

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall

J. Podubecká¹, K. Bösl¹, S. Theilig¹, H.-J. Gdynia¹, D. A. Nowak^{1,2}

¹Neurologische Fachklinik Kipfenberg, Kipfenberg, ²Neurologische Universitätsklinik, Philipps-Universität Marburg, Marburg

Zusammenfassung

Die Funktion der oberen Extremität gilt als einer der besten Prädiktoren für das Ausmaß der langfristigen Behinderung nach Schlaganfall. Trotz umfangreicher Rehabilitation bleibt die Erholung der oberen Extremität nach einem Schlaganfall häufig inkomplett. Eine Reihe von »proof of principle«-Studien konnte nachweisen, dass die repetitive transkranielle Magnetstimulation durch Modulation der kortikalen Erregbarkeit die Funktion der betroffenen Hand nach Schlaganfall verbessern kann. Die Arbeit gibt eine Übersicht über die schlaganfallinduzierten Veränderungen der neuralen Aktivität innerhalb des motorischen Hirnrindennetzwerkes, die hypothetischen Grundlagen, die eine Applikation der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall rechtfertigen, und die aktuelle Datenlage zu deren Effektivität. Kritische offene Fragen, die vor einer weitläufigen Anwendung der Methode in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Hirnschädigungen geklärt werden sollten, werden diskutiert.

Schlüsselwörter: rTMS, Schlaganfall, Handfunktion

Repetitive transcranial magnetic stimulation in rehabilitation of impaired hand function after stroke

J. Podubecká, K. Bösl, S. Theilig, H.-J. Gdynia, D. A. Nowak

Abstract

Upper limb function is the best predictor of long-term disability after stroke. Despite extensive rehabilitation, recovery of upper limb motor function is frequently incomplete after stroke. Repetitive transcranial magnetic stimulation is a powerful tool to modulate cortical excitability, induce remote changes within the cortical motor system, and improve hand function after stroke. The stroke-induced changes in neural activation within the cortical motor system, the hypothesis underlying the application of repetitive transcranial magnetic stimulation, and current data about its effectiveness are summarized. Open questions, which should be answered prior to a widespread application of transcranial magnetic stimulation in the rehabilitation of impaired hand function after stroke are discussed.

Key words: rTMS, stroke, function of the hand

© Hippocampus Verlag 2011

Einleitung

Der Schlaganfall¹ ist in Europa und den USA die häufigste Ursache für eine körperliche Behinderung [32]. Verbes-

serungen der medizinischen Erstversorgung nach einem Schlaganfall haben zu einer signifikanten Senkung der Mortalität beigetragen [22]. Eine sinkende Mortalität des Schlaganfalls bedeutet allerdings auf der anderen Seite, dass ein erheblicher Anteil von Betroffenen dauerhaft an einer alltagsrelevanten motorischen Einschränkung insbesondere der Handfunktion leidet [33]. Unmittelbar nach dem Akutereignis einsetzende Rehabilitation ist dem spon-

¹ Der Begriff »Schlaganfall« beinhaltet ätiologisch die zerebrale Ischämie und die intrazerebrale Blutung. Im Folgenden wird der Begriff »Schlaganfall« als Synonym für die zerebrale Ischämie verwendet.

tanen Heilungsverlauf im Hinblick auf die funktionelle Erholung nach einem Schlaganfall überlegen [41]. Trotz intensiver neurologischer Rehabilitationsmaßnahmen bleibt die funktionelle Erholung der betroffenen oberen Extremität nach einem Schlaganfall häufig inkomplett [33]. Vor diesem Hintergrund besteht sowohl aus Sicht der Betroffenen als auch aus sozioökonomischer Sicht ein relevanter Bedarf, die Effektivität herkömmlicher Therapien in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall zu steigern.

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) kann die kortikale Erregbarkeit für einen Zeitraum von mehreren Minuten modulieren [21, 45]. In Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz und der Stimulationsintensität kann durch die rTMS eine Zunahme (Fazilitation) oder eine Abnahme (Inhibition) der Erregbarkeit der Hirnrinde induziert werden [57, 65]. Die rTMS motorischer Hirnrindenareale scheint die Effizienz der synaptischen Übertragung auf neuraler Ebene zu beeinflussen, so dass Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit teilweise durch anhaltende Bahnung (long-term potentiation) oder Hemmung (long-term depression) erklärt werden können [54]. Der therapeutische Einsatz der rTMS in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall wird durch die anhaltende Wirkung auf die kortikale Erregbarkeit möglich [1, 16, 17, 21, 23, 45, 46, 54, 57]. Dabei wirkt die rTMS nicht nur lokal im Bereich des stimulierten Hirnareals, sondern auch auf mit dem stimulierten Areal funktionell verbundene Hirnareale [1, 15, 16].

