

Susanna Melkas ja Aleks J. Sihvonen

Aivovauriosta toipuminen – neurobiologinen näkökulma

Toipumista ja kuntoutumista tarkastellaan usein biopsykososiaalisesta näkökulmasta havainnoiden terveydentilan ja muiden yksilö- ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutusta. Aivovauriosta toivuttaessa keskipisteessä on kuitenkin plastisuus eli hermoverkkojen muovautuvuus, joka on aivovauriosta toipumisen ja kuntoutumisen perusedellytys. Plastisuuden perustana olevat neurobiologiset ja neurofysiologiset ilmiöt toimivat eri tavoin sen mukaan, kuinka pitkä aika vaurioitumisesta on kulunut ja tarkastellaanko spontaania vai kuntoutuksen ja harjoittelun aikaansaamaa toipumista.

Aivovaurion yleisimmät syyt ovat aivoverenkiertohäiriöt ja aivovammat. Muita syitä ovat esimerkiksi aivotulehdus, hypoksis-iskeeminen aivovaurio tai aivokasvaimen poistoleikkaus. Suurin osa eläinten ja ihmisten aivovaurioiden plastisuutta koskevista tutkimuksista käsittelee aivoverenkiertohäiriön jälkitilaa. Toistaiseksi on vain vähän sellaista dokumentaatiota, jossa on vertailtu aivoverenkiertohäiriöiden ja aivovammojen plastisuutta (1,2).

Plastisuus tarkoittaa sitä, että vahingoittumattomat aivoalueet voivat osittain korvata vaurioituneiden alueiden toimintoja. Plastisuus edellyttää uusien ratayhteyksien syntyä. Harjoittelu näkyy hermoverkoissa plastisina muutoksina, mutta toisaalta näitä muutoksia tapahtuu harjoittelusta riippumattakin ja muutokset voivat joissain tapauksissa olla myös haitallisia (3). Oikein ajoitetulla ja mitoitettulla kuntoutuksella ja harjoittelulla saadaan paras hyöty hyödyllisestä eli adaptatiivisesta plastisuudesta. Vaurion jälkeen adaptatiivisia muutoksia tapahtuu molekyylien, synapsien, ratayhteyksien ja käyttäytymisen tasolla, ja muutoksia voidaan verrata varhaiskehitykseen, kriittisiin jaksoihin ja oppimiseen liittyvään muovautuvuuteen (4).

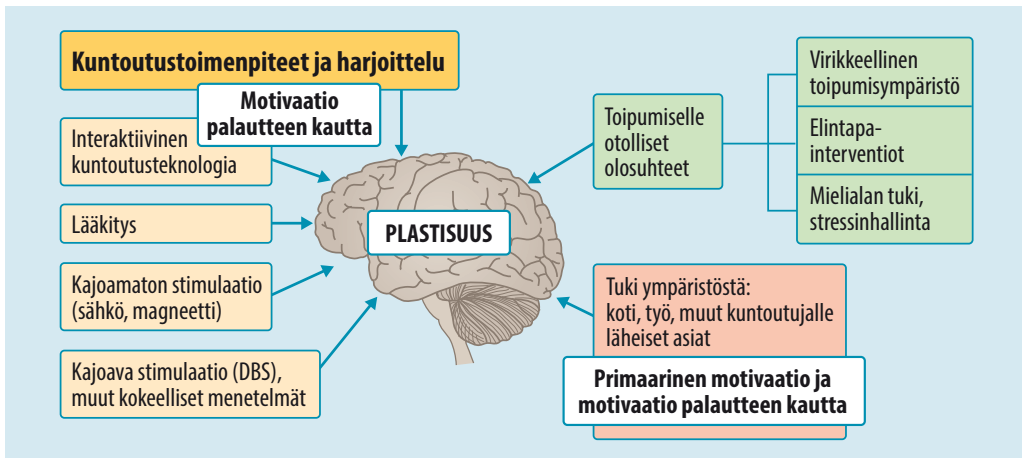
Plastisuus onnistuneen kuntoutumisen tae

Menestyksenkäs kuntoutuminen edellyttää tiettyä plastisuuden potentiaalia. Vaurion laajuus ja sijainti sekä sairastumista edeltävä aivoterveys ovat keskeisimpiä ennustetekijöitä (5). Motivaatio ja mieliala vaikuttavat hermoston neurobiologisiin ilmiöihin ja plastisuuteen (6). Läheisten osallistaminen on tärkeä voimavara, jolla voidaan tukea motivaatiota. Kuntoutumiseen tarvitaan kuntoutujan aktiivisuutta, joten ratkaisevaa on myös muu terveydentila. **KUVAS- SA 1** esitetään toipumiseen vaikuttavia tekijöitä ja interventioita.

