

Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) in der motorischen Rehabilitation des Schlaganfalls

M. A. Nitsche, D. Liebetanz

Abteilung für Klinische Neurophysiologie, Georg-August-Universität Göttingen

Zusammenfassung

Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein nicht invasives, schmerzfreies Verfahren zur Erzeugung neuroplastischer kortikaler Erregbarkeitserhöhungen und -verminderungen. Es konnte gezeigt werden, dass mittels erregbarkeitserhöhender anodaler tDCS elementare und komplexe motorische Leistungen bei gesunden Probanden verbessert werden können. Der zugrundeliegende Mechanismus ist vermutlich eine stimulationsbedingte Verstärkung aufgabenabhängiger kortikaler Aktivierung. Erste Pilotstudien bei Patienten in der chronischen Phase nach Schlaganfall mit motorischen Defiziten belegen vergleichbare Effekte der tDCS, die sich somit zukünftig als geeignetes unterstützendes Verfahren bei Patienten mit entsprechenden Defiziten eignen könnte. Bevor tDCS in die klinische Rehabilitationsbehandlung implementiert werden kann, sind allerdings weitere Studien notwendig, um das Verfahren zu optimieren und zu explorieren, welche Patientengruppen für eine solche Stimulation geeignet sind.

Schlüsselwörter: Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), motorische Rehabilitation, Schlaganfall

Transcranial direct current stimulation (tDCS) in motor rehabilitation after stroke

M. A. Nitsche, D. Liebetanz

Abstract

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive, non-algetic approach, which evokes increases or decreases of neuroplastic cortical excitability. Trials showed that by means of anodal tDCS basic and complex motor skills were improved in healthy subjects. The mechanism underlying this effect presumably bases upon an enhancement due to stimulation in task-oriented cortical activation. Pilot studies including patients with motor deficiencies in chronic phase after stroke attest comparable effects of tDCS. Therefore, tDCS could be a suitable technique to support patients with corresponding deficiencies in the future. However, before tDCS is implemented in clinical rehabilitation, further trials are required in order to optimize the approach and to identify possible patient populations for this stimulation.

Key words: transcranial direct current stimulation (tDCS), motor rehabilitation, stroke

© Hippocampus Verlag 2011

Einleitung

Die Erzeugung zerebraler Erregbarkeitsveränderungen mittels Gleichstromstimulation geht auf tierexperimentelle Untersuchungen der 50er- und 60er-Jahre des letzten Jahrhunderts zurück. Grundlegender Wirkungsmechanismus ist eine unterschwellige Ruhemembranpotentialverschiebung, je nach Stimulationspolarität in hyper- oder depolarisierender Richtung, die zu Veränderungen der Exzitabilität kortikaler Neurone führt [3, 44]. Analoge Erregbarkeitsveränderungen können auch nicht invasiv durch transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) im menschlichen Kortex

erzeugt werden. In Abhängigkeit von der Stimulationspolarität kann die kortikale Exzitabilität erhöht oder vermindert werden, bei ausreichender Stimulationsdauer halten diese Veränderungen über eine Stunde nach Beendigung der Stimulation an [33, 39, 40, 41]. Diese Nacheffekte der tDCS sind NMDA-rezeptorabhängig [25, 34]. Die durch tDCS erzeugten Erregbarkeitsveränderungen ähneln somit tierexperimentellen Protokollen zur Erzeugung von Neuroplastizität, der Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression (für eine Übersicht siehe [28]). Da zum einen nachgewiesen ist, dass motorische Aktivität mit einer erhöhten Aktivität der relevanten kortikalen Areale verbunden ist, und zum ande-

ren vermutet wird, dass neuroplastische Veränderungen die neurophysiologischen Grundlagen von Lernvorgängen und Gedächtnisbildung darstellen, liegt es nahe zu vermuten, dass mit tDCS motorische Leistungen und insbesondere auch Lernvorgänge verbessert werden können. Eine solche leistungssteigernde Funktion der tDCS könnte auf dieser Grundlage darüber hinaus geeignet sein, die motorische Rehabilitation bei Patienten mit entsprechenden Defiziten zu unterstützen.

Es soll in dieser Übersichtsarbeit zunächst auf wichtige Funktionsprinzipien der tDCS eingegangen werden. Ein weiterer Abschnitt beschäftigt sich mit funktionellen Auswirkungen der tDCS auf das motorische System bei Gesunden. Nachfolgend werden klinische Pilotstudien zur Anwendung der tDCS bei Patienten mit motorischen Defiziten referiert. Ein letzter Abschnitt dieser Arbeit widmet sich offenen Fragen im Hinblick auf den klinischen Einsatz des Verfahrens.

Grundlegende Funktionsmechanismen der tDCS

Die Stimulation mit schwachem Gleichstrom ist ein ursprünglich tierexperimentell entwickeltes Verfahren zur Modulation kortikaler Aktivität und Erregbarkeit. Mehrere Arbeitsgruppen hatten bereits in den 60er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts zeigen können, dass eine tonische Applikation von Gleichstrom über Oberflächen- oder intrakortikale Elektroden, die selbst keine Aktionspotentiale auslöst, die Amplituden kortikal evozierter Potentiale und die kortikale Spontanaktivität in Abhängigkeit von der Polarität der Elektroden erhöhen oder erniedrigen kann [3, 44]. Als zugrundeliegender Funktionsmechanismus dieser Effekte, die während der Stimulation auftraten, wurde eine Verschiebung des neuronalen Ruhemembranpotentials nachgewiesen [44]. Hierbei bewirkte anodale Gleichstromstimulation durch die unterschwellige Depolarisierung neuronaler Membranen eine Aktivitäts- und Erregbarkeitssteigerung kortikaler Neurone, während kathodale Stimulation über eine Hyperpolarisierung der Membranen entgegengesetzte Effekte, also eine Abnahme der Spontanaktivität sowie der neuronalen Erregbarkeit, erzeugte [3]. Stimulation für weniger als fünf Minuten führte zu Effekten, die die Stimulation selbst nicht überdauerten. Längere Stimulation führte zu Nacheffekten mit einer Dauer von bis zu einigen Stunden. Es konnte gezeigt werden, dass diese Nacheffekte keine elektrischen Phänomene, sondern proteinsyntheseabhängig waren [11]. In späteren Studien wurde darüber hinaus nachgewiesen, dass prolongierte anodale Stimulation biochemische Veränderungen erzeugt, die für neuroplastische Veränderungen der synaptischen Effizienz, wie sie bei der Langzeitpotenzierung auftreten, typisch sind, beispielsweise eine Noradrenalin-getriggerte cAMP-Akkumulation und intrazelluläre Kalziumanreicherung [13, 19]. Über den zellulären Mechanismus, mit dem durch prolongierte kathodale Stimulation eine lang anhaltende Verminderung der kortikalen Spontanaktivität und Erregbarkeit erzeugt werden [3], liegen bisher keine tierexperimentellen Erkenntnisse vor.

