

UPORABA ZDRAVIL V REHABILITACIJSKI MEDICINI *MEDICATION IN REHABILITATION MEDICINE*

asist. mag. Aleš Pražnikar, dr. med.

Služba za nevrorehabilitacijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Povzetek

Rehabilitacijsko medicino lahko opredelimo kot načrtovano in koordinirano multi- ter interdisciplinarno krepitev bolnikovega funkcioniranja in zdravja znotraj zmanjšanih zmožnosti, ki mu jih je določil bolezenski proces, za katerega ni znanega zdravila. Fiziatri in rehabilitacijski timi uporabljajo zlasti zdravila, ki so namenjena simptomatskemu zdravljenju simptomov in znakov, ki zavirajo ali šibijo posamezno bolnikovo funkcijo in s tem ovirajo njegovo sodelovanje ter kakovost življenja. Prevladujoče področje rehabilitacijske medicine so tradicionalno zdravila za zdravljenje/učinkovanje na gibalne motnje, kot so: spastičnost, spazmi, distonija, utrudljivost, šibkost; in bolečino: nociceptivno, nevropatično, psihogeno ali mešano. V zadnjem desetletju se je razpoložljivost podatkov, ki omogočajo izdelavo z dokazi podprtih priporočil, bistveno izboljšala. Kakovost kliničnih priporočil je zato vse večja, priporočila pa vse bolj usmerjena na konkretnjša vprašanja. Vse bolj v rehabilitacijo vstopajo z dokazi podprta zdravljenja z zdravili, ki učinkujejo neposredno na biološke procese regeneracije okvarjenega živčevja in dokazano izboljšujejo preživetje ter funkcijsko okrevanje različnih človekovih funkcij (gibalne funkcije, jezikovno/govorne funkcije, budnost, vedenjske motnje in posamezne kognitivne funkcije). Za to področje farmakoterapije, ki se hitro razvija, se pojavlja novo poimenovanje – nevrorestorativna farmakoterapija. Nekatera od teh zdravil (statini, eritropoetin, zaviralci fosfodiesteraze 5, minociklin, levodopa, piracetam, amantadin) v klinični praksi že uporabljajo za druge indikacije, kar nam omogoča spoznati njihov varnostni profil. V bližnji prihodnosti pričakujemo pomembne spremembe v zdravljenju bolnikov z akutno okvaro osrednjega živčevja. Ob vseh prednostih, ki jih v klinično prakso prinaša z dokazi podprta medicina, pa se moramo ves čas nujno zavedati tudi njenih pomanjkljivosti. Medicino, tudi rehabilitacijsko, je bolj kot kdaj prej potrebno razumeti kot znanost in umetnost.

Ključne besede:

rehabilitacija, možganska kap, poškodba možganov, zdravilo, popravljanje funkcije

Summary

Rehabilitation medicine can be defined as planned and coordinated multi and interdisciplinary management of functional deficits imposed by incurable disorders using holistic concept of individual patient's health. Rehabilitation medicine specialists and rehabilitation teams traditionally use mostly drugs for symptomatic treatment of symptoms and signs that hinder bodily functions and therefore participation and quality of patient's life. The predominant field of pharmacotherapy in rehabilitation medicine is therapy of motor disorders like spasticity, spasms, dystonia, fatigue, weakness; and pain: nociceptive, neuropathic, psychogenic and mixed. In the last decade, we are facing growth of data that enable setting of evidence-based clinical guidelines and recommendations. Better and more focused clinical studies in terms of patient group characteristics, methods and interventions used, together with more advanced statistics, produce ever better guidelines that answer ever narrower clinical questions. Recently, a new field of pharmacotherapy has been introduced into rehabilitation medicine – neurorestorative pharmacotherapy. The field is focused on pharmaceutical management of biological processes of regeneration of injured brain. It has been repetitively shown in studies that drugs like statins, erythropoetin, phosphodiesterase-5 inhibitors, minocyclin, levodopa, piracetam, amantadin (among others) improve survival and functional improvement of different functions (e.g., motor functions, language and speech, alertness, behavioral disturbances and some cognitive functions). Due to rapidly emerging understanding of basic pathophysiological processes in acutely injured brain and much more profiled knowledge of existing therapeutic techniques, important changes are expected in neurorehabilitation in near future. At the same time, one should be aware of caveats of the concept of evidence-based guided clinical practice. After all, medicine is (perhaps even more than ever) both science and art.

