

NOILE DATE
DESPRE CONECTIVITATE
ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL
ȘI ROLUL LOR ÎN SELECȚIA TRATAMENTULUI

Alexandru HANGANU,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemitanu

Summary

New data about connectivity in stroke, and its impact in treatment selection

New research methods of nervous impulse conveyance paths in the human brain, allowed to create a new branch of neuroscience – connectomics, a branch that aims to search for connectivity changes and methods of influencing these networks, either for therapeutic goals, or for remodeling. Cerebral vascular accident (stroke) is a localized lesion, usually uni-hemispherical. Still, brain's remodeling due to this lesion, in order to reestablish normal functionality, implies plastic changes both in neuronal structure, and in cerebral functional connectivity of both hemispheres

Key words: stroke, connectivity, TMS, MRI.

Резюме

Новые данные о соединениях в инсульте и их роль при выборе лечения

Новые методы исследования путей трансмиссии нервного импульса в человеческом мозгу обусловили появление новой ветви в области нейронауки – коннектомика, ветвь которая изучает изменения соединений и методы влияния этих сетей, как в терапевтических целях, так и в целях перемоделирования. Инсульт является локализованным поражением, как правило однополушарным. И все же перемоделирование мозга, обусловленное этим поражением, для восстановления нормальной функциональности, подразумевает пластические преобразования как в нейрональной структуре, так и в церебральных функциональных соединениях обеих полушарий.

Ключевые слова: инсульт, церебральные соединения, ТМС, ЯМР.

Leziunea provocată creierului în urma ictusului, de obicei, determină ruperea căilor substanței albe, fie direct [35], fie prin degenerare secundară [19]. „Deconectarea” ce apare în urma unei astfel de leziuni poate avea consecințe funcționale semnificative [6]. Insuficiența motorie este, de regulă, prezentă după un ictus și afectează aproximativ 80% din pacienți, mulți dintre care rămân cu dezabilități persistente [16].

Moartea neuronală sau leziunea părților proximale ale axonului sau corpului celulei nervoase este urmată de o degenerare graduală a părților distale ale nervilor – proces cunoscut ca degenerare Walleriană [37]. Atât substanța cenușie, cât și substanța albă sunt vulnerabile la o leziune ischemică primară [35] și după faza acută poate apărea degenerarea secundară a substanței albe și o evoluție lentă a modificărilor structurale potențial reversibile.

Folosind metode noi de analize ale rețelei cerebrale a pacienților care au suportat un ictus, Crofts și col. [7] au determinat prezența conectivității structurale modificate nu doar în emisfera lezată, ci și în emisfera sănătoasă. Studiul lor de măsurare a conectivității structurale a evidențiat o diferență semnificativă între pacienții cu ictusuri subcorticale în emisfera stângă față de subiecții de control de aceeași vârstă, în special atunci când ambele conexiuni, directe și indirecte, erau analizate prin măsurarea criteriului de „comunicabilitate”. Acest rezultat sugerează că în urma ictusului alterările din structura substanței albe, care influențează valorile rețelei ce privește eficiența comunicării, sunt prezente în ambele emisfere. Un subgrup al acestor regiuni din emisfera contralezională (caudat, planum polare, girusul Heschl), de asemenea, au prezentat date despre o comunicabilitate redusă la pacienți. Aceste arii din emisfera contralezională erau departe de regiunea leziunii primare, dar ele sunt anatomic conectate, direct sau indirect, cu ariile omoloage din emisfera lezionată [28].

Modelul dat de comunicabilitate redusă are similarități cu modelele anterioare privind degenerarea secundară. Studiile de difuzie anizotropiei fracționale (FA, parametru al rezonanței magnetice nucleare prin difuzie) prezintă modelele de degenerare ale tracturilor anterograde (Walleriană) și retrograde, ale substanței albe în căile din emisfera lezionată, conectate sau intersectate cu o regiune a leziunii primare [36, 40]. Cu toate că astfel de schimbări sunt detectate rar în emisfera contralezională, observațiile asupra diaschizis-ului transemisferic [2] susțin ideea că după o leziune focală, regiunile interconectate de scară largă, chiar și în emisfera contralezională, ar putea fi funcțional și structural alterate ca urmare a unui ictus.

