλέον, συμβάντα που προκαλούν νευρογένεση συμβαίνουν σε περιορισμένο χρονικό διάστημα. Επομένως, υπάρχει κρίσιμη ανάγκη να κατανοήσουμε πώς η εμπειρία μεταβάλλει αυτούς τους αναδιοργανωτικούς μηχανισμούς διαφορετικά με την πάροδο του χρόνου.

Παρομοίως, οι ενδεχόμενες επιβλαβείς επιδράσεις των συμπεριφορικών παρεμβάσεων που εισάγονται πολύ νωρίς στη διαδικασία χρειάζονται περαιτέρω επεξεργασία. Οι ερευνητές και οι θεραπευτές στον τομέα της νευροαναδιαμόρφωσης

έγιναν ευαισθητοποιημένοι σε αυτό το θέμα με την αναφορά σε αρουραίους ότι η πρόωμη χρήση του λιγότερο εξασθενημένου άκρου είχε ως αποτέλεσμα την υπερβολή της νευρωνικής βλάβης (Kozlowski et al., 1996). Ο προτεινόμενος μηχανισμός για αυτή τη εξαρτώμενη από τη χρήση ενίσχυση του τραυματισμού είναι ότι οι διεργασίες με τη μεσολάβηση υποδοχέα NM \ddot{u} A αυξάνονται μετά από εγκεφαλική βλάβη και ότι η ακραία κατάχρηση του προσβεβλημένου άκρου προκαλεί περαιτέρω ενίσχυση αυτών των διεργασιών, καταλήγοντας τελικά σε διεγερτοτοξικότητα του γλουταμινικού οξέος (Humm κ.ά. , 1999).

Άλλες μελέτες κατέδειξαν μικρότερο όγκο βλαβών και βελτιωμένη ανάκαμψη σε αρουραίους (Matsuda et al., 2011). Οι συγγραφείς βρήκαν επίσης αυξημένες τιμές στους νευροτροφικούς παράγοντες και μειωμένες στους αποπτωτικούς παράγοντες. Έτσι, είναι πιθανό ο τύπος και η ποσότητα της κινητικής δραστηριότητας να είναι κρίσιμοι στη διαμόρφωση του νευρικού περιβάλλοντος και στον καθορισμό του κατά πόσον οι αναγεννητικές διεργασίες ή οι αλληλουχίες νευρωνικών θανάτων υπερσχύουν κατά τα αρχικά στάδια μετά από εγκεφαλική βλάβη. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι, δεδομένου ότι οι επίμυες είναι τετράποδα, η χρήση του λιγότερο προσβεβλημένου άκρου συνιστά μια σχετικά σοβαρή μορφή υπερβολικής χρήσης. Ο αρουραίος πρέπει να χρησιμοποιήσει το προσβεβλημένο άκρο για τη στήριξη της στάσης, τη φροντίδα, τη σίτιση και τη μετακίνηση. Το αν αυτό το σοβαρό φαινόμενο υπερβολικής χρήσης μπορεί να συμβεί απλά με έντονη, επαναλαμβανόμενη εκπαίδευση δεν είναι εντελώς γνωστό.

Αυτές οι μελέτες πρόωμης χρήσης εγείρουν το δεύτερο θέμα της βέλτιστης "δόσης" της συμπεριφορικής εμπειρίας. Ο παράγοντας αυτός είναι σημαντικός όχι μόνο για την κατανόηση του περιθωρίου ασφαλείας για την οξεία αποκατάσταση, αλλά και της σχέσης δόσης-απόκρισης για τα πρωτόκολλα αποκατάστασης σε όλη τη συνέχεια της περιόδου παρέμβασης μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο. Πειραματόζωα με ανάκαμψη που εξαρτάται από εμπειρία μετά από τραυματισμό έχουν το πλεονέκτημα ότι χρησιμοποιούν θέματα υψηλής κινητικότητας που βρίσκονται σε ελεγχόμενα προγράμματα σίτισης. Έτσι, ήταν κοινό να εφαρμοστούν πρωτόκολλα με πολύ υψηλά επίπεδα επανάληψης σε σύγκριση με την ισοδύναμη θεραπεία σε μελέτες σε ανθρώπους (Birkenmeier et al., 2010). Επομένως, είναι σημαντικό να καθορίσουμε ποιοι ασθενείς μπορούν να ανεχθούν και πόσες είναι καλύτερες. Μια πρόσφατη

τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε 18 επιζώντες εγκεφαλικού επεισοδίου έδειξε ότι ο διπλασιασμός του αριθμού των επαναλήψεων σε μια θεραπευτική παρέμβαση με ρομπότ στο άνω άκρο οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της κινητικής λειτουργίας (Hsieh et al., 2011). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση βρήκε επίσης περιορισμένα στοιχεία για τη σχέση δόσης-απόκρισης στην πραγματοποίηση της κινητικής ανάκτησης μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο (Cooke et al., 2010). Ωστόσο, οι μετα-αναλύσεις για την εξέταση σχέσεων δόσης-απόκρισης περιπλέκονται από τις διαφορές ως προς τον τρόπο καθορισμού της δόσης (αριθμός επαναλήψεων, αριθμός ημερών, αριθμός συνεδριών) και τα διάφορα μέτρα έκβασης που χρησιμοποιούνται. Οι μελέτες που αξιολογούν άμεσα αυτές τις σχέσεις τόσο σε οξεία όσο και σε χρόνια στάδια μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο είναι απαραίτητες.

Μια ορθολογική, μηχανιστικά βασισμένη προσέγγιση στις σχέσεις δόσης-απόκρισης μπορεί να πραγματοποιηθεί πλήρως μόνο με ανάλογες μελέτες σε ζώα – όχι ανθρώπους – για να καθοριστεί ποια μοριακά και κυτταρικά συμβάντα οδηγούνται από αυξημένη δόση. Η μεγαλύτερη επανάληψη απλώς έχει ως αποτέλεσμα αυξημένους νευροτροφικούς παράγοντες; Η ένταση αποκατάστασης σχετίζεται με μεγαλύτερο συναπτικό αριθμό; Σε ποιο σημείο οι διαδικασίες αυτές είναι κορεσμένες; Ωστόσο, τελικά, τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών, η πρακτικότητα και τα οικονομικά στοιχεία θα οδηγήσουν τις αποφάσεις σχετικά με τη δόση, η ανάπτυξη ενός νευροβιολογικού μοντέλου για αυτόν τον σημαντικό παράγοντα θα καθορίσει τους κανόνες που διέπουν τους περιορισμούς της θεραπείας.

Κεφάλαιο 3^ο

Μορφές ανάκαμψης στις εγκεφαλικές βλάβες

Μετά από τραυματισμό στον εγκεφαλικό φλοιό, όπως συμβαίνει συχνά σε εγκεφαλικό επεισόδιο ή τραυματική εγκεφαλική βλάβη, επηρεάζεται μεγάλο μέρος του κινητικού φλοιού του εμπρόσθιου εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου του μετωπιαίου και βρεγματικού φλοιού ή / και των υποφλοιωδών δομών στο ραβδωτό σώμα και τον θάλαμο, καταλήγοντας σε ελλείμματα στην κινητική λειτουργία στο μυϊκό σύστημα. Ωστόσο, ουσιαστική αυθόρμητη ανάκτηση λαμβάνει χώρα εβδομάδες έως μήνες μετά τον τραυματισμό. Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι υπόλοιπες δομές του κινητικού φλοιού μπορούν να υποστηρίξουν την ανάκαμψη τέτοιων λειτουργιών υπήρξε πρωταρχικός στόχος της πρόσφατης νευροεπιστημονικής έρευνας. Τα δεδομένα που προέκυψαν παρέχουν μια βασική κατανόηση των αρχών πλαστικότητας που απαιτούνται για την κατανόηση και τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων των θεραπευτικών παρεμβάσεων που αποσκοπούν στην προώθηση της προσαρμοστικής πλαστικότητας.

Μηχανισμοί που περιλαμβάνουν τη πλαστικότητα του κινητικού φλοιού που εξαρτάται από την εμπειρία

Δεκαετίες πειρατισμού στον εγκεφαλικό φλοιό έδειξαν πολλά φυσιολογικά και ανατομικά παραδείγματα φλοιώδους πλαστικότητας. Ενώ τέτοια φαινόμενα έχουν παρατηρηθεί τώρα σε αρκετές περιοχές του φλοιού, εδώ θα επικεντρωθούμε αποκλειστικά στον σωματοαισθητικό και τον κινητικό φλοιό, λόγω της σπουδαιότητάς τους στην κατανόηση της κινητικής ανάκαμψης μετά από εγκεφαλικές βλάβες. Αν και αυτές οι διεργασίες ενεργοποιούνται από διάφορα ενδογενή και εξωγενή γεγονότα, ένας από τους πιο ισχυρούς διαμορφωτές της φλοιώδους δομής και λειτουργίας είναι η εμπειρία (Nudo et al., 1996a, Karni et al., 1998, Kleim et al., 1998). Οι νεοεμφανιζόμενες ιδιότητες κάθε φλοιώδους περιοχής διαμορφώνονται από τις απαιτήσεις της συμπεριφοράς, οδηγούμενες σε μεγάλο βαθμό από την επανάληψη και τη χρονική σύμπτωση. Για παράδειγμα, οι εξειδικευμένες κινητικές δραστηριότητες που απαιτούν ακριβή χρονικό συντονισμό των μυών και των αρθρώσεων πρέπει να εφαρμόζονται επανειλημμένα. Μια τέτοια επανάληψη πιστεύεται ότι οδηγεί στο σχηματισμό διακριτών μονάδων όπου η

συνδυασμένη δραστηριότητα τους αντιπροσωπεύεται ως μονάδα. Ενδείξεις για την κατανόηση της πλαστικότητας στους ενήλικες εγκεφάλους μπορούν να βρεθούν σε όλη την βιβλιογραφία της νευροεπιστήμης.

Κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου, τα σημεία καθοδήγησης για την ανάπτυξη των νευραξόνων εξαρτώνται από τη δραστηριότητα. Υπάρχουν δύο φάσεις στην ωρίμανση των θαλαμο-φλοιωδών συνδέσεων. Στην πρώτη φάση, οι θαλαμο-φλοιώδεις άξονες κατευθύνονται στους φλοιώδεις στόχους τους με μόρια αξονικής καθοδήγησης. Αυτή η διαδικασία μπορεί να συνεπάγεται αυθόρμητη νευρική δραστηριότητα. Στη δεύτερη φάση, η δραστηριότητα του φλοιού οδηγεί την αξονική βλάστηση στον εγκεφαλικό φλοιό, προσδιορίζοντας τα τοπολογικά μοτίβα συνδεσιμότητας. Τα μεταγεννητικά αξονικά μοτίβα διακλάδωσης εντός του εγκεφαλικού φλοιού έχει επίσης δειχθεί ότι εμπλέκουν αισθητικά σχετική δραστηριότητα ερεθισμού πιθανώς με την έναρξη μοριακών αναδρομικών σημάτων (π.χ. BDNF) (Uesaka et al., 2006).