Die Anwendung der rTMS in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall basiert aktuell auf dem Konzept der sogenannten *interhemisphärischen Konkurrenz* [23, 45]. Dieses Konzept kann allerdings nur als grobe Annäherung an die tatsächlichen Veränderungen innerhalb des bihemisphärischen motorischen Hirnrindennetzwerkes nach Schlaganfall angesehen werden. Die komplexen Veränderungen der neuralen Funktion und Konnektivität innerhalb der kortikalen und subkortikalen motorischen Areale beider Hemisphären, die durch einen Schlaganfall induziert werden, sind bislang nur unzureichend verstanden [15, 16]. Methoden der funktionellen Bildgebung wie die funktionelle Magnetresonanztomographie ermöglichen die In-vivo-Untersuchung der mit einer spezifischen Aufgabe einhergehenden neuralen Aktivität im menschlichen Gehirn mit einer hohen räumlichen Auflösung [15, 16, 17]. Mit Hilfe der funktionellen Bildgebung konnten einige Zusammenhänge der plastischen Änderungen innerhalb des motorischen Hirnrindennetzwerkes nach einer umschriebenen Hirnschädigung aufgedeckt werden. Im Folgenden werden aktuelle Erkenntnisse aus der funktionellen Bildgebung über die schlaganfallinduzierten plastischen Änderungen der neuralen Aktivität innerhalb des motorischen Hirnrindennetzwerkes dargestellt.

Veränderungen innerhalb des motorischen Hirnrindennetzwerkes nach Schlaganfall

Das motorische System des menschlichen Gehirns besteht aus einer Vielzahl kortikaler und subkortikaler Areale, die untereinander durch erregende und hemmende Mechanismen funktionell in Verbindung stehen. Eine strukturelle Schädigung innerhalb dieses motorischen Netzwerkes kann das Gleichgewicht zwischen erregenden und hemmenden Impulsen stören [24, 44, 45]. Eine zerebrale Ischämie verursacht in der akuten Phase eine Kaskade von reaktiven Prozessen auf neuronaler/molekularer Ebene, die einen Verlust der strukturellen und funktionellen Integrität des neuronalen Netzwerkes zur Folge hat [56]. Nach der akuten Phase folgt die Erholungsphase, die überwiegend durch neuronale Reorganisation gekennzeichnet ist und Wochen bis Monate dauern kann [67]. Strukturelle Veränderungen auf neuronaler Ebene wie das Neuaussprossen von Axonen und Dendriten oder die Modulation der synaptischen Plastizität ändern die kortikale Erregbarkeit u. a. durch Variation der Aktivität von Neurotransmittern (z. B. Verminderung der GABA-ergen Inhibition im Umfeld der fokalen Schädigung und in Arealen, die mit dem geschädigten Areal in funktioneller Verbindung stehen [67]). Auch auf funktioneller, neuraler Ebene kommt es nach einer Hirnschämie sowohl in der ipsi- als auch in der kontraläsionellen Hemisphäre zu plastischen Änderungen innerhalb einer Vielzahl von motorischen Hirnrindenarealen während Bewegungen mit der betroffenen Hand [24, 25, 37]. Plastizität definiert die Fähigkeit des Gehirns, sich auf veränderte Situationen, beispielsweise eine umschriebene Schädigung nach einer zerebralen Ischämie, anzupassen. Funktionelle Plastizität im motorischen System beschreibt, im positiven Falle, eine Modulation der neuralen Aktivität in einem oder mehreren subkortikalen und kortikalen Arealen, um die intrinsischen Ressourcen im Sinne einer möglichst guten Funktion und/oder Funktionserholung optimal zu nutzen [47, 50].

Die funktionelle Bildgebung (Positronenemissionstomographie, PET, und funktionelle Magnetresonanztomographie, fMRT) konnte nachweisen, dass während Hand- und Greifbewegungen mit der betroffenen Hand nach einem Schlaganfall regelhaft eine pathologische neurale Aktivität in einer Reihe von Arealen der geschädigten (ipsiläsionellen) und gesunden (kontraläsionellen) Hemisphäre nachweisbar ist. Insbesondere zeigt sich eine verstärkte neurale Aktivität im kontraläsionellen primär motorischen Kortex, im kontraläsionellen prämotorischen Kortex, im ipsiläsionellen Cerebellum, in den bilateralen supplementär motorischen Arealen und im parietalen Kortex der kontraläsionellen Hemisphäre [9, 14, 36, 63]. Motorische Willküraktivität der betroffenen Hand ist insbesondere nach einer subkortikalen Läsion bereits frühzeitig nach der Schädigung mit einer bilateralen Aktivierung innerhalb der motorischen Areale beider Hemisphären assoziiert (Abb. 1). Bei Gesunden findet sich dagegen eine lateralisierte neurale Aktivität in motorischen Hirnrindenarealen der kontralateralen Hemisphäre während einseitiger Handbewegungen [4, 46].