În ce măsură schimbările de conectivitate structurală ca urmare a unui ictus duc la consecințe funcționale? Este bine știut că un factor major în recuperarea motorie după ictus este integritatea funcțională [5] sau structurală [12, 13] a tracturilor corticospinale în emisfera lezionată. Studiile funcționale au constatat că chiar și atunci când modelele de activare regională și comportamentul motor par să fie normale la

pacienți, există riscul unei o conectivități funcționale reduse între ariile premotorie și suplimentară în timpul mișcării [34].

Grefkes și colab. [11] au examinat conectivitatea rețelei motorii după ictus, folosind mișcările executate la comandă, și au identificat diferențe reziduale în activările regionale, precum și diferențe în conectivitatea transcalozală între ariile motorii primare. În studiul lor cea mai puternică suprapunere a leziunii a fost găsită în regiunile ganglionilor bazali. Asociind aceste date anatomice cu magnitudinea modulării inhibitorii, provenite din cortexul motor primar (M1) contralezional, s-a ilustrat că în special pacienții cu leziuni în părțile mai mediale ale corpului striat și globus pallidus au prezentat o cuplare negativă M1-M1 anormal de înaltă. Această concluzie sugerează ideea că procesele patologice de adaptare care au fost observate ar putea rezulta din prezența leziunilor ganglionilor bazali, care se cunoaște că sunt puternic conectați cu M1 și regiunea motorie suplimentară (SMA) [17].

Studiul a găsit de asemenea o reducere semnificativă a cuplării corticale între aria motorie suplimentară și cortexul motor primar ipsilezional, care s-a mărit odată cu îmbunătățirea performanței motorii. Similar, în timpul executării unei mișcări, Sharma și col. [34] au constatat o reducere a conectivității între aria motorie suplimentară și cortexul premotor dorsal, care este situat imediat anterior de regiunea motorie primară. Această mică diferență anatomică ar putea reprezenta o diferență funcțională semnificativă în ceea ce privește procesele cognitive apărute înainte de executarea mișcării. Grefkes și col. [11] au arătat că la pacienții cu ictus nu doar activitatea ariilor contralezionale asociate cu o anumită sarcină era puternic redusă, ci și influența inhibitoare intrinsecă dintre ambele regiuni SMA, care este observată la subiecții sănătoși. Această dezinhibiție a regiunilor SMA, independentă de o anumită sarcină, ar putea astfel facilita interacțiunile interemisferice care controlează mișcările mâinii.

Un rol similar a fost sugerat pentru cortexul premotor (PMC) într-un studiu ce arăta că perturbarea activității PMC în emisfera contralezională, prin intermediul stimulării magnetice transcraniene de tip repetitiv (rTMS), afectează performanța motorie la pacienții cu ictus, dar nu o afectează la subiecții sănătoși din grupul de control [14]. La pacienții cu ictus, performanța comportamentală în mișcările bilaterale a devenit mai dificilă pentru ambele mâini, o constatare care este în concordanță cu alte studii ce au examinat coordonarea bimanuală la bolnavii cu ictus [30]. Astfel, se sugerează că originea deficitului bimanual după ictus ar putea fi găsită în reducerea

activității de promovare de la ariile motorii ipsilezionale către M1 contralezional [11]. Se cunoaște că SMA este implicat crucial în coordonarea mișcărilor bimanuale [31], astfel aceste date au demonstrat că influența de promovare a SMA ipsilezional asupra M1 contralezional a corelat semnificativ cu performanța bimanuală la pacienții cu ictus.

Observațiile date ridică ipoteza că reducerea performanței motorii în mișcările bilaterale ale mâinilor apare mai degrabă în urma unei interacțiuni interemisferice perturbate între M1 și SMA în ambele emisfere, decât ca o reflecție a adaptării motorii la performanța mâinii paretice.

O descoperire importantă la pacienții cu ictus este supraactivarea în mai multe arii motorii, în funcție de sarcina efectuată [39]. De obicei, se observă o „bilateralizare” a activității neuronale în timpul mișcărilor mâinii paretice, ceea ce nu se evidențiază la subiecții sănătoși sau când pacienții mișcă mâna neafectată [1, 26]. Bolnavii cu o recuperare funcțională mai bună prezintă totuși o lateralizare progresivă a activării neuronale spre emisfera ipsilezională [24].