Lapsuudessa tehokkaasti toimiva plastisuus on varhaiskehityksen edellytys, ja tästä tehokkuudesta on hyötyä myös vaurion tapahtuessa. Merkittävätkin vauriot aivokudoksessa voivat jäädä pienillä lapsilla primaarisesti vähäoireiseksi tai oireettomiksi, joskin ne voivat pidemmällä aikavälillä muuttua merkityksellisiksi tilanteissa, joissa aivojen reserviä tarvittaisiin.

Vaurioituminen ja muovautuminen

Aivoinfarktissa on vaurion välittöminä reaktioina todettu eksitotoksisuutta (glutamaatin ja muiden eksitatoristen aminohappojen tietyissä



KUVA 1. Plastisuus on keskeistä aivovauriosta toipumisessa. Plastista prosessia voidaan edistää suorilla interventioilla (keltaiset laatikot), joista tärkeimmät ovat kuntoutustoimenpiteet ja harjoittelu. Yhtä tärkeää on varmistaa toipumiselle otolliset olosuhteet (vihreät laatikot) ja hyödyntää ympäristön antama tuki (punainen laatikko), joka on keskeinen esimerkiksi motivaation kannalta.

DBS = aivojen syvästimulaatio

olosuhteissa haitallista vaikutusta hermosoluihin), depolarisaatiota vaurioalueen ympärillä, apoptoosia ja tulehdusta (7). Viiveellä voi tapahtua vauriota alkuperäistä vaurioaluetta laajemmin iskeemisessä penumbrassa (7). Aivoinfarktissa soluihin vaikuttaa suora hapenpuute, kun taas aivoverenvuoto aiheuttaa ensisijaisesti painevaikutuksen ja vasta myöhemmässä vaiheessa sekundaarista iskemiaa, hajoavien verituoitteiden toksisen vaikutuksen lisäksi.

Vaurioitumisen jälkeen toiminnallista korjaantumista voi tapahtua nopeimmillaan muutamassa minuutissa aiemmin piilossa olleiden hermoverkkoyhteyksien aktivoitumisen myötä, minkä vuoksi oireet voivat näyttäytyä lievempinä kuin mihin vaurioalue viittaisi (8). Seuraavassa vaiheessa tapahtuu muovautumista synapsien välisessä kanssakäymisessä kuten kesto vahvistumisessa (long-term potentiation, LTP), joka on keskeinen ilmiö oppimisen, muistin ja plastisuuden kannalta (7).

Muutosten seurauksena vaurioalueella tapahtuu hermosolujen viejä- ja tuojahaarakkeiden versomista (sprouting), syntyy uusia synapseja ja olemassa olevat synapsit vahvistuvat (9). Tämä johtaa hermoverkkojen uudelleen järjestäytymiseen. Glutamaatin vastavaikuttajan GABA:n rooli on kaksinaiminen: toisaalta se saattaa olla hyödyllinen ja estää eksitotoksi-

suutta, mutta toisaalta sen vaikutus voi pitkiäytessään muuttua haitalliseksi. Apoptoosilla saattaa olla merkitystä toimetomiksi jääneiden hermosolurunkojen eliminaatiossa siten, että korvaavien hermoyhteyksien rakentuminen stimuloituu.

Herkkyyskausi

Aivoverenkiertohäiriö avaa plastisuuden herkkyyskauden, joka muistuttaa varhaiskehityksen aikaa. Tehokkain herkkyyskausivaihe saattaa olla vain kuukauden mittainen, mutta yleensä kolme ensimmäistä kuukautta pidetään toipumisen kannalta keskeisenä ajanjaksona (10–12). Plastinen prosessi jatkuu tämän jälkeenkin, ja aikaisintaan vuoden kuluttua puhutaan jälkitilasta. Vakavien vaurioiden yhteydessä jälkitilan vaikeusastetta arvioidaan yleensä kahden vuoden kuluttua. Tämän jälkeen toimintakyky voi vielä kohentua, mutta silloin toipuminen liittyy pikemminkin sopeutumiseen ja kompensaatioon kuin solutasen plastisuuteen.