Αν και η αξονική βλάστηση μεγάλου βεληνεκούς θεωρήθηκε κάποτε ανύπαρκτη σε ενήλικα ζώα, ο τραυματισμός δημιουργεί ένα ιδιαίτερα ώριμο περιβάλλον για να επαναληφθούν οι διαδικασίες αξονικής βλάστησης. Μετά από ένα ισχαιμικό επεισόδιο σε αρουραίους, η σύγχρονη νευρωνική δραστηριότητα αποτελεί ένα σήμα για τη μετά του ισχαιμικού επεισοδίου αξονική βλάστηση που θα ξεκινήσει από το ανέπαφο φλοιώδες ημισφαίριο έως τον περιφερικό φλοιό και το ραχιαίο ραβδωτό σώμα (Carmichael and Chesselet, 2002). Έτσι, τα αποδεικτικά στοιχεία υποστηρίζουν τώρα τη σημασία της φλοιώδους δραστηριότητας για την ανάπτυξη των νευραξόνων μέσα στον αναπτυσσόμενο και ενήλικο εγκέφαλο. Επομένως, οι διαφορές στην συμπεριφορά μετά το επεισόδιο μπορούν να επηρεάσουν τους νευρώνες που γίνονται στόχοι τόσο για τη τοπική όσο και την απομακρυσμένη αξονική βλάστηση, ενεργοποιώντας διαφορετικά τις συγκεκριμένες επιφανειακές περιοχές του φλοιού. Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι η εξαρτώμενη από το περιβάλλον ενίσχυση είναι κρίσιμη για την εμφάνιση τέτοιας πλαστικότητας στους φλοιώδεις νευρώνες των ενήλικων ζώων. Δηλαδή, η απλή έκθεση σε αισθητήρια ερεθίσματα προκαλεί ελάχιστη ή καθόλου μακροχρόνια αλλαγή στις ιδιότητες του δεκτικού πεδίου. Αυτή η αρχή επεξηγήθηκε από μια σειρά μελετών στις οποίες

παρουσιάστηκαν τόσο σωματικά όσο και ακουστικά ερεθίσματα σε ζώα (Recanzone et al., 1992).

Η οργάνωση του κινητικού φλοιού θεωρείται ότι αποτελεί τη βάση της ικανότητας του να κωδικοποιεί τις κινητικές δεξιότητες (Monfils et al., 2005). Πρώτον, οι κινητικοί χάρτες του εγκέφαλου χωρίζονται σε τομείς, επειδή περιέχουν πολλαπλές, αλληλεπικαλυπτόμενες απεικονίσεις κινήσεων. Δεύτερον, οι γειτονικές περιοχές εντός των φλοιωδών κινητικών χαρτών είναι πολύ διασυνδεδεμένες μέσω ενός πυκνού δικτύου ιών. Τρίτον, αυτοί οι χάρτες είναι εξαιρετικά δυναμικοί και μπορούν να διαμορφωθούν από μια σειρά εσωτερικών και εξωγενών ερεθισμάτων. Μαζί, αυτά τα χαρακτηριστικά παρέχουν ένα πλαίσιο που διευκολύνει την απόκτηση νέων μυϊκών συνεργειών, τουλάχιστον εν μέρει, μέσω αλλαγών στην ενδοφλοιική συνδεσιμότητα των μεμονωμένων αναπαραστάσεων κίνησης (Caraday et al., 2013).

Ωστόσο, η δυναμική φύση των κινητικών χαρτών θίγει το ζήτημα των σταθερών νευρικών συνδέσεων που πρέπει να διατηρηθούν για να ανταποκριθούν στις περιβαλλοντικές απαιτήσεις και να διατηρήσουν τις αποκτηθείσες κινητικές δεξιότητες. Στην πραγματικότητα, χρησιμοποιώντας καταγραφές της ηλεκτρομυογραφικής δραστηριότητας πιθήκων, φαίνεται ότι η διέγερση και η καταστολή των μεμονωμένων μυών είναι εκπληκτικά σταθερές παρά τις αλλοιώσεις (Griffin et al., 2009). Εντός του φλοιού, αυτή η ισορροπία θεωρείται ότι επιτυγχάνεται μέσω αλληλεπιδράσεων των διεγερτικών και ανασταλτικών συνδέσεων των πυραμιδικών κυττάρων και των τοπικών ανασταλτικών δικτύων (Huntley and Jones, 1991, Aroniadou and Keller, 1993). Αυτό με τη σειρά του απαιτεί έναν εσωτερικό μηχανισμό που είναι ικανός να μετατοπίσει αυτήν την ισορροπία προς την ενίσχυση συναφών συναπτικών συνδέσεων.

Οι οριζόντιες συνδέσεις αξόνων έχει δειχθεί ότι προέρχονται από πυραμιδικούς νευρώνες και επιτρέπουν τη συν-ενεργοποίηση γειτονικών και μη γειτονικών φλοιωδών στηλών. Εκτός από την ενεργοποίηση διεγερτικών πυραμιδικών κυττάρων, παράγουν επίσης ανασταλτικές αποκρίσεις μέσω της ενεργοποίησης των GABAεργικών ενδονευρώνων (Jones, 1993).

Η συναπτική ισχύς των οριζόντιων συνδέσεων στον κινητικό φλοιό μπορεί να τροποποιηθεί και μπορεί να παρέχει ένα υπόστρωμα για την αλλαγή της τοπογραφίας των κινητικών χαρτών κατά την απόκτηση κινητικών δεξιοτήτων. Μαζί, αυτά τα χαρακτηριστικά των οριζόντιων αξόνων παρέχουν ένα μηχανισμό ικανό να διευκολύνει τόσο την ενεργοποίηση πολλαπλών καινοφανών μυϊκών συνεργειών που απαιτούνται για την απόκτηση κινητικών δεξιοτήτων, ενώ παράλληλα παρέχει έναν μηχανισμό, μέσω ανασταλτικών διεργασιών, της σταθερότητας του κινητικού χάρτη που απαιτείται για τη διατήρηση σταθερών, νευρικών αντιδράσεων σε άσχετα (που δεν έχουν εκπαιδευτεί) περιβαλλοντικά γεγονότα.

Η υπόθεση ότι οι αλλαγές τύπου Hebbian στις ενδοφλοιικές συναπτικές συνδέσεις συνδέουν διαφορετικούς φλοιώδεις νευρώνες για να σχηματίσουν λειτουργικές μονάδες είχαν περαιτέρω υποστήριξη από μια μελέτη στον κινητικό φλοιό ενήλικων πιθήκων. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι τα αποτελέσματα των ιδιοτήτων εξόδου των νευρώνων του κινητικού φλοιού μπορούν να τροποποιηθούν με την τεχνητή σύζευξη των προτύπων εκφόρτισης των νευρώνων (Jackson et al., 2006). Ηλεκτρόδια εμφυτεύτηκαν στον κινητικό φλοιό των πιθήκων και επιλέχθηκαν δύο θέσεις με βάση την απόκριση τους στην ενδοφλοιική μικροδιέγερση. Η ενδοφλοιική μικροδιέγερση παρήγαγε διαφορετικές κινήσεις στις δύο θέσεις, οι οποίες βρίσκονταν σε απόσταση 1-2 mm. Ακολούθως, με τη χρήση ηλεκτροδίων έγιναν καταγραφές από μία θέση (Θέση 1) και χρησιμοποιήθηκαν για την διέγερση μιας δεύτερης θέσης (Θέση 2) με προκαθορισμένη καθυστέρηση. Όταν η ενδοφλοιική μικροδιέγερση χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των ιδιοτήτων εξόδου των δύο θέσεων λίγες εβδομάδες αργότερα, διαπιστώθηκε ότι η Θέση 2 απέκτησε τις ιδιότητες της Θέσης 1 - οι κινήσεις που προκλήθηκαν από την ενδοφλοιική μικροδιέγερση ήταν πανομοιότυπες. Αυτή η μελέτη παρέχει περαιτέρω υποστήριξη στην ιδέα ότι η χρονική συσχέτιση εισόδων και εξόδων οδηγεί στην εμφάνιση της σύζευξης μεταξύ των υπομονάδων του κινητικού φλοιού.

Δομικές αλλοιώσεις συμβαίνουν επίσης σε ενήλικα ζώα ως συνέπεια της εμπειρίας. Η δενδριτική και η συναπτική μορφολογία των νευρώνων του κινητικού φλοιού μεταβάλλονται από τη μάθηση συγκεκριμένων κινητικών καθηκόντων (Jones et al., 1999, Kleim κ.ά., 2002b). Τόσο η διεργασία μακροπρόθεσμης ενδυνάμωσης όσο και η επέκταση των δενδριτών αποδίδεται στη ίδια προετοιμασία στον κινητικό

φλοιό κατά τη διάρκεια μιας εξειδικευμένης μαθησιακής εργασίας (Harms et al., 2008). Ο σχηματισμός των δενδριτών της σπονδυλικής στήλης συμβαίνει αρκετά γρήγορα. Περαιτέρω, η επακόλουθη εκπαίδευση σταθεροποιεί την επέκταση των δενδριτών, πιθανώς ως βάση για μακροχρόνια μνήμη εξειδικευμένων κινητικών εργασιών (Xu et al., 2009). Οι δομικές αλλαγές είναι ιδιαίτερα εξειδικευμένες στους νευρώνες που σχετίζονται με την εξειδικευμένη εργασία (Wang et al., 2011). Ομάδες γονιδίων που σχετίζονται με τις πρώιμες φάσεις της μάθησης των κινητικών δεξιοτήτων έχουν εντοπιστεί και περιλαμβάνουν εκείνες που είναι γνωστό ότι ρυθμίζουν τη συναπτική πλαστικότητα, τη συναπτογένεση και τη κυτταροσκελετική δυναμική (Cheung et al., 2013). Πάντως, φαίνεται ότι η εκτεταμένη συναπτογένεση και η πλαστικότητα των κινητικών χαρτών είναι εμφανείς μόνο στις σχετικά αργές φάσεις της απόκτησης κινητικών δεξιοτήτων, όταν οι κινητικές μνήμες για την ικανότητα είναι καλά καθιερωμένες (Kleim et al., 2004, Xu et al., 2009).

