

# Transkranielle Galvanisation und repetitives Armtraining nach Schlaganfall: Eine neue Behandlungsmethode?

S. Hesse<sup>1</sup>, C. Werner, E. M. Schonhardt<sup>1</sup>, A. Bardeleben<sup>1</sup>, W. Jenrich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinikum Charité, Berlin und <sup>2</sup>Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Vorstellung eines kombinierten Therapieverfahrens zur Wiederherstellung der Armfunktion nach Schlaganfall: Die transkranielle Gleichstromstimulation in Kombination mit einem computergestützten Armtrainer.

**Patienten:** Zehn Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall (Intervall 4–8 Wochen) ohne bekannte Epilepsie nahmen an der Studie teil. Acht Patienten hatten eine kortikale und zwei Patienten eine subkortikale Läsion. Alle hatten eine schwere Armparese, und fünf Patienten litten zusätzlich unter einer schweren Aphasie.

**Methode:** Die Patienten wurden jeden Werktag sechs Wochen lang für sieben Minuten mit Gleichstrom transkraniell stimuliert (1,5 mA), zeitgleich übten sie 20 Minuten mit dem computergestützten Armtrainer Bi-Manu-Track. Die Anode wurde über dem motorischen Handareal der läsierten Hemisphäre und die Kathode kontralateral über dem Auge positioniert. Die Armfunktion (Fugl-Meyer-Skala, 0–66) und die Sprachstörung (Aachener Aphasietest) wurden zu Studienbeginn und nach sechs Wochen untersucht.

**Ergebnisse:** Es traten keine Nebenwirkungen auf. Bei drei von zehn Patienten (zwei davon mit subkortikaler Läsion) verbesserte sich die Armfunktion signifikant. Bei den verbleibenden sieben Patienten – alle mit einer kortikalen Läsion – war nur eine leichte Verbesserung der Armfunktion zu messen. Unerwarteterweise verbesserte sich die Aphasie bei vier von fünf Patienten deutlich.

**Schlussfolgerung:** Die Kombination von transkranieller Gleichstromtherapie und einem computergestützten Armtrainer ist ein einfach anzuwendendes und sicheres Verfahren. Weitere Studien sind angezeigt.

**Schlüsselwörter:** Schlaganfall, Plastizität, Aphasie, Armfunktion

## Transcranial direct current stimulation to promote motor recovery after stroke: a new therapeutic option?

S. Hesse, C. Werner, E. M. Schonhardt, A. Bardeleben, W. Jenrich

## Abstract

**Background and Purpose:** Introduction of a combined therapy approach to improve arm function after stroke: transcranial direct current stimulation (tDCS) and a computerized arm trainer.

**Subjects:** Ten patients, after an ischaemic stroke 4–8 weeks before study onset, no history of epilepsy, participated. Eight had a cortical lesion and two had subcortical lesions: all had severe arm paresis and, co-incidentally, five had severe aphasia.

**Methods:** Over six weeks, they received thirty 20 min. sessions of AT. During the first 7 minutes, 1.5 mA of tDCS was applied, with the anode over the lesioned hemisphere and the cathode above the contralateral orbit. Arm and language impairment were assessed with the Fugl-Meyer motor score (FM, full range 0–66) and the Aachener Aphasia Test.

**Results:** No major side effects occurred. Arm function of three patients (two with a subcortical lesion) improved significantly. In the remaining seven patients, all with cortical lesions, arm function changed little. Unexpectedly, aphasia improved in four patients.

**Conclusions:** This promising combined therapy approach is safe and easy to use in a clinical setting. A randomised controlled trial should be the next step.

**Key words:** stroke, rehabilitation, aphasia, plasticity, brain stimulation, recovery of function

## Einführung

Die Therapie der hochgradigen schlaffen Armparese nach Schlaganfall ist schwierig und bis dato mit einer ungünstigen Prognose behaftet [9]. In einer kontrollierten Studie erwies sich das repetitive Armtraining mit dem computergestützten Armtrainer Bi-Manu-Track als vielversprechend [5]. Im Vergleich zur Elektrostimulation der Handstrecker erwies sich die Therapie mit dem Armtrainer hinsichtlich der motorischen Kontrolle als deutlich überlegen, jedoch konnten nur wenige Patienten ihre Hand im Alltag einsetzen.