Käyttäytymisen eli harjoittelun vaikutus herkkyyskauden aikana on keskeinen aivokuoren rakenteen ja toiminnan muovautumisen kannalta (13). Tarvitaan harjoittelun runsasta toistoa ja ajallista koordinaatiota. Eläintutkimuksissa on osoitettu, että plastisten muutos-

ten aikaansaamiseksi tarvitaan tuhansia toistoja. Tehokkainta on aktiivinen harjoittelu, jossa toiminta on kuntoutujalle merkityksellistä, mutta myös passiivisella ja mielikuvaharjoittelulla on merkitystä (14,15). Harjoittelun tulee olla hallittua siten, ettei normaalisti toimiva raaja ala hallita toimintaa, mikä synnyttää pareettisessa raajassa opitun käyttämättömyyden (learned non-use) ilmiön (3). Tällaisesta maladaptatiivisesta plastisuudesta on kyse, kun menetetyt liikkeen uudelleen oppiminen vaikeutuu kompensointitaktia.

Uudempina interventiomahdollisuuksina ovat nousseet esiin keinot vaikuttaa immuunijärjestelmään ja aivopuoliskojen väliseen jarruvaikutukseen.

Immuunijärjestelmän merkitys

Iskeemiseen aivoverenkiertohäiriöön liittyvä tulehdusreaktio toimii kaksivaiheisesti: akuuttia, tulehdusta lisäävää vaihetta seuraa pidempikestoinen korjaava vaihe (16). Välittömästi vaurion tapahduttua vaurioituneista ja nekroottisista hermosoluista peräisin olevat molekyylit aktivoivat mikrogliasoluja ja verenkierron kuljettamia immuunisoluja, ja tulehdussolut pääsevät verenkierrosta aivokudokseen vaurioituneen veri-aivoesteen ansiosta.

Ensimmäisen viikon aikana makrofagit ja neutrofiilit levittävät tulehdusreaktiota aivokudoksessa, mutta sen jälkeen makrofagien rooli muuttuu korjaavaksi, tulehdusta vähentäväksi. Makrofageja tarvitaan angiogeneesiin, joka on uudissuonien muodostumisen edellytys ja estää hemorragisoitumista. Korjaavassa vaiheessa ovat mukana myös mikrogliasolut, jotka tuottavat hermoston kasvutekijöitä ja rakennusaineita synaptogeneesille, sekä solukasvun säätelytekijöitä tuottavat auttaja-T-solut. Korjaavaa vaihetta säätelävät interleukiinit ja tuumorinekroositekijä alfa (17).

Aivoinfarktin jälkeisen immuunivasteen interventioina on tutkittu minosykliiniä, fingolimodia ja natalixumabia, mutta ihmisten hoitaminen on toistaiseksi ollut haitallista tai vaikuttamatonta (18). Syyksi eroihin eläin- ja ihmistutkimusten välillä tarjoutuu se, että eläinmalleissa ei pystytä kunnolla jäljittelemään ih-

misaivojen tilannetta, jossa aivokudoksessa voi olla muutoksia jo ennen infarktia, esimerkiksi aivojen pienten suonten tautiin liittyvää tulehdusreaktiota. Tapa, jolla eläimille aiheutetaan iskeeminen vaurio, eroaa myös ratkaisevasti normaalin iskemian synnystä, mikä todennäköisesti vaikeuttaa vertailua. Lisäksi haasteena on tulehdusreaktion kaksivaiheisuus, joka vaikeuttaa hoidon ajoitusta (16).

Jarruvaikutuksen merkitys

Vaurion yhteydessä tapahtuu muutoksia jarruvaikutuksessa aivopuoliskojen välillä: jarruvaikutus vähenee ensin välittömästi, koska GABA-erginen inhibitio vähenee ja glutaminerginen aktiivisuus lisääntyy sekä vaurioalueen ympärillä että vastakkaisella, vahingoittumattomalla aivopuoliskolla (19). Magnetoencefalografia (MEG) -tutkimusten perusteella jarruvaikutuksen väheneminen näyttää tarpeelliselta muovautumisen alkuvaiheessa, koska se antaa mahdollisuuden uudelleen järjestäytymiseen. Hypereksitabiliteetin aikana esimerkiksi pareettisen käden kortikaalinen edustusalue on todettu laajentuneeksi (10).

MEG-tutkimuksissa on todettu, että jos jarruvaikutus ei palaudu normaaliksi ensimmäisen viikon tai kuukauden aikana, on toipuminen puutteellisempaa (11). Liian aktiivinen terve aivopuolisko voi haitata toipumista. Vastaavasti huonon toipumisen merkki on, jos kortikaalinen edustusalue ei pienene normaaliin laajuuteensa viimeistään kuukauden kuluessa.

Keskeinen löydös MEG-tutkimuksissa on sensorisen (sekä tunto- että asentoaistin) informaation merkitys motoriikan palautumiselle, sensorinen ja motorinen toipuminen kulkevat siis käsi kädessä (20). Aivoalueista erityisesti sekundaarinen somatosensorinen aivokuori, joka toimii aivokuoreen tulevan informaation yhdistämisessä ja tulkitsemisessä, on osoittautunut tärkeäksi käden toiminnan kannalta.