Activitatea neuronală amplificată pentru mișcările mâinii afectate de ictus a provocat discuții cu privire la rolul ariilor motorii nonprimare contralezionale în recuperarea funcției motorii [14, 27]. S-a înaintat ideea că creșterea activității neuronale în ariile motorii ale emisferei neafectate este o strategie compensatoare pentru susținerea funcției motorii a emisferei lezionate [10, 38]. În contradicție cu această ipoteză, experimentele TMS recente sugerează că M1 contralezional ar putea exercita o inhibiție anormal de înaltă asupra M1 ipsilezional, astfel, posibil, contribuind la dereglarea funcției motorii a mâinii paretice [9, 25]. Într-adevăr, s-a arătat că reducerea excitabilității M1 contralezional prin metode de rTMS de frecvență joasă poate îmbunătăți performanțele motorii ale mâinii paretice la pacienții cu ictus [23, 26], ceea ce arată că activitatea crescută a M1 contralezional ar putea contribui la dizabilitatea motorie după ictus [9, 25].

Rolul în general pozitiv al M1 contralezional față de răspunsul motor ipsilezional este, de asemenea, dovedit de un studiu recent pe șobolani, care arată că inactivarea tranzitorie a cortexului motor contralezional prin metoda injectării cu lidocaină ar putea deteriora performanța motorie deja restabilită a membrului afectat de ictus la animalele cu o puternică dizabilitate [4]. Aceste date arată că cel puțin pentru unii pacienți M1 contralezional ar putea avea un rol de susținere a răspunsului motor al emisferei ipsilezionale.

Metodele pe bază de imaginerie prin difuzie au fost folosite nu doar pentru detectarea degenerării, ci

și pentru a evidenția potențialele schimbări benefice ale substanței albe. În plus, în regiunile de comunicabilitate redusă s-au determinat, de asemenea, arii de comunicabilitate mărită la pacienți în comparație cu grupul de control: pe partea lezionată – girusul temporal anterior inferior și girusul cingulat posterior; și pe partea contralezională – cortexul orbitofrontal, cortexul fuziform temporal anterior și girusul temporal posterior inferior [7]. O posibilă interpretare a acestor schimbări este că conectivitatea crescută reflectă schimbările adaptive din structura substanței albe ce au apărut după un ictus.

Schlaechter și colab. (2009) [32] au determinat că, în timp ce pacienții cu o recuperare slabă aveau un indice FA redus în ambele tracturi corticospinale, în comparație cu grupul de subiecți sănătoși, bolnavii cu o recuperare bună aveau valori ridicate ale FA în aceleași regiuni, comparativ cu grupul de control. Aceste rezultate sunt foarte importante nu numai prin faptul că microstructura substanței albe poate fi aparent îmbunătățită după un ictus, ci, de asemenea, că astfel de schimbări apar atât în emisfera ce a suferit un ictus, cât și în emisfera contralezională. Rezultatul dat completează demonstrațiile anterioare de plasticitate funcțională în emisfera contralezională la pacienții cu ictus [14, 22] și de plasticitate adaptivă a substanței albe la subiecții sănătoși [18, 33], iar studiile pe animale arată că creierul are o capacitate înaltă pentru schimbări structurale potențial adaptive ca răspuns la leziune, inclusiv prin ramificarea dendritelor, prin sinaptogeneză [3, 15] și chiar prin creșterea noilor conexiuni de distanță lungă și formarea de noi conexiuni cortico-corticale în urma leziunii [8].

În stadiul cronic de după ictus este prezentă o reducere a FA în tractul piramidal. Astfel, Pierpaoli și colab. [29] au determinat o reducere de 32% a FA în pedunculii cerebrali la pacienții cu o perioadă de mai mult de un an după ictus, în timp ce Werring și colab. [40] au detectat o reducere de 15% a FA în pedunculii cerebrali la 2-6 luni după ictus. Alt studiu a prezentat o reducere de 13% a FA la perioada de 2-16 zile după ictus. Aceste date arată că progresarea reducerii FA indică dezvoltarea cu timpul a unei degradări structurale de tip Wallerian [36].

După ictus, emisfera nelezionată este dezinhibată, posibil datorită reducerii inhibiției transcalozale din partea emisferei afectate de ictus [21]. Aceasta, la rândul ei, ar putea crește inhibiția emisferei lezionate prin intermediul emisferei neafectate dezinhibate și ar putea afecta recuperarea funcțională [20].

Concluzii

1. Ictusul este o patologie care implică deteriorarea conectivității structurale și funcționale în ambele emisfere, ceea ce aduce necesitatea concentrării procesului de recuperare atât asupra emisferei lezionate, cât și la nivelul emisferei contralezionale.