Key words:

rehabilitation, stroke, traumatic brain injury, drugs, functional improvement

Prispelo: 25. 2. 2010

Sprejeto: 3. 3. 2010

UVOD

Rehabilitacijsko medicino lahko opredelimo kot načrtovano in koordinirano multi- ter interdisciplinarno krepitev bolnikovega funkcioniranja in zdravja. Osnovna premisa te veje medicine je torej skrb za optimalno funkcioniranje bolnika znotraj zmanjšanih zmožnosti, ki mu jih je določil bolezenski proces, za katerega ni znanega zdravila.

Razpravljati o zdravilih v rehabilitacijski medicini se tako zdi na prvi pogled bistroumni nesmisel. Že zgolj malo bolj poglobljen razmislek pa omogoča utemeljiti posebnosti rabe zdravil v rehabilitacijski medicini, čeprav farmakološke učinkovine, ki bi bila namenjena izključno predpisovanju v fizioterapiji, res ni.

Zadnje desetletje in več se vse bolj uveljavlja z dokazi podprto klinično odločanje (»evidence based medicine«). Z dokazi podprta medicina privzema, da za vsako klinično vprašanje obstaja odgovor, ki je utemeljen na sistematskem iskanju, zbiranju in kritičnem vrednotenju obstoječih znanstvenih in strokovnih virov. To velja tako za diagnostične kot terapevtske postopke, med njimi še posebej za predpisovanje zdravil. Čeprav z dokazi podprta medicina prinaša številne pričakovane prednosti, kot so boljši izid zdravljenja, standardizirana zdravstvena oskrba, večja pravna varnost udeleženih v zdravstvenih procesih, boljše načrtovanje razvoja zdravstvenega sistema in podobno, pa se moramo zavedati tudi njenih pomanjkljivosti (1, 2). Medicina služi bolniku - človeškemu bitju, njegovemu telesu, razumu in duši. Zato mora biti medicina nujno umetnost in znanost, če želi pomagati bolnemu (3).

UPORABA ZDRAVIL V REHABILITACIJSKI MEDICINI ZA SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Zdravniki specialisti fizikalne in rehabilitacijske medicine oziroma rehabilitacijski timi se pri svojem delu pogosteje odločajo za predpisovanje nekaterih zdravilnih učinkovin kot strokovnjaki drugih medicinskih strok. Pri tem mislimo zlasti na zdravila, ki so namenjena simptomatskemu zdravljenju simptomov in znakov, ki zavirajo ali šibijo posamezno bolnikovo funkcijo in s tem ovirajo njegovo sodelovanje ter kakovost življenja.

Področje dela rehabilitacijske medicine je široko in v kratkem prispevku je nemogoče ustrezno podati celovit pregled uporabe zdravil. Kratek pregled najpogostejših simptomov in znakov, ki jih srečamo v rehabilitacijski medicini, je zbran v tabeli 1. Uporaba zdravil znotraj posameznega rehabilitacijskega sklopa pa je podana v ustreznih poglavjih zbornika.

Tabela 1: Kratek pregled medicinskih vej, s katerimi rehabilitacijska medicina najpogosteje deli farmakološko zdravljenje simptomov in znakov, ki pomembno zmanjšujejo bolnikovo funkcioniranje:

Medicinska veja	Področje	Simptom/znak
Anesteziologija	Bolečina	nociceptivna nevropatična
Nevrologija	Motnje gibanja	spastičnost spazmi mišična šibkost ekstrapiramidni znaki utrudljivost
	Vegetativne motnje	ortostatizmi motnje uriniranja erektilna disfunkcija
	Kognitivne motnje	budnost demenca
Ortopedija	Degenerativne boleznine sklepov, mehkih tkiv	
Psihiatrija	Motnje razpoloženja	depresija tesnoba nemir
Endokrinologija	Osteoporoza	