Um die Arm-Hand-Rehabilitation dieser Gruppe weiter zu verbessern, sollte nun die transkranielle Galvanisation (tDCS, für »transcranial direct current stimulation«) mit dem Armtrainer kombiniert werden. Bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts hatte *Erb* die tDCS in Kombination mit Faradisation der Extremitätenmuskulatur bei chronischen Schlaganfallpatienten erfolgreich eingesetzt [3]. Seine Annahme war, dass sich die periphere und zentrale Stimulation potenzieren würden.

Dieses Konzept der dualen Stimulation, d.h. der Kombination aus peripherer und zentraler Stimulation zwecks Förderung der kortikalen Plastizität, erlebt derzeit eine Renaissance. Tierexperimentelle Befunde zeigten, dass eine elektrische Stimulation des läsierten M1 Areal mittels implantierbarer Elektroden die Effekte eines erzwungenen Gebrauchs der paretischen Pfote deutlich steigerte [12]. Für die Klinik werden derzeit drei Verfahren der zentralen Stimulation diskutiert: die epidurale elektrische Stimulation nach operativer Implantation [2], die transkranielle repetitive Magnetstimulation [6] und eben die tDCS [10], die im Vergleich am kostengünstigsten und am wenigsten invasive Technik.

Lange Zeit war es mit Ausnahme der sowjetischen Psychiatrie sehr ruhig um die tDCS geworden. *Nitsche* und *Paulus* aus Göttingen entdeckten deren Potential wieder, gerade auch für die neurologische Rehabilitation, indem sie den fazilitatorischen (inhibitorischen) Effekt einer anodalen (kathodalen) Stimulation des motorischen Handareals bei Gesunden beschrieben [11]. Ursächlich diskutierten sie anhaltende Änderungen des Ruhemembranpotentials. Gesunde konnten ihre »verbal fluency« [8] und chronisch hemiparetische Patienten ihre motorische Geschicklichkeit der betroffenen Hand nach einmaliger Anwendung [7] verbessern.

Die vorliegende Pilotstudie wollte die Sicherheit und den Effekt einer wiederholten tDCS in Kombination mit dem repetitiven Armtraining mittels des Bi-Manu-Tracks bei hemiparetischen Patienten der neurologischen Frührehabilitation untersuchen.

## Patienten und Methoden

### Patienten

An der von der Ethikkommission bewilligten Pilotstudie nahmen zehn hemiparetische Patienten der Klinik Berlin teil [6]. Sie hatten einen erstmaligen ischämischen Insult

vier bis acht Wochen vor Studienbeginn erlitten, der betroffene Arm war plegisch und schlaff ohne (MRC 0) oder mit minimaler (MRC 1) Aktivität der Fingerextensoren. Der Fugl-Meyer Motor Score der oberen Extremität (0–66) war unter 18.

Ausschlusskriterien waren epileptische Anfälle in der Anamnese, Zeichen einer erhöhten zerebralen Erregbarkeit im EEG, eine empfindliche Kopfhaut, Metallimplantate im Gehirn, Z.n. neurochirurgischem Eingriff innerhalb der letzten beiden Jahre und die Einnahme von die Krampfschwelle beeinflussenden Medikamenten wie Antiepileptika, Neuroleptika, Benzodiazepine, L-Dopa oder klassische Trizyklika.

Es handelte sich um drei Männer und sieben Frauen, das mittlere Alter betrug 63,3 Jahre, sechs (vier) wiesen eine Hemiparese rechts (links) auf. Das CCT zeigte einen kortikalen Infarkt im Stromgebiet der A. cerebri media in acht Fällen und eine subkortikale Infarzierung im Stromgebiet der Aa. lenticulostriatæ in zwei Fällen. Fünf der zehn Patienten waren aphasisch, global in zwei und vom Wernicke Typus in drei Fällen.