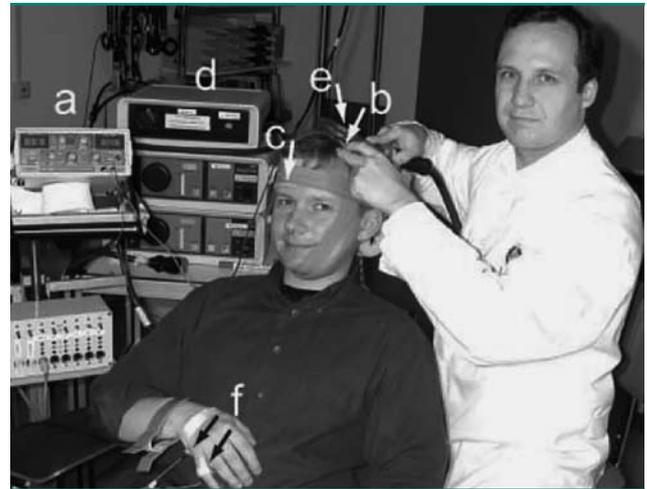


Abb. 1: Prinzip der tDCS über dem motorischen Kortex. Transkranielle Gleichstromstimulation über dem motorischen Kortex des Menschen. Die Stimulation wird über Gummielektroden, die in mit Wasser befeuchteten Schwämmen stecken (b, c), durchgeführt. Der Stimulator (a) ist ein konstante Stromstärke liefernder Gleichstromstimulator, dessen Stromstärke, wie auch der rampenförmige Beginn und das rampenförmige Ende der Stimulation, steuerbar sind. Es erfolgt eine kontinuierliche Kontrolle der Stromstärke und der Spannung, um eine durchgängig identische Stimulation zu erreichen. Eine Elektrode (auf die sich die Polarität bezieht), wird mit Gummibändern über dem motorischen Kortex (b) befestigt, die zweite kontralateral über der Orbita (c). TDCS-bedingte Erregbarkeitsveränderungen des motorischen Kortex können beispielsweise über die Amplitude motorisch evozierter Potentiale durch TMS (d, e) und Oberflächen-EMG-Ableitung an einem Handmuskel (f) erfasst werden.

Die humanexperimentelle nicht invasive Anwendung einer solchen Stimulation mit schwachem Gleichstrom über Elektroden wurde zunächst von wenigen Arbeitsgruppen exploriert, allerdings aufgrund uneinheitlicher Auswirkungen der Stimulation, deren Effekte zu dieser Zeit fast ausschließlich phänomenologisch überprüft werden konnten, von den meisten Arbeitsgruppen bald wieder aufgegeben (für eine Übersicht siehe [27, 37]). In den letzten Jahren wurde dieses technisch einfache Verfahren, die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS, transcranial direct current stimulation, Abb. 1), wiederentdeckt – nicht zuletzt, da neue neurophysiologische Stimulations- und funktionelle bildgebende Verfahren wie die transkranielle Magnetstimulation (TMS), die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die Positronen-Emissionstomographie (PET) mittlerweile eine direkte Erfassung der physiologischen Effekte der tDCS erlauben. Hierbei wird über an der Kopfhaut angebrachten Elektroden ein kontinuierlicher Gleichstrom verabreicht. Die wirksame transkortikale Stromdichte beträgt etwa 50% der applizierten transkraniellen Stromdichte [47]. Das erzeugte elektrische Feld unter der Elektrode ist entsprechend den Ergebnissen von Simulationsstudien weitgehend homogen, die Feldstärke nimmt exponentiell mit der Distanz von der Stimulationselektrode ab [30]. Allerdings ist es denkbar, dass es im Bereich von Fissuren und Foramina zu inhomogenen, fokal vergrößerten Feldstärken kommt. Eine tDCS in diesen Bereichen ist deshalb zu vermeiden.

