

NEINVAZIVNA STIMULACIJA MOŽGANOV

NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION

doc. dr. Nika Goljar; dr. med.,^{1,2} asist. Daniel Globokar; dr. med.¹

¹ Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za fizikalno in rehabilitacijsko medicino

Izvleček

Dosedanje ugotovitve pri raziskovanju učinkov neinvazivne stimulacije možganov (NIMS) na plastičnost živčevja so spodbudne. Neinvazivna stimulacija možganov lahko zveča ali zmanjša možgansko aktivnost, ki je spremenjena še nekaj časa po draženju. Postopek lahko poveča učinke aktivne vadbe in naj bi kot dopolnilo k ustaljenim nevrorehabilitacijskim postopkom izboljšal tudi izid rehabilitacije pri nevroloških bolnikih. V prispevku povzemamo opis dveh neinvazivnih metod indukcije električnih tokov – transkranialne magnetne stimulacije (TMS) in transkranialne stimulacije z direktnim električnim tokom (tDCS), njun vpliv na plastičnost živčevja in primere uporabe pri bolnikih po možganski kapi, s Parkinsonovo boleznijo in kronično bolečino.

Ključne besede:

neinvazivna stimulacija možganov, repetitivna transkranialna magnetna stimulacija, transkranialna stimulacija z direktnim električnim tokom, nevrorehabilitacija, plastičnost centralnega živčevja

Abstract

So far, the research on non-invasive brain stimulation (NIBS) has proven the potential to modulate brain plasticity. NIBS can facilitate or suppress brain activity that outlasts the duration of the stimulation itself. In combination with intensive training, NIBS could promote recovery and – as an add-on intervention to standard methods of neurorehabilitation – enhance functional outcomes of patients with neurologic diseases. We present a brief review of the use of two NIBS techniques – transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS), their potential to modulate brain plasticity and current framework of their application in stroke patients, Parkinson's disease patients and patients with chronic pain.

Key words:

non-invasive brain stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, neurorehabilitation, neuroplasticity

UVOD

Od konca 20. stoletja nam je bila v medicini na voljo cenovno dostopna neinvazivna transkranialna magnetna stimulacija možganov (TMS). Sprva je bila namenjena predvsem preučevanju delovanja kortikospinalne poti (1). Po prvih poročilih o tem, da ponavljanje TMS lahko spremeni vzdražljivost možganske skorje za daljši čas po stimulaciji, se je raziskovanje usmerilo predvsem k parametrom stimulacije (jakosti, trajanju, frekvenci), ki naj bi zvečali ali zmanjšali možgansko aktivnost (2). Približno v istem času so s funkcionalnimi slikovnimi postopki prikazali, kako okvara kortikospinalne poti vpliva na delovanje drugih možganskih področij. Ugotovili so, da pri bolnikih z okvarami kortikospinalnega sistema pri izvajanju preprostih gibalnih nalog pride do povečane možganske aktivnosti v sekundarnih motoričnih področjih obeh možganskih polobel (3). Ko so pri zdravih ljudeh s TMS zavrli aktivnost

primarnega motoričnega področja, se je, podobno kot pri ljudeh z okvaro kortikospinalne poti, pri izvajanju preprostih gibov zvečala možganska aktivnost v sekundarnih motoričnih področjih (3). Sklepali so, da bi s TMS lahko vplivali na funkcionalno reorganizacijo možganov in jo izkoristili v terapevtske namene (3, 4). Izid doslej opravljenih raziskav, ki so preskušale to hipotezo, je večinoma pozitiven.

Najbolj učinkoviti neinvazivni metodi indukcije električnih tokov v možganovini sta transkranialna magnetna stimulacija (TMS) in transkranialna stimulacija z direktnim električnim tokom (transcranial direct current stimulation, tDCS).

TRANSKRANIALNA MAGNETNA STIMULACIJA (TMS)

Pri TMS izrabljamo visokonapetostno magnetno polje, ki nastane v bakreni tuljavi, po kateri teče električni tok v

kratkih močnih sunkih. Če tuljavo položimo nad lobanjo, magnetno polje inducira v možganovini tokove, ki so dovolj močni, da povzročijo depolarizacijo živčnih celic. Posamezni tokovni sunki lahko izvabijo odzive v različnih mišicah, ki jih lahko detektiramo elektromiografsko (5). Ponavljajoča se TMS (repetitivna TMS – rTMS) lahko zveča (visokofrekvenčna stimulacija, 5-20 Hz) ali zmanjša (nizkofrekvenčna stimulacija, 0,2-1 Hz) možgansko aktivnost, ki je spremenjena še nekaj časa po draženju (6). Preskušajo še druge vzorce draženja, ki naj bi zvečali in podaljšali učinke stimulacije (5). Takšen primer je stimulacija 'theta-burst' (TBS), za katero so značilni trije zaporedni kratki vlaki visokofrekvenčne rTMS (50-100 Hz) in frekvenca theta (5 Hz). Tudi TBS se lahko oblikuje za spodbujanje (z intermitentnimi sunki theta, iTBS) ali zaviranje možganske aktivnosti (s kontinuirano frekvenco theta, cTBS) (5).

