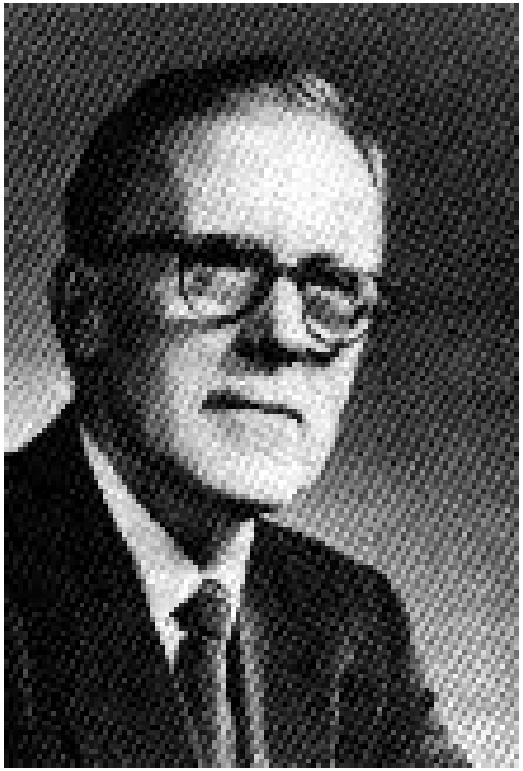
Synkronoitu sähkö- ja magneettistimulaatio uutena kokeellisena kuntoutusmuotona

Anastasia Shulga, LT, neurologi

HUS Vaativan kuntoutuksen osasto
HUS BioMag laboratorio

Neurons that fire together wire together

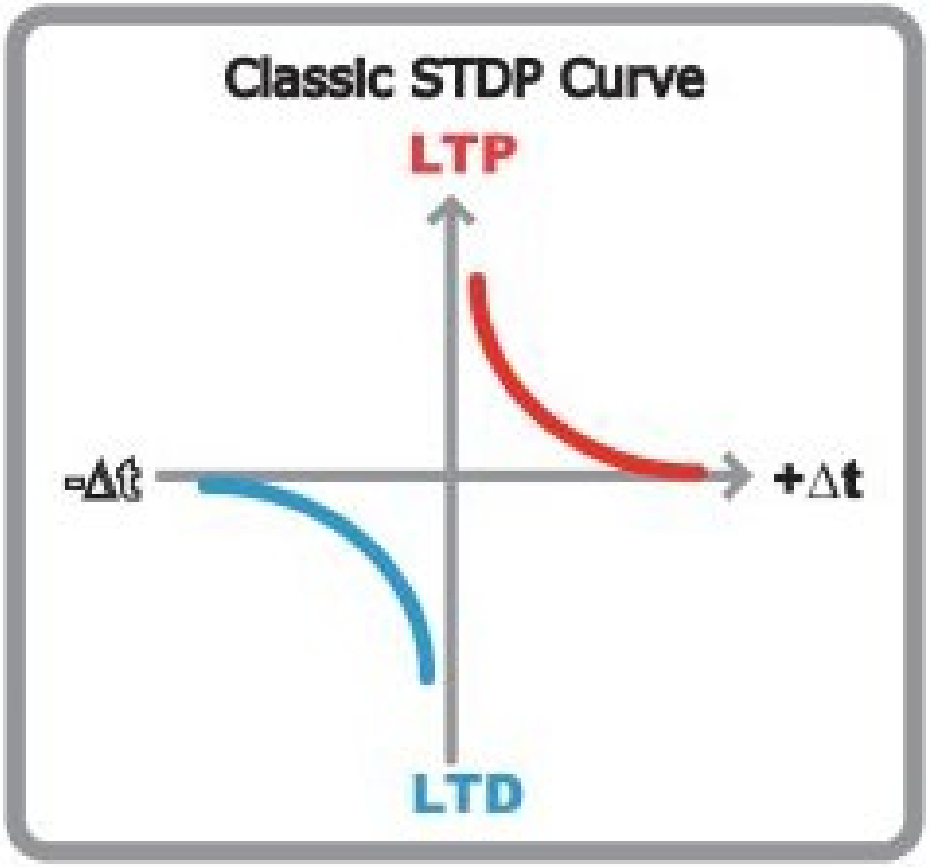


"When an axon of cell *A* is near enough to excite a cell *B* and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that *A*'s efficiency, as one of the cells firing *B*, is increased."