Prevladujoče strokovno polje rehabilitacijske medicine so bile med njenim razvojem predvsem gibalne motnje in bolečina. Pri zbiranju in kritičnem vrednotenju dokazov v strokovnih virih opažamo v zadnjih letih pomembne spremembe. Z dokazi podprta priporočila za uporabo zdravil temeljijo na metaanalizah študij oziroma raziskav in ne več na preferencah udeleženih avtorjev. Metaanaliza je statistična metoda, s katero združimo izsledke več raziskav, ki so poskušale odgovoriti na sorodne hipoteze. Število objavljenih študij, ki zadoščajo kriterijem za uvrstitev v metaanalize, hitro narašča. Posledica večjega števila primernih študij je tudi ta, da se klinična vprašanja vse bolj ožijo, na primer vprašanje farmakološkega zdravljenja spastičnosti nasploh (4) proti vprašanju farmakološkega zdravljenja spastičnosti pri bolnikih s posamezno boleznijo: z multiplo sklerozo (5) ali okvaro hrbtenjače (6) ali amiotrofično lateralno sklerozo (7) itd. Pri tem se avtorji v pregledih dokazov vse bolj opredeljujejo do terapevtskega učinka na različnih ravneh funkcioniranja; na primer, da tizanidin pri bolnikih s travmatsko okvaro hrbtenjače zmanjšuje spastičnost, merjeno z Ashworthovo lestvico, ne vpliva pa na zmožnost opravljanja aktivnosti dnevnega življenja ob pomembno izraženih neželenih učinkih v nasprotju z intratekalno dovedenim baklofenom, ki izboljša tako spastičnost kot opravljanje aktivnosti dnevnega življenja ob zanemarljivih neželenih učinkih (6). Cena postavljanja natančnih vprašanj je, da na konkretno vprašanje, lahko tudi o pogostem kliničnem problemu, ne moremo dobiti zadovoljivega odgovora. Kar pa ne pomeni, da predpisovanje zdravila, ki ne zadošča kriterijem z dokazi podprte medicine, ni utemeljen. Znana je namreč prisposodba, da uporaba padala pri skoku iz letala ni preverjena z dvojnimi slepimi preizkusom. Nadalje je opazen trend poročanja z manj osebne presoje avtorjev; na

primer razlike med priporočili za simptomatsko zdravljenje amiotrofične lateralne skleroze iz leta 1999 (8) in 2009 (9). Vendar tudi tu ni vse enostavno. Leta 2006 so tako evropska kot ameriška skupina pripravili smernice za zdravljenje periferne nevropatske bolečine. Kljub upoštevanju istih virov so se z dokazi podprte smernice na obeh obalah Atlantika pomembno razlikovale (10, 11).

UPORABA ZDRAVIL V RESTORATIVNI NEUROLOGIJI

Razvoj temeljnih naravoslovnih ved in spoznanj zlasti o procesih okvare in popravljanja funkcije živčevja z uporabo farmakološki učinkovin pa v zadnjih letih širi obzorja rehabilitacijske medicine in postavlja pred njo nove izzive in predvsem velika pričakovanja.

Možganska kap in travmatska okvara možganov sta najpogostejši povzročiteljici zmanjšane sodelovanja v moderni družbi (12). Incidenca možganske kapi je preko 200 /100 000 v Republiki Sloveniji. Med preživelimi po možganski kapi ima do 70 odstotkov bolnikov trajne posledice, ki zmanjšujejo njihovo funkcionalnost; največkrat gre za gibalne in govorno/jezikovne motnje (13). Rehabilitacija bolnikov po možganski kapi dokazano podaljša preživetje bolnikov po možganski kapi, poveča njihovo funkcionalnost in samostojnost in poveča verjetnost vrnitve domov (14). Kljub optimalni vključenosti v rehabilitacijski program v obdobju po možganski kapi, pa bo imelo 25 do 50 odstotkov bolnikov še vedno pomembno okrnjeno funkcionalnost (15). Obstoječi programi rehabilitacije bolnikov z okvarami osrednjega živčevja je očitno potrebno nadgraditi z dodatnimi zdravilnimi metodami. Uvajanje zdravil, ki vplivajo na funkcijski izid rehabilitacije, je najprivlačnejša med njim, saj je delno že na voljo.