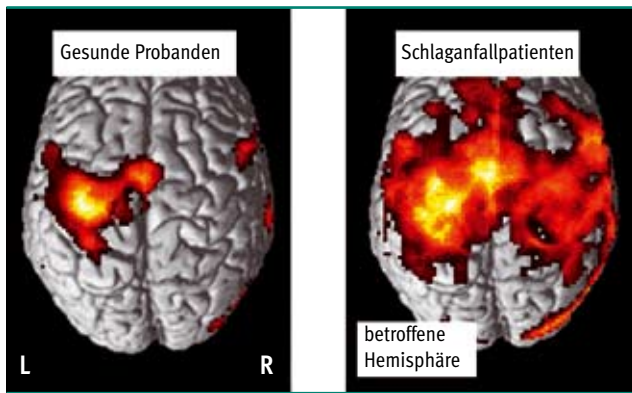


Abb. 1: Darstellung der neuralen Aktivierung innerhalb des motorischen Hirnrindennetzwerkes mittels fMRT während unilateraler Handbewegungen bei gesunden Probanden und bei Patienten nach einer erstmaligen subkortikalen Ischämie. Während bei gesunden Probanden während Greifbewegungen mit der rechten Hand eine neurale Aktivierung überwiegend innerhalb motorischer Areale der linken Hemisphäre nachweisbar ist, zeigt sich bei Schlaganfallpatienten während Bewegungen der betroffenen Hand eine neurale Aktivierung innerhalb motorischer Areale beider Hemisphären. Modifiziert nach [46].

Die Bedeutung der bilateralen neuralen Aktivierung innerhalb des motorischen Hirnrindennetzwerkes nach einem Schlaganfall ist bislang unklar. Die verstärkte neurale Aktivierung in motorischen Arealen der kontraläsionellen Hemisphäre entwickelt sich bereits früh (innerhalb von 72 Stunden) nach dem Akutereignis, wobei die verstärkte neurale Aktivität im kontraläsionellen primär motorischen Kortex innerhalb der ersten 14 Tage mit einer guten Erholung der Handfunktion korreliert [53]. In einer fMRT-Untersuchung an einer Stichprobe von Patienten im chronischen Stadium (12 Monate) nach einer zerebralen Ischämie zeigte sich, dass jene Patienten, deren Handfunktion sich schlecht erholte, während Bewegungen mit der betroffenen Hand signifikant mehr primäre und sekundäre motorische Areale in beiden Hemisphären rekrutieren als solche Patienten, die eine deutlich bessere Erholung der Handfunktion aufwiesen [62]. Patienten, deren Handfunktion sich nach einem Schlaganfall gut erholte, zeigten 12 Monate nach dem Akutereignis während Bewegungen mit der betroffenen Hand eine lateralisierte neurale Aktivierung innerhalb der ipsiläsionellen Hemisphäre. Passend dazu zeigte eine longitudinale Untersuchung bei Schlaganfallpatienten von der Akutphase (10–14 Tage nach dem Akutereignis) bis in die frühe chronische Phase (3–6 Monate nach dem Akutereignis), dass während Greifbewegungen mit der betroffenen Hand die neurale Aktivierung im bilateralen Hirnrindennetzwerk (primär motorischer Kortex, prämotorischer und präfrontaler Kortex, supplementär motorisches Areal, Cerebellum, Thalamus und Basalganglien) im zeitlichen Verlauf umso stärker abnahm, je besser die Funktionserholung der betroffenen Hand war [63]. Diese Daten deuten darauf hin, dass (i) eine weitreichende neurale Aktivierung innerhalb motorischer Areale beider Hemisphären während Bewegungen mit der betroffenen Hand beim chronischen Schlaganfall mit einem weniger guten Outcome assoziiert

ist und (ii) eine in die ipsiläsionelle Hemisphäre lateralisierte neurale Aktivierung während Bewegungen mit der betroffenen Hand ein guter Indikator für eine erfolgreiche funktionelle Erholung der Handfunktion ist.

Ob es sich bei der verstärkten neuralen Aktivität in motorischen Arealen der nicht betroffenen Hemisphäre nach einem Schlaganfall um prinzipiell positive oder negative Plastizität (Maladaptation) handelt, ist nicht geklärt. Gegenwärtige Erklärungsmodelle reichen von einem Epiphänomen der spontanen Erholung (positive Plastizität) bis hin zu maladaptiven Veränderungen, die den Heilungsprozess negativ beeinflussen. Die Änderungen der neuralen Aktivität in der ipsi- und kontraläsionellen Hemisphäre setzt bereits früh (innerhalb von 72 Stunden) nach einem Schlaganfall ein, unabhängig vom Grad der Handfunktionsstörung [53, 64]. Dabei korreliert die Aktivitätszunahme in einigen motorischen Arealen mit der funktionellen Erholung der betroffenen Hand. Trainingsinduzierte Verbesserungen der motorischen Handfunktion in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall korrelieren beispielsweise mit einer Zunahme der neuralen Aktivität im ipsiläsionellen dorsalen prämotorischen Kortex [25]. Eine Beeinträchtigung der funktionellen Integrität des ipsi- oder kontraläsionellen dorsal prämotorischen Kortex mittels einer transkraniellen Magnetstimulation kann überdies die Funktion der betroffenen Hand bei Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall, nicht aber bei Gesunden, verschlechtern [25]. Das bedeutet, dass prämotorische Areale für die Funktionserholung der betroffenen Hand eine besondere Rolle spielen. Die Bedeutung der regelhaft nachgewiesenen Zunahme der neuralen Aktivität im kontraläsionellen primär motorischen Kortex für die Funktion der betroffenen Hand ist im Vergleich dazu bislang unklar.

