



CZU 616.831-005.1:615.84+796

ASPECTE ALE NEUROPLASTICITĂȚII CEREBRALE INDUSE DE KINETOTERAPIE COMBINATĂ CU STIMULARE MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ LA PACIENȚII CU AVC ISCHEMIC ACUT

Pîrțac Ion^{1,2,3,4}

Danail Sergiu³

Groppa Stanislav^{1,2,4,5,6}

¹Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu», Chișinău, Republica Moldova

³Universitatea de Stat de Educație Fizică și Sport, Chișinău, Republica Moldova

⁴Laboratorul de Boli Cerebrovasculare și Epilepsie al IMU, Chișinău, Republica Moldova

⁵Laboratorul de Neurobiologie și genetică medicală al USMF, Chișinău, Republica Moldova

⁶Centrul Național de Epileptologie din Republica Moldova

Rezumat. În acest studiu a fost abordată problema recuperării precoce la pacienții cu AVC ischemic acut. În cadrul studiului au fost folosite o serie de metode, tehnici și concepte de recuperare, precum rTMS, elemente din facilitarea neuro-proprioceptivă și alte abordări realizate de către Bobath, Brunnstrom și Rood.

Studiul este randomizat și a fost efectuat pe un lot de 140 pacienți cu AVC ischemic acut, selectați după criterii stricte de includere și excludere. Rezultatele acestui studiu, precum și ale altor studii bazate pe rTMS la pacienții cu AVC indică posibilitatea de a reduce inhibiția interhemisferică anormală din emisfera contralesională spre emisfera ipsilezională prin stimulare cu frecvență înaltă asupra emisferei ipsilezionale, precum și prin stimulare cu frecvență joasă asupra emisferei contralezionale, ce s-a dovedit a îmbunătăți performanța funcțională a mâinii afectate de patologie.

Cuvinte-cheie: stimulare magnetică transcraniană repetitivă, kinetoterapie, accident vascular cerebral, neuroreabilitare precoce.

Introducere. La nivel mondial, accidentul vascular cerebral (AVC) se manifestă printr-o incidență și prevalență sporită a patologiei, iar pentru efectuarea activităților zilnice majoritatea supraviețuitorilor necesită o anumită asistență sau depind de îngrijitori. Această patologie rămâne până în prezent principala cauză de dizabilitate la adulți, ce creează situații stresante și o mare povară pentru pacienți, pentru familiile acestora, precum și pentru societate, impunând totodată cheltuieli semnificative [7, 19]. La pacienții cu AVC, deficitul motor este cel mai frecvent deficit neurologic și se manifestă prin

hemipareză contralaterală emisferei ipsilezionale [16, p. 1349]. Hemipareza apare din cauza focarului patologic în una din emisfere, iar gradul de afectare a funcțiilor este strâns corelat cu localizarea topografică a focarului. Totodată, unele cercetări susțin că gradul de afectare a funcțiilor motorii depinde și de procesele inhibitorii transcalosale interemisferice [17, p. 1641-1659]. În cadrul unor cercetări efectuate pe subiecți sănătoși au fost depistate procese inhibitorii transcalosale interemisferice reciproce între cortexul motor din emisfera dreaptă și cea stângă [12, p. 429–440]. La pacienții ce suportă AVC concurența



interemisferică este dereglată printr-o scădere a excitabilității emisferei ipsilezionale și totodată printr-o creștere anormală a activării emisferei contralezionale. Datorită hiperactivării emisferei contralezionale se produce o inhibiție anormală spre emisfera ipsilezională, ce suprimă astfel funcția pierdută [17, p. 1641-1659].