Liikeaivokuoren aktiivisuuden muutokset ovat kajoamattomasti mitattavissa MEG:llä, josta voi olla hyötyä kuntoutusmenetelmien tehon arvioimisessa ja kuntoutuksen yksilöllistämässä (11). Jarruvaikutus on tärkeä ja mielenkiintoinen tutkimuksen ja mahdollisen

intervention kohde, esimerkiksi magneetti- tai sähköstimulaatiolle taikka lääkitykselle. MEG:llä ja EEG:llä saadaan tietoa inhibition ja eksitaation summavaikutuksista mutta ei tietoa siitä, mitkä välittäjäaineet näiden summavaikutusten taustalla ovat. Asian tarkempaan selvittämiseen tarvitaan translationaalista tutkimusta tai neurofysiologisten merkkiaineiden mittaamiseen yhdistettyjä interventiotutkimuksia.

Stimulaatiomenetelmät ja interaktiivinen kuntoutusteknologia

Plastisuuden edistämiseen tähtääviä kajoamattoman stimulaation menetelmiä ovat transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) ja transkraniaalinen sähköstimulaatio (tDCS). Vaikutuskohteena on aivokuoren eksitabiliteetti, jota muokkaamalla pyritään helpottamaan hermoverkkojen uudelleen järjestäytymistä. Eläimälleillä on todettu, että tDCS lisää myös aivoperäisen neurotrofisen tekijän (BDNF) vapautumista (21).

Vuonna 2020 päivitetyn Aivoinfarkti ja TIA -Käypä hoito -suosituksen näytönastekatsauksessa todettiin, että tDCS ei vaikuttane aivoverenkiertohäiriön sairastaneiden selviytymiseen päivittäisistä toiminnoista tai yläraajan toimintaa vaativista tehtävistä (22). Lisää niin TMS:ää kuin tDCS:ääkin koskevaa dokumentaatiota on kertynyt, mutta tuloksissa on merkittävää hajontaa, mikä johtuu yksilöllisistä vaste-eroista. Neurofysiologisen lähtötilanteensa mukaan osa potilaista saattaa hyötyä hoidosta paljonkin, mutta osalle se saattaa olla jopa haitallista. Ongelmaa lienee sekä potilasmateriaalin heterogeenisuudessa että interventioon yhdistetyn harjoittelun puutteellisuudessa. Esimerkiksi afasian yhteydessä on havaittu, että tDCS ilman kielellistä harjoittelua ei tuota merkittäviä muutoksia (23).

Kajoamattomien stimulaatiomenetelmien tutkimukselle laaditun translationaalisen tiekartan mukaan prekliinisen ja kliinisen tutkimuksen välillä vallitsee kuilu, jonka syynä pidetään vaikutusmekanismien puutteellista ymmärrystä ja sitä, ettei kysymyksenasettelu prekliinisissä tutkimuksissa ole aina kliinisesti olennainen (24). Toivottavasti tutkimuksen

tiekartta tukee kajoamattomien stimulaatiomenetelmien käyttöönottoa kuntoutuksessa.

Esimerkki kajoavan stimulaation käytöstä on äskettäin julkaistu tutkimus kuuden pysyvistä neuropsykologisista oireista ja toimintakyvyn heikkenemisestä kärsineen aivovammapotilaan talamuksen syvästimulaatiosta (25). Kaikkien tutkittavien prosessointinopeus koheni merkittävästi, minkä katsottiin laajemminkin heijastelevan toiminnanohjauksen kohentumista. Tulos haastaa totuttuja aikarajoja: tutkittavien vamma tapahtumasta oli kulunut keskimäärin 7,7 vuotta. Jatkotutkimuksista saadaan toivottavasti lisätietoa, varsinkin vaikeampien aivovamman jälkitilojen osalta, koska kynnys käyttää kajoavaa menetelmää muiden kuin vaikeiden vammojen yhteydessä olisi korkea.

Interaktiivinen brain-computer interface (BCI) -teknologia hyödyntää suoraa viestintää aivojen sähköisen aktiivisuuden ja ulkoisen laitteen, kuten tietokoneen tai toiminnallisen hermo-lihasstimulaattorin, välillä (26,27). Aivokuoren signaalien tunnistaminen tapahtuu yksinkertaisimmin EEG:llä, mutta MEG:tä ja toiminnallista magneettikuvausta on myös käytetty. BCI:n huomattava etu liittyy välittömän palautteen hyödyntämiseen. Esimerkiksi EEG-biopalautehoidossa (neurofeedback therapy) potilaan on mahdollista harjoitellessaan seurata omien aivojensa aktiivisuutta kuvaavaa graafista näyttöä ja oppia säätämään toimintaansa.