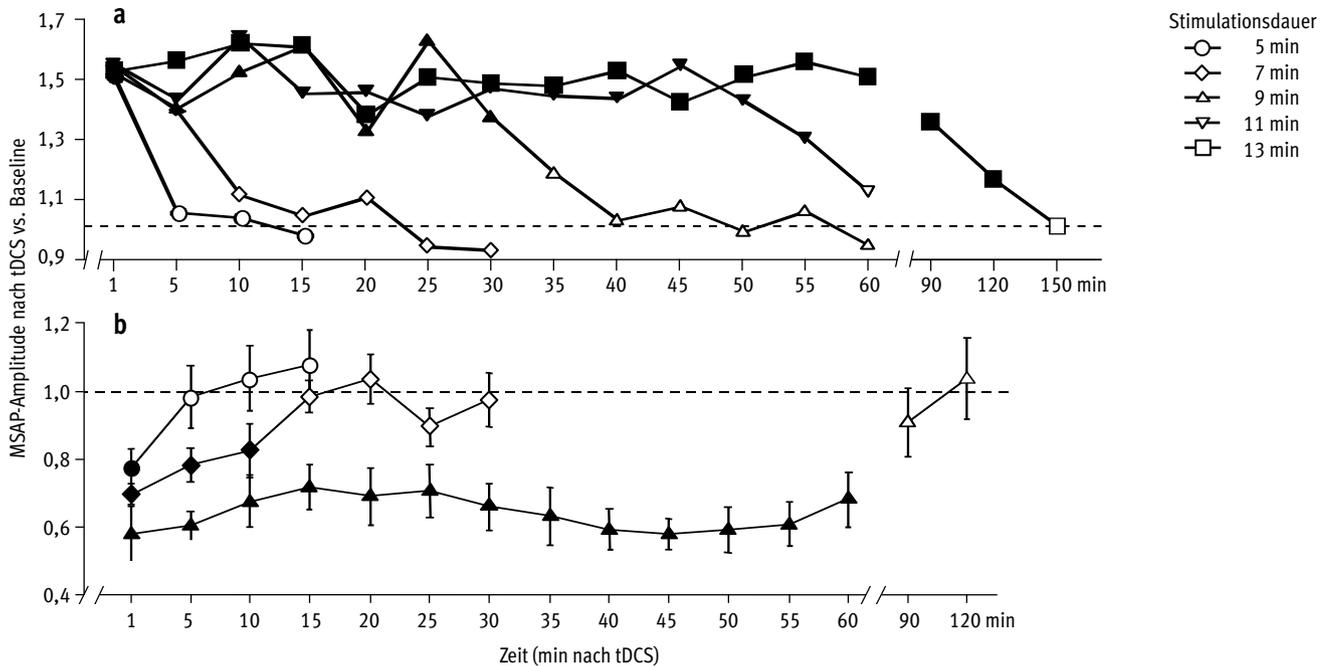


Abb. 2: Durch tDCS erzeugte Erregbarkeitsveränderungen des motorischen Kortex. Auswirkungen einer kontinuierlichen Gleichstromstimulation (1 mA) auf die mittels TMS erhobenen MEP-Amplituden. In dieser Untersuchung folgte auf eine Ausgangsmessung eine mehrminütige Gleichstromstimulation, wobei entweder die Anode (a) oder die Kathode (b) über dem primären motorischen Handareal platziert wurde. Im Anschluss an die Gleichstromstimulation wurden für eine Stunde alle fünf Minuten die MEP-Amplituden gemessen, danach wurde die Messung halbstündlich fortgeführt. Aufgetragen sind die mittleren MEP-Amplituden (gemessen als mittleres Summenmuskelaktionspotential) gegen die Zeitpunkte der Messungen. Die mittleren MEP-Amplituden sind in Prozent der mittleren MEP-Amplitude vor Beginn der Gleichstromstimulation angegeben. Die gefüllten Symbole markieren Messzeitpunkte, welche signifikant vom Ausgangswert abweichen (Fishers PLSD, $p < 0,05$). Eine 5- oder 7-minütige Stimulation führte jeweils zu kurz anhaltenden Nacheffekten, wohingegen eine längere Stimulation zu stabilen Veränderungen der MEP-Amplituden führte, die für eine Stunde nach Ende der tDCS anhielten (nach [39, 41], Abdruck mit Erlaubnis durch Neurology und Clin Neurophysiol).

Der induzierte Gleichstrom führt zu einer unterschwelligen »tonischen« Auslenkung des Ruhemembranpotentials kortikaler Neurone. Die Polarität der Stimulation bzw. die Stromflussrichtung in Relation zur neuronalen Ausrichtung determiniert hierbei, ob es zu einer De- oder Hyperpolarisierung des Ruhemembranpotentials kommt: Generell führt anodale tDCS in den meisten Studien zu einer De- und kathodale tDCS zu einer Hyperpolarisierung der unter den Elektroden gelegenen kortikalen Areale ([33, 40], Abb. 2). Einzelne Studien (beispielsweise [1]) zeigen abweichende Ergebnisse, was darauf hinweist, dass wahrscheinlich weniger die Polarität der einzelnen Elektroden als vielmehr die Stromflussrichtung relational zur Ausrichtung der kortikalen Neurone, die durch die Position beider tDCS-Elektroden bestimmt wird, entscheidend für die Ausrichtung der Effekte der tDCS ist.

Die Dauer der tDCS bestimmt, ob und für wie lange die tDCS anhaltende Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit induziert. Eine tDCS für wenige Sekunden hat keine über das Ende der Stimulation hinausgehenden Effekte auf die kortikale Erregbarkeit. Dagegen kann eine tDCS-Sitzung über mehrere Minuten die kortikale Erregbarkeit über eine Stunde nach Stimulationsende modulieren [39, 40, 41].

Durch die Stromdichte (Stromstärke/Elektrodenfläche) wird beeinflusst, wie stark die kortikale Erregbarkeit durch die tDCS ausgelenkt wird [40]. Je stärker die erzielte De- oder

Hyperpolarisierung ist, desto stärker sind wiederum die Effekte auf die kortikale Spontanaktivität und Erregbarkeit. Für depolarisierende Stimulation gilt dies allerdings nicht unbegrenzt, da hier eine übermäßige Depolarisierung die sich an ein Aktionspotential anschließende Repolarisierung antagonisieren und somit einen Depolarisationsblock auslösen würde. Schließlich beeinflusst die Stromdichte die Stärke des elektrischen Feldes in einer gegebenen Kortextiefe, so dass mit einer größeren Stromdichte tiefer gelegene Neuronenpopulationen erreicht werden [29].