Eine gute Erholung der leicht- bis mittelgradigen Handfunktionsstörung nach einem Schlaganfall korreliert dabei mit einer verstärkten neuralen Aktivität im kontraläsionellen primär motorischen Kortex innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Akutereignis [53]. Dieser Effekt war bei Patienten mit schwerer motorischer Beeinträchtigung der betroffenen Hand besonders stark ausgeprägt. Passend zu diesen Beobachtungen konnte gezeigt werden, dass eine Störung der funktionellen Integrität des kontraläsionellen primär motorischen Kortex mittels transkranieller Magnetstimulation bei Patienten im chronischen (>8 Monate) Stadium nach einer Ischämie im Bereich der Capsula interna eine Verschlechterung der motorischen Funktion der betroffenen Hand bewirken kann [36]. Im Gegensatz dazu konnten mehrere Studien nachweisen, dass bei Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Handfunktionsstörung in der subakuten (<4 Monate nach dem Akutereignis), subakuten bis chronischen (<12 Monate nach dem Akutereignis) und chronischen Phase (7–54 Monate nach dem Akutereignis) nach Schlaganfall eine Hemmung der kortikalen Erregbarkeit des kontraläsionellen primär motorischen Kortex mittels inhibierender rTMS die motorische Funktion der betroffenen Hand signifikant bessern kann [39, 46, 58]. Überdies zeigte sich, dass von der Hemmung

der kortikalen Erregbarkeit des kontraläsionellen primär motorischen Kortex besonders jene Patienten profitieren, die eine verstärkte neurale Aktivität in diesem Areal während der Bewegung der betroffenen Hand aufweisen [46]. Nach Schlaganfall mit Funktionsstörung der Hand sind häufig schon frühzeitig nach dem Akutereignis das kortikale motorische Netzwerk der kontraläsionellen Hemisphäre und die ipsiläsionellen prämotorischen Areale verstärkt aktiviert [24, 64]. Im Falle einer guten Funktionserholung normalisiert sich die übermäßige neurale Aktivität innerhalb verschiedener Areale der kontraläsionellen Hemisphäre [64]. In diesem Zusammenhang interessant ist, dass gesunde Probanden beim Lernen einer neuen motorischen Aufgabe assoziiert mit der Leistungsverbesserung der motorischen Handfunktion eine deutliche Abnahme der neuronalen Aktivierung innerhalb der kortikalen motorischen Areale aufweisen [20, 48]. Das motorische Lernen und die Erholung motorischer Funktionen nach einer Hirnschädigung beruhen also auf sehr ähnlichen neuronalen Mechanismen.

Wie könnte die rTMS die Funktionserholung nach einem Schlaganfall fördern?

Während die Bedeutung der nicht primär motorischen Areale (insbesondere des dorsalen prämotorischen Kortex) für die Funktionserholung der betroffenen Hand nach einem Schlaganfall recht gut belegt ist [25], bleibt die spezifische Bedeutung des kontraläsionellen primär motorischen Kortex unklar [39, 46, 53, 58]. Einiges spricht dafür, dass der kontraläsionelle primär motorische Kortex durch Enthemmungsphänomene nach einem Schlaganfall regelhaft eine verstärkte neurale Aktivität aufweist und über transkallosale Verbindungen die motorischen Areale der betroffenen Hemisphäre übermäßig inhibiert, was die Funktion und/oder Funktionserholung der betroffenen Hand stört [16, 42]. Dies entspricht einer maladaptiven Plastizität und wird hinlänglich als *interhemisphärische Kompetition* nach Schlaganfall bezeichnet [24, 44]. Das Konzept der *interhemisphärischen Kompetition* nach zerebraler Ischämie ist in Abbildung 2 dargestellt.

Die läSIONSINDUZIERTE Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen den motorischen Arealen beider Hemisphären können während Bewegungen der betroffenen Hand mittels fMRT untersucht werden. Neue Modelle der effektiven Konnektivität ermöglichen die Untersuchung der kausalen Bedeutung der neuronalen Aktivität eines motorischen Areals auf die Aktivität eines anderen Areals [15]. Mit Hilfe der Untersuchung der effektiven Konnektivität zeigte sich, dass während Greifbewegungen bei Gesunden der prämotorische Kortex und der primär motorische Kortex innerhalb einer Hemisphäre eine starke positive Kopplung aufweisen, während die Kopplung zwischen den primär motorischen Kortizes beider Hemisphären überwiegend negativ ist [15]. Das bedeutet, dass bei Gesunden während einseitiger Handbewegungen eine verstärkte (wahrscheinlich transkallosal vermittelte) Hemmung von motorischen Arealen der kontralateralen