Donald Hebb, 1949

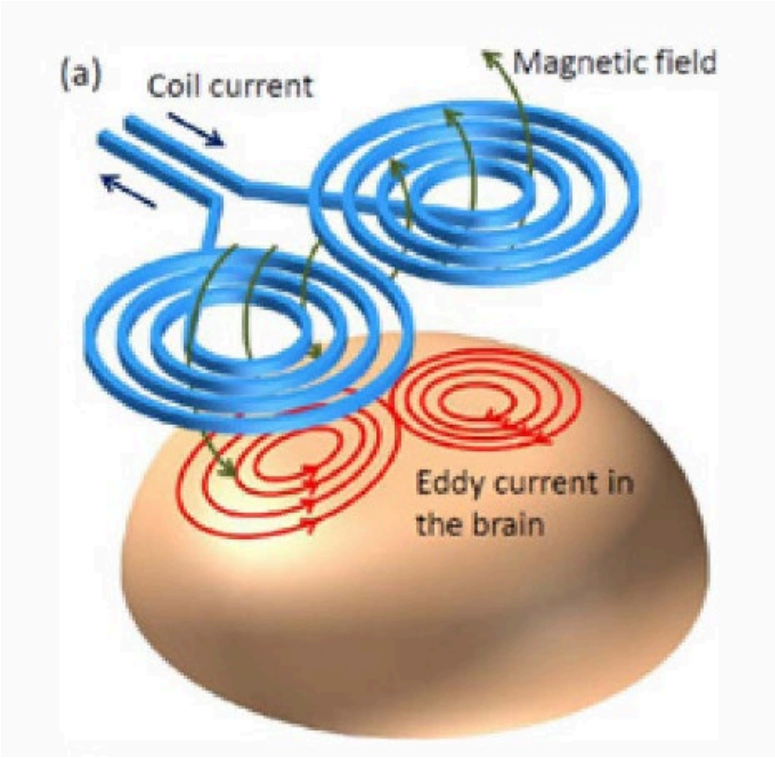
STDP = spike-time dependent plasticity

LTP = long-term potentiation
LTD = long-term depression

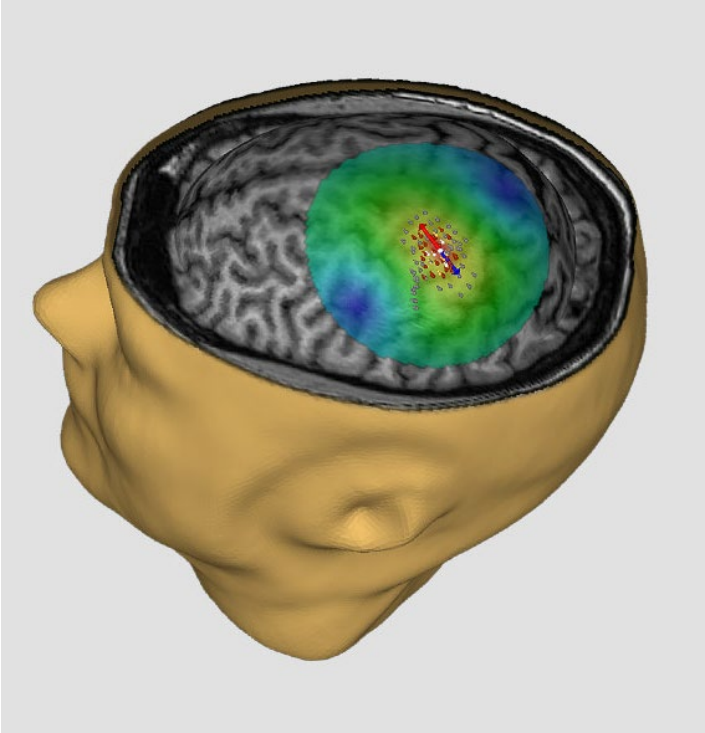


Buchanan et al 2010

TMS = transcranial magnetic stimulation

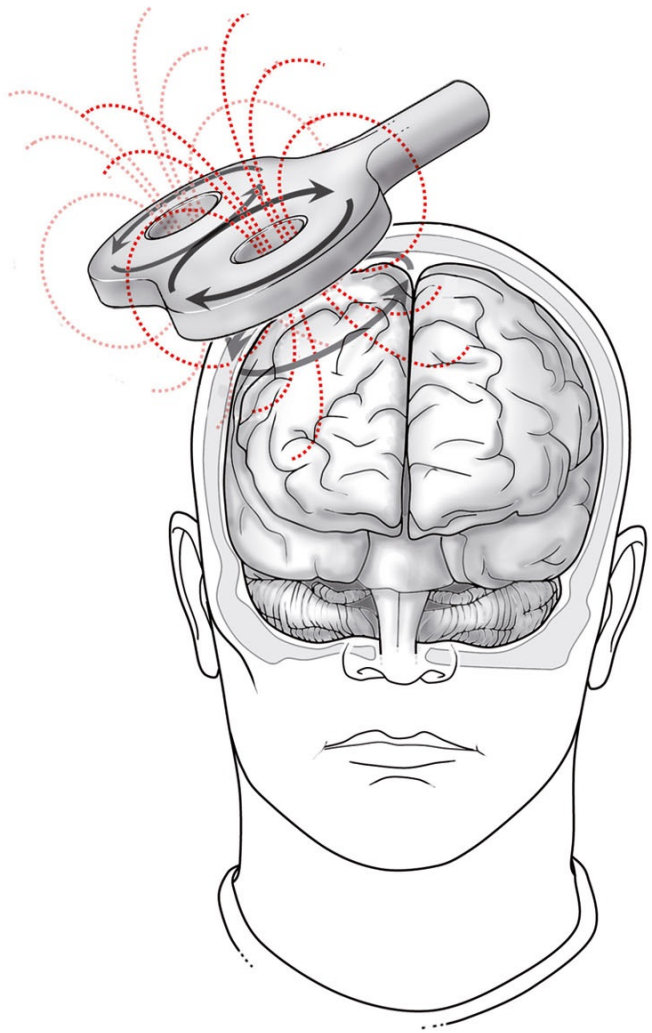


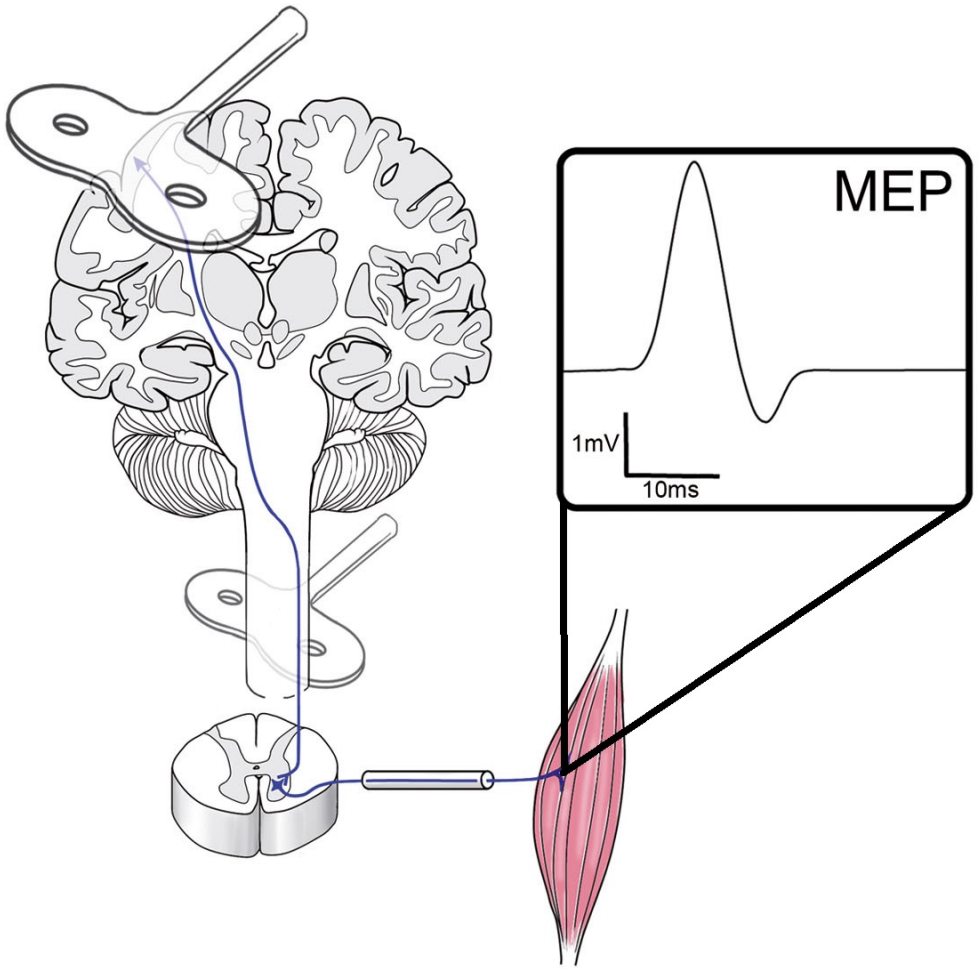
Sekino et al 2012
Materials Science



Nexstim.com

MEP = motor-evoked potential



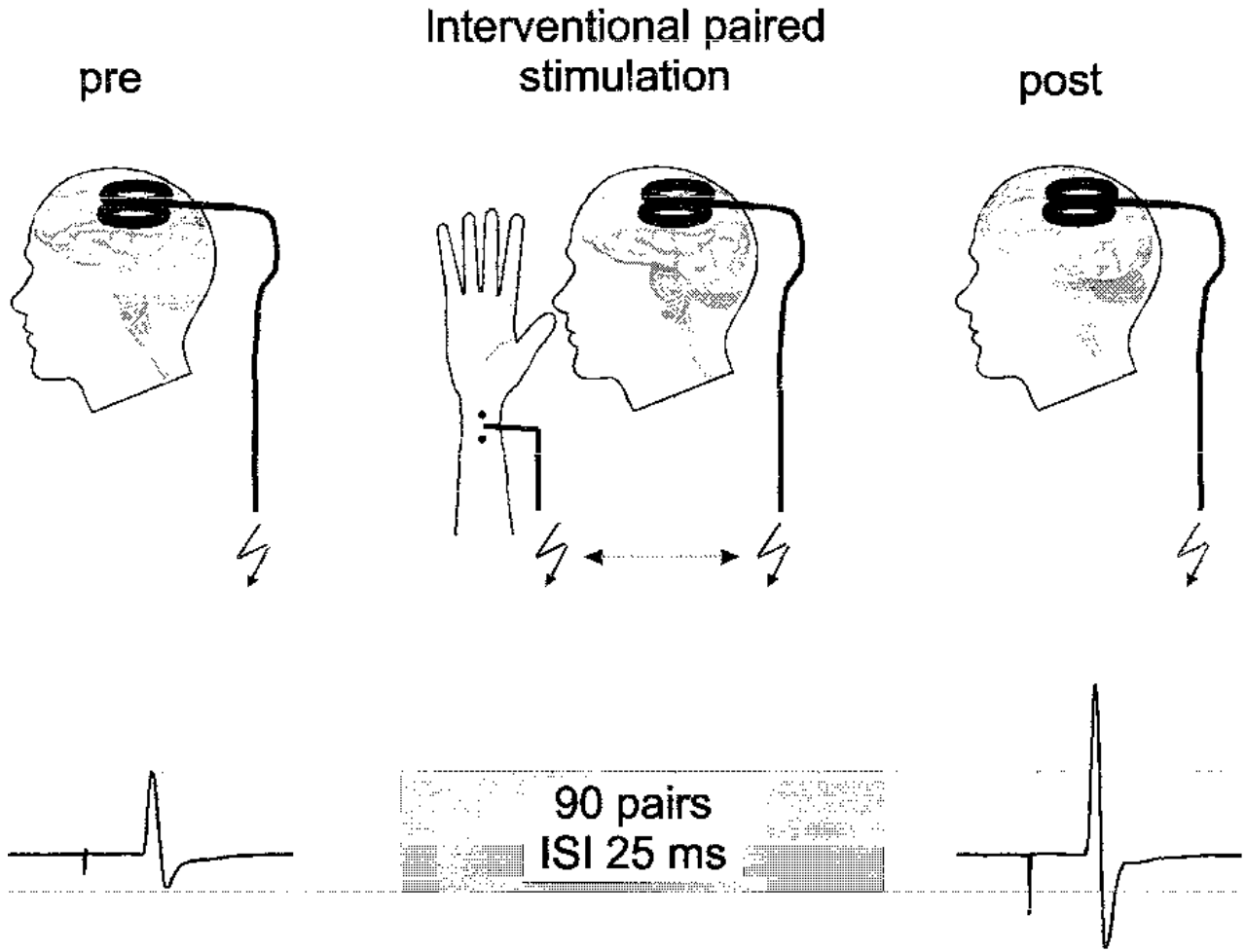


PAS = paired associative stimulation

Brain. 2000

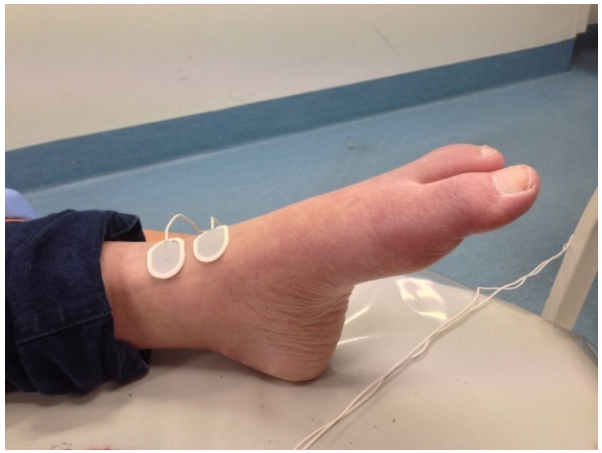
Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation (PAS).

Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J.

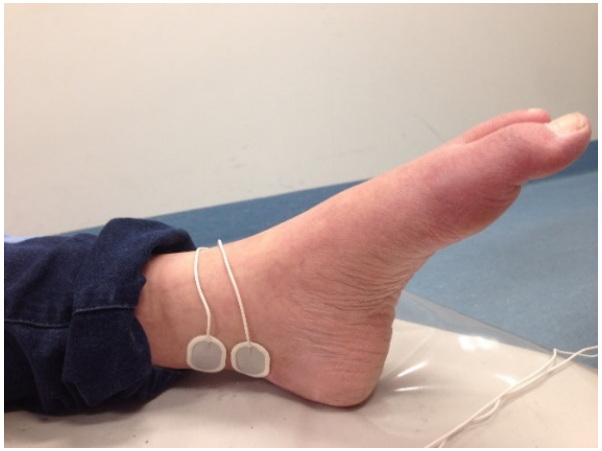


Nexstim
Medtronic
Nexstim
141
22.4
18.5

PNS = peripheral nerve stimulation



peroneus



tibialis

ulnaris

medianus

PAS on osoitus siitä että solumalleista tuttu STDP toimii ihmisessä

- Vaikutus alkaa nopeasti
- Yksittäisen stimulaatiokerran vaikutus on ohimenevä
- Johtaa LTP tai LTD-ilmiöön (MEP-vasteiden kasvu tai pieneneminen) riippuen ajoituksesta

Esimerkkeja PAS-tutkimuksista: plastiteettimarkkeri

- **Fokaalisessa käden dystoniassa** vaste PASille oli suurempi ja vaikutus ulottui laajemmalle alueelle kuin terveissä verrokeissa, mikä heijastaa poikkeavuuksia inhibitorisissa verkostoissa. (Quartarone et al., 2003, 2008; Weise et al., 2006; Belvisi et al., 2013). Psykogeenissä dystoniassa PAS-vaste oli normaali. (Quartarone et al., 2009).