Unii autori, precum Kakuda W. și colab. [10, p. 496–502], pun în discuție capacitatea de reglare a acesteia și consideră că TMSr de frecvență joasă, aplicat contralezional, produce rezultate benefice în reabilitarea funcțională a pacienților cu AVC, în timp ce alți autori, precum Stagg C. J. și colab. [9, p. 276–284], susțin că TMSr de frecvență înaltă asupra emisferei ipsilezionale a fost cea mai eficientă opțiune. Totodată, alți autori combină TMSr de frecvență joasă contralezional cu TMSr de frecvență înaltă ipsilezional [20, p. 323–9], obținând de asemenea, rezultate semnificative. Cele mai utilizate protocoale rTMS, cu efecte bidirecționale, în funcție de frecvența aplicată sunt: rTMS cu frecvență joasă (cel mai frecvent utilizat: 1 Hz) produce inhibiția excitabilității corticale, în timp ce rTMS de înaltă frecvență (cel mai frecvent utilizat: 5 Hz), produce facilitarea acesteia [8, p. 187-199].

Recuperarea pacienților cu AVC este un proces complex, iar abordările cu scop de reabilitare diferă. Unii specialiști își axează tratamentul pe o abordare unică, în timp ce alții combină mai multe componente dintr-o serie de abordări diferite, însă până în prezent nu există dovezi convingătoare, care să susțină doar o anumită abordare în tratamentul de reabilitare. Rezultatele obținute până în prezent evidențiază necesitatea de noi elaborări, ce vor permite minimalizarea perioadei de recuperare și totodată creșterea independenței funcționale.

Scopul cercetării constă în elaborarea unui algoritm etapizat de recuperare prin kinetoterapie și stimulare magnetică transcraniană, pentru pacienții cu AVC ischemic acut.

Materiale și metode. Cercetarea a fost realizată în cadrul secției Boli Cerebro-Vasculare a Institutului de Medicină Urgentă, pe un esanșion de 140 pacienți, ce a fost divizat în grupele martor și experimentală, fiecare a câte 70 pacienți. Pentru selectarea pacienților și omogenizarea grupelor au fost elaborate criterii stricte de includere și excludere în cercetare. Criterii de includere: 1) Pacienți adulți cu diagnosticul de AVC ischemic, confirmat prin CT sau RMN; 2) Vechimea maladiei să fie de până la 72 ore de la debut; 3) Examen NIHSS mai mic sau egal cu 18 puncte; 4) Acordul pacientului sau familiei / reprezentantului legal la participare în studiu. Criterii de excludere: 1) Participarea într-un alt studiu al neuroplasticității; 2) Prezența implanturilor metalice sau electrice în corp; 3) Prezența unei intervenții neurochirurgicale în anamneză; 4) Prezența unei traume craniocerebrale severe în anamneză; 5) Prezența obiectelor metalice pe față sau cap, care nu pot fi înlăturate în timpul experimentului (piercing etc.); 6) Utilizarea aparatelor auditive de amplificare; 7) Sarcina și perioada de alăptare; 8) Prezența unei patologii cerebrale nedeterminate; 9) Refuzul pacientului sau a reprezentantului legal de a lua parte în acest studiu.

În grupa experimentală recuperarea a fost inițiată în primele 72 ore de la debut, iar programul a inclus stimulare magnetică transcraniană, gimnastică respiratorie, posturări, întinderi, mobilizări pasive, ortezare și, totodată, au fost selectate elemente din facilitarea neuro-proprioceptivă și alte abordări realizate de către Bobath, Brunnstrom și Rood.

Stimularea magnetică transcraniană a fost inițiată în primele 72 ore și a constituit 5 proceduri. Înregistrarea potențialului evocat motor (MEP) a fost efectuată bilateral de la mușchiul primul dorsal interoseu (FDI), folosind electrozi cu diametrul de 28 x 20 mm și cu suprafața din AgCl. Electrocul activ era plasat pe pulpa mușchiului, iar electrocul de referință la nivelul articulației metacarpo-falangiene a degetului indicator. În cadrul studiului s-a folosit un aparat TMS „MagPro R30 + Option (MagVenture A/S, Danemarca)”,

ce are un puls de configurație bifazic, cu timpul de amplificare de 280μs, conectat cu o bobină fluture cu răcire statică tip MCF-B65, cu un diametru extern de 75mm. Inițial s-au determinat ariile motorii ale mâinilor la nivelul M1 pe stânga și dreapta, ca fiind punctul în care stimularea a evocat cel mai mare MEP de la mușchiul FDI contralateral. Poziția optimă pentru activarea mușchiului FDI era găsită prin mișcarea bobinei în pași de 0,5 cm în jurul ariei motorii a mâinii de la nivelul cortexului motor pentru fiecare emisferă (Figura 1).