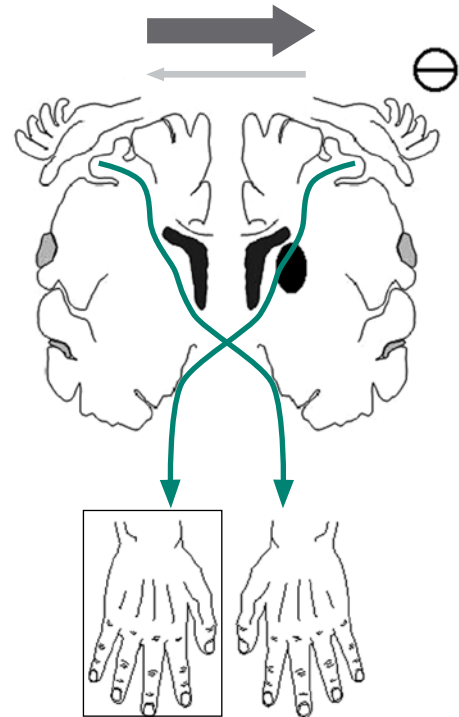


Abb. 2: Konzept der interhemisphärischen Kompetition nach Schlaganfall. Nach einer subkortikalen Läsion der linken Hemisphäre mit motorischer Funktionsstörung der rechten Hand ist eine Enthemmung der nicht betroffenen (kontraläsionellen) rechten Hemisphäre nachweisbar. Die Enthemmung der nicht betroffenen Hemisphäre kann zu einer verstärkten transkallosal vermittelten Hemmung der betroffenen (ipsiläsionellen) linken Hemisphäre führen. Dies kann die Funktion und/oder die Funktionserholung der betroffenen Hand beeinträchtigen.

Hemisphäre auf den primär motorischen Kortex der ipsilateralen Hemisphäre ausgeht. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Patienten in den ersten Wochen und Monaten nach einem Schlaganfall ein anderes Muster der kortikalen Konnektivität. Im Vergleich zu gesunden Probanden zeigte sich bei den Patienten während Greifbewegungen mit der betroffenen Hand eine zusätzliche Hemmung der neuronalen Aktivität des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex, die vom kontraläsionellen primär motorischen Kortex ausging [15]. Diese maladaptive inhibitorische Kopplung zeigte sich nicht während Greifbewegungen mit der weniger betroffenen Hand. Zudem korrelierte die Stärke der pathologischen Hemmung des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex durch den kontraläsionellen primär motorischen Kortex mit dem Ausmaß der motorischen Störung der betroffenen Hand. Die maladaptive negative Kopplung zwischen den primär motorischen Kortizes während Bewegungen mit der betroffenen Hand nach einem Schlaganfall ist in Abbildung 3 dargestellt.

Zudem war die effektive Konnektivität zwischen dem supplementär motorischen Areal und dem ipsiläsionellen primär motorischen Kortex besonders bei jenen Patienten beeinträchtigt, die eine schwere Handfunktionsstörung aufwiesen. Patienten, die eine pathologische negative Kopplung zwischen dem kontraläsionellen primär motorischen

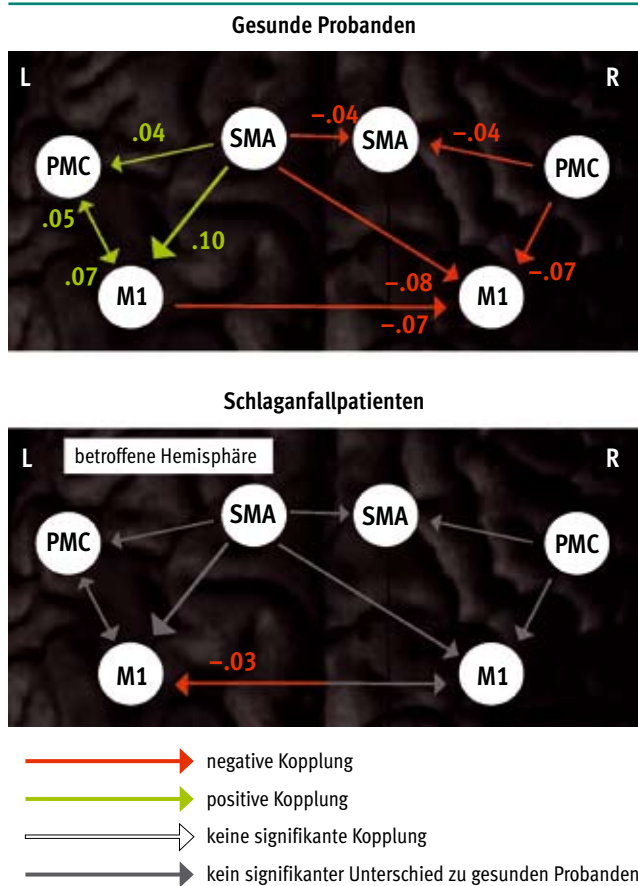


Abb. 3: Modulation der Kopplung der neuronalen Aktivität zwischen motorischen Arealen beider Hemisphären während Greifbewegungen mit der rechten (betroffenen) Hand bei gesunden Probanden und Patienten nach subkortikaler zerebraler Ischämie. Bei gesunden Probanden zeigt sich ein hemmender Einfluss vom linken primär motorischen Kortex auf den rechten primär motorischen Kortex während Greifbewegungen mit der rechten Hand. Bei Patienten waren Greifbewegungen mit der betroffenen Hand mit einem hemmenden Einfluss vom kontraläsionellen primär motorischen Kortex zum ipsiläsionellen primär motorischen Kortex assoziiert. Modifiziert nach [17]. PMC = lateraler prämotorischer Kortex; M1 = primär motorischer Kortex; SMA = supplementär motorisches Areal