Η ντοπαμίνη φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απόκτηση εξειδικευμένων κινητικών καθηκόντων (Hosp and Luft, 2013). Ο κινητικός φλοιός, τουλάχιστον στον αρουραίο, δέχεται σημαντική ποσότητα ντοπαμίνης. Ο Hosp και οι συνάδελφοί του διαπίστωσαν ότι μετά την εξάντληση της ντοπαμίνης, οι αρουραίοι έχουν εξασθενημένη δυνατότητα εκμάθησης μιας εργασίας. Ωστόσο, αν είχαν ήδη μάθει την εργασία, η απόδοση δεν αποδυναμώθηκε. Η βλάβη αντιστρέφεται με χορήγηση λεβοντόπα. Αυτές και άλλες μελέτες παρέχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η ντοπαμίνη παίζει συγκεκριμένο ρόλο στην ενοποίηση της κινητικής μνήμης.

Εκμάθηση των κινητικών δεξιοτήτων και η πλαστικότητα στους κινητικούς χάρτες

Ο όρος *κινητική μάθηση* δεν έχει ένα άκαμπτο ορισμό στα περισσότερα πειραματικά μοντέλα, αλλά θεωρείται αντ' αυτού ως μια μορφή διαδικαστικής μάθησης που περιλαμβάνει στοιχεία όπως η απόκτηση δεξιοτήτων και κινητικής προσαρμογής. Πιο συγκεκριμένα, η εκμάθηση των κινητικών δεξιοτήτων είναι η μόνη εκμάθηση, η οποία συχνά περιγράφεται ως η τροποποίηση της χρονικής και χωρικής οργάνωσης των μυϊκών συνεργειών, που οδηγούν σε ομαλές, ακριβείς και σταθερές αλληλουχίες κίνησης (Hammond, 2002). Από το παραλληλισμό πειραμάτων σε ζώα, οι λειτουργικές μελέτες μαγνητικής απεικόνισης σε ανθρώπους έχουν οδηγήσει στην υπόθεση ότι η κινητική μάθηση είναι μια διαδικασία δύο σταδίων

(Ungerleider et al., 2002). Το πρώτο στάδιο είναι ταχύ και οδηγεί σε μειώσεις της νευρικής δραστηριότητας. Το δεύτερο είναι πιο αργό στάδιο.

Μια τεχνική που παρείχε πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργική πλαστικότητα στους κινητικούς χάρτες σε πειραματόζωα είναι η ενδοφλοιική μικροδιέγερση (ICMS). Όπως χρησιμοποιείται στις μελέτες πλαστικότητας στον κινητικό φλοιό πρωτεύοντων πλην του ανθρώπου, το πρωτόκολλο της ενδοφλοιικής μικροδιέγερσης χρησιμοποιεί γυάλινα μικροηλεκτρόδια (άκρα 10-20 μm , γεμάτα με 3,5M NaCl). Το ρεύμα μεταδίδεται μέσω καλωδίου πλατίνας που έχει εισαχθεί στο ηλεκτρόδιο διέγερσης. Το ερέθισμα αποτελείται από καθοδικούς, μονοφασικούς παλμούς. Το ηλεκτρόδιο κατέρχεται κάθετα προς την επιφάνεια του φλοιού σε βάθος 1750 μm , το οποίο στοχεύει στο στρώμα V του φλοιού, στη θέση των φλοιονωτιαίων κυτταρικών σωμάτων. Τα επίπεδα των φορτίων που απαιτούνται για την πρόκληση εμφανών κινήσεων στα αναισθητοποιημένα ζώα είναι τα χαμηλότερα σε αυτό το βάθος. Οι διεισδύσεις ηλεκτροδίων γίνονται σε βήματα των 250 μm και καταγράφουν τη ψηφιακή εικόνα της επιφάνειας του φλοιού. Αυτή η διαδικασία επιτρέπει την παραγωγή χαρτών υψηλής ανάλυσης των αναπαραστάσεων κίνησης του κινητικού φλοιού με αμελητέα βλάβη στον ιστό, επιτρέποντας έτσι επαναλαμβανόμενες διαδικασίες χαρτογράφησης στο ίδιο αντικείμενο. Βάσει των αποτελεσμάτων της ενδοφλοιικής μικροδιέγερσης σε πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου, η γενική τοπογραφική αναπαράσταση συγκεκριμένων τμημάτων του σώματος είναι αρκετά συνεπής, αλλά υπάρχει ουσιαστική ατομική μεταβλητότητα στην λεπτομερή τοπογραφία σε ένα πιο εκλεπτυσμένο επίπεδο, π.χ. το μέγεθος της αναπαράστασης χεριών μπορεί να ποικίλλει κατά περισσότερο από 100% σε διαφορετικούς πιθήκους, μια διαφορά που δεν μπορεί να υπολογιστεί μόνο με βάση το μέγεθος του ζώου. Έχει υποτεθεί ότι η ατομική μεταβολή των κινητικών χαρτών είναι αποτέλεσμα των αισθητικοκινητικών εμπειριών κάθε ατόμου (Nudo et al., 1992).

Για να εξεταστεί η σχέση μεταξύ της μάθησης των κινητικών δεξιοτήτων και των αλλαγών στις αναπαραστάσεις των κινητικών χαρτών, συχνά χρησιμοποιείται μια εργασία χειρωνακτικής δεξιοτεχνίας. Μια τυπική κατασκευή αποτελείται από μια πλακέτα από πλεξιγκλάς που είναι προσαρτημένη στο μπροστινό μέρος του κλουβιού των πιθήκων. Η πλακέτα περιλαμβάνει φρεάτια τροφίμων διαφόρων μεγεθών: το μεγαλύτερο είναι αρκετά μεγάλο για να εισάγει ολόκληρο το χέρι, ενώ μόνο ένα ή

δύο δάκτυλα μπορούν να εισαχθούν στο μικρότερο. Μικρά, αρωματισμένα σφαιρίδια τροφίμων τοποθετούνται στα φρεάτια, ένα τη κάθε φορά. Ενώ η αρχική απόδοση στην εργασία είναι συνήθως πολύ κακή, οι πίθηκοι είναι αρκετά έμπειροι και πολύ εξειδικευμένοι στο έργο, ανακτώντας 500-600 σφαιρίδια την ημέρα μέσα σε 1-2 εβδομάδες.

Η αξιοποίηση της κατάρτισης σε δεξιότητες χειρωνακτικής δεξιοτεχνίας σε συνδυασμό με τους χάρτες που προκύπτουν από την ενδοφλοιική μικροδιέγερση έχει καθοριστική σημασία για την επίδειξη της δυναμικής σχέσης μεταξύ της μάθησης των κινητικών δεξιοτήτων και της πλαστικότητας των φλοιωδών χαρτών. Η πρώτη μελέτη για την άμεση εξέταση αυτής της σχέσης χρησιμοποίησε ποικίλα συμπεριφορικά απαιτητικά καθήκοντα για να ενεργοποιήσει επιλεκτικά συγκεκριμένα συστατικά των κινητικών χαρτών (Nudo et al., 1996a). Η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε τρεις πίθηκους που εκπαιδεύτηκαν σε χειρωνακτική δεξιοτεχνία για να ανακτήσουν σφαιρίδια τροφίμων χρησιμοποιώντας κυρίως τα δάκτυλα και κινήσεις του καρπού. Ένας τέταρτος πίθηκος εκπαιδεύτηκε για να χρησιμοποιήσει τον καρπό και το πήχη για να δέχεται σβόλους κάνοντας μια ενέργεια. Η εκπαίδευση συνεχίστηκε για περίπου 10-11 ημέρες, αρκετή για να επιτευχθεί ασυμπτωτικό επίπεδο απόδοσης. Η μετά την κατάρτιση χαρτογράφηση με ενδοφλοιική μικροδιέγερση αποκάλυψε αλλαγές στην τοπογραφία του κινητικού χάρτη που αντανάκλασε άμεσα τις απαιτήσεις της συγκεκριμένης συμπεριφοράς. Έτσι, οι πίθηκοι που εκπαιδεύτηκαν σε χειρωνακτική δεξιοτεχνία έδειξαν αύξηση στη χρήση των δακτύλων και αντίστοιχη μείωση στη χρήση του καρπού και του πήχη σε σύγκριση με τους χάρτες προ-κατάρτισης, ενώ τέταρτος πίθηκος επέδειξε το αντίθετο αποτελέσματα - αύξηση στη χρήση του καρπού και του πήχη σε στη χρήση των δακτύλων. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αύξηση των κινήσεων που χρησιμοποιούν πολλές αρθρώσεις. Αυτές οι κινήσεις συνίστανται σε ταυτόχρονη χρήση δακτύλων και του καρπού και παρατηρήθηκαν μόνο μετά από εκπαίδευση στην χρήση δακτύλων στη χειρωνακτική δεξιοτεχνία. Τόσο πριν όσο και μετά την προπόνηση, τα κατώτατα όρια για την πρόκληση πολλαπλών κοινών απαντήσεων ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τις μεμονωμένες κοινές αποκρίσεις.

Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι συμπεριφορικά σχετικές, ταυτόχρονες ή διαδοχικές κινήσεις μπορεί να συσχετιστούν στο κινητικό φλοιό μέσω επαναλαμβανόμενης ενεργοποίησης. Είναι πιθανό ότι η χρονική συσχέτιση των

εισόδων και εξόδων στο κινητικό φλοιό οδηγεί σε αναδυόμενες ιδιότητες, όπως φαίνεται να κάνει και στον σωματοαισθητικό φλοιό. Έτσι, οι συνέργειες των μυών και των αρθρώσεων που χρησιμοποιούνται σε σύνθετες, εξειδικευμένες κινήσεις μπορούν να υποστηριχθούν από μεταβολές σε τοπικά δίκτυα εντός του κινητικού φλοιού. Καθώς οι εξειδικευμένες εργασίες καθίστανται περισσότερο στερεοτυπικές στο χρονοδιάγραμμα των διαδοχικών κινήσεων των αρθρώσεων, λειτουργικές μονάδες εμφανίζονται στον φλοιό για να συνδέσουν τις εξόδους των διαφορετικών ομάδων κινητικών νευρώνων.