Lääkitys

Selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä (SSRI) fluoksetiini herätti aikanaan eläimälleillä tehdyissä tutkimuksissa toiveita, että sillä voitaisiin laajentaa plastista aikaikkunaa aivoverenkiertohäiriön jälkeen. Innostus fluoksetiinin potilastutkimuksiin levisi laajalle, ja tuloksena oli joukko heterogeenisiä tutkimuksia, joiden pohjalta tehty Cochrane-katsaus ei ollut vakuuttava (28). Viime vuosikymmenellä tehtiin kansainvälisenä yhteistyöhankkeena kolme tutkimusta, jotka käsittivät yhteensä noin 6000 tutkittavaa (29–31). Tulosten mukaan fluoksetiini ei vaikuttanut merkittävästi toimintakykyyn 6–12 kuukauden seurannassa. Analyysseissä ei kuitenkaan huomioitu rinnakkaisten

Ydinasiat

- ▶ Plastisuus on keskeinen ilmiö aivovaurios-
ta toipumisessa akuuttivaiheesta jälkitila-
vaiheeseen asti.
- ▶ Suotuisien plastisten muutosten aikaan-
saamiseksi tarvitaan harjoittelun runsasta
toistoa ja ajallista koordinoitua.
- ▶ Kaikki uudetkin interventiot vaativat rin-
nalleen riittävän määrän harjoittelua, jota
ei voida lääkkeillä tai muilla passiivisilla
menetelmillä korvata.
- ▶ Uuden teknologian avulla voidaan lisätä
toistojen määrää ja antaa motivoivaa pa-
lautetta.

kuntoutustoimenpiteiden heterogeenisuutta ja puutteellisuutta.

SSRI-lääkkeillä on oma osansa aivoveren-
kiertohäiriön jälkeisessä hoidossa ja kuntou-
tuksessa. Kuntoutujan mielialaoireiden hoita-
minen on tärkeää, koska masentunut mieliala
haittaa aloitekykyä ja vireyttä. On tunnistettu,
että SSRI-lääkkeet saattavat voimistaa harjoit-
telun muovaavia vaikutuksia, ja niillä katsotaan
olevan edellytyksiä aikaansaada plastista her-
kistymistä (32). Tuore eurooppalainen ohjeisto
suositaa sitalopraamia varhaisen kuntoutuksen
aikana (33). Ohjeisto suositaa myös serebro-
lyysiiniä eli eläinperäistä kasvutekijää, mutta sen
osalta näyttö ei ole kiistatonta. Hermokasvu-
tekijöillä, kantasoluhoidoilla ja muilla neuro-
geneesiin vaikuttavilla substansseilla olettaisi
olevan merkitystä plastisuuden tukemisessa,
mutta ihmistutkimusten tulokset ovat jääneet
vaatimattomiksi (34).

Kuntoutujien hoidossa tulee välttää lääkkei-
tä, joiden tiedetään haittaavan plastisuutta, siis
erityisesti haloperidolia ja bentsodiatsepiineja.
Haloperidolin haittaava vaikutus liittyy solujen
kalsiumaineenvaihduntaan. Bentsodiatsepi-
inien haitallinen vaikutus on epäspesifisempi ja
liittyy sedaatioon, joka vähentää aloitekykyä ja
vireyttä. Jos nämä lääkkeet ovat välttämättömiä
kuntoutujalle, niiden käyttö tulee rajata mah-
dollisimman lyhyeksi.

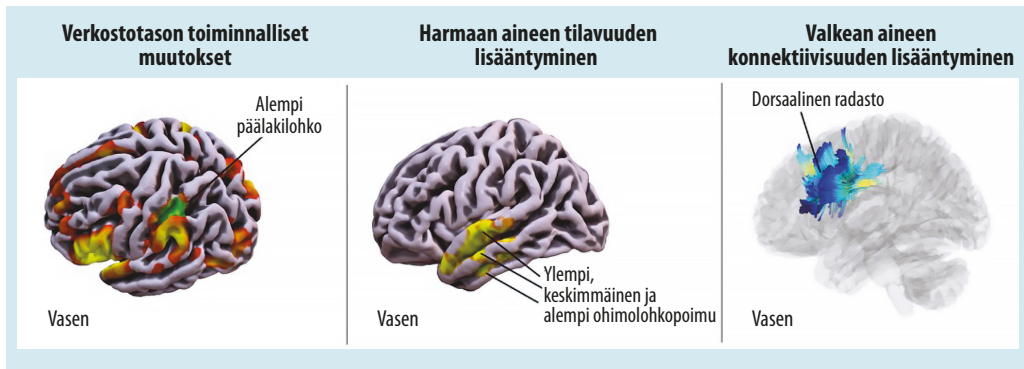
Kuntoutustoimenpiteet ja aivojen yleisen aktiivisuuden lisääminen