Kortex und dem ipsiläsionellen primär motorischen Kortex zeigten, hatten Läsionen, die im Putamen, Globus pallidus und der internen Kapsel lokalisiert waren [15]. Diese Regionen sind funktionell anatomisch eng mit dem supplementär motorischen Areal und dem ipsiläsionellen primär motorischen Kortex verbunden. Zusammenfassend belegen diese Daten recht eindrucksvoll, dass maladaptive neurale Aktivität in motorischen Arealen beider Hemisphären mit einer schlechten Funktion der betroffenen Hand assoziiert sein können. In diesem Zusammenhang könnte eine zielgerichtete Modulation der kortikalen Erregbarkeit den pathologischen Veränderungen der neuronalen Aktivität entgegenwirken und die funktionelle Erholung der betroffenen Hand fördern [24, 44, 45].

Das Interesse an der rTMS als therapeutische Methode zur Verbesserung der Handfunktion nach einem Schlaganfall beruht auf der die Stimulationszeit überdauerenden, anhaltenden Veränderung der kortikalen Erregbarkeit [54]. Die

Nacheffekte nach rTMS sind vermutlich analog zu den Veränderungen der synaptischen Plastizität (long-term potentiation und long-term depression), die im Hippocampus nach wiederholter synaptischer Aktivierung beobachtet wurden [67]. Im gesunden Gehirn führt eine facilitierende (3Hz-)rTMS über dem linken dorsalen prämotorischen Kortex zu einem Anstieg der neuronalen Aktivität im rechten dorsalen prämotorischen Kortex, beiden ventralen prämotorischen Kortexen, dem supplementär motorischen Areal, dem somatosensorischen Kortex, dem Cingulum, dem rechten posterioren Temporallappen, dem Cerebellum und dem Nucleus caudatus. Eine Störung der neuronalen Prozesse im linken primär motorischen Kortex durch eine inhibierende (1Hz-)rTMS während Fingerbewegungen mit der rechten Hand steigert die neurale Aktivität im stimulierten M1 und führt zu einer weitreichenden Veränderung der neuronalen Aktivität in motorischen Arealen beider Hemisphären [34]. Insbesondere zeigte sich eine Zunahme der neuronalen Aktivität im prämotorischen Kortex der nicht stimulierten Hemisphäre. Eine 1Hz-rTMS über dem rechten primär motorischen Kortex verursachte einen signifikanten Anstieg des regionalen Blutflusses in den linksseitigen primären motorischen und somatosensorischen Kortexen ohne Beeinträchtigung der motorischen Leistung während Bewegungen mit der rechten Hand [10]. Es wurde zudem eine kommissurale Konnektivität zwischen dem rechten dorsalen prämotorischen Kortex und dem linken primär motorischen Kortex gefunden. Die rTMS hat also nicht nur das Potential, die neuronalen Prozesse innerhalb des stimulierten kortikalen Areals zu modulieren, sondern auch die neurale Aktivität in kortikalen und subkortikalen Regionen zu ändern, die mit dem stimulierten Areal verbunden sind. Grundsätzlich sollte der Anwendung der rTMS in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall eine kritische Evaluation der neuronalen Aktivierung im geschädigten Gehirn vorangehen, um maladaptive Prozesse zu erkennen und gezielt positive Plastizität zu induzieren. Dieses Vorgehen erscheint umso wichtiger, als die rTMS nicht nur positive Effekte induzieren kann, sondern in Abhängigkeit von der Infarktlokalisierung und dem gewählten Stimulationsprotokoll entweder nicht wirksam ist oder sogar die Handfunktion verschlechtern kann [1].

Machbarkeitsstudien an Affen, die an umschriebenen chronischen Läsionen des primär motorischen Kortex litten, haben nachgewiesen, dass die Erholungsrate größer ist, wenn ein motorisches Training der betroffenen oberen Extremität mit einer unterschweligen invasiven elektrischen Stimulation des betroffenen primär motorischen Kortex kombiniert wurde [49]. Spätere Machbarkeitsstudien am Menschen haben bestätigt, dass die invasive elektrische Stimulation des geschädigten primär motorischen Kortex die motorische Erholung der betroffenen Hand nach einem Schlaganfall verbessern kann [3, 22, 34]. Die invasive kortikale elektrische Stimulation in Verbindung mit einem motorischen Training (über 3–6 Wochen) verbessert die motorische Funktion der betroffenen Hand nach Schlaganfall signifikant. Im Vergleich dazu konnte das motorische

Training allein (Scheinstimulation) nur eine minimale Verbesserung der Handfunktion erreichen. Eine prospektive, randomisierte, einfach geblindete, multizentrische Studie (*Everest trial*) untersuchte die Bedeutung der epiduralen kortikalen Stimulation des primär motorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre für eine Effizienzsteigerung der Rehabilitation der Handfunktion nach Schlaganfall am Menschen. Zwei Gruppen von Schlaganfallpatienten erhielten entweder eine epidurale kortikale Stimulation in Kombination mit einem Rehabilitationstraining oder nur ein Rehabilitationstraining zur Verbesserung der Handfunktion. In dieser Studie konnte allerdings der primäre Endpunkt der Effizienzsteigerung nach einem 4-wöchigen Follow-up nicht erreicht werden [18, 51]. Die Handfunktion, gemessen mit dem Fugl-Meyer-Test und dem Arm Motor Ability Test, konnte um etwa 30% gesteigert werden, unabhängig davon, ob das Rehabilitationstraining mit der epiduralen elektrischen kortikalen Stimulation kombiniert wurde oder nicht.