- **Masennuksessa** vaste PASille on pienentynyt, mikä voi heijastaa aivojen vähentynyttä plastisiteettia. Vasteen normalisoituminen korreloi kliiniseen toipumiseen masennuksesta. (Player et al 2013, Kuhn et al 2016).
- **Levottomien jalkojen oireyhtymässä** vaste PASille on pienentynyt, kun taas dopaminerginen hoito palauttaa normaalin vasteen (Rizzo et al 2009)
- Muita: mm MS, Alzheimer, epilepsia, NMDAR enkefaliitti, migreeni, aivotärähdys, spinoserebellaariataksia, CRPS, Downin syndrooma…

Review: Suppa et al 2017

Esimerkkeja PAS-tutkimuksista: terapia

- **Aivohalvauksen** jälkeen PAS pystyy suurentamaan MEP-amplitudeja (Castel-Lacanal 2007) ja inhibitorinen PAS pystyy myös vähentämään terveen aivopuoliskon (yli)aktivaatiota (Jayram 2008). Kuitenkin selkeitä funktionaalisesti merkitseviä hoidollisia tuloksia ei ole julkaistu.
- **Selkäydinvammoissa** ”klassinen” PAS yksittäisinä kertoina pystyy nostamaan MEP-vasteita ja stimuloitavan lihaksen voimaa. (Bunday 2012). 10 sarjan hoito yhdistettynä fysioterapiaan paransi lihasten voimaa, mutta vaikutusta funktionaalisiin testeihin verrattuna kontrolliryhmään ei ollut (Jo 2020).