TRANSKRANIALNA STIMULACIJA Z DIREKTNIM ELEKTRIČNIM TOKOM (TDCS)

S tDCS možgansko skorjo dražimo neposredno s šibkim polariziranim električnim tokom prek dveh velikih elektrod (5 x 7 cm ali 5 x 5 cm), ki sta nameščeni nad lobanjo. Aktivna elektroda je nameščena nad predelom, ki ga želimo dražiti, referenčna pa običajno na kontralateralni strani nad očesom ali na rami (6). Možganska aktivnost se pod vplivom tDCS spremeni zaradi sprememb v ionskih kanalčkih. Spremenita se električno ravnotežje ionov v membrani živčne celice in zunaj nje ter mirovni membranski potencial (5). Po 13-minutnem draženju s tDCS je vzdražljivost možganovine spremenjena vsaj 90 minut (5). Transkraniialna stimulacija z direktnim električnim tokom prek anode povzroči depolarizacijo (spodbujanje možganske aktivnosti), prek katode pa hiperpolarizacijo (zaviranje možganske aktivnosti) (6).

Transkraniialna magnetna stimulacija naj bi delovala nevrostimulacijsko, tDCS pa nevromodulacijsko (5). Prostorska in časovna oslabeitev sta manjši pri TMS, protokoli za uporabo so nekoliko bolj izdelani (5, 6). Prednost tDCS pa je, da so učinki stimulacije daljši, je cenejša in jo lahko uporabljamo pri pacientih medtem, ko le-ti izvajajo posamezne naloge (5, 6).

VARNOST

Poleg mravljinčenja so najpogostejši stranski učinki tDCS srbenje, glavobol in pekoči občutki. Redki in blagi stranski učinki TMS so glavobol in bolečine v vratu. Najbolj hudi zapleti pri tDCS so spremembe kože zaradi toplotnega učinka električnega toka, pri TMS pa epileptični napadi, ki pa so zelo redki (tveganje je ocenjeno na 1,4 % pri bolnikih z epilepsijo in na manj kot 1 % pri zdravih ljudeh) (7).

VPLIV NEINVAZIVNE STIMULACIJE MOŽGANOV NA PASTIČNOST ŽIVČEVJA

Mehanizmi dolgotrajnega delovanja TMS in tDCS še niso povsem pojasnjeni (4, 5). Domnevajo, da naj bi bili procesi podobni dolgotrajni krepitvi (long-term potentiation – LTP) ali upadanju (long-term depression – LDP), ki potekata v hipokampusu pri ponavljajoči se aktivnosti sinaptičnih povezav (8). Dolgotrajno delovanje NIMS naj bi bilo povezano tudi s spremenjenimi koncentracijami nevrotansmitorjev, tako inhibitornih gabaergičnih kot ekscitatornih glutamatnih, ki delujejo na receptorje NMDA (N-metil-D-aspartat) (4, 5). Možno je tudi, da se pri rTMS in tDCS tvorijo nevrotropni faktorji (4), ki so ključni za nevroplastične spremembe pri učenju in spominu (9).

NEINVAZIVNA STIMULACIJA MOŽGANOV IN VADBA V PROGRAMIH NEVROREHABILITACIJE

Motorično učenje ali druga vadba (npr. logopedska terapija, kognitivni trening) in NIMS morda povzročajo nevroplastične spremembe na podoben način, zato je možno, da bi s hkratnim izvajanjem postopkov povečali učinke posameznega. Proces učenja je povezan z možgansko aktivnostjo in sinaptično učinkovitostjo, podaljšan učinek NIMS pa je tudi odvisen od receptorjev NMDA, zato je prav možno, da bi z NIMS spremenjena možganska aktivnost vplivala na proces motoričnega ali druge vrste učenja in dopolnila krepitev receptorjev NMDA. Doslej opravljene predhodne študije v glavnem potrjujejo to domnevo (10-13).