A) Zdravila – stimulansi, ki potencialno izboljšajo izid rehabilitacije

Levodopa

Pri bolnikih v subakutni fazi po možganski kapi levodopa v odmerku 100 mg dnevno v obdobju 3 tednov verjetno pomembno izboljša gibalne zmožnosti preko dopaminsko podprtega motoričnega spomina (16-18).

Amfetamin

Amfetamin je farmakološka učinkovina, ki ojači sproščanje noradrenalina in dopamina v sinaptično špranjo. Po začetnih spodbudnih rezultatih na gibalno okrevanje pri bolnikih po možganski kapi (19), nadaljnje študije ugodnega terapevtskega učinka niso potrdile (20). Uporabili so odmerke 10 mg vsak četrti dan pred fizioterapijo. Zaenkrat velja,

da dokončnega mnenja o smotrnosti rabe amfetamina po okvari možganov ni mogoče podati. Enako velja za uporabo za spodbujanje okrevanja okvarjenih jezikovno/govornih funkcij.

Amantadin

Amantadin je dopaminergični agonist in antagonist N-metil-D-aspartata (NMDA). Prve študije so poročale o ugodnem učinku amantadina na agitiranost in agresivnost ter na pozornost, koncentracijo in budnost pri bolnikih s travmatsko okvaro možganov v odmerku 200 do 400 mg dnevno v obdobju med 3 dnevi in 5 meseci po okvari (21-23). S pozitronsko emisijsko tomografijo so dokazali povečano presnovo glukoze v čelnih režnjih pri bolnikih s travmatsko okvaro možganov, ki so prejeli amantadin. Stopnja povečane celične presnove je sorazmerno izboljšala eksekutivne funkcije (24).

Piracetam

Farmakološko učinkovanje piracetama ni povsem pojasnjeno. Kot kaže poveča prevzem glukoze in ojači celično presnovo v osrednjem živčevju. 4,8 g piracetama dnevno 3 do 6 tednov v subakutnem obdobju po možganski kapi pomembno izboljša različne govorno/jezikovne funkcije: spontani in »pisani« govori, sintakso in semantično strukturo (25-27). Povečano celično presnovo v ustreznih področjih možganov pri bolnikih z izboljšanimi jezikovnimi funkcijami lahko potrdimo s pozitronsko emisijsko tomografijo (27).

Farmakološki učinki naštetih zdravil – stimulansov so ugodni, vendar skromni. Nekatera druga zdravila (moklobemid, citalopram, metilfenidat, reboksetin, donepezil, rivastigmin) so ugoden učinek na okrevanje gibalne ali govorno/jezikovne funkcije pri bolnikih po možganski kapi ali travmatski okvari možganov sicer dokazala, vendar je moč dokazov trenutno premajhna za izdelavo priporočil (za pregled področja glej 28).

B) Zdravila, ki spodbujajo regeneracijo in plastičnost osrednjega živčevja

Po možganski okvari se sproži niz bioloških sprememb, ki pripomorejo k funkcionalnemu okrevanju. Ti dogodki vključujejo nevrogenezo, angiogenezo in spremembe v delovanju sinaps.

Možgani odraslih ljudi vzdržujejo sposobnost nevrogeneze. Matične živčne celice – neuroblaste lahko dokažemo v subventrikularnem predelu (SVZ) in hipokampusu (gyrus dentatus) tudi pri odraslih (29). Sklepamo lahko, da možnost vztrajne nevrogeneze omogoča vir »nadomestnih« celic po možganski okvari. Po okvari, na primer možganski kapi, se populacija neuroblastov v subventrikularnem delu izrazito

pomnoži, celice migrirajo v mejno področje ishemične okvare, kjer lahko diferencirajo v nevrone (30).

Tvorba novih žil (angiogeneza) na obrobju ishemične okvare je povezana s boljšim funkcijskim okrevanjem in daljšim preživetjem pri bolnikih po možganski kapi (31, 32). Novo ožilje je tesno povezano s stimulacijo in migracijo nevroblastov in zagotavljanjem preživetja diferencirajočih živčnih matičnih celic ter vzpostavljanjem njihovih sinaps (33-35).