Review: Suppa et al 2017

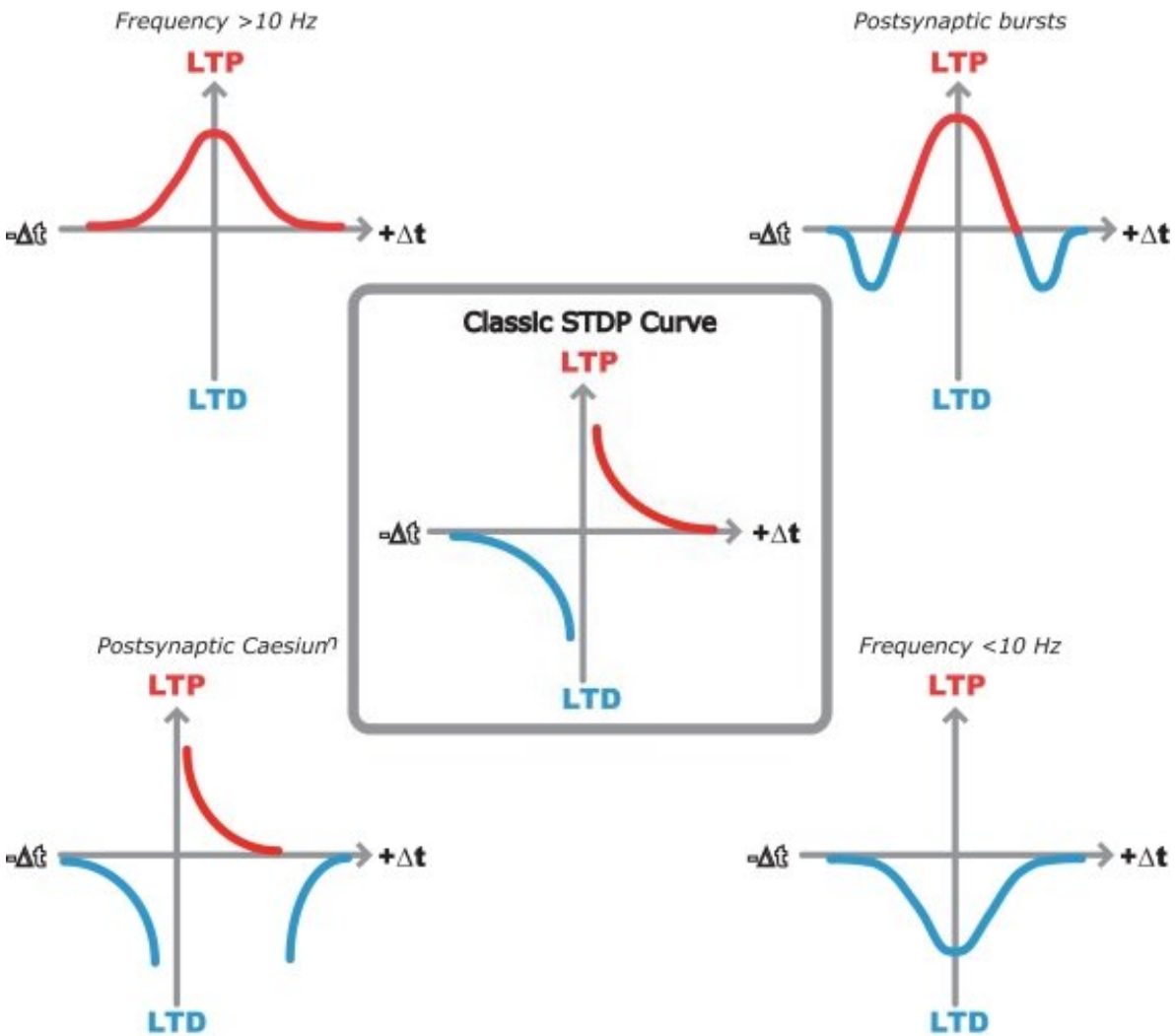
”Klassisen” PASin haasteita

- vaste riippuu mm koehenkilöiden iästä, huomion kohdistamisesta, vuorokauden ajasta, lääkityksestä, geneettisistä tekijöistä
- välillä PASin vaikutusta on vaikea ennustaa
- tarkka ajoitus määrittelee LTP/LTD - tuloksen