NEINVAZIVNA STIMULACIJA MOŽGANOV PRI BOLNIKI PO MOŽGANSKI KAPI

Odkar so nam na voljo izpopolnjene funkcionalne slikovne preiskovalne metode, je bolje pojasnjeno, kako se možgani prilagajajo akutni žariščni okvari, ki nastane npr. pri možganski kapi. V motoričnem živčnem sistemu okvarjene možganske poloble sprva pride do zastoja aktivnosti. Nato pride do precej nespecifične aktivnosti v bližnjih in oddaljenih področjih obeh možganskih polobel (5). Gib paretične roke povzroči na primer aktivnost v primarni motorični (M1) in premotorični možganski skorji obeh možganskih polobel (14-16). Kadar se čez čas možganska aktivnost pojavlja pretežno v okvarjeni možganski polobli, to pomeni, da bolnik dobro okreva, medtem ko je čezmerna aktivnost v primarni motorični skorji poloble, ki ni okvarjena, povezana s slabšim izidom zdravljenja (16-18). Funkcionalni pomen aktivnosti v možganski polobli, ki ni okvarjena, ni povsem pojasnjen (19), saj se čezmerna aktivnost v primarni motorični skorji poloble, ki ni okvarjena, pojavlja tudi pri bolj zapletenih in finih motoričnih spretnostih pri bolnikih, ki so po možganski kapi sicer dobro okrevali (14, 20-22). S čezmerno inter-

hemisferno inhibicijo v akutnem in subakutnem obdobju po možganski kapi, ki je bolj izražena pri bolnikih z večjo motorično okvaro, lahko polobla, ki ni okvarjena, dodatno zavre možgansko aktivnost v primarni motorični možganski skorji okvarjene poloble (23, 24). Podobno interhemisferno vplivanje so ugotovili tudi pri preučevanju sistema pozornosti (25-27) in govorno-jezikovnih motenj po možganski kapi (28-30). Po teh ugotovitvah je nastala hipoteza, da bi z vplivanjem na možgansko aktivnost, z zaviranjem aktivnosti možganske poloble, ki ni okvarjena, ali s spodbujanjem aktivnosti okvarjene poloble, lahko izboljšali okrevanje bolnikov po možganski kapi (31).

Motorične funkcije

Ugotovitve številnih študij potrjujejo domnevo, da se motorične funkcije pri bolnikih po možganski kapi bolj izboljšajo, če uporabimo NIMS. Khedr in sod. (32) so uporabili visoko frekvenčno rTMS nad okvarjeno hemisfero pri 52 bolnikih v prvih dveh tednih po možganski kapi in pri njih ugotovili funkcionalno izboljšanje, ki je trajalo vsaj 10 dni po stimulaciji. Podobne so ugotovitve raziskav o spodbujanju aktivnosti okvarjene hemisfere z visoko frekvenčno rTMS ali iTBS (33-35) in s tDCS prek anode (36-38) in raziskav z zaviranjem čezmerne aktivnosti možganske poloble, ki ni okvarjena, z nizko frekvenčno rTMS ali cTBS (39-43) in s tDCS prek katode (44-46) v subakutnem in kroničnem obdobju bolezni.

S študijami, v katerih so hkrati izvajali spodbujajočo (35) ali zavirajočo (42, 47) rTMS in motorično vadbo, so doslej ugotovili spremenljivo izboljšanje funkcijskega stanja bolnikov, ki je trajalo od enega do treh mesecev.

Poročajo tudi o tem, da NIMS pri bolnikih ni bila učinkovita. Malcolm in sod. (48) so pri kroničnih bolnikih po možganski kapi 10 dni izvajali z omejevanjem spodbujajočo terapijo za okvarjeni zgornji ud, hkrati pa so pri bolnikih izvajali tudi rTMS z 20 Hz nad okvarjeno primarno motorično možgansko skorjo oz. pri kontrolni skupini simulirano draženje tega področja. Bolniki so ne glede na rTMS dosegli pomembno izboljšanje ocen pri kliničnem ocenjevanju funkcijskega stanja. Pri bolnikih, pri katerih so izvajali rTMS, so zaznali povečanje vzdražljivosti motoričnega sistema, ki pa klinično ni bilo pomembno.

Ob domnevi, da bi bila obojestranska stimulacija lahko bolj učinkovita kot le stimulacija ene možganske poloble, so poskusili sočasno izvajati tDCS prek anode oz. katode ter delovno terapijo (49) ali z omejevanjem spodbujajočo terapijo (50) Terapevtski učinki so bili boljši s tDCS (16 % izboljšanje motoričnih funkcij zgornjega uda po enem tednu, 29 % izboljšanje motoričnih funkcij zgornjega uda po enem mesecu) kot samo po vadbi. Obojestranska stimulacija je bila bolj učinkovita tudi v primerjavi z enostransko stimulacijo možganske poloble, ki ni bila okvarjena (51).