Trotz der entmutigenden Ergebnissen des *Everest trial* konnte mehrfach in unabhängigen Forschergruppen nachgewiesen werden, dass die nicht invasive Hirnstimulation mittels rTMS oder kortikaler Gleichstromstimulation die Effizienz eines motorischen Trainings nach Schlaganfall verbessern kann [19, 29, 38, 59]. Die Applikation der rTMS zur Verbesserung der Handfunktion nach Schlaganfall beruht auf dem Konzept der *interhemisphärischen Kom-*

petition [24, 44]. Vor dem Hintergrund der weitreichenden kortikalen und subkortikalen schlaganfallinduzierten Änderungen der neuronalen Aktivität muss das Konzept mit Skepsis betrachtet werden und kann lediglich als starke Vereinfachung der realen Netzwerkpathologie verstanden werden. Im gesunden Gehirn ist die neuronale Aktivität innerhalb der motorischen Areale beider Hemisphären funktionell ausbalanciert [30]. Wenn wir eine Hand bewegen, zeigt sich eine Lateralisation der neuronalen Aktivität in Richtung der kontralateralen Hemisphäre [15]. Die motorischen Areale beider Hirnhälften stehen überdies hemmend miteinander in Verbindung, so dass es während einseitiger Handbewegungen zu einer transkallosalen Inhibition von den aktiven motorischen Arealen zu den homologischen Arealen der ipsilateral zur bewegten Hand gelegenen Hemisphäre kommt [11, 15]. Nach einem Schlaganfall wird dieses Gleichgewicht der interhemisphärischen negativen Kopplung gestört. Es zeigt sich eine Verschiebung des Gleichgewichtes der transkallosalen Inhibition innerhalb des motorischen Hirnrindennetzwerkes zugunsten der kontraläsionalen Hemisphäre während Bewegungen der betroffenen Hand [16, 46]. Elektrophysiologische Messungen mittels transkranieller Magnetstimulation zeigen, dass Bewegungen der betroffenen Hand nach Schlaganfall regelhaft mit einer pathologisch verstärkten transkallosalen Hemmung des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex, ausgehend vom kontraläsionellen primär motorischen Kortex, assoziiert