Elektrophysiologische und pharmakologische Studien legen nahe, dass die primären Effekte der tDCS während der Stimulation tatsächlich auf einer Polarisierung neuronaler Membranen beruhen, da die erregbarkeitssteigernden Effekte anodaler tDCS durch Inhibitoren spannungsabhängiger Natrium- und Kalziumkanäle verhindert werden, wohingegen synaptisch wirksame NMDA- und GABAerge Rezeptoren modulierende Substanzen ohne Wirkung sind [34]. Die Wirkungslosigkeit von Natrium- und Kalziumkanalblockern auf die Effekte kathodaler tDCS ist mit deren hyperpolarisierender Wirkung vereinbar. Diese initialen elektrischen Effekte der tDCS sind wichtig für die Ausbildung der Nacheffekte; auch diese werden durch Ionenkanalblocker verhindert [25, 34]. Darüber hinaus sind die Nacheffekte anodaler und kathodaler tDCS allerdings NMDA-rezeptorabhängig, wie ihre Blockade durch den

NMDA-Rezeptorblocker Dextrometorphan belegt. Kathodale tDCS scheint zusätzlich die präsynaptische Ausschüttung von Glutamat zu vermindern, wohingegen anodale tDCS einen hemmenden Einfluss auf die freie GABA-Konzentration hat [49]. Im Hinblick auf die durch tDCS beeinflussten neuronalen Populationen weisen Studienergebnisse darauf hin, dass die Nacheffekte auf plastischen Veränderungen intrakortikaler Neurone bzw. deren Verbindungen mit kortikospinalen Neuronen im motorischen System beruhen [6, 43]. Somit weist die durch tDCS erzeugte Neuroplastizität einige wichtige Gemeinsamkeiten mit den tierexperimentell entwickelten Protokollen der Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression auf, die als neurophysiologische Grundlagen des Lernens betrachtet werden [28].

Auswirkungen der tDCS auf motorische Funktionen bei Gesunden

Motorische Aktivitäten sind mit einer erhöhten Aktivität aufgabenrelevanter kortikaler Repräsentationsareale, wie sie der primäre motorische und der prämotorische Kortex, aber auch das supplementäre motorische Areal und parietale Assoziationskortex darstellen, verbunden. Insbesondere beim motorischen Lernen kommt es darüber hinaus zu neuroplastischen Verstärkungen der Verbindungen zwischen Neuronen, wie sie bei der Langzeitpotenzierung auftreten [46], und die NMDA-rezeptorabhängig sind. Es liegt somit nahe zu vermuten, dass mittels anodaler tDCS, deren Erregbarkeitserhöhenden Effekte ebenfalls NMDA-abhängig sind, motorische Funktionen und auch motorisches Lernen verbessert werden können.

Tatsächlich konnte nachgewiesen werden, dass anodale tDCS während der Durchführung einer einfachen motorischen Reaktionszeitaufgabe die Leistung in dieser Aufgabe bei jungen gesunden Probanden verbesserte. Bei dieser Aufgabe mussten die Probanden möglichst schnell die einem visuellen Reiz entsprechende Taste auf einer Computertastatur drücken. Die Reize wurden in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Anodale tDCS über dem primären motorischen Kortex beschleunigte die Reaktionszeit gegenüber einer Bedingung ohne Stimulation, wohingegen kathodale tDCS keinen Effekt hatte [42]. In einer weiteren Studie konnte nachgewiesen werden, dass dieser Effekt verstärkt ist, wenn der kontralaterale motorische Kortex durch kathodale Stimulation inhibiert und damit die transkallöse Inhibition reduziert ist [53]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass anodale tDCS die Zeitspanne verlängerte, über die eine isometrische Kontraktion der oberen Extremitäten durchgeführt werden konnte [8]. Diese leistungsverbessernden Effekte anodaler tDCS auf motorische Funktionen sind nicht auf die obere Extremität beschränkt: tDCS des primärmotorischen Repräsentationsareals der unteren Extremitäten führte in einer weiteren Studie ebenfalls zu einer Verbesserung relativ elementarer motorischer Leistungen [50]. Darüber hinaus konnte belegt werden, dass bei gesunden Probanden auch vergleichsweise alltagsrelevante motorische Leistungen durch tDCS verbessert werden

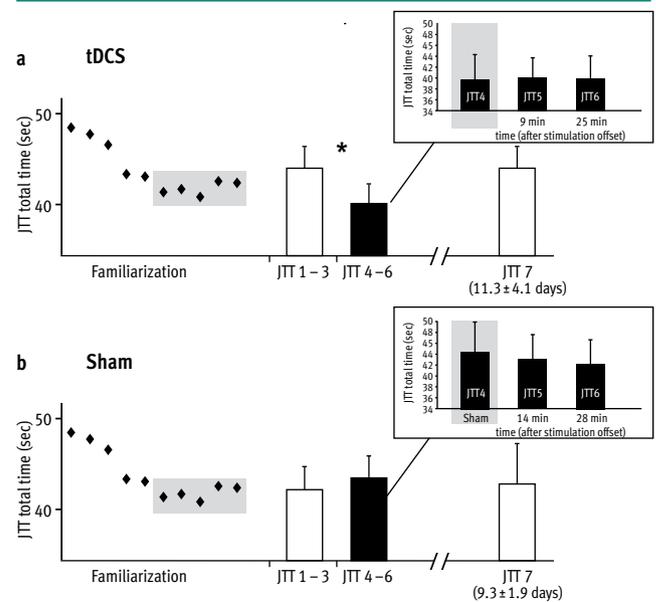


Abb. 3: TDCS verbessert alltagsnahe motorische Fertigkeiten bei Patienten in der chronischen Phase nach Schlaganfall. In dieser Studie wurde die Auswirkung anodaler tDCS auf die feinmotorische Leistung von Patienten mit motorischen Defiziten in der chronischen Phase nach Schlaganfall überprüft. Zur Anwendung kam die Jebsen Taylor Task (JTT), die alltagsnahe Fertigkeiten prüft. Nach einer Gewöhnungsphase, in der die Patienten die Aufgabe durchführten, bis sie eine stabile Leistung zeigten, wurde anodale Erregbarkeitserhöhende oder Placebo-tDCS für 20 Minuten durchgeführt. Während und nach anodaler tDCS (Abb. 3a), aber nicht im Rahmen der Placebostimulation (Abb. 3b), zeigten die Patienten eine Leistungsverbesserung, die bis zu 30 Minuten nach Ende der Stimulation anhält, allerdings nicht mehrere Tage nach der einmaligen Stimulation. Unter Placebostimulation blieb die Leistung der Patienten dagegen unverändert (Abbildung aus [15], Abdruck mit Erlaubnis durch Brain).