Vrstijo se dokazi, da rTMS in tDCS lahko prispevata k boljšemu funkcionalnemu okrevanju bolnikov z blago in zmerno motorično okvaro, manj pa je znanega o učinkovitosti možganske stimulacije pri hudi možganski okvari. Transkranična stimulacija z direktnim električnim tokom prek anode pri bolnikih s hudo možgansko okvaro v akutnem obdobju po kapi ni bila učinkovita (52). Podobno ob hkratni tDCS in vadbi na robotski napravi za zgornji ud Hesse in sod. (53) niso ugotovili izboljšanja pri bolnikih v subakutnem obdobju bolezni s hudo parezo in obširno možgansko okvaro.

Motnje pozornosti za polovico telesa in prostora v polovici vidnega polja

Po možganski kapi se motnje pozornosti za polovico telesa pojavijo v glavnem pri parietotemporalnih okvarah v desni možganski polobli. Tovrstne spoznavne motnje lahko močno ovirajo rehabilitacijo bolnikov in vplivajo na slab končni izid (54). Motnje pozornosti za kontralateralno stran telesa naj bi nastale zato, ker večinoma ni aktivnosti v desni možganski polobli (55). Pri tDCS prek anode nad okvarjeno desno posteriorno parietalno možgansko skorjo (PPK) se funkcijsko stanje pri bolnikih po možganski kapi malo izboljša (56, 57). Tudi po tritedenskem draženju z zaviralno rTMS nad levim PPK so se izboljšale vidno-prostorske sposobnosti bolnikov. Izboljšanje je trajalo še več dni po stimulaciji (58-60).

Govorno-jezikovne funkcije

Pogosto bolniki z motnjami govora po možganski kapi ne okrevajo popolnoma (61). Procesi okrevanja še vedno niso povsem pojasnjeni. Pri bolnikih z manjšo okvaro v levi možganski polobli se večinoma zveča aktivnost možganskih področij okoli okvare z večjim ali manjšim vključevanjem govornih struktur v desni polobli. Pri bolnikih z večjimi frontotemporalnimi okvarami leve hemisfere pa se zveča aktivnost predvsem v homolognih govornih področjih desne možganske poloble (62). Doslej pomen govornih področij desne poloble za funkcionalno govorno sporazumevanje še ni povsem pojasnjen (63).

Če so vsaj delno ohranjena govorna področja okoli okvare, bi lahko izboljšali okrevanje govorno-jezikovnih sposobnosti s spodbujanjem aktivnosti leve možganske poloble. Pri poskusih Fridrikssona in sod. (63) je bilo s spodbujanjem možganske aktivnosti okoli možganske okvare povezano izboljšanje poimenovanja. Izboljšanje govorno-jezikovnih sposobnosti pri draženju dominantne leve možganske poloble s tDCS prek anode so ugotovili tudi pri zdravih preiskovancih (64).

Zaviralna rTMS (28, 30) in tDCS (29), nameščena nad neokvarjeno možgansko poloblo, prav tako izboljšuje govorno-

jezikovne sposobnosti. Npr. ob sočasni logopedski terapiji in tDCS prek katode nad Wernickejevim področjem se je pri bolnikih v subakutnem obdobju po možganski kapi izboljšalo slušno razumevanje besed (29). Izboljšanje poimenovanja pa je trajalo vsaj 2 meseca po terapiji (28).

Pri pacientih z obsežnimi okvarami leve možganske poloble naj bi imela poglavito vlogo pri jezikovnem okrevanju govorna področja v neokvarjeni možganski polobli, zato naj jih ne bi zavirali z NIMS. Dejansko je tDCS prek anode nad nedominantno neokvarjeno poloblo povzročila sicer spremenljivo izboljšanje govorno-jezikovnih sposobnosti, ki se je kazalo še vsaj 2 tedna po draženju (65, 66).

NEINVAZIVNA STIMULACIJA MOŽGANOV PRI BOLNIKI S PARKINSONOVO BOLEZNIJO

Parkinsonova bolezen (PB) je počasi napredujoča degenerativna bolezen živčevja, za katero je značilno postopno propadanje dopaminergičnih nevronov v bazalnih ganglijah. Sčasoma pride do deafferentacije kortikalnih področij, spremenijo se vzdražljivost možganske skorje (67), možganska aktivnost in plastičnost (68). Poleg značilnih motoričnih simptomov, kot so rigor, tremor, bradikinezija in motnje hoje, imajo bolniki tudi druge simptome, kot so motnje čustvovanja, spanja in pozornosti.