### Protokoll

Die Patienten wurden sechs Wochen lang jeden Werktag behandelt, d.h. an 30 Terminen. Jede Sitzung beinhaltete eine 20-minütige Therapie mit dem Bi-Manu-Track, während der ersten sieben Minuten erhielten die Patienten simultan die tDCS. Danach wurde der Stimulator ausgeschaltet, die Elektroden blieben, so dass der Patient die Armtrainertherapie ohne Unterbrechung fortsetzen konnte.

TDCS wurde mittels feuchter Schwammelektroden (35 cm<sup>2</sup>) und eines batteriebetriebenen Stimulators appliziert. Die Anode wurde, gemäß dem Protokoll von *Nitsche* et al., über dem angenommenen Handareal (C3 respektive C4) der betroffenen Hemisphäre, die Kathode oberhalb der kontralateralen Orbita befestigt [9]. Die Intensität war 1,5 mA, die Dauer 7 min, die einen anhaltend fazilitatorischen Effekt für ca. 20 min erwarten ließ (Abb. 1). Der ursprüngliche Plan, das Handareal mittels der Magnetstimulation zu lokalisieren, erwies sich als nicht durchführbar.

Die Therapie mit dem Bi-Manu-Track wurde schon mehrfach beschrieben, das Gerät erlaubt das bilaterale Üben zweier Bewegungen: der Pro-Supination des Ellenbogens sowie der Flexion und Extension des Handgelenks.

Beide Geräte, der Stimulator und der Armtrainer, sind nach dem Medizinproduktgesetz zugelassen und CE-zertifiziert. Die tDCS ist ein bekanntes Verfahren der physikalischen Therapie bei Schmerzpatienten.

Die kombinierte Therapie der dualen Stimulation war zusätzlich, d.h. alle Patienten durchliefen das im Hause übliche Rehabprogramm.

### Assessment

Primärer Parameter war der Fugl-Meyer Motor Score der oberen Extremität (FM, 0–66) als Maß der motorischen



**Abb. 1:** Ein rechts-hemipareetischer Patient während der Therapie mit dem computergestützten Armtrainer »Bi-Manu-Track« und zusätzlicher transkranieller Gleichstromstimulation. Die Anode ist über dem motorischen Handareal der betroffenen Hemisphäre und die Kathode über der kontralateralen Orbita plaziert.

Kontrolle, sekundär waren die Muskelkraft und der Tonus, für die jeweils ein Summenscore mit Hilfe des MRC-Tests (0–5) und des modifizierten Ashworth Scores (0–5) berechnet wurde. Der FM-Test wurde videographiert zwecks nachfolgender blinder Auswertung.

Der zweite Patient war aphasisch, seine sprachlichen Fähigkeiten verbesserten sich während der Intervention überraschend gut, so dass wir gemeinsam mit der Logopädie entschieden, den Aachener Aphasie Test (AAT) bei den aphasischen Patienten vor und nach der Intervention mit zu erfassen. Der AAT besteht aus fünf Untertests. *Poock et al.* hatten aufgrund der Ergebnisse, die sie unter einer hochfrequenten (sechs mal 90 min pro Woche) im Vergleich zu einer niederfrequenten (vier mal 30 min pro Woche) Therapie beobachtet hatten, Grenzwerte festgelegt, ab denen die Verbesserungen die Grenzen der Spontanerholung überschritten [13]. Sie nahmen dabei in Einklang mit der Literatur an, dass eine niederfrequente Sprachtherapie zu keiner wesentlichen Verbesserung jenseits der Spontanerholung führe.

### Sicherheit

Sicherheitsaspekte beinhalteten die folgenden Maßnahmen:

- Fortwährende klinische Beobachtung der stationären Patienten
- Information des therapeutischen Teams über potentielle Nebenwirkungen, insbesondere epileptische Anfälle, Verbrennungen und Verschlechterungen des neurologischen Status (Risiken der tDCS) sowie Gelenkbe-

schwerden, Handschwellungen und offene Stellen der Haut der Handinnenfläche (Risiken des Bi-Manu-Tracks)