Kuntoutustoimenpiteet sisältävät yksilöllisesti
ja moniammatillisesti toteutettua vuorovaikut-
teista terapiaa sekä itsenäisesti tai avustettuna
toteutettua toistuvaa harjoittelua. Tehtäväkes-
keinen toistoharjoittelu kohdistuu spesifisesti
heikentyneeseen toimintaan (3). Teknologia-
avusteisilla menetelmillä pystytään lisäämään
toistojen mahdollisuutta ja helpottamaan oma-
ehtoista harjoittelua.

Tavanomaisten kuntoutustoimenpiteiden
kannalta rinnakkainen kuntoutusstrategia on
lisätä aivojen yleistä aktiivisuutta esimerkiksi
virikkeellisen kuntoutusympäristön tai musi-
ikin kuuntelun avulla (35,36). Musiikki saa ai-
kaan laajaa aktivoitumista myös vaurioituneis-
sa aivoissa ja tehostaa aivojen kuntoutumista
useiden neurologisten sairauksien yhteydessä
(37,38). Musiikin kuuntelu hillitsee psyykki-
siä ja fysiologisia stressivasteita sekä vähentää
koettua stressiä, ahdistusta ja masennusoireita.
Stressihormonien pitoisuus pienenee ja auto-
nomisen hermoston aktiivisuus vähenee (39).

Interventiotutkimuksissa on todettu, että
musiikkipohjaiset kuntoutusmuodot saavat
aivoissa aikaan rakenteellisia ja toiminnallisia
plastisuuden muutoksia. Esimerkiksi aivove-
renkiertohäiriön jälkeinen päivittäinen laulu-
musiikin kuuntelu lisää kieliverkoston toimin-
nallisten yhteyksien vahvistumista verrattuna
äänikirjojen kuunteluun ja lisää harmaan ai-
neen tilavuutta ohimolohkossa (KUVA 2). Li-
säksi laulaminen parantaa kieliverkoston raken-
teellisten yhteyksien vahvistumista kroonisen
afasian yhteydessä (KUVA 2).

Virikkeellistä tai rikastettua kuntoutusym-
päristöä on tutkittu erityisesti eläinmalleilla,
joiden perusteella virikkeellinen ympäristö
vaikuttaa jarruvaikutukseen ja kasvutekijöihin
(35). On epäselvää, miten nämä molekulaari-
set selitysmallit pätevät ihmisten osalta, mut-
ta kuntoutustyössä virikkeellisen ympäristön
tarve näkyy selvästi. Kuntoutujan ympäristö
sairaalassa ja kuntoutuslaitoksessa on tehtävä
mahdollisimman aktivoivaksi ja motivoivaksi.
Virikkeellistä ympäristöä voidaan luoda myös
digitaalisilla ratkaisuilla, kuten virtuaalitodelli-



KUVA 2. Esimerkki toiminnallisista ja rakenteellisista neuroplastisuuden muutoksista interventioiden jälkeen. Vasemmalla: kieliverkoston toiminnallisten yhteyksien vahvistuminen aivoverenkiertohäiriön yhteydessä kolmen kuukauden laulumusiikin kuuntelu -intervention jälkeen. Keskellä: harmaan aineen tilavuuden lisääntyminen aivoverenkiertohäiriön yhteydessä kuuden kuukauden musiikin kuuntelu -intervention jälkeen. Oikealla: kieliverkoston rakenteellisten yhteyksien vahvistuminen neljän kuukauden lauluintervention jälkeen kroonisen afasian yhteydessä.

suudella (VR) tai lisätyllä todellisuudella (AR) (5).

Fyysinen harjoittelu, liikunta

Aivoverenkiertohäiriöstä toivuttaessa fyysinen harjoittelu on aina tärkeää, ei vain motoristen oireiden yhteydessä (5). Fysioterapian sijasta puhutaan liikunnallisesta kuntoutuksesta, kun liikunnalla tuetaan toipumista ilman, että kyse on spesifisen motorisen oireen kuntouttamisesta. Liikunta edistää plastisuutta hormonaalisten ja fysiologisten vaikutusten kautta, hillitsee sympaattista yliaktiivisuutta ja parantaa unta (5,40). Liikunnallisella kuntoutuksella ohjataan aivoverenkiertohäiriöstä toipuvaa samalla terveellisiin elintapoihin. Fyysisestä harjoittelusta on havaittu hyötyä myös aivovammasta toivuttaessa (41). Kognitiivisen ja fyysisen harjoittelun koordinoimiseen rohkaisee tutkimus, jossa todettiin kognitiivisen harjoittelun olevan tuloksellisinta pian fyysisen harjoittelun jälkeen (42).