können. Hummel und Mitarbeiter [16] untersuchten die motorische Leistung einer älteren Probandengruppe in der Jebsen Taylor Task (JTT). Hier werden alltagsnahe feinmotorische Fertigkeiten wie die Befüllung eines Löffels mit Bohnen, das Aufeinanderschichten von Münzen und weitere Tätigkeiten getestet. Anodale tDCS des primärmotorischen Kortex verbesserte auch hier die Leistungen der Probanden gegenüber einer Placebostimulation. Vergleichbare Effekte wurden für die gleiche Aufgabe bei einer Gruppe junger Probanden bei Stimulation des Repräsentationsareals ihrer nicht dominanten Hand erzielt [4]. Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass eine anodale Erregbarkeitserhöhende tDCS über dem primärmotorischen Kortex, der an einer spezifischen motorischen Aktion beteiligt ist, leistungsverbessernd wirken kann. Verstärkt werden können diese Effekte möglicherweise durch eine kathodale Erregbarkeitsvermindernde Stimulation des kontralateralen motorischen Kortex durch die dadurch verminderte transkallöse Inhibition.

Mehrere Studien belegen, dass Erregbarkeitserhöhende tDCS über dem primärmotorischen Kortex darüber hinaus das motorische Lernen verbessern kann. Anodale tDCS während des Lernens einer motorischen Reaktionszeitaufgabe (Serial Reaction Time Task, [32]) führte zu

schnelleren Reaktionszeiten der Probanden, verglichen mit kathodaler tDCS oder einer Kondition ohne Stimulation [42]. Interessanterweise führte prämotorische oder präfrontale Stimulation während der Aufgabendurchführung zu keiner Leistungsverbesserung, was mit früheren Studien übereinstimmt, die vermuten lassen, dass während der initialen Lernphase an dieser Aufgabe vor allem der primärmotorische Kortex beteiligt ist. Des Weiteren konnte kürzlich nachgewiesen werden, dass eine Stimulation vor der Aufgabendurchführung unabhängig von der Stimulationspolarität die Lernleistung nicht beeinflusst, was auf die Relevanz der zeitlichen Abfolge der Stimulation und Aufgabendurchführung hinweist [24]. Die leistungsverbessernden Effekte anodaler Stimulation des primärmotorischen Kortex konnten darüber hinaus in einer visuomotorischen Koordinationsaufgabe, in der die Probanden einem sich bewegenden Punkt auf einem Computermonitor möglichst exakt mit einem weiteren Punkt folgen sollten, den sie durch ein Manipulandum kontrollierten, nachgewiesen werden [2]. Hier führte während des Lernens auch anodale tDCS des bewegungssensitiven visuellen Assoziationsareals Mt/V5 zu einer Leistungsverbesserung, was darauf hinweist, dass die funktionelle Effektivität der Stimulation nicht auf den primärmotorischen Kortex begrenzt ist. Auch in einer ballistischen visuomotorischen Kraftfeldaufgabe konnten ähnliche Effekte nachgewiesen werden [18]. Schließlich konnte kürzlich belegt werden, dass ein repetitives Training einer elementaren motorischen Aufgabe zu einem kumulativen leistungsfördernden Effekt der anodalen tDCS über dem motorischen Kortex führt, der über drei Monate nach Ende der Trainingsperiode stabil war [45]. Es zeigt sich somit, dass eine erregbarkeitserhöhende anodale tDCS über kortikalen Arealen, die an motorischem Lernen beteiligt sind, und hier insbesondere dem primärmotorischen Kortex, motorisches Lernen bei gesunden Probanden verbessern kann, und dass diese Effekte langfristig stabil sein können.

Anwendung der tDCS bei Patienten mit motorischen Defiziten

Das Konzept des »erlernten Nichtgebrauchs« der betroffenen Extremitäten in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall besagt, dass auf der Verhaltensebene die dysfunktionelle Extremität weniger in motorische Aktivitäten einbezogen wird, und dass stattdessen motorische Kompensationsstrategien unter Einbeziehung der gesunden Extremitäten etabliert werden [52]. Dieses resultiert auf kortikaler Ebene in einer Schwächung der Vernetztheit und Erregbarkeit der Repräsentationen der dysfunktionellen Extremitäten, während kortikale Repräsentationen kontralateraler »Ersatzbewegungen« verstärkt werden. Aufgrund der inhibitorischen transkallosalen Verbindungen zwischen den beteiligten motorischen Arealen führt dies im Langzeitverlauf zu einer weiteren neuroplastischen Schwächung der läsierten Gebiete [51]. Dieser *circulus vitiosus* bedingt eine dynamische funktionelle Verschlechterung der motorischen Leistung der dysfunktionellen

Extremität, die nicht primär durch anatomische Gegebenheiten determiniert ist. Die entstehende Neuroplastizität ist somit maladaptiv.

Das Konzept des forcierten Gebrauchs (Constraint-Induced Movement Therapy) der dysfunktionellen Extremität setzt genau an dieser pathophysiologischen Grundlage an: Durch massives Üben sollen in den läsierten kortikalen Arealen Bewegungsrepräsentationen (wieder) verstärkt repräsentiert und somit motorische Leistungen verbessert werden. In der klassischen Form ist dieses mit einer Fixierung der kontralateralen gesunden Extremität verbunden, um durch diese zusätzliche Inaktivierung transkallosale Inhibition zu vermindern und somit die Aktivierung des geschädigten kortikalen Areals weiter zu verstärken [51]. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass diese Therapie einen positiven Effekt auf motorische Funktionen bei Patienten nach Schlaganfall mit motorischen Defiziten hat [48] und mit entsprechenden kortikalen Aktivitäts- und Erregbarkeitsmodifikationen einhergeht [12, 26].