→ tämä heikentää ns klassisen PASin kliinistä sovellettavuutta

STDP

LTP = long-term potentiation
LTD = long-term depression



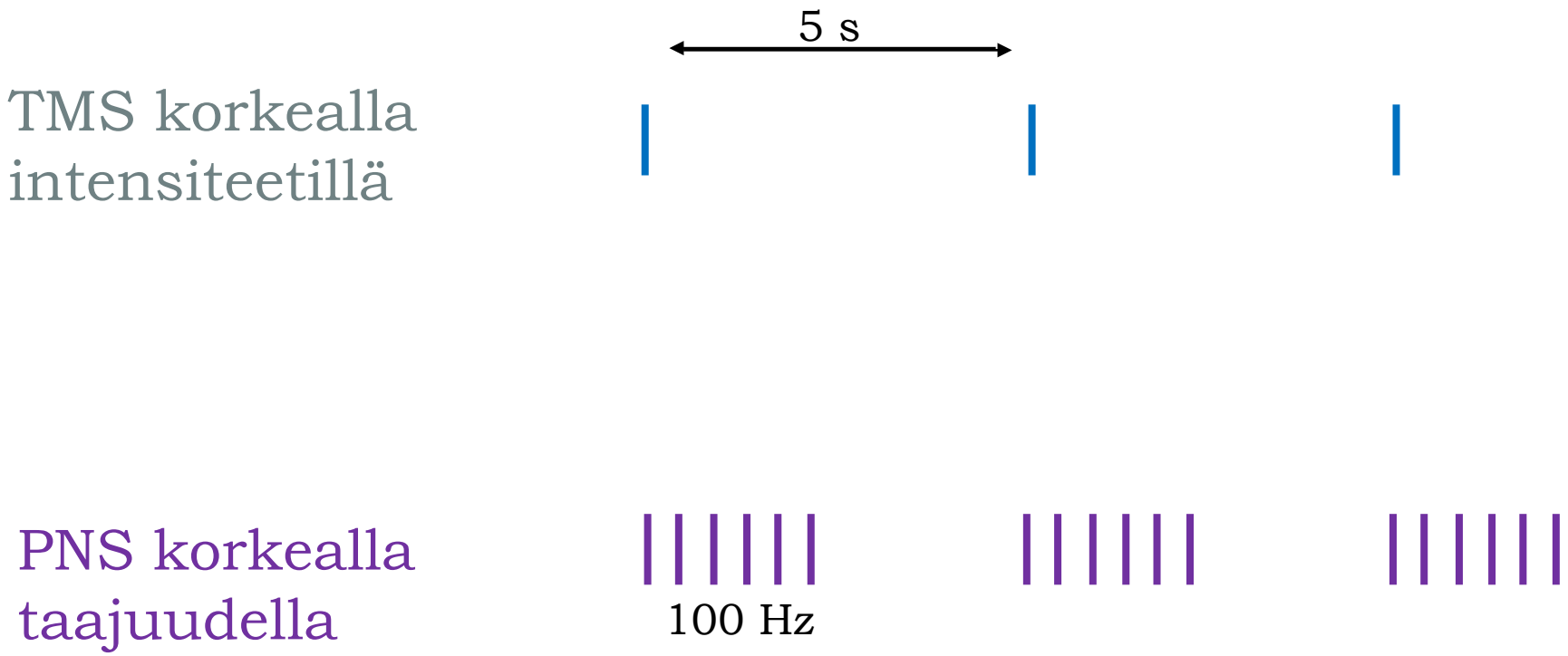
Buchanan et al 2010

LTP voittaa LTD:n kun molempien edellytykset täyttyvät

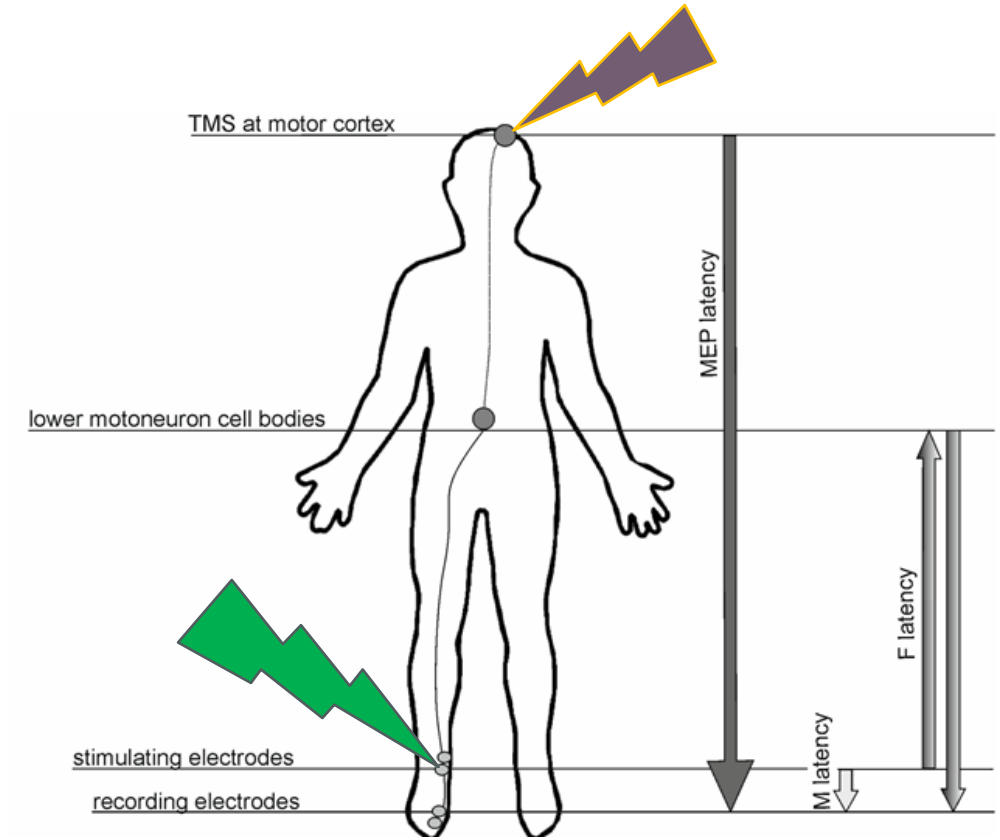
We conclude from these modeling studies that LTP and LTD interactions occurring closely in time do not sum linearly, but that LTP wins over LTD.

Sjöström et al 2001
Neuron

UUSI PAS PROTOKOLLA: ”high-PAS”

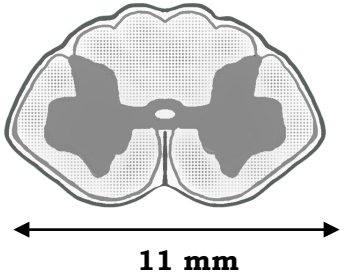


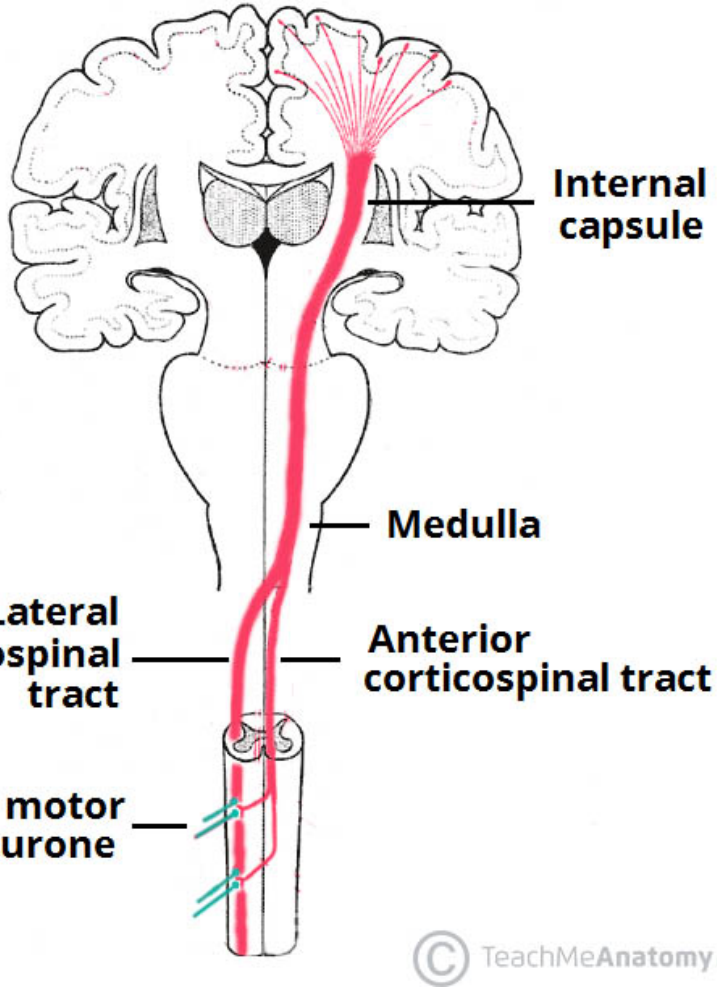
High-PAS



- Ajoitus selkäytimen ylempien ja alempien motoneuronien välisten synapsien tasolle (Shulga et al 2015)
- Sietää ainakin ± 10 ms virheet TMS-PNS- välin laskemissa (Shulga et al 2016)
- Sietää pieniä virheitä aivokuoren kartoituksessa (Tolmacheva et al/Shulga 2019)