Neinvazivna stimulacija možganov naj bi dosegla tudi področja možganov, ki so oddaljena od mesta draženja, tudi bazalne ganglije, ki imajo z možgansko skorjo številne povezave. Pri zdravih osebah se pri draženju primarne motorične možganske skorje sprošča dopamin v različnih subkortikalnih področjih (5). Ugotovili so, da je v zgodnjem obdobju PB možganska aktivnost zmanjšana v osrednjih motoričnih področjih (suplementarno motorično področje – SMA), v napredovalem obdobju bolezni pa je zvečana v lateralnih področjih (primarna motorična skorja – M1) (5, 6). Spremembe možganske aktivnosti v poteku PB so povezane z motorični simptomi, bradikinezijo in diskinezijo.

Doslej je bilo pri bolnikih s PB opravljenih nekaj kontrolnih študij, s katerimi so želeli ugotoviti učinke spodbujajoče NIMS na področje primarne motorične možganske skorje. Po rTMS, uporabljeni enkrat (69, 70) ali večkrat (71), ter po tDCS prek anode (72) so ugotovili spremenljivo izboljšanje funkcionalnega stanja bolnikov. Z nizkofrekvenčno rTMS suplementarnega motoričnega področja (73) in primarnega motoričnega področja (74) se je pri bolnikih s PB začasno izboljšala z zdravili povzročena diskinezija.

Drugi simptomi, kot so motnje čustvovanja in pozornosti, naj bi bili povezani z motnjami delovanja prefrontalnih živčnih povezav, ki so dostopne z draženjem dorzolateralnega prefrontalnega korteksa (75). Pri depresivnih bolnikih

s PB so z desetdnevno visoko frekvenčno rTMS nad levim dorzolateralnim prefrontalnim korteksom zmanjšali znake depresije, izboljšale so se tudi motorične sposobnosti (76). Antidepresivni učinek so potrdili tudi Pal in sod. (77).

NEINVAZIVNA STIMULACIJA MOŽGANOV ZA ZMANJŠEVANJE BOLEČINE IN ZDRAVLJENJE DRUGIH NEVROLOŠKIH BOLEZNIH

Hipotetično bi bilo z NIMS možno vplivati na prilagoditvene spremembe v delovanju možganov, ki nastanejo, kadar bolniki trpijo zaradi kronične bolečine. Tako so NIMS preskusili tudi pri zdravljenju kronične bolečine. Metoda naj bi bila najbolj primerna za bolnike s centralno bolečino. Dejansko je bila večina študij narejena pri bolnikih po možganski kapi in z okvaro hrbtenjače (6). V meta-analizi študij o vplivu rTMS in tDCS na občutek bolečine sta Lima in Fregni (78) ugotovila, da se bolečina zmanjša za povprečno 45 % (95 % interval zaupanja 39,2-51,4) in da se v skupini, pri kateri so uporabili NIMS, znatno večje število bolnikov na terapijo dobro odzove kot v skupini z nespecifičnim draženjem (razmerje tveganja 2,64; 95 % interval zaupanja 1,63-4,30). Ugotovljajo, da nizkofrekvenčna rTMS ni učinkovita (79). Magnetno stimulacijo uporabljajo tudi za draženje perifernih živcev in zdravljenje mišično-skeletne bolečine (6). Podobno kot velja za terapijo s TENS, je rTMS perifernih živcev bolj učinkovita skupaj z drugimi terapevtskimi metodami (6). Doslej še ni povsem pojasnjeno, ali je z rTMS bolje dražiti boleče periferno področje ali centralno živčevje. Po hipotezi, da ne glede na izvor bolečine pride do obširnejše senzibilizacije živčevja, bi bilo za boljši učinek po vsej verjetnosti potrebno dražiti periferno in centralno živčevje hkrati (6). Neinvazivna stimulacija možganov je uporabna terapevtska metoda v psihiatriji za zdravljenje depresije, bipolarnih motenj, halucinacij, kompulzivno-obsesivnih motenj, shizofrenije, katatonije, travmatskih stresnih motenj, v nevrologiji pa so jo poleg tega, da so z njo poskušali izboljšati funkcioniranje bolnikov po možganski kapi in bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, doslej uporabili za obvladovanje distonije, tinitusa, spastičnosti, epilepsije, amiotrofične lateralne skleroze in bolezni motoričnega nevrona (80).