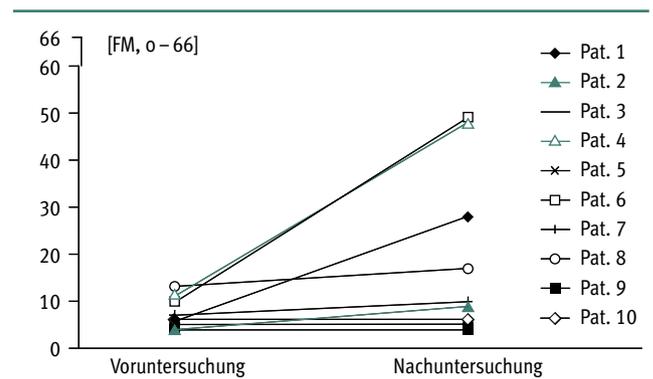
- EEG-Ableitungen drei und sechs Wochen nach Studienbeginn
- Keine Gabe von Medikamenten mit Einfluss auf die Krampfschwelle (siehe auch Ausschlusskriterien)

### Ergebnisse

Relevante Nebenwirkungen traten nicht auf, vier Patienten gaben ein Brennen unter den Elektroden und zwei Patienten einen transienten Kopfschmerz unmittelbar nach der Stimulation innerhalb der ersten beiden Wochen an. Die EEG-Ableitungen wiesen keine Zeichen der erhöhten zerebralen Erregbarkeit auf.

Der FM verbesserte sich signifikant über die Zeit (Wilcoxon-Test,  $p=0,018$ ), der mittlere initiale (terminale) FM war  $7,2 \pm 3,1$  ( $18,2 \pm 17,2$ ). Der MRC Summenscore (0–40) verbesserte sich gleichfalls, von  $3,0 \pm 3,1$  auf  $7,6 \pm 6,0$ ,  $p=0,027$ .

Drei Patienten weisen eine deutliche Verbesserung auf, der initiale FM-Score war 6, 10 und 11, sie verbesserten sich um 22, 39 und 37 FM-Punkte auf entsprechend 28, 49 und 48 FM-Punkte. Sie konnten ihre paretische Hand funktionell einsetzen, um z. B. die Türklinke zu öffnen oder einen auf dem Tisch plazierten Gegenstand wie eine Zahnpastatube zu greifen, anzuheben und wieder loszulassen. Zwei der drei Patienten hatten einen subkortikalen Infarkt im Versorgungsgebiet der Aa. lenticulostriatæ, der dritte zwei kleinere ischämische Läsionen im frontalen und parietalen Cortex cardioembolischer Genese erlitten (Abb. 2).



**Abb. 2:** Individueller Fugl-Meyer Score (FM, 0–66) aller Patienten vor und nach der sechswöchigen Interventionsphase

Die übrigen sieben Patienten, die alle einen Infarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri media erlitten hatten, zeigten entweder keine Verbesserung des FM-Scores (vier Fälle) oder verbesserten sich um weniger als 5 Punkte, die obere Extremität blieb funktionslos.

Unter den drei Patienten mit einer globalen Aphasie blieb einer global, zwei Patienten wurden nach der Therapie als Wernicke klassifiziert. Von den beiden Wernicke-Aphasie-Patienten blieb in einem Fall die Beurteilung unverändert,