Μάθηση των κινητικών δεξιοτήτων έναντι της χρήσης τους

Αυτά τα ευρήματα οδηγούν στο ερώτημα ποιες πτυχές της εκμάθησης κινητικών δεξιοτήτων οδηγούν στις παρατηρούμενες αλλαγές στις αναπαραστάσεις χαρτών. Δεδομένου ότι στα προηγούμενα πειράματα, τα άτομα εκπαιδεύτηκαν επανειλημμένα για το ίδιο έργο κινητικών δεξιοτήτων, είναι πιθανό ότι η αυξημένη μυϊκή δραστηριότητα από μόνη της παρήγαγε τις παρατηρούμενες αλλαγές στις απεικονίσεις του χάρτη. Για να αντιμετωπιστεί αυτό το ζήτημα, μια ομάδα πύθκων εκπαιδεύτηκε, όπως και παραπάνω, αποκλειστικά είτε στο μεγαλύτερο είτε στο μικρότερο φρεάτιο. Το σκεπτικό σε αυτό το σχέδιο είναι ότι το μεγαλύτερο φρεάτιο επιτρέπει απλές κινήσεις πολλών για ανάκτηση σφαιριδίων φαγητού, που δεν απαιτεί από το υποκείμενο να αναπτύξει νέες εξειδικευμένες κινήσεις δακτύλων, αφού απλώς το πιάσιμο για φαγητό αποτελεί φυσιολογικό μέρος της καθημερινής τους συμπεριφοράς, και αυτό είναι ήδη μέρος του ρεπερτορίου της συμπεριφοράς τους. Αντίθετα, η ανάκτηση σφαιριδίων από το μικρότερο φρεάτιο απαιτεί από τον πύθκο να χειριστεί 1-2 δάκτυλα για να ανακτήσει το σφαιρίδιο φαγητού, κάτι που είναι πολύ πιο δύσκολο, δεδομένου ότι οι πύθκοι φλοιονωτιαίων μονοσυναπτικών προβολών των κινητικών νευρώνων, οι οποίοι πιθανώς περιορίζουν την εξατομίκευση κινήσεων των δακτύλων (Lemon and Griffiths, 2005).

Σε σύγκριση με τους χάρτες προ της κατάρτισης, οι πύθκοι που εκπαιδεύτηκαν σχετικά με την ανάκτηση σφαιριδίων από τα μεγάλα φρεάτια δεν παρουσίασαν επέκταση της αναπαράστασης των δακτύλων, ενώ εκείνοι που εκπαιδεύτηκαν στο μικρό φρεάτιο παρουσίασαν επέκταση της αναπαράστασης των δακτύλων (Plautz et al., 2000). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν έντονα ότι η αύξηση της κινητικής δραστηριότητας απουσία απόκτησης κινητικών δεξιοτήτων είναι

ανεπαρκής για την πρόκληση νευροφυσιολογικών αλλαγών στον κινητικό φλοιό. Παρόμοια ευρήματα έχουν βρεθεί σε τρωκτικά τα οποία δοκιμάστηκαν την ανάκτηση των σφαιριδίων μέσω της πίεσης των ράβδων. Οι αρουραίοι που έμαθαν να ανακτούν τα σφαιρίδια από μια περιστρεφόμενη πλατφόρμα εμφάνιζαν περισσότερες περιφερικές κινήσεις στους κινητικούς τους χάρτες. Αυτή η επέκταση συσχετίστηκε με σημαντική συναπτογένεση (Kleim et al., 1998, 2002a). Οι αρουραίοι που απλώς πιέζονταν σε μια ράβδο δεν εμφάνισαν αλλαγές στο χάρτη ή συναπτογένεση. Έτσι, η πλαστικότητα στο κινητικό φλοιό μπορεί να θεωρηθεί ότι εξαρτάται από την ικανότητα ή τη μάθηση, και όχι από την αυστηρή χρήση. Τα καθήκοντα που απαιτούν την απόκτηση νέων κινητικών δεξιοτήτων προκαλούν νευροφυσιολογικές και νευροανατομικές μεταβολές στον κινητικό φλοιό, αλλά απλές εργασίες επαναλαμβανόμενης κίνησης ή κατάρτισης δύναμης δεν προκαλούν (Kleim et al., 1998, Plautz et al., 2000, Remple et al., 2001).

Υποσχόμενες Θεραπείες μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη

Η τραυματική εγκεφαλική βλάβη προκαλεί τόσο άμεση βλάβη, μέσω τραυματισμού των νευρώνων και των αιμοφόρων αγγείων όσο και έμμεση βλάβη από δευτερογενή ισχαιμία, οίδημα ή φλεγμονή. Μέσω της καταστροφής του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB), η τραυματική εγκεφαλική βλάβη επιτρέπει ανοσοκύτταρα να εισέλθουν στην τραυματισμένη περιοχή για να ενεργοποιήσουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Η τραυματική εγκεφαλική βλάβη ενεργοποιεί επίσης τη μικρογλοία και τα αστροκύτταρα για την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών, χημειοκινών και προσταγλανδινών που αυξάνουν περαιτέρω τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Galindo, et al., 2011).

Οι διαδικασίες οξείας θεραπείας για τη τραυματική εγκεφαλική βλάβη περιλαμβάνουν την ελαχιστοποίηση της ενδοκρανιακής πίεσης και τη βελτιστοποίηση της εγκεφαλικής πίεσης για τον περιορισμό πρόκλησης δευτερογενούς ζημίας. Μακροπρόθεσμα οι θεραπείες επικεντρώνονται στη βελτίωση των κινητικών, γνωστικών και συμπεριφορικών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, οι θεραπείες για τη τραυματική εγκεφαλική βλάβη και οι εγγενείς μηχανισμοί επιδιόρθωσης στον εγκέφαλο συχνά περιορίζονται από την έκταση και τη σοβαρότητα του τραυματισμού, την ηλικία του ασθενούς, την προγενέστερη βλάβη ή τη πληθώρα τραυμάτων, και τη καθυστέρηση παροχής ιατρικής φροντίδας. Έτσι, οι νεώτερες

θεραπείες στοχεύουν στην πρόληψη δευτερογενών βλαβών για την ενίσχυση της νευροπροστασίας. Συγκεκριμένα, αυξανόμενα στοιχεία για νευροπλαστικότητα και τη νευρική αναγέννηση στο ενήλικο ΚΝΣ έχει ενθαρρύνει την ανάπτυξη των φαρμακολογικών θεραπειών για την ενίσχυση της αναγεννητικής διαδικασίας. Πολλές από τις φαρμακολογικές οι θεραπείες που περιγράφονται παρακάτω βρίσκονται ακόμη στα αρχικά στάδια της έρευνας, αλλά στοχεύουν σε διαδικασίες όπως η νευρογένεση, η φλεγμονή, η αγγειογένεση και η συναπτική αναδιαμόρφωση και ο συναπτικός σχηματισμός.

Βλαστοκύτταρα

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στη χρήση βλαστοκυττάρων για βελτίωση των επακόλουθων της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης. Επειδή τα βλαστικά κύτταρα είναι ικανά για αυτοανανέωση και διαφοροποίηση σε πολλαπλούς τύπους κυττάρων, εξωγενή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων σε τραυματισμένο εγκέφαλο μπορεί να εξουδετερώσει πολλαπλούς μηχανισμούς καταστροφής, από άμεση απώλεια νευρώνων έως δευτεροβάθμια φλεγμονώδη και ακόμη παρέχουν τροφικούς παράγοντες για την ανάπτυξη του μικροπεριβάλλοντος (Sun and Ma, 2013). Με την αντιστάθμιση πολλών πτυχών της ανάρρωσης, τα βλαστοκύτταρα λειτουργούν προστατευτικά ακόμη και για τις χρόνιες φάσεις ανάκαμψης. Οι τύποι βλαστοκυττάρων που αποτελούν αντικείμενο έρευνας για τη τραυματική εγκεφαλική βλάβη περιλαμβάνουν νευρικά βλαστικά κύτταρα, μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα που προέρχονται από μυελό οστών και μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα προερχόμενα από ομφάλιο λώρο (Taupin and Gage, 2002; English, et al.. 2013).

Η ύπαρξη των νευρικών βλαστικών κυττάρων (NSCs - Neural stem cells) ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά από το ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου ενηλίκων ποντικών (Reynolds and Weiss, 1992) αλλά έχουν έκτοτε απομονωθεί από διάφορα μέρη του ενήλικου εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου του φλοιού κ.α. (Taupin and Gage, 2002; English, et al.. 2013). Τα νευρικά βλαστικά κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε λειτουργικούς νευρώνες, αστροκύτταρα και ολιγοδενδροκύτταρα και ενσωματώνονται σε υπάρχοντα νευρωνικά δίκτυα (Song, Stevens and Gage, 2002). Το επιχείρημα για τη χρήση νευρικών βλαστικών κυττάρων ενηλίκων αντί για εμβρυϊκά και άλλα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα σχετίζονται με

πιθανή ογκογενετική δράση των τελευταίων. Αντίθετα, άλλοι υποστηρίζουν ότι τα NSCs είναι περιορισμένα στο ότι παρέχουν μόνο τα νευρικά κύτταρα και τους τροφικούς παράγοντες, αγνοώντας παράλληλα τον ρόλο του περίξ μικροπεριβάλλοντος, το αγγειακό σύστημα και το ανοσοποιητικό σύστημα στην επισκευή. Ωστόσο, ίσως λόγω της ικανότητάς τους για να αποκρίνονται και να εκκρίνουν τροφικούς παράγοντες, τα NSCs έχουν ένα πλεονέκτημα έναντι των άλλων τύπων βλαστοκυττάρων κατά τη μετανάστευση στις περιοχές τραυματισμού. Τα NSCs εκφράζουν την κυτταρική προσκόλληση πρωτεϊνών, ιντεγκρινών και υποδοχέων χημειοκίνης που εντοπίζονται στις φλεγμονώδεις περιοχές του εγκεφάλου (English, et al., 2013). Μόλις βρεθούν στο σημείο της βλάβης, τα NSCs μπορούν να αποδώσουν ορισμένα λειτουργικά οφέλη. Σε ποντικούς που έχουν σκόπιμα τραυματιστεί, τα μεταμοσχευμένα NSCs μπορούν να επαναφέρουν την κινητήρια λειτουργία αλλά όχι στη γνωστική λειτουργία (Ma et al., 2011; Riess, et al. 2002). Τα οφέλη των NSCs πιθανώς προέρχονται από αυξημένη έκφραση νευροτροφικών παραγόντων και απελευθέρωση χημειοκινών (Riess, et al. 2002; Shindo, et al. 2006) (Itoh, et al. 2012). Οι νευροτροφικοί παράγοντες, όπως ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), ο παράγοντας ανάπτυξης νεύρων (nerve growth factor, NGF) και ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (fibroblast growth factor, FGF) προάγουν την κυτταρική επιβίωση, την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση μέσω της ενεργοποίησης των σηματοδοτικών οδών, ενώ οι χημειοκίνες συμβάλλουν στη ρύθμιση της φλεγμονώδους αντίδρασης (English, et al., 2013).