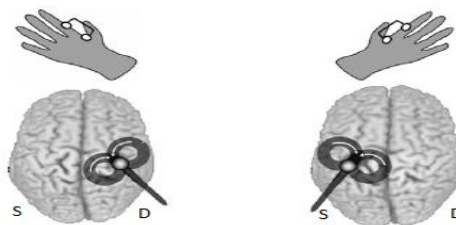


Fig.1. TMS-ul căilor corticospinale către extremitățile superioare distale, cu bobina în formă de cifra opt

Punctul de pe inelele bobinei reprezintă punctul optim de stimulare a zonei de mână a cortexului motor primar spre dreapta (A) sau spre stânga (B) [6, p. 858-882].

Regiunile unde stimulii de intensitate ușor suprapragală produceau permanent cele mai mari MEP-uri cu cele mai adânci unde în mușchiul FDI, corespunzător erau marcate cu un marker. Emisfera ipsilezională a fost stimulată cu: 5 Hz, 100 pulsuri în bloc, 20 blocuri, intervalul între blocuri 5 sec. Total-2000 pulsuri. 110% PMR, iar emisfera contralezională: 1 Hz, 60 pulsuri în bloc, 10 blocuri, intervalul între blocuri 5 sec. Total-600 pulsuri. 90% PMR.

Programul de recuperare prin kinetoterapie în grupa experimentală a fost divizat în 5 etape: I. Susținerea funcțiilor vitale, II. Restabilirea funcției de autoposturare în decubit, III. Ridicarea la marginea patului, IV. Ortostatismul, V. Mersul.

Pentru fiecare etapă de reabilitare, programul este standard și a fost selectat în dependență de starea pacientului din: exerciții de respirație; exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a MS și MI afectat; exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a trunchiului; exerciții pentru promovarea stabilității și mobilității controlate a hemicorpului afectat în ansamblu; exerciții pentru dezvoltarea echilibrului trunchiului din șezând; tehnici de însușire inițială, consolidare și perfecționare a controlului, echilibrului, coordonării și patternelor corecte în acțiunile motrice; variații de mers.

Cura de tratament în grupa experiment a inclus în total 20 ședințe de kinetoterapie cu durată de 30 minute fiecare, iar ședințele au fost efectuate de câte două ori pe zi, în decurs de zece zile.

Rezultate. Pentru acest studiu s-a propus constatarea și apoi evidențierea evoluției stării

neurologice, a independenței funcționale, a capacității de control a posturii în spațiu, a recuperării motrice și a gradului de dizabilitate la pacienții cu AVC ischemic.

Lotul stabilit de noi a fost evaluat prin intermediul scalelor internaționale de evaluare clinică: NIHSS, Barthel, PASS, FMA A-D și Rankin m. Prin intermediul acestor scale de evaluare, pacienții au fost evaluați în prima, a cincea și a zecea zi, care a evidențiat diferite grade de ameliorare în loturile studiate (Tabelul 1). Datele obținute în cadrul evaluărilor la etapa inițială evidențiază omogenitatea grupelor examinate, pentru toate testările realizate de noi.

Toți pacienții au prezentat o redresare a parametrilor testați, doar că în mod diferit. Astfel, la evaluarea cu scala NIHSS în grupa martor a fost înregistrată o îmbunătățire de 0,93 puncte în ziua a 5-a și 2,53 puncte în ziua a 10-a, iar în grupa experimentală de 1,46 puncte în ziua a 5-a și 3,50 puncte - în ziua a 10-a ($P > 0,05$). Schimbările scorului Barthel denotă o creștere mai accentuată. Astfel, în grupa martor a fost înregistrată o creștere de 4,64 în ziua a 5-a și 14,36 puncte în ziua a 10-a, iar în grupa experimentală de 5,86 în ziua a 5-a și 17,57 puncte în ziua a 10-a ($P < 0,05$).