Der Therapieerfolg war allerdings in den meisten Studien mittelgradig ausgeprägt und war im Langzeitverlauf mehrere Monate nach Therapiebeendigung nicht mehr bedeutsam [48]. Darüber hinaus ist eine limitierende Komponente dieses therapeutischen Vorgehens, dass dieses sehr aufwändig ist: Die Therapie muss über mehrere Monate für einige Stunden täglich durchgeführt werden, um effektiv zu sein. Da durch tDCS kortikale Erregbarkeit und Aktivität neuroplastisch modifiziert werden können, könnte sie ein attraktives Verfahren darstellen, um die Effekte physiotherapeutischer Aktivitäten auf motorische Leistungen zu verbessern, zumal auch bei gesunden Probanden bereits positive Effekte der tDCS auf motorische Funktionen nachgewiesen werden konnten. Hierbei sollte anodale erregbarkeitserhöhende tDCS geeignet sein, die Aktivität läsierten kortikaler Areale zu steigern, während sich kathodale erregbarkeitsreduzierende tDCS dazu eignen sollte, die Erregbarkeit des gesunden kontralateralen Kortex zu vermindern und somit indirekt durch die Reduktion transkallosaler Inhibition die Aktivität des geschädigten Areals weiter zu steigern. Zwei Pilotstudien aus dem Jahr 2005 belegen mit diesem Konzept übereinstimmende Effekte der tDCS bei Patienten im chronischen Stadium nach Schlaganfall mit subkortikalen Läsionen und motorischen Defiziten der oberen Extremität. Bei einer Aufgabe, in der alltagsnahe motorische Fertigkeiten überprüft werden (JTT, siehe oben), konnten transiente Verbesserungen der motorischen Leistung durch anodale tDCS über dem motorischen Areal der geschädigten Hemisphäre gegenüber einer Placebostimulation nachgewiesen werden [10, 15], die zumindest für wenige Stunden nach Beendigung der Stimulation stabil waren. Erregbarkeitsvermindernde kathodale tDCS des kontralateralen motorischen Kortex erzeugte ähnliche Effekte [10]. Darüber hinaus belegt eine kürzlich publizierte Studie, dass tägliche kathodale tDCS über fünf aufeinanderfolgende Tage zu kumulativen Verbesserungen der Leistungen in der JTT führt, während einmal wöchentlich durchgeführte Stimulation keinen additiven Effekt erzeugt [5]. Auch im

Hinblick auf elementarere motorische Fertigkeiten wie einfache Reaktionszeitaufgaben und die motorische Schnellkraft zeigte sich ein positiver Effekt anodaler tDCS über dem motorischen Kortex der geschädigten Hemisphäre [17]. Möglicherweise lässt sich dieser Effekt durch Kombination anodaler tDCS mit peripherer Nervenstimulation weiter verstärken, wie dies für eine sequentielle Fingerbewegungsaufgabe bei Patienten in der chronischen Phase des Schlaganfalls gezeigt wurde [7]. Die Kombination von tDCS und roboterassistierter motorischer Therapie bei Schlaganfallpatienten wurde bisher in zwei Studien exploriert. Edwards und Mitarbeiter [9] berichten, dass die tDCS-induzierte Erregbarkeitserhöhung motorischer Areale auch nach dem geräteunterstützten Training nachweisbar war, was dafür spricht, dass die kombinierte Anwendung beider Verfahren zur motorischen Rehabilitation sinnvoll sein kann. In einer weiteren, allerdings nicht placebokontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit subkortikalen Läsionen von einer mit anodaler tDCS kombinierten roboterassistierten Therapie profitierten [14].

Bezüglich der unterstützenden Wirkung der tDCS auf die Rehabilitation von Patienten mit motorischen Defiziten der unteren Extremitäten oder der Schlundmuskulatur liegen bisher keine klinischen Studien vor. Allerdings zeigen präklinische Studien an gesunden Probanden, dass eine tDCS-induzierte Erregbarkeitsmodifikation der entsprechenden kortikalen Areale durchaus möglich ist [20, 21].

Die bis hierhin dargestellten Pilotstudien belegen ein Potential der tDCS zur Verbesserung motorischer Funktionen nach Schlaganfall. Eine Kombination dieses Stimulationsverfahrens mit physiotherapeutischen Verfahren, beispielsweise der Forced-use-Therapie unter klinischen Bedingungen, wurde bislang allerdings nicht untersucht. Die Übertragbarkeit des Verfahrens in die klinische Routine erfordert die Bearbeitung einiger wichtiger Problemfelder, die im folgenden Abschnitt dargestellt werden.

Offene Fragen

Die hier dargestellten Studien zeigen ein vielversprechendes und physiologisch begründetes Potential der tDCS als adjunktives rehabilitatives Verfahren zur Verbesserung motorischer Funktionen bei Patienten nach Schlaganfall. Es sollte allerdings beachtet werden, dass die Mehrzahl der Studien kurzzeitige Nacheffekte von begrenzter Größe zeigten, dass selektierte Patientengruppen (subkortikale Infarkte, keine zusätzliche zentralnervös wirksame Medikation, leichtes bis mittelgradiges motorisches Defizit) untersucht wurden, die motorischen Aufgaben eher den experimentellen Fragestellungen und nicht einem klinischen Setting entsprachen und dass die klinische Relevanz der erzielten Effekte bisher nicht exploriert wurde. Ob das Verfahren zukünftig klinische Relevanz erlangt, ist nicht zuletzt davon abhängig, ob kommende Studien an weniger selektierten Patientenpopulationen, die motorische Rehabilitation mit tDCS verbinden, klinisch relevante Effekte zeigen.