Povečano razvejanje dentritov in gostota trnov aksonskih končičev, spremembe v zgradbi dentritov in sinaps ter regulaciji nevrotransmiterskih sistemov ter rastnih dejavnikov po okvari možganovine lahko opišemo kot sinaptična plastičnost (36).

Nevrogeneza, angiogeneza in sinaptična plastičnost pomembno vplivajo na funkcijsko okrevanje bolnikov z akutno okvaro osrednjega živčevja. Na vse te procese lahko vplivamo tudi z zdravili. Nekatere znane farmakološke učinkovine imajo dokazano nevrorestorativno učinkovanje. Nevrorestorativno učinkovanje so izkazali statini, farmakološke učinkovine, ki povečajo razpoložljivost cGMP (na primer zaviralci fosfodiesteraze 5 (sildenafil, tadalafil)), eritropoetin, nikotinska kislina in minocilin ter uporaba matičnih celic (za pregled področja glej 39). Kljub obetajočim izsledkom v predkliničnih študijah in manjših kliničnih študijah nevrorestorativna farmakoterapija še ni dokazala zadostne učinkovitosti in varnosti. Vse to pa se lahko v kratkem spremeni.

ZAKLJUČEK

Zdravnik specialist fizikalne medicine in rehabilitacije tradicionalno predpisuje predvsem zdravila, ki zdravilno učinkujejo na simptome in znake bolezensko okvarjenega gibanja in bolečino. Današnji zdravniki se pri terapevtskih odločitvah lahko opirajo na z dokazi podprte klinične smernice in priporočila. Vsaj na področju rehabilitacije bolnikov z nevrološkimi okvarami pa lahko pričakujemo, da bomo pridobili nove farmakološke učinkovine, ki bodo neposredno vplivale na okvarjeno živčno tkivo. Farmakološko spodbujena regeneracija struktur živčevja, ki jo do funkcionalnosti usmerjajo in spodbujajo tehnike fizikalne medicine predstavlja novo obetavno področje rehabilitacijske medicine - nevrorestorativna rehabilitacija.

Literatura:

- Williams BA. Perils of evidence-based medicine. *Perspect Biol Med* 2009; 53(1): 106-20.
- Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the »evidence« of »evidence-based medicine«. *Am J Med* 1997; 103(6): 529-35.
- Panda SC. Medicine : science or Art? *Mens Sana Monograph* 2006; 4(1): 127-38.
- Young RR, Delwaide PJ. Drug therapy: spasticity (second of two parts). *N Engl J Med* 1981; 304(2): 96-9.
- Shakespeare D, Boggild M, Young CA. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD001332. DOI: 10.1002/14651858.
- Taricco M, Adone R, Pagliacci C, Telaro E. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001131. DOI: 10.1002/14651858.CD001131.
- Ashworth NL, Satkunam LE, Deforge D. Treatment for spasticity in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1): CD004156. DOI: 10.1002/14651858.CD004156.pub3.
- Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, Mitsumoto H, Newman D, Sufit R, et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 1999; 52(7): 1311-23.
- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshe D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; 73(15): 1218-26.
- Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13(11): 1153-69.
- Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, et al. Consensus guidelines: treatment planing and options. *Diabetic peripheral neuropathic pain. Mayo Clinic Proc* 2006; 81(4 Suppl): S12-25.
- Broeks JG, Lankhorst GJ, Rumping K, Prevo AJ. The long-term outcome of arm function after stroke: results of a follow-up study. *Disabil Rehabil* 1999; 21: 357-64.
- Hankey GJ, Spiesser J, Hakimi Z, Bego G, Carita P, Gabriel S. Rate, degree, and predictors of recovery from disability following ischemic stroke. *Neurology* 2007; 68(19): 1583-7.