Tabelul 1. Datele statistice comparative ale testărilor lotului martor(M) și experimental (E)

Testele clinice	Grup	Etapile evaluării								
		Ziua 1			Ziua a 5-a			Ziua a 10-a		
		$\bar{x} \pm m$	t	P	$\bar{x} \pm m$	t	P	$\bar{x} \pm m$	t	P
NIHSS	M	9,43 $\pm 0,40$	0,36	$>0,05$	8,50 $\pm 0,38$	0,66	$>0,05$	6,90 $\pm 0,33$	1,67	$>0,05$
	E	9,63 $\pm 0,38$			8,17 $\pm 0,33$			6,13 $\pm 0,33$		
Barthel	M	31,71 $\pm 0,63$	0,07	$>0,05$	36,36 $\pm 0,75$	0,99	$>0,05$	46,07 $\pm 1,01$	2,08	$<0,05$
	E	31,64 $\pm 0,75$			37,50 $\pm 0,88$			49,21 $\pm 1,13$		
PASS	M	9,80 $\pm 0,58$	0,89	$>0,05$	15,80 $\pm 0,53$	2,14	$<0,05$	21,94 $\pm 0,50$	2,91	$<0,01$
	E	9,07 $\pm 0,58$			17,56 $\pm 0,63$			23,96 $\pm 0,48$		
FMA A-D	M	13,86 $\pm 0,68$	1,37	$>0,05$	16,00 $\pm 0,70$	0,64	$>0,05$	22,27 $\pm 0,90$	0,98	$>0,05$
	E	12,59 $\pm 0,63$			16,74 $\pm 0,93$			23,66 $\pm 1,08$		
Rankin	M	4,67 $\pm 0,05$	0,25	$>0,05$	4,01 $\pm 0,05$	2,01	$<0,05$	3,00 $\pm 0,05$	2,61	$<0,05$
	E	4,69 $\pm 0,03$			3,87 $\pm 0,05$			2,81 $\pm 0,05$		

Notă: NIHSS apreciază starea neurologică prin punctaj în descreștere de la 45 până la 0; Barthel apreciază independența funcțională prin punctaj în creștere, de la 0 până la 100; PASS apreciază capacitatea de control al posturii în spațiu prin punctaj în creștere, de la 0 la 36; FMA A-D apreciază recuperarea motrice a mâinii prin punctaj în creștere, de la 0 până la 66, iar Rankin m. apreciază gradul de dizabilitate prin punctaj în descreștere de la 5 la 0.

Îmbunătățiri și mai semnificative sunt înregistrate la evaluarea cu scala PASS, unde veridicitatea statistică la nivelul pragului de ($P < 0,05$) a fost obținută la evaluarea din ziua a 5-a. La evaluarea din ziua a 10-a, valoarea calculată a lui „t-student” este de 2,66 pentru pragul de semnificație ($P < 0,01$). Astfel, restabilirea capacității de control al posturii în spațiu a fost reprezentată de o creștere a parametrilor testați în grupa martor de 6,00 - în ziua a 5-a și 12,14 puncte - în ziua 10-a, în grupa experimentală de 8,49 în ziua a 5-a și de 14,89 puncte - în ziua a 10-a. Mai dificilă a fost restabilirea mâinii, deoarece este bine cunoscut că mâna reprezintă segmentul ce deține o structură și funcție foarte complexă, ceea ce o face și mai dificil de restabilit. Rezultatele evaluărilor cu scala FMA A-D indică totuși o creștere a rezultatelor de 2,14 în ziua a 5-a și 8,41 puncte - în ziua a 10-a, la grupa martor, și de 4,16 puncte în ziua a 5-a și 11,07 puncte în ziua a 10-a, la grupa experiment. Rezultate impunătoare au fost obținute și la evaluările cu scala Rankin, unde a fost înregistrată o îmbunătățire de 0,66 puncte în ziua a 5-a și de 1,67 puncte în ziua a 10-a, la grupa martor, și 0,81 în ziua a 5-a și 1,87 puncte - în ziua a 10-a, la grupa experiment.