2. Metodele actuale de recuperare după ictus se concentrează doar asupra emisferei lezionate și restabilirii membrilor paretice, reactivarea funcțiilor motorii în emisfera lezionată, și nu se acordă atenție funcției de inhibiție din partea emisferei contralezionale.

3. Pentru recuperarea cu succes în urma unui accident vascular cerebral, este important de utilizat metode de inhibiție a activității emisferei contralezionale și metode de stimulare pentru emisfera lezionată.

Bibliografie

1. Ameli M., Grefkes C., Kemper, F. et al., *Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke*, in: *Annals of Neurology*, 2009, vol. 66, no. 3, p. 298-309.
2. Andrews R. J. *Transhemispheric diachisis. A review and comment*, in: *Stroke*, 1991, vol. 22, no. 7, p. 943-949.
3. Biernaskie J., Corbett D., *Enriched Rehabilitative Training Promotes Improved Forelimb Motor Function and Enhanced Dendritic Growth after Focal Ischemic Injury*, in: *J. Neurosci.*, 2001, vol. 21, no. 14, p. 5272-5280.
4. Biernaskie J., Szymanska A., Windle V. et al., *Bi-hemispheric contribution to functional motor recovery of the affected forelimb following focal ischemic brain injury in rats*, in: *European Journal of Neuroscience*, 2005, vol. 21, no. 4, p. 989-999.
5. Brouwer B.J., Schryburt-Brown K., *Hand function and motor cortical output poststroke: are they related?*, in: *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, vol. 87, no. 5, p. 627-34.
6. Catani M., ffytche D.H., *The rises and falls of disconnection syndromes*, in: *Brain*, 2005, vol. 128, no. 10, p. 2224-2239.
7. Crofts J.J., Higham D.J., Bosnell R. et al., *Network analysis detects changes in the contralesional hemisphere following stroke*, in: *NeuroImage*, 2011, vol. 54, no. 1, p. 161-169.
8. Dancause N., Barbay S., Frost S.B. et al., *Extensive Cortical Rewiring after Brain Injury*, in: *J. Neurosci.*, 2005, vol. 25, no. 44, p. 10167-10179.
9. Duque J., Hummel F., Celnik P. et al., *Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke*, in: *NeuroImage*, 2005, vol. 28, no. 4, p. 940-946.
10. Gerloff C., Bushara K., Sailer A. et al., *Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke*, in: *Brain*, 2006, vol. 129, Pt. 3, p. 791-808.
11. Grefkes C., Nowak D.A., Eickhoff S.B. et al., *Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging*, in: *Annals of Neurology*, 2008, vol. 63, no. 2, p. 236-246.