Η χρησιμότητα των NSCs δυστυχώς μπορεί να περιορίζεται από τη σοβαρότητα της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, βελτιώνοντας τη λειτουργία μόνο σε ήπιες περιπτώσεις βλάβης και για νεότερους πληθυσμούς (Itoh, et al. 2012). Σε ποντικούς που έχουν σκόπιμα τραυματιστεί, οι Shindo et al. (Shindo, et al. 2006) διαπίστωσαν ότι τα μεταμοσχευμένα NSCs επιβίωσαν σε ήπιες περιπτώσεις τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης σε αντίθεση με σοβαρές περιπτώσεις. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται σε διαφορές του μικροπεριβάλλοντος, προκαλώντας έτσι διαφορετική έκφραση νευροτροφικών παραγόντων. Επί πλέον, ενδογενή NSCs, ανιχνεύσιμα σε εγκέφαλο που έχει υποστεί τραυματική εγκεφαλική βλάβη, υπάρχουν σε μεγαλύτερες ποσότητες και έχουν αυξημένα ποσοστά επιβίωσης σε νεότερους ποντικούς σε σύγκριση με μεγαλύτερης ηλικίας ποντίκια, και επίσης πιστεύεται ότι

σχετίζονται με αυξημένη έκφραση νευροτροφικών παραγόντων και μείωσης της έκφρασης προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο παράγοντας TNF-α και οι ιντερλευκίνες (IL) (Shindo, et al. 2006).

Τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (mesenchymal stem cells - MSCs) είναι πολυδύναμα μη αιματοποιητικά κύτταρα που έχουν αποδειχθεί ότι έχουν προστατευτικό ρόλο σε περιπτώσεις τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης. Ενώ ο ακριβής μηχανισμός προστασίας των μεταμοσχευμένων MSC πρέπει ακόμη να αποσαφηνιστεί και πιθανώς να είναι πολυπαραγοντικός, η αρχική έρευνα υποδηλώνει ότι η θεραπευτική ικανότητα των MSCs έγκειται στη ρύθμιση της ανοσίας του συστήματος και να μεταβάλλει τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις που συνήθως προκλήθηκαν από το τραυματισμό. Ως τμήμα της ανοσοαπόκρισης στην τραυματική εγκεφαλική βλάβη, τα αστροκύτταρα ενεργοποιούνται και πυροδοτούν μια απόκριση γύρω από τον εγκεφαλικό τραυματισμό. Η απόκριση αυτή χρησιμεύει στον περιορισμό της διεγερτοτοξικότητας που παρατηρείται με το νευρικό θάνατο και στην απομάκρυνση των νεκρών νευρώνων. Τα MSC διαμορφώνουν αυτή την απόκριση με τη μετανάστευση στις περιοχές τραυματισμού, επιτρέποντας βελτιωμένη αναγέννηση και βελτιωμένη λειτουργική αποκατάσταση (Zanier, et al. 2011). Επιπλέον, τα MSCs διαφοροποιούνται σε νευρώνες, γλοιακά κύτταρα και αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και εκκρίνουν παράγοντες και κυτοκίνες για την προαγωγή της νευρογένεσης και αγγειογένεσης (Sun and Ma, 2013; Parr, et al., 2007). Η ικανότητα των MSCs να επηρεάζουν το μικροπεριβάλλον και η χαμηλή ανοσογονικότητα τους παρέχουν πλεονεκτήματα έναντι άλλων τύπων βλαστοκυττάρων (Galindo, et al. 2011, Parr, et al., 2007). Επιπλέον, τα MSC αποκτώνται εύκολα και πολλαπλασιάζονται ταχέως *ex vivo*. Τα MSCs που προέρχονται από το μυελό των οστών (BM-MSCs) και το αίμα του ομφάλιου λώρου (UCB-MSCs) έχουν χρησιμοποιηθεί σε έρευνες. Η λειτουργική αποκατάσταση βελτιώνεται είτε με ενδοφλέβια είτε με ενδοαρτηριακή έγχυση BM-MSCs όπως και ενδοκρανιακά MSCs (Li and Chopp, 2009, Hu, et al., 2004). Οι Tian et al. (Tian, et al. 2013) επίσης διαπίστωσαν ότι ένας υποπληθυσμός ασθενών με τραυματική εγκεφαλική βλάβη είχε λειτουργικές βελτιώσεις μετά από μεταμόσχευση BM-MSC μέσω οσφυϊκής παρακέντησης. Τα αποτελέσματα, ωστόσο, περιπλεκονται από διάφορους παράγοντες, όπως η ηλικία των ασθενών, το χρόνο μετά τον τραυματισμό, το τρόπο χορήγησης και τις τεχνικές απομόνωσης και καλλιέργειας των MSC. Παρόλα αυτά, τα οφέλη των MSCs παρέχονται μέσω του BDNF (brain-derived

neurotrophic factor) και του NGF (nerve growth factor) [49], καθώς και των διαφορικών εκφράσεων των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών ανάλογα με την χρονική περίοδο μετά τη τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Τα MSCs αρχικά μειώνουν τα επίπεδα της IL-6 στην οξεία περίοδο της βλάβης, αλλά εν συνεχεία ρυθμίζουν προς τα πάνω τα επίπεδα της IL-6 για την προώθηση της επαναγγείωσης (Galindo, et al. 2011).

Παρά την επιτυχία με τα κύτταρα από το μυελό των οστών, το αίμα του ομφάλιου λώρου προτιμάται για πολλούς λόγους (Hu, et al., 2005):

1. Προσφέρει μια πλούσια πηγή πολλαπλών ειδών βλαστικών κυττάρων, από αιματοποιητικά και μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα έως εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα,
2. Απομονώνεται εύκολα και γρήγορα σε σύγκριση με τον μυελό των οστών, και
3. Είναι δεοντολογικά αποδεκτό.

Τα μεσεγχυματικά κύτταρα του ομφάλιου λώρου έχουν επίσης μεγαλύτερη πολλαπλασιαστική δραστηριότητα από τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών, τα οποία μπορεί να προσφέρουν μεγαλύτερα οφέλη στη μεταμόσχευση σε τραυματισμένο εγκέφαλο (Sun and Ma, 2013, Wang, et al., 2013)

Αντιοξειδωτική Θεραπεία

Τα δραστικά είδη οξυγόνου (ROS reactive oxygen species) είναι μια κοινή πηγή βλάβης δευτερεύουσα μετά από ισχαιμικό επεισόδιο. Η ισχαιμία προκαλεί διέγερση τοξικότητας όταν οι νευρώνες απελευθερώνουν γλουταμινικό οξύ που στη συνέχεια δημιουργεί αλυσιδωτές αντιδράσεις για παραγωγή ελεύθερων ριζών. Η παραγωγή ελεύθερων ριζών μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη προκαλεί εκφυλισμό και θάνατο νευρικών βλαστοκυττάρων (Itoh, et al., 2005; Itoh, et al., 2009) αποτρέποντας τη νευρωνική αναγέννηση που απαιτείται για την τελική επισκευή. Τα δραστικά είδη οξυγόνου παρεμβαίνουν και στους αυτορυθμιζόμενους μηχανισμούς στο αγγειακό σύστημα και προκαλούν υπεροξειδωση λιπιδίων, η οποία προκαλεί βλάβη στις νευρωνικές μεμβράνες.

Ως εκ τούτου, οι αντιοξειδωτικές θεραπείες επιδιώκουν να παρεμποδίσουν το σχηματισμό ROS, να εξουδετερώνουν τα ROS, ή ανταγωνίζονται ένζυμα που δρουν στο σχηματισμό των ROS. Η παρουσία αντιοξειδωτικών ενζύμων μειώνεται με την ηλικία, οδηγώντας σε ζημίες που προκλήθηκαν από ρίζες και κυτταρικό θάνατο όταν ένα ηλικιωμένο άτομο υποστεί τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Αυτό δίνει στους αντιοξειδωτικούς παράγοντες μια ειδική θέση στη διαδικασία ανάκαμψης στους ηλικιωμένους (Itoh et al., 2013). Παραδείγματα ενώσεων που χρησιμοποιούνται για την εξουδετέρωση δραστικών ειδών οξυγόνου περιλαμβάνουν το ένζυμο υπεροξειδική δισμουτάση συζευγμένο σε πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG-SOD) και ενώσεις όπως η εδαραβόνη, η U-83836E κ.α. Η PEG-SOD αποτρέπει μετατραυματική μικροαγγειακή δυσλειτουργία με απομόνωση των ριζών O_2^{\cdot} που ευθύνονται για τη πρόκληση βλαβών (Hall, Vaishnav and Mustafa, 2010). Αν και οι μελέτες φάσης II για την PEG-SOD έδωσαν πολλές υποσχέσεις, η επόμενη φάση III μελέτες δεν έδειξε κανένα σημαντικό κλινικό όφελος, που σχετίζεται είτε με τη φτωχή διείσδυση μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ή του βαθμού τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης που μελετάται (Muizelaar, Kupiec and Rapp, 1995). Η U-83836E, θεωρείται ότι είναι ο πλέον αποτελεσματικός αναστολέας υπεροξειδωσης λιπιδίων λόγω της υψηλής συγγένειας για τα μεμβρανικά φωσφολιπίδια, μειώνει την υπεροξειδωση των λιπιδίων και τη νίτρωση πρωτεϊνών και διατηρεί τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε τραυματισμένα πειραματόζωα (Hall, Vaishnav and Mustafa, 2010). Κλινικές δοκιμές της U-83836E, ωστόσο, εξακολουθούν να απαιτούνται για να αποδειχθεί η κλινική της αποτελεσματικότητα. Η εδαραβόνη, επίσης γνωστή ως 3-μεθυλ-1-φαινυλ-πυραζολιν-5-όνη, έχει την ικανότητα να διεισδύει μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και έχει ήδη επιδείξει αξιόλογες νευροπροστατευτικές επιδράσεις σε ποντίκια με ισχαιμική βλάβη και ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο. Στη τραυματική εγκεφαλική βλάβη, η εδαραβόνη εξασθενεί την ισχαιμική βλάβη μέσω αλληλεπιδράσεων με τα είδη O_2^{\cdot} και $\cdot OH$, και μειώνει το οίδημα του εγκεφάλου. Η εδαραβόνη έχει επίσης τη δυνατότητα να διακόπτει αποπτωτικές οδούς μέσω της αναστολής του κυτοχρώματος c και της κασπάσης-3.