Bezüglich geeigneter Patientenpopulationen ist eine Vorbedingung der Wirksamkeit der erregbarkeitserhöhenden anodalen tDCS, dass über einem kortikalen Areal stimuliert wird, das die zu verbessernde Funktion repräsentiert. In den oben referierten Studien an Patienten mit subkortikalen Läsionen war dieses im Hinblick auf den primären motorischen Kortex gegeben. Bei Patienten mit Läsionen des motorischen Kortex kommt es allerdings zu plastischen Veränderungen der kortikalen Lokalisation motorischer Repräsentationen. Ob hier eine effektive anodale tDCS möglich ist, hängt vermutlich davon ab, ob die Lokalisation dieser veränderten Repräsentationen identifiziert werden kann. Hierfür könnten sich beispielsweise funktionelle bildgebende Verfahren eignen. Ob in diesen Fällen eine erregbarkeitsvermindernde kathodale tDCS der gesunden Hemisphäre erfolgreich ist, hängt vermutlich davon ab, ob die dann relevanten motorischen Areale transkallosal miteinander verbunden sind. Insofern erfordert der klinische Einsatz der tDCS in der Rehabilitation motorischer Defizite möglicherweise in vielen Fällen die funktionelle Kartierung der kortikalen Zielgebiete.

Ein weiterer Aspekt, der bei der klinischen Einführung des Verfahrens beachtet werden muss, ist die Tatsache, dass viele Patienten nach Schlaganfall multimorbid sind und vielfach auch zentralnervös wirksame Medikation erhalten. Da die Effekte der anodalen tDCS auf kortikale Erregbarkeit, beispielsweise durch Natriumkanal- und Kalziumkanalblocker, aber auch durch NMDA-Antagonisten und neuromodulatorisch wirksame Substanzen vermindert oder umgekehrt werden [22, 23, 25, 31, 35, 36, 37, 38], ist hier eine gewisse Einschränkung der Anwendbarkeit anodaler tDCS zu sehen. Hier könnte die Verwendung kathodaler tDCS, die in vielen Fällen weniger von den oben genannten Substanzen beeinflusst wird, eine Alternative darstellen. Darüber hinaus können auch Erkrankungen, die mit Veränderungen der Konzentration der jeweiligen Neuromodulatoren einhergehen, die Effektivität der tDCS verändern.

Ein weiterer noch zu klärender Aspekt ist die Wiederholungsrate der tDCS. Bisher wurde lediglich in einer klinischen Studie überprüft, ob repetitive tDCS die Effektivität des Verfahrens verbessert [5], mit positivem Resultat für kathodale tDCS. Es ist allerdings völlig unklar, ob eine einmal tägliche Stimulation optimal geeignet ist, um die motorischen Leistungen der Patienten zu verbessern. Denkbar sind auch homöostatische oder »Gating«-Effekte [54], die durch aufeinanderfolgende Stimulationen mit unterschiedlichem Zeitabstand erzeugt werden können und nicht in jedem Falle kumulative positive Auswirkungen der tDCS erwarten lassen. Hier werden systematische Studien benötigt.

Letztlich wurden auch Patienten mit schwerwiegenden motorischen Defiziten bisher kaum untersucht. Darüber hinaus sind die bisher zur Anwendung gekommenen motorischen Aufgaben zwar gut geeignet, um Effekte einer Intervention auf genau definierte motorische Leistungen zu überprüfen, haben aber nur eine begrenzte Aussagekraft im Hinblick auf die Übertragbarkeit auf Alltagsfertigkeiten. Es wird deshalb wichtig sein, in nachfolgenden Studien zu

überprüfen, ob auch schwerer betroffene Patienten von der tDCS profitieren können. Des Weiteren ist eine Kombination der tDCS mit dem Training alltagsrelevanter motorischer Fertigkeiten anzustreben, und es sollte in diesen Studien die Alltagsrelevanz möglicher positiver Wirkungen der tDCS auf motorische Funktionen explizit exploriert werden.

Zusammenfassung

Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein nicht invasives, schmerzfreies Verfahren zur Erzeugung neuroplastischer kortikaler Erregbarkeitserhöhungen und -verminderungen. Es konnte gezeigt werden, dass mittels erregbarkeitserhöhender anodaler tDCS elementare und komplexe motorische Leistungen bei gesunden Probanden verbessert werden können. Der zugrundeliegende Mechanismus ist vermutlich eine stimulationsbedingte Verstärkung aufgabenabhängiger kortikaler Aktivierung. Erste Pilotstudien bei Patienten in der chronischen Phase nach Schlaganfall mit motorischen Defiziten belegen vergleichbare Effekte der tDCS, die sich somit zukünftig als geeignetes unterstützendes Verfahren bei Patienten mit entsprechenden Defiziten eignen könnte. Bevor tDCS in die klinische Rehabilitationsbehandlung implementiert werden kann, sind allerdings weitere Studien notwendig, um das Verfahren zu optimieren und um zu explorieren, welche Patientengruppen für eine solche Stimulation geeignet sind.