45 mm


11 mm


Internal capsule
Medulla
Lateral corticospinal tract
Anterior corticospinal tract
Lower motor neurone
© TeachMeAnatomy

7.5 years after onset of symptoms

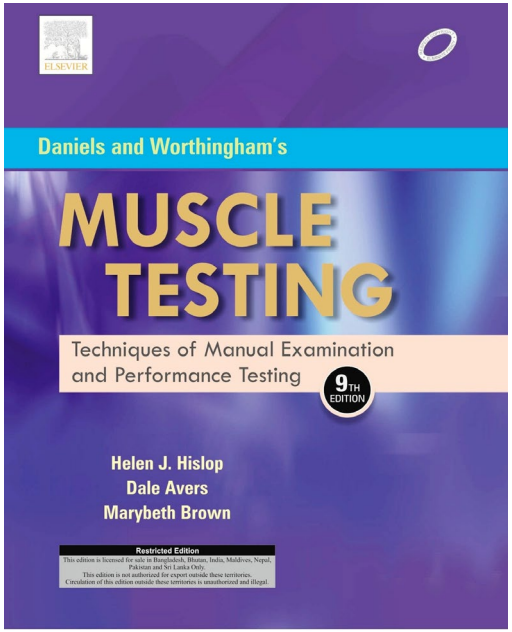
before stimulation

attempt to spread the fingers

Tolmacheva et al/Shulga 2019

Miten potilaita arvioidaan?

Manual Muscle Testing (MMT)



0	No visible or palpable contraction.
1	Visible or palpable contraction.
2	Full ROM gravity eliminated.
3	Full ROM against gravity.
4	Full ROM against gravity, moderate resistance.
5	Full ROM against gravity, maximum resistance.

Analyysiin otetaan lihakset joiden arvo on alle 5
Lisäksi tehdään toiminnallisia testejä

Tuloksia

- ✓ Joka potilas jolla on osittainen vamma, on hyötynyt
- ✓ Tulokset pysyvät stabiileina tai paranevat seurannassa

- TRAUMAATTINEN TETRAPLEGIA, KÄDET (Tolmacheva et al/ Shulga 2017)
  - 4 viikossa keskimäärin **1 MMT** piste/lihas

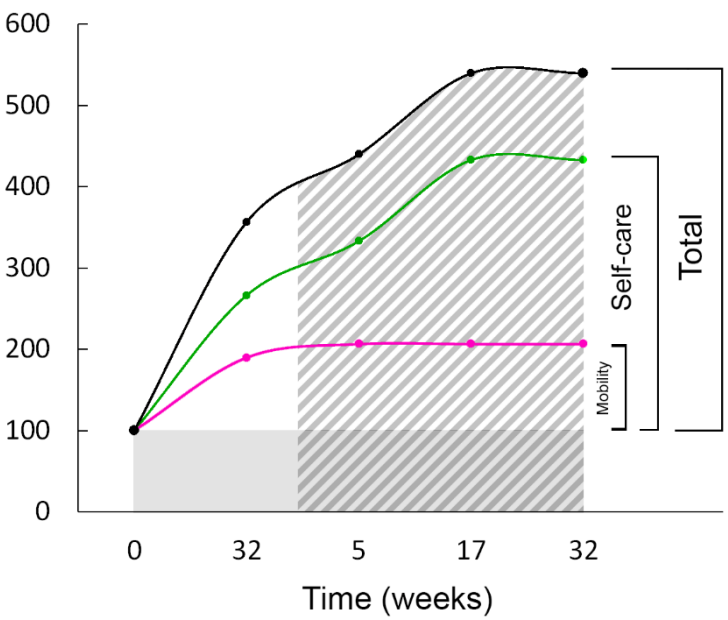
- SAIRAUSPERÄINEN TETRAPLEGIA, KÄDET (Tolmacheva et al /Shulga 2019)
  - 6 viikossa keskimäärin **1.7 MMT** pistettä/lihas
  - parannusta toiminnallisissa testeissa: pinch, Box and block, dynamometria

- TETRAPLEGIA, JALAT (Rodionov et al /Shulga 2020)
  - 8 viikossa keskimäärin **1.2 MMT** pistettä/lihas
  - parannusta kävelyvauhdissa

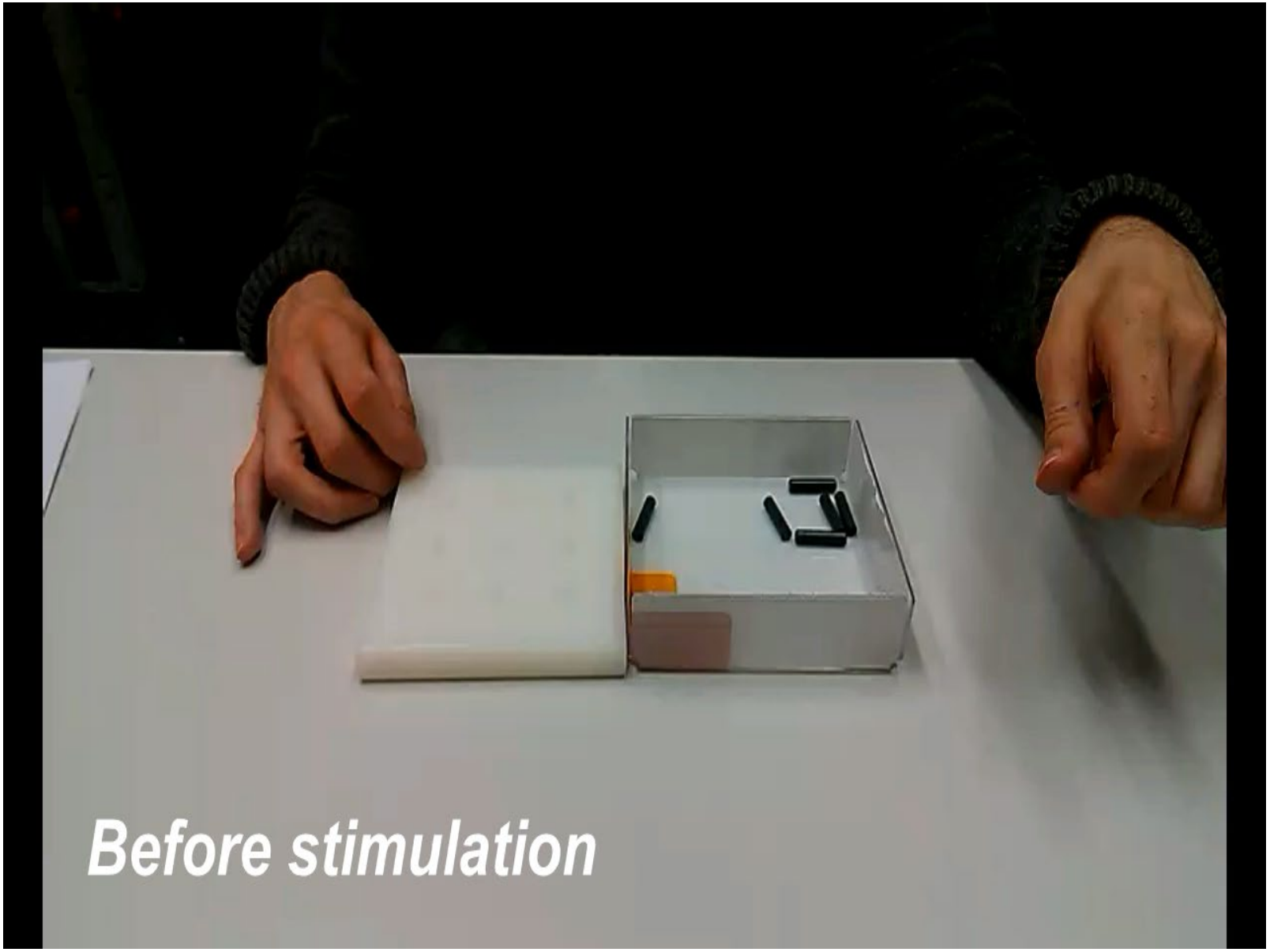
High-PAS jota on jatkettu niin kauan kuin paranemista tapahtuu