Συνδυασμένα, αυτά τα αποτελέσματα αποτρέπουν το νευρωνικό και νευρολογικό θάνατο και επιτρέπουν την εμφάνιση και επιβίωση νευρικών βλαστοκυττάρων στη θέση της εγκεφαλικής βλάβης (Itoh, et al. 2009). Λειτουργικά, η χορήγηση της εδαραβόνης επέτρεψε σε ποντίκια με τραυματική εγκεφαλική βλάβη

να έχουν ταχύτερη αποκατάσταση του κινητικού ελέγχου από τα ποντίκια ελέγχου, υποδεικνύοντας δυναμικό βελτίωσης της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης (Itoh, et al., 2010). Η κυκλοσπορίνη Α διατηρεί την μιτοχονδριακή λειτουργία αναστέλλοντας τη διαπερατότητα του μεταβατικού πόρου και μειώνοντας τη ποσότητα δραστικών ειδών οξυγόνου. Σε συνδυασμό με την ικανότητά της να αναστέλλει την καλσινευρίνη, η CsA μειώνει το μέγεθος της βλάβης μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη (Sullivan, Thompson and Scheff, 2000). Δυστυχώς, πολλές μελέτες με CsA έχουν μικρό μέγεθος δείγματος και δεν έχουν μακροπρόθεσμη παρακολούθηση για την αξιολόγηση της τοξικότητας της.

Φαρμακολογική θεραπεία

Η ερυθροποιητίνη (EPO) είναι μια κυτοκίνη, γνωστή για το ρόλο της στην ερυθροποίηση, αλλά επίσης ικανή να εξουδετερώνει ένα πλήθος αποπτωτικών, οξειδωτικών και φλεγμονωδών αντιδράσεων (Diaz-Arrastia et al., 2014; Xiong et al., 2008). Η EPO έχει σημαντικά οφέλη σε τραυματισμένα ποντίκια (Diaz-Arrastia et al., 2014). Για παράδειγμα, η καρβαμυλιωμένη EPO, η οποία δεν επηρεάζει τον αιματοκρίτη, μειώνει το μέγεθος της βλάβης σε τραυματισμό του εγκεφαλικού φλοιού και προάγει τόσο τη νευρογένεση όσο και την αγγειογένεση (Xiong, et al., 2011).

Η μελέτες σχετική με την EPO σε περιπτώσεις τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης στον άνθρωπο έχει επικεντρωθεί κυρίως στον καθορισμό του χρόνου χορήγησης και της δοσολογίας, αλλά τα προκαταρκτικά στοιχεία αποκαλύπτουν ότι το EPO μειώνει τη θνησιμότητα νοσηλευομένων σε νοσοκομείο ασθενών (Corwin, et al. 2002; Corwin, et al. 2007).

Το στεροειδές προγεστερόνη, που υπάρχει σε μεγάλες ποσότητες στον εγκέφαλο, είναι ένας άλλος παράγοντας που έχει πολλαπλούς μηχανισμούς νευροπροστασίας. Τα μεταβολικά παράγωγά της και η δράση της στους GABA_A υποδοχείς παράγουν αντιφλεγμονώδη δράση μειώνοντας το εγκεφαλικό οίδημα, την απόπτωση, και το θάνατο νευρωνικών κυττάρων (Galani, Hoffman and Stein, 2001; Grossman, Gossa and Stein, 2004; Pan, et al., 2007). Επί του παρόντος υπάρχουν περιορισμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της προγεστερόνης στη τραυματική εγκεφαλική βλάβη, αλλά αυτές που υπάρχουν

αποκαλύπτουν ότι η προγεστερόνη μειώνει την ποσοστό θνησιμότητας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μετά από οξεία τραυματική εγκεφαλική βλάβη και επίσης αυξάνει τις βαθμολογίες μέτρησης των λειτουργικών αποτελεσμάτων (Xiao, et al. 2008).

Ως μέρος της μηχανικής βλάβης στον εγκεφαλικό ιστό και την επακόλουθη φλεγμονώδη απόκριση, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός συχνά διαταράσσεται. Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι μια πρωτεΐνη (nonhistone chromatin DNA-binding protein, high mobility group box-1, HMGB1), που απελευθερώνεται από κατεστραμμένα κύτταρα ιδιαίτερα σε ισχαιμικές περιοχές, προκαλεί την εκκίνηση των φλεγμονωδών γεγονότων που είναι υπεύθυνα για τη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Qiu, et al., 2008). Ως εκ τούτου, οι θεραπείες όπως ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της πρωτεΐνης αυτής (mAB-HMGB1), έδειξαν ότι αυτό το αντίσωμα είναι σε θέση να μειώσει την έκταση της εγκεφαλικής βλάβης και του οιδήματος με τη μείωση της έκτασης της διαπερατότητας του φραγμού (Okuma, et al., 2012.; Zhang, et al., 2011). Επιπλέον, μειώνει την ποσότητα φλεγμονωδών πρωτεϊνών με αποτέλεσμα να περιορίζεται ο βαθμός δευτερογενών προσβολών (Okuma, et al., 2012).

Συμπεράσματα

Η διαδικασία αποκατάστασης μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη είναι μεγάλη, αλλά με συνεχώς αναδυόμενες αποδείξεις για τη νευροπλαστικότητα, οι προοπτικές ανάκαμψης δεν είναι πλέον τόσο ζοφερές. Ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άγνωστος, ωστόσο υπάρχουν πολλές ερευνητικές υποθέσεις. Πολλές πιθανές θεραπευτικές ευκαιρίες διερευνώνται για να στοχεύσουν γνωστές αλλαγές με τη νευροπλαστικότητα, από τη διαφορική γονιδιακή έκφραση και το κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την ρύθμιση των συναπτικών πρωτεϊνών και των συνάψεων για τη δημιουργία νέων νευρωνικών συνδέσεων, έως τη ρύθμιση των φλεγμονωδών αντιδράσεων και τη στρατολόγηση των κυττάρων κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος για τον περιορισμό του μεγέθους και του όγκου των βλαβών. Μελλοντικές θεραπείες μπορεί να έχουν όφελος από τη στόχευση πολλαπλών μηχανισμών ανάκαμψης και, ως εκ τούτου, θεραπείες βλαστοκυττάρων ή ένας συνδυασμός διαφορετικών φαρμακολογικών θεραπειών είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον πεδίο μελέτης και επί του παρόντος υπό διερεύνηση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bryan Kolb, Robbin Gibb, and Terry E. Robinson, Brain Plasticity and Behavior, *CURRENT DIRECTIONS IN PSYCHOLOGICAL SCIENCE*, 2003, 1 – 5.
- Michael S. C. Thomas, *JOURNAL OF COGNITION AND DEVELOPMENT*, 4(1), 95–121, 2003.
- Cosmides, L., & Tooby, J. (1994). Beyond intuition and instinct blindness: Towards an evolutionarily rigorous cognitive science. *Cognition*, 50, 41–77.
- Pinker, S. (1997). *How the mind works*. London: Allen Lane
- Lenneberg, E. H. (1967). *Biological foundations of language*. New York: Wiley.
- Malenka RC. Synaptic plasticity. In: *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002:147–157
- N. V. Gulyaeva, *Biochemistry (Moscow)*, 2017, Vol. 82, No. 3, pp. 237-242.
- Shaw, C. A., Lanius, R. A., and Van den Doel, K. (1994) The origin of synaptic neuroplasticity: crucial molecules or a dynamical cascade? *Brain Res. Brain Res. Rev.*, **19**, 241-263.
- Murphy, T.H., Corbett, D. 2009. Plasticity during stroke recovery: From synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 10(12):861–872.
- Orman, J.A.L. et al. 2011. Epidemiology. In *Textbook of Traumatic Brain Injury*, eds. J.M. Silver, T.W. McAllister, and S.C. Yudofsky, 1–22. Virginia: American Psychiatric Publishing.
- Center for Disease Control and Prevention. 2014. Traumatic Brain Injury in the United States: Fact Sheet.
- Casella, E.M. et al. 2014. Traumatic brain injury alters long-term hippocampal neuronal morphology in juvenile, but not immature, rats. Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. *Childs Nerv Syst* 30(8):1333–1342.
- Kraus, J.F., Fife, D., Conroy, C. 1987. Pediatric brain injuries: The nature, clinical course, and early outcomes in a defined United States population. *Pediatrics* 79(4): 501–507
- Burda, J.E., Sofroniew, M.V. 2014. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Neuron* 81(2):229–248.
- Nahmani, M., Turrigiano, G.G. 2014. Adult cortical plasticity following injury: Recapitulation of critical period mechanisms? *Neurosci* 283:4–16.

- Carmichael, S.T. 2003. Plasticity of cortical projections after stroke. *The Neuroscientist: A Review Journal bringing Neurobiology. Neurol Psychiatry* 9(1):64–75.
- Card, J.P. et al. 2005. Plastic reorganization of hippocampal and neocortical circuitry in experimental traumatic brain injury in the immature rat. *J Neurotrauma* 22(9):989–1002.
- Altman, J., Das, G.D. 1965. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 124(3): 319–335.
- Corotto, F.S., Henegar, J.A., Maruniak, J.A. 1993. Neurogenesis persists in the subependymal layer of the adult mouse brain. *Neurosci Lett* 149(2):111–114.
- Taupin, P., Gage, F.H. 2002. Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. *J Neurosci Res* 69(6):745–749.
- Glees, P., Cole, J. 1949. The reappearance of coordinated movements of the hand after lesions in the hand area of the motor cortex of the rhesus monkey. *J Physiol* 108(1):33.
- Nudo, R.J. 2011. Neural bases of recovery after brain injury. *J Commun Disord* 44(5):515–520.
- Fraser, C. et al. 2002. Driving plasticity in human adult motor cortex is associated with improved motor function after brain injury. *Neuron* 34(5):831–840.
- Schlaug, G., Marchina, S., Norton, A. 2009. Evidence for plasticity in white-matter tracts of patients with chronic Broca's aphasia undergoing intense intonation-based speech therapy. *Ann N Y Acad Sci* 1169:385–394.
- Kolb, B. 2014. Brain plasticity and behavior during development. In *Recovery after Traumatic Brain Injury*, ed. B.P. Uzzell, 199–212. Psychology Press.
- Marquez de la Plata, C.D. et al. 2008. Impact of age on long-term recovery from traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 89(5):896–903.
- Berger, M.S. et al. 1985. Outcomes from severe head injury in children and adolescents. *J Neurosurg* 62(2):194–199.
- Luerssen, T.G., Klauber, M.R., Marshall, L.F. 1988. Outcome from head injury related to patient's age: A longitudinal prospective study of adult and pediatric head injury. *J Neurosurg* 68(3):409–416.
- Levin, H.S. et al. 2001. Word fluency in relation to severity of closed head injury, associated frontal brain lesions, and age at injury in children. *Neuropsychologia* 39(2):122–131.