14. Vodušek DB, Pražnikar A. Razvoj nevrorehabilitacije v naslednjem desetletju v okviru Nevrološke klinike UKC Ljubljana in v Sloveniji. V: Marinček Č, Burger H, ur. Rehabilitacija v prihodnosti. 20. jubilejni dnevi rehabilitacijske medicine, Ljubljana: zbornik predavanj, /Ljubljana/, 3. in 4. april 2009: Ljubljana: Inštitut Republike Slovenije za rehabilitacijo, 2009: 5-9.
15. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke: neurologic and functional recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1999; 10: 887-906.
16. Scheidtmann K, Fries W, Muller F, Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomized, double-blind study. *Lancet* 2001; 358(9284): 787-90.
17. Sonde L, Lökk J. Effects of amphetamine and/or L-dopa and physiotherapy after stroke: a blinded randomized study. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 55-9.
18. Floel A, Hummel F, Breitenstein C, Knecht S, Cohen LG. Dopaminergic effects on encoding of a motor memory in chronic stroke. *Neurology* 2005; 65(3): 472-4.
19. Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, Unwin H, Greenlee R. Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke* 1995; 26(12): 2254-9.
20. Martinsson L, Hårdemark H, Eksborg S. Amphetamines for improving recovery after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24; (1): CD002090.
21. Chandler MC, Barnhill JL, Gualtieri CT. Amantadine for the agitated head-injury patient. *Brain Inj* 1988; 2: 309-11.
22. Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A, Novack TA. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J Head Trauma Rehabil* 2002; 17: 300-13.
23. Schneider WN, Drew-Cates J, Wong TM, Dombrov ML. Cognitive and behavioural efficacy of amantadine in acute traumatic brain injury: an initial double-blind placebo-controlled study. *Brain Inj* 1999; 13: 863-72.
24. Kraus MF, Smith GS, Butters M, Donnell AJ, Dixon E, Yilong C, et al. Effects of the dopaminergic agent and NMDA receptor antagonist amantadine on cognitive function, cerebral glucose metabolism and D2 receptor availability in chronic traumatic brain injury: a study using positron emission tomography (PET). *Brain Inj* 2005; 19(7): 471-9.
25. Enderby P, Broeckx J, Hospers W, Schildermans F, Deberdt W. Effect of piracetam on recovery and rehabilitation after stroke: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17(4): 320-31.
26. Huber W, Willmes K, Poeck K, Van Vleymen B, Deberdt W, et al. Piracetam as an adjuvant to language therapy for aphasia: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78(3): 245-50.
27. Kessler J, Thiel A, Karbe H, Heiss WD. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. *Stroke* 2000; 31: 2112-6.
28. Liepert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(6): 639-43.
29. Quinones-Hinojosa A, Sanai N, Soriano-Navarro M, Gonzalez-Perez O, Mirzadeh Z, Gil-Perotin S, et al. Cellular composition and cytoarchitecture of the adult human subventricular zone: a niche of neural stem cells. *J Comp Neurol* 2006; 494(3): 415-34.
30. Kawamata T, Speliotes EK, Finklestein SP. The role of polypeptide growth factors in recovery from stroke. In: Freund H-J, Sabel BA, Witte OW, eds. *Brain plasticity*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 377-82.
31. Lu D, Goussev A, Chen J, Pannu P, Li Y, Mahmood A, et al. Atorvastatin reduces neurological deficit and increases synaptogenesis, angiogenesis, and neuronal survival in rats subjected to traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004; 21(1): 21-32.
32. Shyu WC, Lin SZ, Yang HI, Tzeng YS, Pang CY, Yen PS, et al. Functional recovery of stroke rats induced by granulocyte colony-stimulating factor-stimulated stem cells. *Circulation* 2004; 114: 1847-54.
33. Wang L, Zhang Z, Wang Y, Zhang R, Chopp M. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats. *Stroke* 2004; 35(7): 1732-7.
34. Jin K, Sun Y, Xie L, Childs J, Mao XO, Greenberg DA. Post-ischemic administration of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) reduces infarct size and modifies neurogenesis after focal cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24(4): 399-408.

35. Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M. Ischemic stroke and neurogenesis in the subventricular zone. *Neuropharmacology* 2008; 55: 345-52.
36. Chen J, Chopp M. Neurorestorative treatment of stroke: cell and pharmacological approaches. *NeuroRx* 2006; 3(4): 466-73.
37. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, Kirchmair R, Silver M, Murayama T, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 2002; 105(25): 3017-24.
38. Liao JK. Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 624-9.
39. Zhang ZG, Chopp M. Neurorestorative therapies for stroke: underlying mechanisms and translation to the clinic. *Lancet Neurol* 2009; 8(5): 491-500.