Rodionov et al/Shulga 2019

Spinal Cord Independence Measure



BEFORE, score and meaning	AFTER, score and meaning
1. *Needs partial assistance for eating and/or drinking, or for wearing adaptive devices*	**3.** *Eats and drinks independently; does not require assistance or adaptive devices*
1. *Requires partial assistance for bathing upper body (soaping, washing, drying body and head, manipulating water tap)*	**3.** *Washes independently; does not require adaptive devices or specific setting*
0. *Requires total assistance with dressing upper body (clothes, shoes, permanent orthoses: dressing, wearing, undressing)*	**3.** *Independent with clothes without buttons, zippers or laces; does not require adaptive devices or specific settings*
0. *Requires total assistance with transfer from bed to wheelchair*	**2.** *Independent with transfer from bed to wheelchair*
1. *Requires partial assistance with grooming (washing hands and face, brushing teeth, combing hair, shaving)*	**3.** *Grooms independently without adaptive devices*



Rodionov et al 2019 Spinal Cord Series and Cases

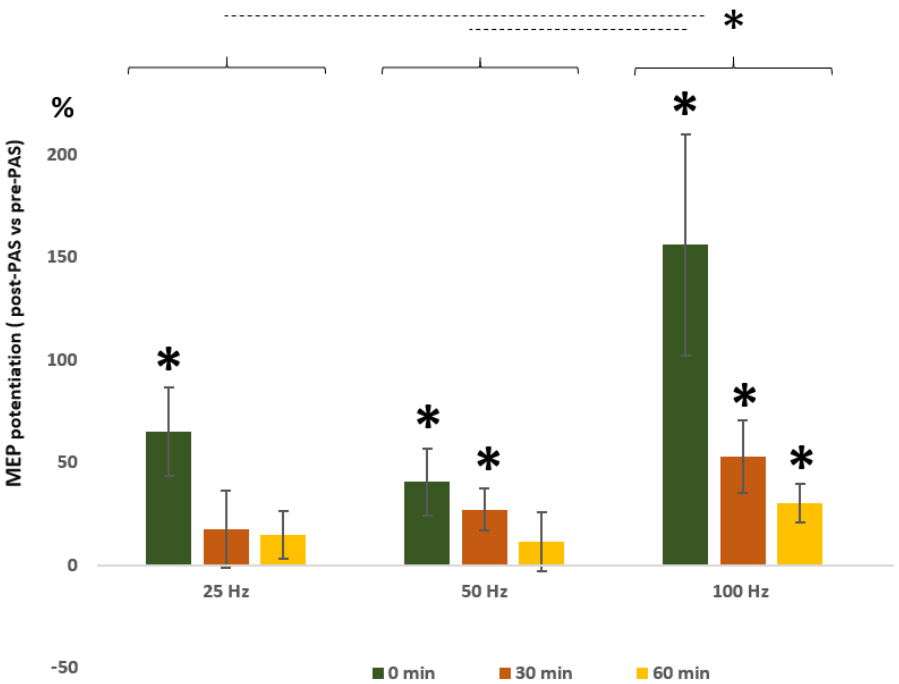
PAS kävelykuntoutuksessa

1 year after
thoracic SCI

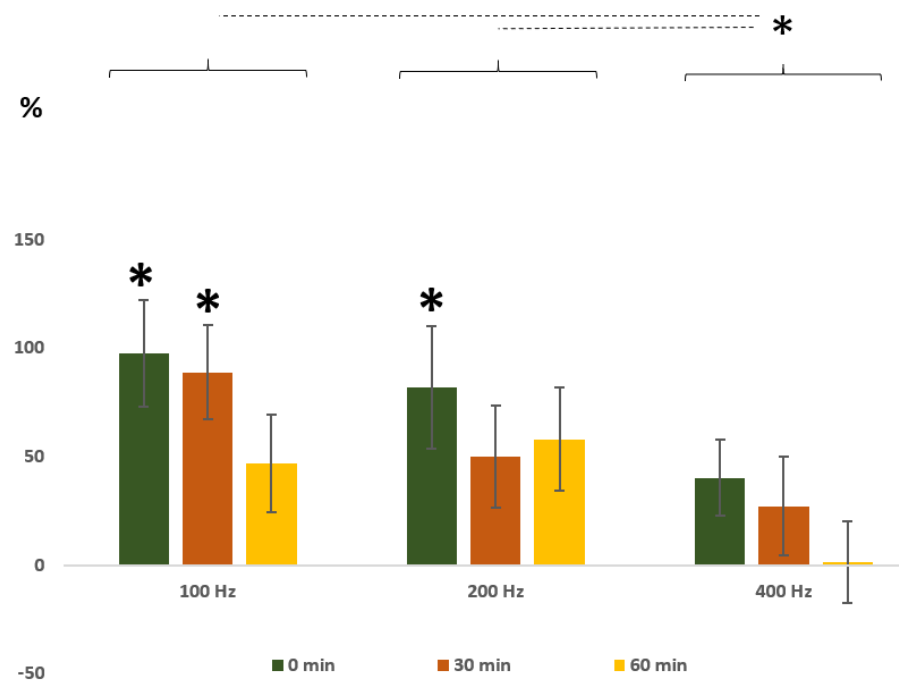
Weight support
40 kg

Shulga et al 2020

High-PAS: 0.2 Hz TMS, 100 Hz PNS



Tolmacheva et al/Shulga 2019



Mezes et al/Shulga 2020

Optimaalinen PAS-taajuus on 0.2 Hz (joka 5s.) (Mezes et al/Shulga 2020)