Lopuksi

Plastisuuden tukeminen vaurion jälkeisessä herkkyyysvaiheessa ja plastisuuden aikaikkunan laajentaminen ovat keskeisiä tutkimuskohteita. Tähänastisten interventiotutkimusten ongelmana on todennäköisesti ollut liian vähäinen

toistojen määrä tai afasiatutkimuksissa intervention vähäinen intensiivisyys. Tutkimuksissa tulee myös huomioida, että neurobiologinen vaste voi olla yksilöllinen. Neurofysiologiset muutokset potilaiden aivojen hermoverkoissa voivat erota merkittävästi, vaikka kliininen oirekuva on samankaltainen. Siksi tarvitaan tutkimuksia, joissa interventio kohdistetaan tiettyihin mitattaviin neurobiologisiin ja neurofysiologisiin muuttujiin, kuntoutumisen biomarkkereihin. ■

SUSANNA MELKAS, LT, neurologian dosentti, neurologian erikoislääkäri, kuntoutuksen erityispätevyys, muistisairauksien erityispätevyys, aluehallintoylilääkäri
Helsingin yliopisto
Lounais-Suomen aluehallintovirasto

ALEKSI J. SIHVONEN, LT, kokeellisen neurologian dosentti, neurologiaan erikoistuva lääkäri
HUS Neurokeskus
Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Susanna Melkas: Apuraha (Orionin tutkimussäätiön apuraha), luottamustoimet (EFRR European Forum for Rehabilitation Research, rahastonhoitaja; EAN European Academy of Neurology, scientific panel of neurotrauma, jäsen; Kuntoutuksen tutkimus- ja kehittämissyhdystys Kutke ry, hallituksen puheenjohtaja).

Aleksi Sihvonon: Apuraha (Orionin Tutkimussäätiö), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion)