Literatur

- Accornero N, Li Voti P, La Riccia M, Gregori B. Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Exp Brain Res* 2007; 178: 261-266.
- Antal A, Nitsche MA, Kincses TZ, Kruse W, Hoffmann K-P, Paulus W. Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2888-2892.
- Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 1964; 172: 369-382.
- Boggio PS, Castro LO, Savagim EA, Braite R, Cruz VC, Rocha RR, Rigonatti SP, Silva MT, Fregni F. Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neurosci Lett* 2006; 404: 232-236.
- Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 123-129.
- Boros K, Poreisz C, Münchau A, Paulus W, Nitsche MA. Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 1292-300.
- Celnik P, Paik NJ, Vandermeeren Y, Dimyan M, Cohen LG. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke* 2009; 40: 1764-1771.
- Cogiamanian F, Marceglia S, Ardolino G, Barbieri S, Priori A. Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 242-249.
- Edwards DJ, Krebs HI, Rykman A, Zipse J, Thickbroom GW, Mastaglia FL, Pascual-Leone A, Volpe BT. Raised corticomotor excitability of M1 forearm area following anodal tDCS is sustained during robotic wrist therapy in chronic stroke. *Restor Neurol Neurosci* 2009; 27: 199-207.
- Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJ, Lima MC, Rigonatti SP, Marcolin MA, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 2005; 16: 1551-1555.
- Gartside IB. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: Role of protein synthesis. *Nature* 1968; 220: 383-384.
- Hamzei F, Liepert J, Dettmers C, Weiller C, Rijntjes M. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: an exploratory study with fMRI and TMS. *Neuroimage* 2006; 31: 710-720.
- Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y. Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 1990; 116: 320-324.
- Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, Bardeleben A, Jenrich W, Kirker SG. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 9-15.
- 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.
- Hummel FC, Heise K, Celnik P, Floel A, Gerloff C, Cohen LG. Facilitating skilled right hand motor function in older subjects by anodal polarization over the left primary motor cortex. *Neurobiol Aging* (im Druck).
- Hummel FC, Voller B, Celnik P, Floel A, Giraux P, Gerloff C, Cohen LG. Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neurosci* 2006; 7: 73.
- Hunter T, Sacco P, Nitsche MA, Turner DL. Modulation of internal model formation during force field-induced motor learning by anodal transcranial direct current stimulation of primary motor cortex. *J Physiol* 2009; 587: 2949-2961.
- Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res* 1995; 684: 206-208.
- Jefferson S, Mistry S, Singh S, Rothwell JC, Hamdy S. Characterising the application of transcranial direct current stimulation in human pharyngeal motor cortex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G1035-1040.
- Jeffery DT, Norton JA, Roy FD, Gorassini MA. Effects of transcranial direct current stimulation on the excitability of the leg motor cortex. *Exp Brain Res* 2007; 182: 281-287.
- Kuo M-F, Grosch J, Fregni F, Paulus W, Nitsche MA. Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 2007; 27: 1442-1447.
- Kuo M-F, Paulus W, Nitsche MA. Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cerebral Cortex* 2008b; 18: 648-651.
- Kuo M-F, Unger M, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W, Nitsche MA. Limited impact of homeostatic plasticity on motor learning in humans. *Neuropsychologia* 2008a; 46: 2122-2128.
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to synaptic and membrane mechanisms of DC-induced neuroplasticity in man. *Brain* 2002; 125: 2238-2247.
- Liepert J, Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, Weiller C. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett* 1998; 250: 5-8.
- Lolas F. Brain polarization: behavioral and therapeutic effects. *Biol Psychiatry* 1977; 12: 37-47.
- Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 2004; 44: 5-21.
- Miranda PC, Faria P, Hallett M. What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS? *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 1183-1187.
- Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 1623-1629.
- Monte-Silva K, Kuo MF, Thirugnanasambandam N, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA. Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans. *J Neurosci* 2009; 29: 6124-6131.
- Nissen MJ, Bullemer P. Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cognitive Psychology* 1987; 19: 1-32.
- Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain stimulation* 2008; 1: 206-223.
- Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial DC stimulation. *J Physiol* 2003b; 553: 293-301.

35. Nitsche MA, Kuo M-F, Grosch J, Bergner C, Monte-Silva K, Paulus W. D1-receptor impact on neuroplasticity in humans. *J Neurosci* 2009b; 29: 2648-2653.
36. Nitsche MA, Kuo M-F, Karrasch R, Wächter B, Liebetanz D, Paulus W. Serotonin affects transcranial direct current (tDCS)- induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry* 2009a; 66: 503-508.
37. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation – technical, safety and functional aspects. *Clin Neurophysiol Suppl* 2003c; 56: 255-276.
38. Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, Henschke U, Fricke K, Frommann K, Lang N, Henning S, Paulus W, Tergau F. GABAergic modulation of DC-stimulation-induced motor cortex excitability shifts in the human. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2720-2726.
39. Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2003a; 114: 600-604.
40. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527: 633-639.
41. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57: 1899-1901.
42. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cog Neurosci* 2003d; 15: 619-626.
43. Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS, Fricke K, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Paulus W, Tergau F. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 2005; 568: 291-303.
44. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 1965; 28: 166-185.
45. Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, Celnik PA, Krakauer JW. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 1590-1595.
46. Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP. Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 2000; 290: 533-536.
47. Rush S, Driscoll DA. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anaest Analg Curr Res* 1968; 47: 717-723.
48. Sirtori V, Corbetta D, Moja L, Gatti R. Constraint-Induced Movement Therapy for Upper Extremities in Patients With Stroke. *Stroke* (im Druck).
49. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, Morris PG, Matthews PM, Johansen-Berg H. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* 2009; 29: 5202-5206.
50. Tanaka S, Hanakawa T, Honda M, Watanabe K. Enhancement of pinch force in the lower leg by anodal transcranial direct current stimulation. *Exp Brain Res* 2009; 196: 459-465.
51. Taub E, Crago JE, Burgio LD, Grooms TE, Cook EW 3rd, DeLuca SC, Miller NE. An operant approach to rehabilitation medicine: overcoming learned nonuse by shaping. *J Exp Anal Behav* 1994; 61: 281-293.
52. Taub E, Uswatte G, Mark VW, Morris DM. The learned nonuse phenomenon: implications for rehabilitation. *Eura Medicophys* 2006; 42: 241-256.
53. Vines BW, Cerruti C, Schlaug G. Dual-hemisphere tDCS facilitates greater improvements for healthy subjects' non-dominant hand compared to uni-hemisphere stimulation. *BMC Neurosci* 2008; 9: 103.
54. Ziemann U, Siebner HR. Modifying motor learning through gating and homeostatic Metaplasticity. *Brain Stimulation* 2008; 1: 60-66.

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Michael A. Nitsche
Abteilung für Klinische Neurophysiologie
Georg-August-Universität
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen
E-Mail: mnitschl@gwdg.de

**Hinweis:**

Diese Übersicht ist ein Vorabdruck des gleichnamigen Kapitels aus dem Buch »Motorische Therapie nach Schlaganfall« der Herausgeber Christian Dettmers und Klaus-Martin Stephan, das in Kürze im Hippocampus Verlag erscheint.