Datele obținute în urma evaluărilor etapizate au fost analizate statistic prin criteriul Student, care a făcut posibilă aprecierea nivelului de autenticitate a rezultatelor obținute.

Discuții. Creșterea inițială a activității motorii după AVC ar putea rezulta din rezolvarea leziunilor reversibile la neuroni și glia, cum ar fi modificări ale potențialelor membranare, conducție axonică sau neurotransmisie. Reorganizarea ansamblurilor

nesigure ale neuronilor care reprezintă acțiuni motorii în cortexul senzomotor, precum și în căile transortice, ascendente și descendente, pare să însoțească îmbunătățiri suplimentare în activitățile motorii [5, p. 1677–1684].

Diferite surse din domeniul reabilitării pacienților cu AVC, susțin ideea că kinetoterapia reprezintă un mecanism important, prin care se promovează recuperarea funcțională la acești pacienți [19, p. 1482–1490]. Momentul de implicare kinetoterapeutică însă este diferit și contraversat, unele surse susțin inițierea din primele 24 ore ale diagnosticării AVC-ului, considerând această perioadă ca fiind una primordială în procesul recuperării, care va favoriza obținerea reușitei terapeutice, chiar și prin prezența efectelor de neurocitoprotecție [19, p. 1482–1490]. Totodată, este bine cunoscut că inițierea precoce poate minimiza complicațiile asociate AVC-ului, care limitează recuperarea optimă. În același timp, alte surse neagă această afirmație, exemplu fiind și rezultatele unui studiu randomizat [3, p. 46–55], care, în faza inițială, a scos în evidență că mobilizarea timpurie pare să fie sigură [2, p. 390–396]. Acest principiu este susținut și de unii autori, precum Bernhardt J. [1, p. 88–98] și alții. Aceștia susțin că reabilitarea nu poate fi inițiată în faza precoce, deoarece pacientul cu AVC trebuie să mențină poziția decubit timp de 72 ore de la debutul patologiei, ceea ce ar favoriza menținerea fluxului sanguin cerebral la țesutul ischemic.

Concomitent, au fost efectuate și studii ce vizează explorarea opiniei diferitor profesioniști, ce au tangență cu problema dată. Unul dintre cele mai importante a fost efectuat pe 202 profesioniști, lot format din medici, kinetoterapeuți, terapeuți ocupaționali și

asistente medicale. Trei pătrimi dintre aceștia au fost de acord ca pacienții cu AVC ischemic să fie mobilizați timp de 24 de ore de la debut, iar o pătrime dintre profesioniști au avut motive de îngrijorare cu privire la mobilizarea în această perioadă [15, p. 10–15].

Așadar, cu toate că opiniile profesioniștilor cu privire la mobilizarea timpurie după AVC mențin un caracter diferit și controversat, ele evidențiază o prevalență direcționată în mare parte spre inițierea mobilizării în primele 24 ore de la debutul patologiei.

Concluzii. Conform rezultatelor obținute în cadrul prelucrării statistice a datelor, sunt evidențiate ameliorări semnificative la toate funcțiile testate, însă cu preponderență în grupa experimentală, unde pacienții au beneficiat și de rTMS.

Rezultatele studiului nostru, precum și ale altor studii bazate pe rTMS la pacienții cu AVC, indică posibilitatea de a reduce inhibiția

interhemisferică anormală din emisfera contralezională spre emisfera ipsilezională prin stimulare cu frecvență înaltă asupra emisferei ipsilezionale [9, p. 276–284], precum și prin stimulare cu frecvență joasă asupra emisferei contralezionale [10, p. 66–107], ceea ce contribuie la îmbunătățirea performanței funcționale a mâinii afectate de patologie.

Aceste rezultate presupunem că au fost influențate și de inițierea precoce printr-un program adaptat etapei de reabilitare, care pare a fi sigur și care, posibil a influențat minimizarea proceselor de distrugere ale sistemului nervos central, care, conform autorului Cramer S.C. [4, p. 272–287], suferă procese spontane la nivel molecular, celular, de sistem și comportamental.