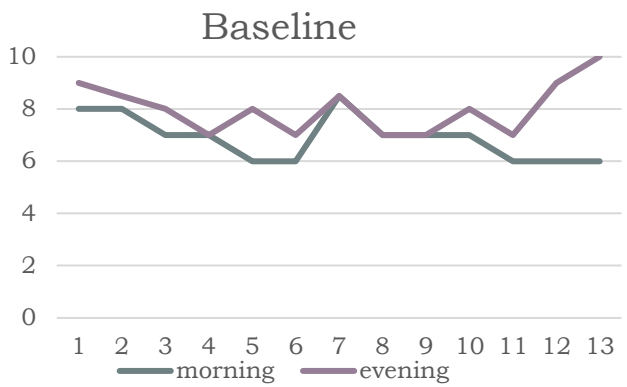
Menossa: kaksoissokkoutettu randomoitu placebokontrolloitu kliininen tutkimus

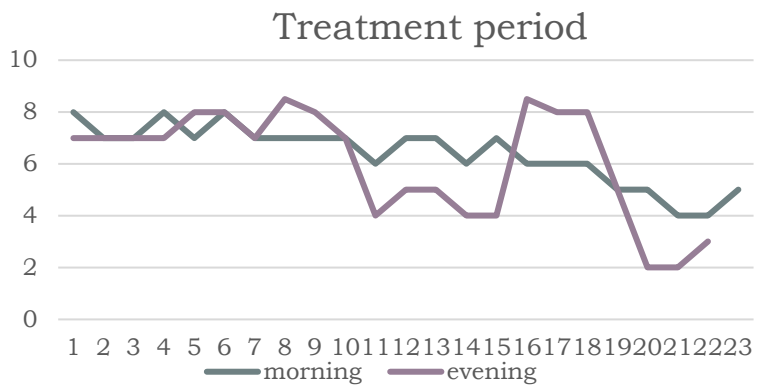
- Tavoite: 20 tetraplegiapotilasta
- Tetraplegiaprojekti alkoi 10/2019, 50% potilaista rekrytoitu.
- Aloitus 1-4 kk vammasta, stimulaatio 3 kk
- TMS- ja PNS- laitteisto saatu Synapsia-taloon
- Seuranta ad 1.5 vuotta vammasta
- Ensisijaiset päätemuuttujat: MMT, SCIM
- Tavoitteena PASin siirto kliiniseen käyttöön

WINGS for LIFE
SPINAL CORD RESEARCH FOUNDATION.

Neuropaattinen kipu

- SYV-kipuun ei ole näyttöön perustuvaa lääkkeetöntä hoitoa
- Moni potilas on raportoinut kivun vähenemistä tai lievempien tuntemusten häviämistä
- Kenelläkään ei kivun pahenemista
- Erittäin hoitoresistentti kipu:





Vaalto et al 2021

- Tulossa kaksoissokkoutettu sham-kontrolloitu kliininen koe SYV-kivun hoidosta high-PAS menetelmällä

HIGH-PAS tulokset lyhyesti

Hoitoon reagoivat para- and tetraplegia-, traumaattiset ja neurologiset potilaat, joilla on osittainen selkäydinvamma.

Saavutettu tulos pysyy ja voi parantua seurannassa.

Vammasta voi olla kulunut jopa 15 vuotta, mutta tuoreemmin vammautuneet hyötyvät hoidosta selkeästi paremmin.

Lievemmin vammautuneet reagoivat nopeammin, toisaalta vaikeammin vammauneillakin voidaan saavuttaa toiminnallisesti merkitseviä tuloksia pidemmällä hoidolla.

PAS näyttää erityisen lupaavalta käden kuntoutuksessa jossa selektiivisten hermoratojen aktivoituminen johtaa nopeasti funktionaaliseen hyötyyn.

YHTEENVETO

- PAS on turvallinen ja kajoamaton TMS:n ja perifeerisen sähköstimulaation yhdistelmä
- PASin vaikutuksen ajatellaan liittyvän STDP (spike time -dependent plasticity) ilmiöön, jossa samanaikainen aktiivisuus johtaa hermoyhteyksien vahvistumiseen
- PAS hyödyntää siis keskushermoston omaa plastisiteettia ja sillä voidaan selektiivisesti vahvistaa heikoiksi jääneitä yhteyksiä tai tutkia plastisiteettia neurologisissa ja psykiatrisissa sairauksissa
- PASin vaatima laitteisto on olemassa HUSissa ja monissa muissa sairaaloissa Suomessa ja maailmalla

Buchanan et al 2010. The Activity Requirements for Spike Timing-Dependent Plasticity in the Hippocampus. Frontiers in Synaptic Neuroscience

Lisman et al 2002. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioral memory. Nature Reviews Neuroscience.

Mezes et al 2020. The impact of TMS and PNS frequencies on MEP potentiation in PAS with high-frequency peripheral component. *PloS One*

Rodionov et al 2019. Restoration of hand function with long-term paired associative stimulation after chronic incomplete tetraplegia: A case study. *Spinal Cord Series and Cases*

Rodionov, A. 2020. Effects of long-term paired associative stimulation on strength of leg muscles and walking in chronic tetraplegia: A proof-of-concept pilot study. *Frontiers in Neurology*

Shulga et al 2015. The use of F-response in defining interstimulus intervals appropriate for LTP-like plasticity induction in lower limb spinal paired associative stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*

Shulga et al 2020. Enabling and promoting walking rehabilitation by paired associative stimulation after incomplete paraplegia: A case report. *Spinal Cord Series and Cases*

Shulga et al 2016. Paired associative stimulation with high-frequency peripheral component leads to enhancement of corticospinal transmission at wide range of interstimulus intervals. *Frontiers in Human Neuroscience*

Sjostrom et al 2001. Rate, timing, and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity. *Neuron*

Stefan et al 2000. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation (PAS). Brain.

Suppa et al 2017. The associative brain at work: Evidence from paired associative stimulation studies in humans. Clinical Neurophysiology

Tolmacheva et al 2019. Increasing the frequency of peripheral component in paired associative stimulation strengthens its efficacy. Scientific Reports.

Tolmacheva et al 2019. Paired associative stimulation improves hand function after non-traumatic spinal cord injury: A case series. Clinical Neurophysiology Practice.

Tolmacheva et al 2017. Long-term paired associative stimulation enhances motor output of the tetraplegic hand. Journal of Neurotrauma

TEAM

Current members:

Piia Haakana
Markus Pohjonen
Anna Nätkynmäki
Kirsi Holopainen
Henri Lehtonen
Ilida Suleymanova
Tommi Lehto
Sarianna Savolainen

Former members:

Aleksandra Tolmacheva
Anna-Lena Nyman
Andrey Rodionov
Magdolna Mezes
Roope Havu

SENIOR ADVISORS

Erika Haaksiluoto
Pantelis Lioumis
Jyrki Mäkelä
Jari Arokoski

SUOMEN AKATEMIA

WINGS for LIFE SPINAL CORD RESEARCH FOUNDATION.

HUS

UNIVERSITY OF HELSINKI

ACKNOWLEDGEMENTS

Our patients and healthy subjects

COLLABORATION

DTI and radiology

Nina Brandstack
Linda Kuusela
Baran Aydogan

MEG

Hanna Renvall
Jukka Vanhanen

PAIN

Selja Vaalto

SUPPORT

Juha Montonen
David Danger