12. Jang S.H., Bai D., Son S.M. et al., *Motor outcome prediction using diffusion tensor tractography in pontine infarct*, in: *Annals of Neurology*, 2008, vol. 64, no. 4, p. 460-465.
13. Jang S.H., Cho S.H., Kim Y.H. et al., *Diffusion anisotropy in the early stages of stroke can predict motor outcome*, in: *Restor. Neurol. Neurosci.*, 2005, vol. 23, p. 11-17.
14. Johansen-Berg H., Rushworth M.F.S., Bogdanovic M.D. et al., *The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke*, in: *PNAS*, 2002, vol. 99, no. 22, p. 14518-14523.
15. Jones T.A., Kleim J.A., Greenough W.T. *Synaptogenesis and dendritic growth in the cortex opposite unilateral sensorimotor cortex damage in adult rats: a quantitative electron microscopic examination*, in: *Brain Research*, 1996, vol. 733, no. 1, p. 142-148.
16. Jørgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O. et al., *Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The copenhagen stroke study*, in: *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 1995, vol. 76, no. 5, p. 406-412.
17. Kaneda K., Nambu A., Tokuno H. et al., *Differential Processing Patterns of Motor Information Via Striatopallidal and Striatonigral Projections*, in: *J. Neurophysiol.*, 2002, vol. 88, no. 3, p. 1420-1432.
18. Keller T.A., Just M.A., *Altering Cortical Connectivity: Remediation-Induced Changes in the White Matter of Poor Readers*, in: *Neuron*, 2009, vol. 64, no. 5, p. 624-631.
19. Kuhn M.J., Johnson K.A., Davis K.R. *Wallerian degeneration: evaluation with MR imaging*, in: *Radiology*, 1988, vol. 168, no. 1, p. 199-202.
20. Liepert J., Graef S., Uhde I. et al., *Training-induced changes of motor cortex representations in stroke patients*, in: *Acta Neurologica Scandinavica*, 2000, vol. 101, no. 5, p. 321-326.
21. Liepert J., Uhde I., Graf S. et al., *Motor cortex plasticity during forced-use therapy in stroke patients: a preliminary study*, in: *J. Neurol.*, 2001, vol. 248, no. 4, p. 315-321.
22. Lotze M., Markert J., Sauseng P. et al., *The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion*, in: *J. Neurosci.*, 2006, vol. 26, no. 22, p. 6096-102.
23. Mansur C.G., Fregni F., Boggio P. S. et al., *A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients*, in: *Neurology*, 2005, vol. 64, no. 10, p. 1802-1804.
24. Marshall R. S., Perera G.M., Lazar R.M. et al., *Evolution of Cortical Activation During Recovery From Corticospinal Tract Infarction*, in: *Stroke*, 2000, vol. 31, no. 3, p. 656-661.
25. Murase N., Duque J., Mazzocchio R. et al., *Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke*, in: *Annals of Neurology*, 2004, vol. 55, no. 3, p. 400-409.
26. Nowak D. A., Grefkes C., Dafotakis M. et al., *Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke*, in: *Arch. Neurol.*, 2008, vol. 65, no. 6, p. 741-747.
27. O'Shea J., Johansen-Berg H., Trief D. et al., *Functionally specific reorganization in human premotor cortex*, in: *Neuron*, 2007, vol. 54, no. 3, p. 479-490.
28. Pandya D.N., Rosene D.L. *Laminar Termination Patterns of Thalamic, Callosal, and Association Afferents in the Primary Auditory Area of the Rhesus Monkey*, in: *Experimental Neurology*, 1993, vol. 119, no. 2, p. 220-234.
29. Pierpaoli C., Barnett A., Pajevic S. et al., *Water Diffusion Changes in Wallerian Degeneration and Their Dependence on White Matter Architecture*, in: *NeuroImage*, 2001, vol. 13, no. 6, p. 1174-1185.
30. Rose D.K., Winstein C.J., *The co-ordination of bimanual rapid aiming movements following stroke*, in: *Clin. Rehabil.*, 2005, vol. 19, no. 4, p. 452-462.
31. Sadato N., Yonekura Y., Waki A. et al., *Role of the Supplementary Motor Area and the Right Premotor Cortex in the Coordination of Bimanual Finger Movements*, in: *J. Neurosci.*, 1997, vol. 17, no. 24, p. 9667-9674.
32. Schaechter J.D., Fricker Z.P., Perdue K.L. et al., *Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients*, in: *Human Brain Mapping*, 2009, vol. 30, no. 11, p. 3461-3474.
33. Scholz J., Klein M. C., Behrens T.E.J. et al., *Training induces changes in white-matter architecture*, in: *Nat. Neurosci.*, 2009, vol. 12, no. 11, p. 1370-1371.
34. Sharma N., Baron J.-C., Rowe J.B. *Motor imagery after stroke: Relating outcome to motor network connectivity*, in: *Annals of Neurology*, 2009, vol. 66, no. 5, p. 604-616.
35. Stys P.K. *White Matter Injury Mechanisms*, in: *Current Molecular Medicine*, 2004, vol. 4, no. 2, p. 113-130.
36. Thomalla G., Glauche V., Koch M.A. et al., *Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke*, in: *NeuroImage*, 2004, vol. 22, no. 4, p. 1767-1774.
37. Waller A. *Experiments on the section of the glossopharyngeal, and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitiv fibres.*, in: *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 1850, vol. 140, p. 423-429.
38. Ward N.S., Cohen L.G. *Mechanisms Underlying Recovery of Motor Function After Stroke*, in: *Arch. Neurol.*, 2004, vol. 61, no. 12, p. 1844-1848.
39. Weiller C., Chollet F., Friston K.J. et al., *Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man*, in: *Annals of Neurology*, 1992, vol. 31, no. 5, p. 463-472.
40. Werring D.J., Toosy A.T., Clark C.A. et al., *Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke*, in: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2000, vol. 69, no. 2, p. 269-272.

Prezentat la 03.11.2011

Alexandru Hanganu, doctorand,
USMF N. Testemițanu
Tel.: +373 22 205 312
E-mail: a.hanganu@dr.com