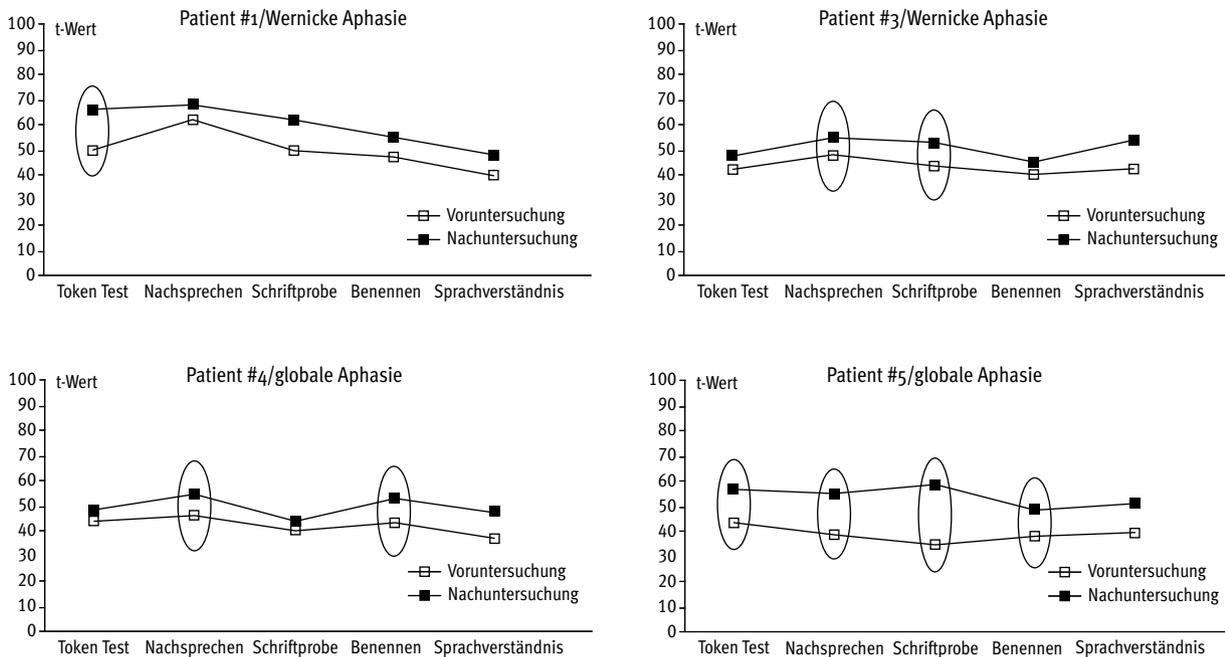


Abb. 3: t-Werte der fünf Untertests des Aachener Aphasietests (AAT) von vier der fünf Aphasiepatienten. Die Tests, in denen die Ergebnisse die kritischen Differenzen übertrafen, sind mit einem Kreis gekennzeichnet.

der andere zeigte das Bild einer amnestischen Aphasie (Abb. 3).

## Diskussion

Es traten keine relevanten Nebenwirkungen auf, das Protokoll einer 7-minütigen tDCS integriert in eine 20-minütige Therapie mit dem Armtrainer erwies sich als praktikabel in der Rehabilitation schwer betroffener Patienten der Frührehabilitation. Weder traten epileptische Anfälle oder Zeichen einer erhöhten zerebralen Erregbarkeit auf, noch verschlechterte sich der neurologische Befund eines der Patienten. Die Stromintensitäten waren gering, eine Dispersion des Stroms im Gehirn und Brückenschaltungen mit Stromabflüssen war anzunehmen, so dass eine Schädigung des Hirngewebes per se unwahrscheinlich war.

Eine Pilotstudie lässt keine sicheren Rückschlüsse zu. Welche Aspekte sollten zukünftige Studien berücksichtigen?

Der Läsionsort könnte eine Rolle spielen, zwei der drei Patienten, die sich deutlich verbessert hatten, wiesen einen subkortikalen Schlaganfall auf. Der dritte Patient hatte zwei kleinere Läsionen im frontalen und parietalen Cortex cardioembolischer Genese erlitten.

Alle drei Patienten konnten am Ende der Therapie ihre Hand funktionell einsetzen, was angesichts der ungünstigen Prognose als ermutigend zu bezeichnen ist. Dies trifft auch im Vergleich zur vorangegangenen kontrollierten Studie zu, in der der Effekt der alleinigen Armtrainertherapie untersucht worden war [5]. Eine Verbesserung um 37 bzw. 39 FM-Punkte, wie bei zwei Patienten in der vorliegenden Untersuchung, erreichte keiner der Patienten der kontrol-

lierten Studie, so dass ein zusätzlicher Effekt der tDCS in zumindest zwei Fällen diskutiert werden kann. Für die Therapie mit dem Roboter MIT-Manus gaben Aisen et al. einen maximalen Zugewinn von 22 FM-Punkten an [1].