KIRJALLISUUTTA

1. Munoz Céspedes J, Rios-Lago M, Nuria P, ym. Functional neuroimaging studies of cognitive recovery after acquired brain damage in adults. *Neuropsychol Rev* 2005;15:169–83.
2. Schwartz M, Kipnis J, Rivest S, ym. How do immune cells support and shape the brain in health, disease, and aging? *J Neurosci* 2013;33:17587–96.
3. Murphy T, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:861–72.
4. Cramer S, Sur M, Dobkin B, ym. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain* 2011;134:1591–609.
5. Laaksonen K, Tikkanen H, Lindholm H, ym. Neurologisen kuntoutuksen mahdollisuudet - kohti laaja-alaista koko kehon kuntoutusta. *Duodecim* 2022;138:795–803.
6. Parisi G, Kemker R, Part J, ym. Continual lifelong learning with neural networks: a review. *Neural Netw* 2019;113:54–71.
7. Calabresi P, Centonze D, Pisani A, ym. Synaptic plasticity in the ischaemic brain. *Lancet Neurol* 2003;2:622–9.
8. Braun C, Heinz U, Schweizer R, ym. Dynamic organization of the somatosensory cortex induced by motor activity. *Brain* 2001;124:2259–67.
9. Carmichael S, Wei L, Rovainen C, ym. New patterns of intracortical projections after focal cortical stroke. *Neurobiol Dis* 2001;8:910–22.
10. Roiha K, Kirveskari E, Kaste M, ym. Reorganization of the primary somatosensory cortex during stroke recovery. *Clin Neurophysiol* 2011;122:339–45.
11. Parkkonen E, Laaksonen K, Parkkonen L, ym. Recovery of the 20-Hz rhythm to tactile and proprioceptive stimulation after stroke. *Neural Plast* 2018;2018:7395798.
12. Zeiler S, Krakauer J. The interaction between training and plasticity in the poststroke brain. *Curr Opin Neurol* 2013;26:609–16.
13. Nudo R. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. *Stroke* 2007;38:845–50.
14. Matteis M, Vernieri F, Troisi E, ym. Early cerebral hemodynamic changes during passive movements and motor recovery after stroke. *J Neurol* 2003;250:810–7.
15. Barclay-Goddard R, Stevenson T, Poluha W, ym. Mental practice for treating upper extremity deficits in individuals with hemiparesis after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD005950.
16. Shichita T, Ooboshi H, Yoshimura A. Neuroimmune mechanisms and therapies mediating post-ischaemic brain injury and repair. *Nat Rev Neurosci* 2023;24:299–312.
17. Bourgognon J, Cavanagh. The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity. *Brain Neurosci Adv* 2020;4:1–13.
18. Drieu A, Levard D, Vivien D, ym. Anti-inflammatory treatments for stroke: from bench to bedside. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418789854.
19. Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, ym. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol* 2002;113:936–43.
20. Laaksonen K, Kirveskari E, Mäkelä J, ym. Effect of afferent input on motor cortex excitability during stroke recovery. *Clin Neurophysiol* 2012;123:2429–36.
21. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, ym. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 2010;66:198–204.
22. Aivoinfarkti ja TIA. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020. www.kaypahoito.fi.
23. Crinion J. Speech facilitation by left inferior frontal cortex stimulation. Kirjassa: Hillis AE, toim. The handbook of adult language disorders. New York: Psychology Press 2015.
24. Edwards J, Dominguez-Vargas A, Rosso C, ym. A translational roadmap for transcranial magnetic and direct current stimulation in stroke rehabilitation: consensus-based core recommendations from the third stroke recovery and rehabilitation roundtable. *Neurorehabil Neural Repair* 2024;38:19–29.
25. Schiff N, Giacino J, Butson C, ym. Thalamic deep brain stimulation in traumatic brain injury: a phase 1, randomized feasibility study. *Nat Med* 2023;29:3162–74.
26. Hiekkala S, Pitkänen K, Huhtakangas J. Aivoverenkiertohäiriön sairastaneiden kehittyvät kuntoutusmuodot. *Duodecim* 2020;136:455–61.
27. Carelli L, Solca F, Faini A, ym. Brain-computer interface for clinical purposes: cognitive assessment and rehabilitation. *Biomed Res Int* 2017;2017:1695290.
28. Mead G, Hsieh C, Lee R, ym. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD009286.
29. Dennis M, Forbes J, Graham C, ym. Fluoxetine to improve functional outcomes in patients after acute stroke: the FOCUS RCT. *Health Technol Assess* 2020;24:22.
30. Hankey G, Hackett M, Almeida O, ym. Twelve-month outcomes of the AFFINITY Trial of fluoxetine for functional recovery after acute stroke. *Stroke* 2021;52:2502–9.
31. Lundström E, Isaksson E, Greilert-Norin N, ym. Effects of fluoxetine on outcomes at 12 months after acute stroke results from EFFECTS, a randomized controlled trial. *Stroke* 2021;52:3082–7.
32. Schneider C, Majewska A, Busza A, ym. Selective serotonin reuptake inhibitors for functional recovery after stroke: similarities with the critical period and the role of experience-dependent plasticity. *J Neurol* 2021;268:1203–9.
33. Beghi E, Binder H, Birle C, ym. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2021;28:2831–45.
34. Muir K, Bulters D, Willmot M, ym. Intracerebral implantation of human neural stem cells and motor recovery after stroke: multicentre prospective single-arm study (PISCES-2). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:396–401.
35. Baroncelli L, Braschi C, Spolidoro M, ym. Nurturing brain plasticity: impact of environmental enrichment. *Cell Death Differ* 2010;17:1092–103.
36. Särkämö T, Sihvonen AJ. Golden oldies and silver brains: deficits, preservation, learning, and rehabilitation effects of music in ageing-related neurological disorders. *Cortex* 2018;109:104–23.
37. Sihvonen AJ, Särkämö T, Ripollés P, ym. Functional neural changes associated with acquired amusia across different stages of recovery after stroke. *Sci Rep* 2017;12:11390.
38. Sihvonen AJ, Särkämö T, Leo V, ym. Music-based interventions in neurological rehabilitation. *Lancet Neurol* 2017;16:648–60.
39. Finn S, Fancourt D. The biological impact of listening to music in clinical and non-clinical settings: a systematic review. *Prog Brain Res* 2018;237:173–200.
40. Limaye N, Braighi-Carvalho L, Kramer S. Effects of aerobic exercise on serum biomarkers of neuroplasticity and brain repair in stroke: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2021;102:1633–44.
41. Papalia W, Nascimento A, Krishna G, ym. Physical exercise as a modulator of vascular pathology and thrombin generation to improve outcomes after traumatic brain injury. *Mol Neurobiol* 2022;59:1124–38.
42. Nilsson J, Ekblom Ö, Ekblom M, ym. Acute increases in brain-derived neurotrophic factor in plasma following physical exercise relates to subsequent physical in older adults. *Sci Rep* 2020;10:4395.