NEINVAZIVNA STIMULACIJA MOŽGANOV V KLINIČNI PRAKSI

Dosedanje ugotovitve raziskovanja učinkov NIMS na plastičnost živčevja in možnosti uporabe v nevrorehabilitaciji so spodbudne in podpirajo domnevo, da naj bi v določenih pogojih NIMS okrepila učinke standardnih postopkov nevrorehabilitacije. Vsako leto je vse večje število objavljenih člankov v znanstvenih in strokovnih medicinskih revijah in postopno pridobivamo bolj zanesljive dokaze o učinkovitosti te metode.

Če bi sedaj NIMS želeli uporabiti v vsakdanji klinični praksi, bi se srečali s številnimi vprašanji. Učinki NIMS na vadbo so namreč odvisni od mnogih dejavnikov, npr. obdobja bolezni (akutno ali kronično), vrste naloge, mesta stimulacije, časa stimulacije glede na fizioterapevtsko obravnavo, osnovne možganske aktivnosti in oblike NIMS. Večina doslej izbranih parametrov stimulacije je določena pri poskusih na zdravih mladih ljudeh. Starejši pa se ne odzivajo na enak način (81). Doslej torej še ni povsem dorečeno, kako pravilno prilagoditi parametre stimulacije potrebam posameznega bolnika.

Za uspešno uvajanje NIMS kot dodatnega postopka v nevrorehabilitaciji bi morali še boljše poznati mehanizme plastičnosti centralnega živčevja in medsebojnega vplivanja mehanizmov plastičnosti, povzročenih s človekovo hoteno aktivnostjo ali NIMS.

ZAKLJUČEK

Tehnološki razvoj v zadnjih desetletjih nam je omogočil boljše razumevanje neurofizioloških procesov okrevanja pri nevroloških boleznih. Ti so osnova za spremembe funkcijskega stanja bolnikov, ki jih želimo v nevrorehabilitaciji izrabi in spodbujati. Dosedanje ugotovitve študij o NIMS so obetavne. Aktivna vadba, ki jo izvajamo v programih nevrorehabilitacije in NIMS morda povzročata nevroplastične spremembe na podoben način. Možno je, da s hkratnim izvajanjem obeh postopkov povečamo učinke posameznega. Za uspešno uvajanje NIMS kot dodatnega postopka v nevrorehabilitaciji potrebujemo klinične študije, ki bi jih naredilo več rehabilitacijskih centrov skupaj z večjim številom bolnikov in ki bi prispevale tudi k razumevanju časovnega poteka plastičnosti in regeneracije centralnega živčevja.

Literatura:

1. Edwards DJ. On the understanding and development of modern physical neurorehabilitation methods: robotics and non-invasive brain stimulation. *J Neuroeng Rehabil* 2009; 6: 3; doi: 10.1186/1743-0003-6-3.
2. Edwards DJ, Fregni F. Modulating the healthy and affected motor cortex with repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke: development of new strategies for neurorehabilitation. *NeuroRehabil* 2008; 23(1): 3-14.
3. Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: an investigative tool and potential therapy in recovery from stroke. In: Grimby G, ed. Evidence for stroke rehabilitation – bridging into the future. *Stroke Rehab* 2006: abstract book, Goeteborg, 26-28 April, 2006, Goeteborg: www.congex.se/stroke, 2006: 17.
4. Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *J Neuroeng Rehabil* 2009; 6: 8; doi: 10.1186/1743-0003-6-8.
5. Schulz R, Gerloff C, Hummel FC. Non-invasive brain stimulation in neurological diseases. *Neuropharmacology* 2013; 64: 579-87; doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.05.016.
6. Williams JA, Imamura M, Fregni F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. *J Rehabil Med* 2009; 41(5): 305-11.
7. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(12): 2008-39.
8. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007; 55(2): 187-99.
9. Paulus W. Transcranial direct current stimulation tDCS. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; 56: 249-54.
10. Carey JR, Fregni F, Pascual-Leone A. rTMS combined with motor learning training in healthy subjects. *Restor Neurol Neurosci* 2006; 24(3): 191-9.
11. Antal A, Nitsche MA, Kincses TZ, Kruse W, Hoffmann KP, Paulus W. Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci* 2004; 19(10): 2888-92.
12. Liebetanz D, Nitsche MA, Paulus W. Pharmacology of transcranial direct current stimulation: missing effect of riluzole. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; 56: 282-7.
13. Flöel A, Rösler N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *J Cogn Neurosci* 2008; 20(8): 1415-22.
14. Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoka T, et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 2006; 129(Pt 3): 791-808.
15. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003; 126(Pt 11): 2476-96.
16. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 2003; 126(Pt 6): 1430-48.

17. Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, Marié RM, Baron JC. Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery. *Neuroreport* 2001; 12(18): 3883-6.
18. Cicinelli P, Pasqualetti P, Zaccagnini M, Traversa R, Oliveri M, Rossini PM. Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the post-acute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study. *Stroke* 2003; 34(11): 2653-8.
19. Hummel FC, Celnik P, Pascual-Leone A, Fregni F, Byblow WD, Buetefisch CM, et al. Controversy: non-invasive and invasive cortical stimulation show efficacy in treating stroke patients. *Brain Stimul* 2008; 1(4): 370-82.
20. Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movement after internal capsular lesion. *J Neurosci* 2006; 26(22): 6069-102.
21. Riecker A, Gröschel K, Ackermann H, Schnaudigel S, Kassubek JR, Kastrup A. The role of the unaffected hemisphere in motor recovery after stroke. *Hum Brain Mapp* 2010; 31(7): 1017-29.
22. Schaechter JD, Perdue KL. Enhanced cortical activation in the contralesional hemisphere of chronic stroke patients in response to motor skill challenge. *Cereb Cortex* 2008; 18(3): 638-47.
23. Duque J, Hummel F, Celnik P, Murase N, Mazzocchio R, Cohen LG. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *Neuroimage* 2005; 28(4): 940-6.
24. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interaction on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; 55(3): 400-9.
25. Corbetta M, Kincade MJ, Lewis C, Snyder AZ, Sapir A. Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nat Neurosci* 2005; 8(11): 1603-10.
26. Kerkhoff G. Spatial hemineglect in humans. *Prog Neurobiol* 2001; 63(1): 1-27.
27. Rushmore RJ, Valero-Cabre A, Lomber SG, Hilgetag CC, Payne BR. Functional circuitry underlying visual neglect. *Brain* 2006; 129(Pt 7): 1803-21.
28. Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, Lloyd D, Riek S, O'Sullivan JD, et al. Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia post-stroke. *Eur J Neurol* 2011; 18(7): 935-43.
29. You DS, Kim DY, Chun MH, Jung SE, Park SJ. Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients. *Brain Lang* 2011; 119(1): 1-5.
30. Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, Hartmann A, Kessler J, Merl P, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study. *Stroke* 2011; 42(2): 409-15.
31. Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* 2006; 5(8): 708-12.
32. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65(3): 466-8.
33. Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, Elganzoury AM, Abdo TA, Mohamed SA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1 Hz and 5 Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2010; 17(9): 1203-9.
34. Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 2006; 37(6): 1471-6.
35. Chang WH, Kim YH, Bang OY, Kim ST, Park YH, Lee PKW. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J Rehabil Med* 2010; 42(8): 758-64.
36. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Cobre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 249(1): 31-8.
37. Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJ, Lima MC, et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 2005; 16(14): 1551-5.
38. Hummel FC, Voller B, Celnik P, Floel A, Giraux P, Gerloff C, et al. Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neurosci* 2006; 7: 73.
39. Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 2005; 64(10): 1802-4.

40. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005; 36(12): 2681-6.
41. Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. Inhibition of the unaffected motor cortex by 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *J Rehabil Med* 2008; 40(4): 298-303.
42. Conforto AB, Anjos SM, Saposnik G, Mello EA, Nagaya EM, Santos W Jr., et al. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function. *J Neurol* 2012; 259(7): 1399-405.
43. Liepert J, Zittel S, Weiller C. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25(5-6): 461-5.
44. Boggio PS, Nunes A, Rigionatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of non-invasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25(2): 123-9.
45. Kim DY, Lim JY, Kang EK, You DS, Oh MK, Oh BM, Paik NJ. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89(11): 879-86.
46. Nair DG, Renga V, Lindenberg R, Zhu L, Schlaug G. Optimizing recovery potential through simultaneous occupational therapy and non-invasive brain stimulation using tDCS. *Restor Neurol Neurosci* 2011; 29(6): 411-20.
47. Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, Provinciali I, Ceravolo MG. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology* 2012; 78(4): 256-64.
48. Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, Gonzales Rothi LJ, Wu S, Reid K, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86(9): 707-15.
49. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 2010; 75(24): 2176-84.
50. Bolognini N, Vallar G, Casati C, Latif LA, El-Nazer R, Williams J, et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2011; 25(9): 819-29.
51. Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Matsuo Y, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke. *J Rehabil Med* 2009; 41(13): 1049-54.
52. Rossi C, Sallustio F, Di Legge S, Stanzione P, Koch G. Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute patients. *Eur J Neurol* 2013; 20(1): 202-4.
53. Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, Tomelleri C, Pohl M, Werner C. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2011; 25(9): 838-46.
54. Goljar N, Ivanovski M. Motnje občutljivosti, zaznavnih in spoznavnih sposobnosti in izid rehabilitacije po možganski kapi. In: Pomen zaznavnih in prepoznavnih sposobnosti v rehabilitacijski medicini. 23. dnevi rehabilitacijske medicine: zbornik predavanj, Ljubljana, 23. in 24. marec 2012. Ljubljana: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, 2012: 88-94.
55. Miniussi C, Cappa SF, Cohen LG, Floel A, Fregni F, Nitsche MA, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain Stimul* 2008; 1(4): 326-36.
56. Ko MH, Han SH, Park SH, Seo JH, Kim YH. Improvement of visual scanning after DC brain polarization of parietal cortex in stroke patients with spatial neglect. *Neurosci Lett* 2008; 448(2): 171-4.
57. Sparing R, Thimm M, Hesse MD, Küst J, Karbe H, Fink GR. Bidirectional alterations of interhemispheric parietal balance by non-invasive cortical stimulation. *Brain* 2009; 132(Pt 11): 3011-20.
58. Lim JY, Kang EK, Paik NJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation to hemispatial neglect in patients after stroke: an open-label pilot study. *J Rehabil Med* 2010; 42(5): 447-52.
59. Song W, Du B, Xu Q, Hu J, Wang M, Luo Y. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect: a pilot study. *J Rehabil Med* 2009; 41(3): 162-5.

60. Koch G, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Basile B, Lupo F, et al. Theta-burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology* 2012; 78(1): 24-30.
61. Pedersen PM, Vinter K, Olsen TS. Aphasia after stroke: type, severity and prognosis. The Copenhagen aphasia study. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17(1): 35-43.
62. Schlaug G, Marchina S, Wan CY. The use of non-invasive brain stimulation techniques to facilitate recovery from post-stroke aphasia. *Neurophysiol Rev* 2011; 21(3): 288-301.
63. Fridriksson J, Bonilha L, Baker JM, Moser D, Rorden C. Activity in preserved left hemisphere regions predicts anomia severity in aphasia. *Cereb Cortex* 2010; 20(5): 1013-9.
64. Cattaneo Z, Pisoni A, Papagno C. Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals. *Neurosci* 2011; 183: 64-70.
65. Floel A, Meinzer M, Kirstein R, Nijhof S, Deppe M, Knecht S, Breitenstein C. Short-term anomia training and electrical brain stimulation. *Stroke* 2011; 42(7): 2065-7.
66. Vines BW, Norton AC, Schlaug G. Non-invasive brain stimulation enhances the effects of melodic intonation therapy. *Front Psychol* 2011; 2: 230; doi: 10.3389/fpsyg.2011.00230.
67. Lefaucheur JP. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(2): 244-53.
68. Grafton ST. Contributions of functional imaging to understanding parkinsonian symptoms. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14(6): 715-9.
69. Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, Ménard-Lefaucheur I, Cesaro P, Nguyen JP. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(11): 2530-41.
70. Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, Peinemann A, Conrad B. Short-term motor improvement after sub-threshold 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000; 178(2): 91-4.
71. Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 2003; 10(5): 567-72.
72. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AI, Rigonatti SP, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(10): 1693-702.
73. Koch G, Brusa L, Caltagirone C, Peppe A, Oliveri M, Stanzione P, et al. rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65(4): 623-5.
74. Filipovic SR, Rothwell JC, van de Warrenburg BP, Bhatia K. Repetitive transcranial magnetic stimulation for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(2): 246-53.
75. Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurotherapeutics* 2008; 5(2): 345-61.
76. Epstein CM, Evatt MI, Funk A, Girard-Siqueira I, Lupei N, Slaughter I, et al. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(10): 2189-94.
77. Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs N. The impact of the left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2010; 25(14): 2311-7.
78. Lima MC, Fregni F. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 2008; 70(24): 2329-37.
79. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, DeSo- uza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD008208; doi: 10.1002/14651858.CD008208.pub2.
80. Najib U, Bashir S, Edwards D, Rotenberg A, Pascual-Leone A. Transcranial brain stimulation: clinical applications and future directions. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22(2): 233-51.
81. Tecchio F, Zappasodi F, Pasqualetti P, De Gennaro L, Pellicciari MC, Ercolani M, et al. Age dependence of primary motor cortex plasticity induced by paired associative stimulation. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(3): 675-82.