Referințe bibliografice:

1. Bernhardt J. (2008) Very early mobilization following acute stroke: Controversies, the unknowns, and a way forward. *Ann Indian Acad Neurol.* 11(5), p. 88–98.
2. Bernhardt J., Dewey H., Thrift A., Collier J., Donnan G. (2008) A Very Early Rehabilitation Trial for Stroke (AVERT): Phase II Safety and Feasibility. *Stroke* 39; p. 390–396.
3. Bernhardt J., Langhorne P., Lindley R.I., Thrift A.G., Ellery F., Collier J., Churilov L., Moodie M., Dewey H., Donnan G. AVERT Trial Collaboration Group Bernhardt J., Langhorne P., Lindley R.I., Thrift A.G., Ellery F., Collier J., Churilov L., Moodie M., Dewey H., Donnan G. (2015) Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 386:30]. *Lancet.* 2015; 386:46–55
4. Cramer S.C. (2008) Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol*; 63: p. 272–287.
5. Dobkin B. (2005) Rehabilitation after stroke. *New Engl J Med*; 352: p. 1677–1684.
6. Groppa S., Oliviero A., Eisen A., Quartarone A., Cohen L.G., Mall V., Kaelin-Lang A., Mima T., Rossi S., Thickbroom G.W., Rossini P.M., Ziemann U., Valls-Solé J., Siebner H.R. (2012) A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*; 123(5): p. 858–82.
7. Groppa St., Gavriliuc M., Zota E., Crivorucica I., Ciobanu N., Matei A., Leahu P. (2017) Accidentul vascular cerebral ischemic. Protocol clinic național. Chișinău, p. 37.
8. Hallett M. (2007) Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron.* 19; 55(2): p. 187–99.
9. Johansen-Berg H. (2011) Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke. *Brain*, p. 276–284.



10. Kakuda W., Abo M., Kobayashi K., Momosaki R., Yokoi A., Fukuda A., et al. (2011) Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. *Brain Inj*; 25, p. 496–502.
11. Mărgărit M., Mărgărit F. (1997) *Principii kinetoterapeutice în bolile neurologice*. Oradea: Editura Universității, p. 66-107.
12. Meyer B.U., Röricht S., Gräfinvon Einsiedel H., Kruggel F. Weindl A. (1995) Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*;118: p. 429–440.
13. Moșet D. (2001) *Psihopedagogia recuperării handicapurilor neuromotorii*. București: Editura Fundației Humanitas, p. 53-64.
14. Robănescu N., Marcu V., Mertoiu M., Robănescu L., Stanciu M. M. (2001) Reeducarea neuromotorie. *București: Editura Medicală*, p. 45-67, 224-226, 239-247, 255-259.
15. Skarin M., Bernhardt J., Sjöholm A., Nilsson M., Linden T. (2011) ‘Better wear out sheets than shoes’: a survey of 202 stroke professionals’ early mobilisation practices and concerns. *Int J Stroke*; 6(1): p. 10–15.
16. Sommerfeld D.K., Eek E.U., Svensson A.K., Holmqvist L.W., Arbin M.H. (2004) Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke*; 35(1): p. 1349.
17. Stagg C.J., Bachtiar V., O’Shea J., Allman, C., Bosnell R., Kischka U., Matthews P.M., Talelli P., Greenwood R.J., Rothwell J.C. (2006) Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*;117: p. 1641–1659.
18. Ulmeanu Fl. C. (1966) *Noțiuni de fiziologie cu aplicații la exercițiile fizice*. București: Uniunea de cultură fizică și sport, p. 303.
19. Veerbeek J., Kwakkel G., van Wegen E. Ket. J., Heymans M. (2011) Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. *Stroke*; 42: p. 1482–1490.
20. Yamada N., Kakuda W., Kondo T., Shimizu M., Mitani S., Abo M. (2013) Bihemispheric repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a preliminary study. *Int J Rehabil Res*; 36: p. 323–9.