- Schuett, S., Zihl, J. 2013. Does age matter? Age and rehabilitation of visual field disorders after brain injury. *Cortex* 49(4):1001–1012.
- Belanger, H.G., Vanderploeg, R.D., Curtiss, G., Warden, D.L. 2007. Recent neuroimaging techniques in mild traumatic brain injury. *J Neuropsych Clin N* 19(1):5–20.
- Seifert, F., Maihöfner, C. 2011. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Curr Opin Anaesthesiol* 24(5):515–523.
- Levin, H.S. 2003. Neuroplasticity following non-penetrating traumatic brain injury. *Brain Injury* 17(8):665–674
- Suskauer, S.J., Huisman, T.A.G.M. 2009. Neuroimaging in pediatric traumatic brain injury: Current and future predictors of functional outcome. *Dev Dis Res Rev* 15(2):117–123.
- Rugg-Gunn, F.J., Symms, M.R., Barker, G.J., Greenwood, R., Duncan, J.S. 2001. Diffusion imaging shows abnormalities after blunt head trauma when conventional magnetic resonance imaging is normal. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 70(4): 530–533.
- Arfanakis, K., Haughton, V.M., Carew, J.D., Rogers, B.P., Dempsey, R.J., Meyerand, M.E. 2002. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *Am J Neuroradiol* 23(5):794–802.
- Rossini, P.M., Pauri, F. 2000. Neuromagnetic integrated methods tracking human brain mechanisms of sensorimotor areas ‘plastic’ reorganisation. *Brain Res Rev* 33(2–3):131–154.
- Bütefisch, C.M., Kleiser, R., Seitz, R.J. 2006. Post-lesional cerebral reorganisation: Evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 99(4–6):437–454.
- Nudo, R.J. 2013. Recovery after brain injury: Mechanisms and principles. *Front Hum Neurosci* 7:887.
- Hodics, T., Cohen, L.G., Cramer, S.C. 2006. Functional imaging of intervention effects in stroke motor rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 87(12 Suppl 2):S36–S42.
- Galindo, L.T. et al. 2011. Mesenchymal stem cell therapy modulates the inflammatory response in experimental traumatic brain injury. *Neurol Res Int* 2011:564089.
- Sun, T., Ma, Q.H. 2013. Repairing neural injuries using human umbilical cord blood. *Mol Neurobiol* 47(3):938–945.

Reynolds, B.A., Weiss, S. 1992. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 255(5052):1707–1710.

English, D. et al. 2013. Neural stem cells-tends and advances. *J Cell Biochem* 114(4):764–772.

Song, H., Stevens, C.F., Gage, F.H. 2002. Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons. *Nat Neurosci* 5(5):438–445.

Ma, H., Yu, B., Kong, L., Zhang, Y., Shi, Y. 2011. Transplantation of neural stem cells enhances expression of synaptic protein and promotes functional recovery in a rat model of traumatic brain injury. *Mol Med* 4(5):849–856.

Riess, P. et al. 2002. Transplanted neural stem cells survive, differentiate, and improve neurological motor function after experimental traumatic brain injury. *Neurosurgery* 51(4):1043–1052.

Shindo, T. et al. 2006. Differences in the neuronal stem cells survival, neuronal differentiation ,and neurological improvement after transplantation of neural stem cells between mild and severe experimental traumatic brain injury. *J Med Invest* 53(1–2): 42–51.

Itoh, T. et al. 2012. Appearance of neural stem cells around the damaged area following traumatic brain injury in aged rats. *J Neural Transm* 120:361–374.

Zanier, E.R. et al. 2011. Human umbilical cord blood mesenchymal stem cells protect mice brain after trauma. *Crit Care Med* 39(11):2501–2510.

Parr, A.M., Tator, C.H., Keating, A. 2007. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the repair of central nervous system injury. *Bone Marrow Transplant* 40(7):609–619.

Li, Y., Chopp, M. 2009. Marrow stromal cells transformation in stroke and traumatic brain injury. *Neurosci Lett* 456:120–123.

Hu, D.Z., Zhou, L.F., Zhu, J.H. 2004. Marrow stromal cells administrated intracisternally to rats after traumatic brain injury migrate into the brain and improve neurological function. *Chin Med J (Engl)* 117:1576–1578.

Tian, C. et al. 2013. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy in the subacute stage of traumatic brain injury by lumbar puncture. *Exp Clin Transplant* 11(2):176–181.

Hu, D.Z. et al. 2005. Upregulated gene expression of local brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor after intracisternal administration of marrow stromal cells in rats with traumatic brain injury. *Chin J Traumatol* 8(1):23–26.

Sun, T., Ma, Q. 2013. Repairing neural injuries using human umbilical cord blood. *Mol Neurobiol* 47(3):938–945.

Wang, S., Cheng, H., Dai, G., Wang, X., Hua, R., Liu, X., Wang, P., Chen, G., Yue, W., An, Y. 2013. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation significantly improves neurological function in patients with sequelae of traumatic brain injury. *Brain Res* 1532:76–84.

Gornicka-Pawlak, E. et al. 2011. Systemic treatment of focal brain injury in the rat by human umbilical cord blood cells being at different levels of neural commitment. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 71:46–64.

Itoh, T. et al. 2005. Isolation of neural stem cells from damaged rat cerebral cortex after traumatic brain injury. *Neuroreport* 16(15):1687–1691.

Itoh, T. et al. 2009. The novel free radical scavenger, edaravone, increases neural stem cell number around the area of damage following rat traumatic brain injury. *Neurotox Res* 16(4):378–389.

Itoh, T., Imano, M., Nishida, S., Tsubaki, M., Nakayama, T., Mizuguchi, N., Yamanaka, S., Tabuchi, M., Munakata, H., Hashimoto, S., Ito, A., Satou, T. 2013. Appearance of neural stem cells around the damaged area following traumatic brain injury in aged rats. *J Neural Transm* 120(3):361–374.

Hall, E.D., Vaishnav, R.A., Mustafa, A.G. 2010. Antioxidant therapies for traumatic brain injury. *Neurotherap: Journal Am Soc Exp NeuroTherap* 7(1):51–61.

Muizelaar, J.P., Kupiec, J.W., Rapp, L.A. 1995. PEG-SOD after head injury. *J Neurosurg* 83(5):942.

Itoh, T. et al. 2010. Edaravone protects against apoptotic neuronal cell death and improves cerebral function after traumatic brain injury in rats. *Neurochem Res* 35(2):348–355.

Sullivan, P.G., Thompson, M., Scheff, S.W. 2000. Continuous infusion of Cyclosporin A postinjury significantly ameliorates cortical damage following traumatic brain injury. *Exp Neurol* 161(2):631–637.

Diaz-Arrastia, R., Kochanek, P.M., Bergold, P., Kenney, K., Marx, C.E., Grimes, J.B., Yince Loh, L.T.C., Adam, G.E., Oskvig, D., Curley, K.C., Salzer, W. 2014. Pharmacotherapy of traumatic brain injury: State of the science and the road forward: Report of the Department of Defense Neurotrauma Pharmacology Workgroup. *J Neurotrauma* 31(2):135–158.

- Xiong, Y., Lu, D., Qu, C., Goussev, A., Schallert, T., Mahmood, A., Chopp, M. 2008. Effects of erythropoietin on reducing brain damage and improving functional outcome after traumatic brain injury in mice. *J Neurosurg* 109(3):510–521.
- Xiong, Y. et al. 2011. Effects of posttraumatic carbamylated erythropoietin therapy on reducing lesion volume and hippocampal cell loss, enhancing angiogenesis and neurogenesis, and improving functional outcome in rats following traumatic brain injury. *J Neurosurg* 114(2):549–559.
- Corwin, H.L. et al. 2002. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 288(22):2827–2835.
- Corwin, H.L. et al. 2007. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 357(10):965–976.
- Galani, R., Hoffman, S.W., Stein, D.G. 2001. Effects of the duration of progesterone treatment on the resolution of cerebral edema induced by cortical contusions in rats. *Restor Neurol Neurosci* 18(4):161–166.
- Grossman, K.J., Goss, C.W., Stein, D.G. 2004. Effects of progesterone on the inflammatory response to brain injury in the rat. *Brain Res* 1008(1):29–39.
- Pan, D-S., Liu, W-G., Yang, X-F., Cao, F. 2007. Inhibitory effect of progesterone on inflammatory factors after experimental traumatic brain injury. *Biomed Environ Sci* 20(5):432–438.
- Xiao, G. et al. 2008. Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: A randomized controlled trial. *Crit Care* 12:R61.
- Qiu, J. et al. 2008. Early release of HMGB-1 from neurons after the onset of brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 28(5):927–938.
- Okuma, Y., Liu, K., Wake, H., Zhang, J., Maruo, T., Date, I., Yoshino, T., Ohtsuka, A., Otani, N., Tomura, S., Shima, K., Yamamoto, Y., Yamamoto, H., Takahashi, H.K., Mori, S., Nishibori, M. 2012. Anti-high mobility group box-1 antibody therapy for traumatic brain injury. *Ann Neurol* 72(3):373–384.
- Zhang, J. et al. 2011. Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody protects the blood-brain barrier from ischemia-induced disruption in rats. *Stroke* 42(5):1420–1428.
- Lee, M.W. et al. 2010. Stem and progenitor cells in human umbilical cord blood. *Int J Hematol* 92(1):45–51.