Überraschend verbesserte sich die Aphasie bei vier von fünf Patienten, alle hatten einen Infarkt der A. cerebri media mit kortikaler Beteiligung erlitten. Die AAT-Verbesserungen überschritten zum Teil die von Poeck et al. angegebenen Grenzen der Spontanerholung subakuter Patienten [13]. Dies ist deshalb bemerkenswert, weil die Literatur einschließlich der der Arbeitsgruppe aus Aachen davon ausgeht, dass nur eine hochintensive Therapie mit sechs mal 90 Minuten dies zuverlässig gewähren könnte [4]. Patienten der vorliegenden Studie dagegen erhielten nur vier mal 30 min Sprachtherapie pro Woche.

Saur et al. aus Freiburg beschrieben, dass eine Verbesserung der Aphasie mit einer Mehraktivierung des Broca-Areals und seines homologen Areals der Gegenseite einherging, was für die gewählte Elektrodenlage sprechen könnte [14]. Auch besteht ein Zusammenhang zwischen den Hand- und Sprecharealen, so konnten Gesunde ihre Wortflüssigkeit nach einer transkraniellen Magnetstimulation des Handareals verbessern [8].

War der Armtrainer die richtige periphere Therapie? Der Bi-Manu-Track gewährt eine hochfrequente standardisierte Therapie und erwies sich im Vergleich zur unilateralen Elektrostimulation als überlegen, was beides für die Wahl spricht [5]. Natürlich kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden, dass ein anderes übendes Verfahren in Kombination mit der tDCS effektiver sei. Dies trifft auch auf das Protokoll der tDCS selbst zu: Fragen der

Intensität, der Dauer und der zeitlichen Bindung an die periphere Therapie sind derzeit offen.

Die Autoren planen eine kontrollierte Studie, in der eine Schein-tDCS gegen eine Verumstimulation jeweils in Kombination mit dem Armtrainer verglichen werden soll.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das angewandte Protokoll bei zehn Patienten sicher war, dass keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Effektivität berechtigt sind, dass aber dessen ungeachtet das Prinzip der dualen Stimulation in der Schlaganfallrehabilitation vielversprechend zu sein scheint.

## Literatur

1. Aisen ML, Krebs HI, Hogan N, Mc Dowell F, Volpe BT: The effect of robot assisted therapy and rehabilitative training on motor recovery after stroke. *Arch Neurol* 1997; 54: 443-446
2. Brown JA, Lutsep H, Cramer SC, Weinand M: Motor cortex stimulation for enhancement of recovery after stroke: case report. *Neurol Res* 2003; 25: 815-818
3. Erb W: *Handbuch der Elektrotherapie*. F.C.W. Vogel Verlag, Leipzig 1886
4. Greener J, Enderby P, Whurr R: Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000425
5. Hesse S, Werner C, Pohl M, Rückriem S, Mehrholz J: Computerized arm training improves the motor control of the severely affected arm after stroke: a single-blinded randomized trial in two centres. *Stroke* 2005; 36: 1960-1966
6. Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, Bardeleben A, Jenrich W, Kirker SGB: Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2006, in press
7. Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, Cohen LG: Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005; 128: 490-499
8. Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM: Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 2005; 64: 872-875
9. Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ: Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 2181-2186
10. Nitsche MA, Paulus W: Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527: 633-639
11. Nitsche MA, Paulus W: Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulations in humans. *Neurology* 2001; 57: 1899-1901
12. Plautz EJ, Barbay S, Frost SB, Friel KM, Dancause N, Zoubina EV, Stowe AM, Quaney BM, Nudo RJ: Enhancement of cortical plasticity and behavioral recovery following ischemic stroke using concurrent electrical and rehabilitative therapy: a feasibility study in primates. *Neurol Res* 2003; 25: 801-810
13. Poeck K, Huber W, Willmes K: Outcome of intensive language treatment in aphasia. *J Speech Hear Disord* 1989; 54: 471-479
14. Saur D, Lange R, Baumgaertner A, Schraknepper V, Rintjes M, Weiller C: Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain* 2006; 129: 1371-1384

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Stefan Hesse  
Klinik Berlin  
Kladower Damm 223  
14089 Berlin  
e-mail: bhesse@zedat.fu-berlin.de