Nudo R. J., Milliken G. W., Jenkins W. M., Merzenich M. M. (1996a). Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J. Neurosci.* 16, 785–807

Kleim J. A., Barbay S., Nudo R. J. (1998). Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning. *J. Neurophysiol.* 80, 3321–3325

Karni A., Meyer G., Rey-Hipolito C., Jezzard P., Adams M. M., Turner R., et al. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 861–868
10.1073/pnas.95.3.861

Uesaka N., Ruthazer E. S., Yamamoto N. (2006). The role of neural activity in cortical axon branching. *Neuroscientist* 12, 102–106

Carmichael S. T., Chesselet M. F. (2002). Synchronous neuronal activity is a signal for axonal sprouting after cortical lesions in the adult. *J. Neurosci.* 22, 6062–6070

Recanzone G. H., Merzenich M. M., Dinse H. R. (1992). Expansion of the cortical representation of a specific skin field in primary somatosensory cortex by intracortical microstimulation. *Cereb. Cortex* 2, 181–196

Monfils M. H., Plautz E. J., Kleim J. A. (2005). In search of the motor engram: motor map plasticity as a mechanism for encoding motor experience. *Neuroscientist* 11, 471–483

Capaday C., Ethier C., Van Vreeswijk C., Darling W. G. (2013). On the functional organization and operational principles of the motor cortex. *Front. Neural Circuits* 7:66

Griffin D. M., Hudson H. M., Belhaj-Saif A., Cheney P. D. (2009). Stability of output effects from motor cortex to forelimb muscles in primates. *J. Neurosci.* 29, 1915–1927

Huntley G. W., Jones E. G. (1991). Relationship of intrinsic connections to forelimb movement representations in monkey motor cortex: a correlative anatomic and physiological study. *J. Neurophysiol.* 66, 390–413

Aroniadou V. A., Keller A. (1993). The patterns and synaptic properties of horizontal intracortical connections in the rat motor cortex. *J. Neurophysiol.* 70, 1553–1569

Jones E. G. (1993). GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates. *Cereb. Cortex* 3, 361–372

Jackson A., Mavoori J., Fetz E. E. (2006). Long-term motor cortex plasticity induced by an electronic neural implant. *Nature* 444, 56–60

- Jones T. A., Chu C. J., Grande L. A., Gregory A. D. (1999). Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. *J. Neurosci.* 19, 10153–10163
- Kleim J. A., Freeman J. H., Jr., Bruneau R., Nolan B. C., Cooper N. R., Zook A., et al. (2002b). Synapse formation is associated with memory storage in the cerebellum. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 13228–13231
- Harms K. J., Rioult-Pedotti M. S., Carter D. R., Dunaevsky A. (2008). Transient spine expansion and learning-induced plasticity in layer 1 primary motor cortex. *J. Neurosci.* 28, 5686–5690
- Xu T., Yu X., Perlik A. J., Tobin W. F., Zweig J. A., Tennant K., et al. (2009). Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories. *Nature* 462, 915–919
- Wang L., Conner J. M., Rickert J., Tuszynski M. H. (2011). Structural plasticity within highly specific neuronal populations identifies a unique parcellation of motor learning in the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 2545–2550
- Hosp J. A., Luft A. R. (2013). Dopaminergic meso-cortical projections to M1: role in motor learning and motor cortex plasticity. *Front. Neurol.* 4:145
- Hammond G. (2002). Correlates of human handedness in primary motor cortex: a review and hypothesis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 26, 285–292
- Kleim J. A., Hogg T. M., VandenBerg P. M., Cooper N. R., Bruneau R., Remple M. (2004). Cortical synaptogenesis and motor map reorganization occur during late, but not early, phase of motor skill learning. *J. Neurosci.* 24, 628–633
- Ungerleider L. G., Doyon J., Karni A. (2002). Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 78, 553–564
- Nudo R. J., Jenkins W. M., Merzenich M. M., Prejean T., Grenda R. (1992). Neurophysiological correlates of hand preference in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J. Neurosci.* 12, 2918–2947
- Nudo R. J., Milliken G. W. (1996a). Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J. Neurophysiol.* 75, 2144–2149
- Lemon R. N., Griffiths J. (2005). Comparing the function of the corticospinal system in different species: organizational differences for motor specialization? *Muscle Nerve* 32, 261–279

- Plautz E. J., Milliken G. W., Nudo R. J. (2000). Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 74, 27–55
- Kleim J. A., Barbay S., Cooper N. R., Hogg T. M., Reidel C. N., Rempel M. S., et al. (2002a). Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex. *Neurobiol. Learn. Mem.* 77, 63–77
- Kleim J. A., Barbay S., Nudo R. J. (1998). Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning. *J. Neurophysiol.* 80, 3321–3325
- Rempel M. S., Bruneau R. M., Vandenberg P. M., Goertzen C., Kleim J. A. (2001). Sensitivity of cortical movement representations to motor experience: evidence that skill learning but not strength training induces cortical reorganization. *Behav. Brain Res.* 123, 133–141
- Whishaw I. Q., Pellis S. M., Gorny B. P., Pellis V. C. (1991). The impairments in reaching and the movements of compensation in rats with motor cortex lesions: an endpoint, videorecording, and movement notation analysis. *Behav. Brain Res.* 42, 77–91
- Cirstea M. C., Levin M. F. (2000). Compensatory strategies for reaching in stroke. *Brain* 123(Pt 5), 940–953
- Nishibe M., Barbay S., Guggenmos D., Nudo R. J. (2010). Reorganization of motor cortex after controlled cortical impact in rats and implications for functional recovery. *J. Neurotrauma* 27, 2221–2232
- Glees P., Cole J. (1949). The reappearance of coordinated movements of the hand after lesions in the hand area of the motor cortex of the rhesus monkey. *J. Physiol.* 108, 33
- Harrison T. C., Silasi G., Boyd J. D., Murphy T. H. (2013). Displacement of sensory maps and disorganization of motor cortex after targeted stroke in mice. *Stroke* 44, 2300–2306
- Jones T. A., Allred R. P., Jefferson S. C., Kerr A. L., Woodie D. A., Cheng S. Y., et al. (2013). Motor system plasticity in stroke models: intrinsically use-dependent, unreliably useful. *Stroke* 44 6 Suppl. 1, S104–S106
- Cramer S. C., Nelles G., Benson R. R., Kaplan J. D., Parker R. A., Kwong K. K., et al. (1997). A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 28, 2518–2527

- Jaillard A., Martin C. D., Garambois K., Lebas J. F., Hommel M. (2005). Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. *Brain* 128(Pt 5), 1122–1138
- Traversa R., Cicinelli P., Bassi A., Rossini P. M., Bernardi G. (1997). Mapping of motor cortical reorganization after stroke. A brain stimulation study with focal magnetic pulses. *Stroke* 28, 110–117
- Butefisch C. M., Kleiser R., Seitz R. J. (2006). Post-lesional cerebral reorganisation: evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. *J. Physiol. Paris* 99, 437–454
- Liepert J., Graef S., Uhde I., Leidner O., Weiller C. (2000). Training-induced changes of motor cortex representations in stroke patients. *Acta Neurol. Scand.* 101, 321–326
- Carey J. R., Kimberley T. J., Lewis S. M., Auerbach E. J., Dorsey L., Rundquist P., et al. (2002). Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain* 125(Pt 4), 773–788
- Redecker C., Luhmann H. J., Hagemann G., Fritschy J. M., Witte O. W. (2000). Differential downregulation of GABAA receptor subunits in widespread brain regions in the freeze-lesion model of focal cortical malformations. *J. Neurosci.* 20, 5045–5053
- Urban E. T., 3rd., Bury S. D., Barbay H. S., Guggenmos D. J., Dong Y., Nudo R. J. (2012). Gene expression changes of interconnected spared cortical neurons 7 days after ischemic infarct of the primary motor cortex in the rat. *Mol. Cell. Biochem.* 369, 267–286
- Liu R. R., Murphy T. H. (2009). Reversible cyclosporin A-sensitive mitochondrial depolarization occurs within minutes of stroke onset in mouse somatosensory cortex *in vivo*: a two-photon imaging study. *J. Biol. Chem.* 284, 36109–36117
- Frost S. B., Barbay S., Friel K. M., Plautz E. J., Nudo R. J. (2003). Reorganization of remote cortical regions after ischemic brain injury: a potential substrate for stroke recovery. *J. Neurophysiol.* 89, 3205–3214
- Fridman E. A., Hanakawa T., Chung M., Hummel F., Leiguarda R. C., Cohen L. G. (2004). Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain* 127(Pt 4), 747–758
- Napieralski J. A., Butler A. K., Chesselet M. F. (1996). Anatomical and functional evidence for lesion-specific sprouting of corticostriatal input in the adult rat. *J. Comp. Neurol.* 373, 484–497

- Taub E., Crago J. E., Uswatte G. (1998). Constraint-Induced (CI) Therapy: a new approach to treatment in physical rehabilitation. *Rehabil. Psychol.* 43, 152–170
- Taub E. (1977). Movement in nonhuman primates deprived of somatosensory feedback. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 4, 335–374
- Knapp H. D., Taub E., Berman A. J. (1963). Movements in monkeys with deafferented forelimbs. *Exp. Neurol.* 7, 305–315
- Wolf S. L., Winstein C. J., Miller J. P., Taub E., Uswatte G., Morris D., et al. (2006). Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 296, 2095–2104
- Nudo R. J., Wise B. M., SiFuentes F., Milliken G. W. (1996b). Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 272, 1791–1794
- Woodlee M. T., Schallert T. (2004). The interplay between behavior and neurodegeneration in rat models of Parkinson's disease and stroke. *Restor. Neurol. Neurosci.* 22, 153–161
- Witte O. W., Stoll G. (1997). Delayed and remote effects of focal cortical infarctions: secondary damage and reactive plasticity. *Adv. Neurol.* 73, 207–227
- Cramer S. C. (2000). Stroke recovery: how the computer reprograms itself. Neuronal plasticity: the key to stroke recovery. Kananskis, Alberta, Canada, 19-22 March 2000. *Mol. Med. Today* 6, 301–303
- Lee Y. S., Lin C. Y., Robertson R. T., Hsiao I., Lin V. W. (2004). Motor recovery and anatomical evidence of axonal regrowth in spinal cord-repaired adult rats. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 63, 233–245
- Stroemer R. P., Kent T. A., Hulsebosch C. E. (1998). Enhanced neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery with D-amphetamine therapy after neocortical infarction in rats. *Stroke* 29, 2381–2393 discussion: 2393–2385
- Kozlowski D. A., James D. C., Schallert T. (1996). Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. *J. Neurosci.* 16, 4776–4786
- Humm J. L., Kozlowski D. A., Bland S. T., James D. C., Schallert T. (1999). Use-dependent exaggeration of brain injury: is glutamate involved? *Exp. Neurol.* 157, 349–358

Matsuda F., Sakakima H., Yoshida Y. (2011). The effects of early exercise on brain damage and recovery after focal cerebral infarction in rats. *Acta Physiol.* 201, 275–287

Hsieh Y. W., Wu C. Y., Liao W. W., Lin K. C., Wu K. Y., Lee C. Y. (2011). Effects of treatment intensity in upper limb robot-assisted therapy for chronic stroke: a pilot randomized controlled trial. *Neurorehabil. Neural Repair* 25, 503–511

Birkenmeier R. L., Prager E. M., Lang C. E. (2010). Translating animal doses of task-specific training to people with chronic stroke in 1-hour therapy sessions: a proof-of-concept study. *Neurorehabil. Neural Repair* 24, 620–635

Cooke E. V., Mares K., Clark A., Tallis R. C., Pomeroy V. M. (2010). The effects of increased dose of exercise-based therapies to enhance motor recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 8:60