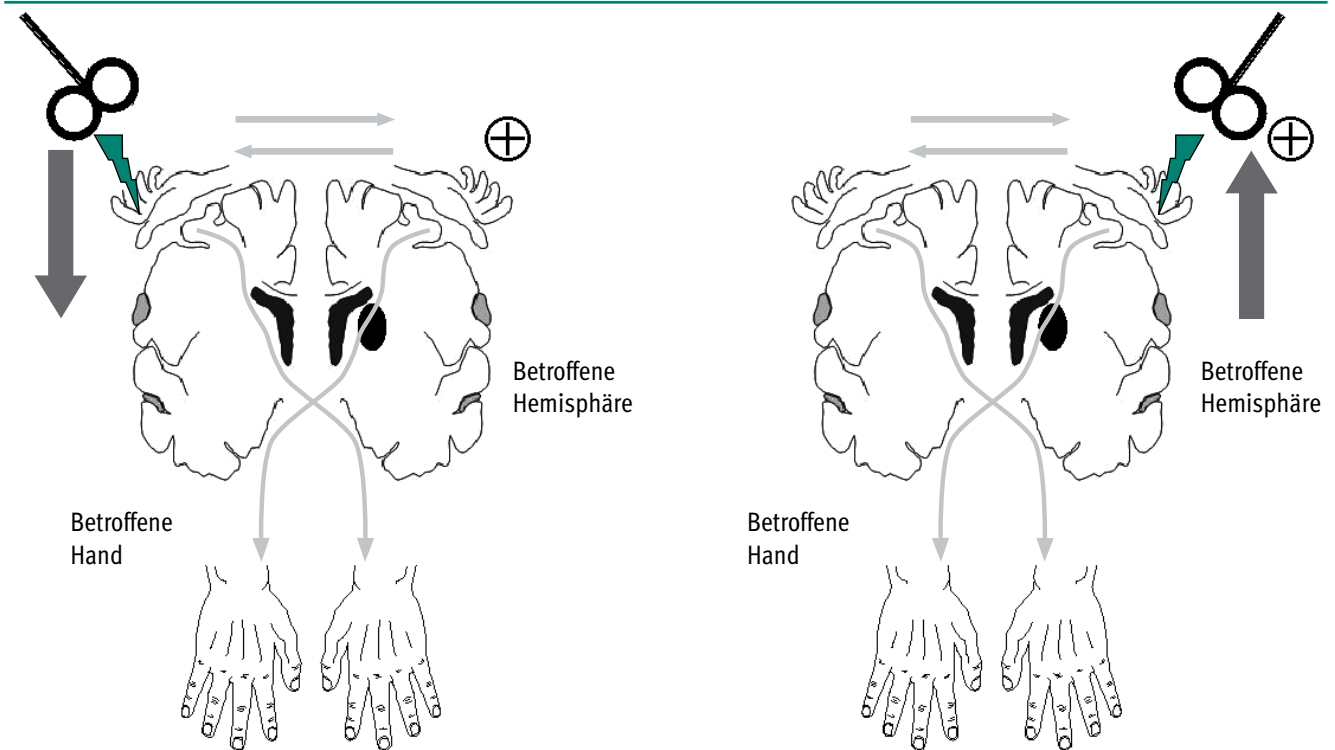


Abb. 4: Möglicher therapeutischer Einsatz der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall. Die pathologische transkallosale Hemmung des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex – ausgehend vom kontraläsionellen primär motorischen Kortex (s. Abb. 2) kann entweder durch eine Hemmung des kontraläsionellen primär motorischen Kortex (links) oder durch eine Aktivierung des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex (rechts) ausgeglichen werden, was wiederum die Funktion und/oder Funktionserholung der betroffenen Hand günstig beeinflussen kann.

sind [42]. Dabei korreliert die Stärke der transkallosalen Hemmung des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex mit dem Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung der Hand [16, 42]. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass entweder eine Hemmung des kontraläsionellen primär motorischen Kortex oder eine Aktivierung des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex das transkallosale Hemmungsgleichgewicht ausgleichen und gleichzeitig die Funktion oder Funktionserholung der betroffenen Hand verbessern kann (Abb. 4).

Fördert die rTMS die funktionelle Erholung der betroffenen Hand nach einem Schlaganfall?

Prinzipiell ist diese Frage vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage zu bejahen. Innerhalb des Konzeptes der

interhemisphärischen Competition [24, 44] kann entweder eine Hemmung der kortikalen Erregbarkeit des überaktiven kontraläsionellen primär motorischen Kortex oder eine Fazilitation der kortikalen Erregbarkeit des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex das transkallosale Hemmungsgleichgewicht zwischen den Hemisphären wiederherstellen und somit möglicherweise auch die Funktion der betroffenen Hand verbessern. In der Tat konnten mehrere Arbeiten aus unterschiedlichen Arbeitsgruppen nachweisen, dass mittels der rTMS eine Verbesserung der motorischen Funktion der betroffenen Hand nach Schlaganfall erreicht werden kann, unabhängig davon, ob eine Inhibition des kontraläsionellen primär motorischen Kortex (Tab. 1) oder eine Fazilitation des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex (Tab. 2) erfolgte. Lediglich die kontinuierliche (inhibierende) »theta burst«-Stimulation über dem kontra-

Referenz	Patientenanzahl und Lokalisation der Läsion	Zeit nach dem Schlaganfall*	Stimulationsparameter (Frequenz/Intensität/Stimulationsdauer/Zahl der Behandlungen)	Wirkung der rTMS
Takeuchi et al., 2005	20 subkortikal	chronisch	1Hz/90% der motorischen Ruheschwelle/ 25 Minuten	Verbesserte Greifgeschwindigkeit; keine Verbesserung der Griffkraft
Mansur et al., 2005	10 subkortikal	subakut, chronisch	1Hz/100% der motorischen Ruheschwelle/ 10 Minuten	Verbesserung von einfachen und komplexen Reaktionszeitaufgaben, Verbesserung beim Purdue Pegboard Test
Fregni et al., 2006	2 kortikal, 13 subkortikal	chronisch	1Hz/100% der motorischen Ruheschwelle/ 20 Minuten/täglich über 5 Tage	Verbesserung von einfachen und komplexen Reaktionszeitaufgaben, verbesserte Handfunktion (Jebsen-Taylor Hand Function Test, Purdue Pegboard Test)
Boggio et al., 2006	1 subkortikal	chronisch	1Hz/100% der motorischen Ruheschwelle/ 20 Minuten	Verbesserte Handfunktion (klinische Tests), keine signifikante Veränderungen der Spastik (modified Ashworth Scale)
Talelli et al., 2007	3 kortikal, 3 subkortikal	chronisch	3 Pulse à 50 Hz verabreicht mit einer Frequenz von 5 Hz/80% der aktiven motorischen Schwelle/ 20 Sekunden/ Gesamtzahl der Pulse: 300	Keine signifikante Änderung der Geschwindigkeit und der maximalen Griffkraft bei einer Faustschlussaufgabe
Nowak et al., 2008	15 subkortikal	subakut, chronisch	1Hz/100% der motorische Ruheschwelle/ 10 Minuten	Verbesserung von Greifbewegungen (kinematische Bewegungsanalyse)
Takeuchi et al., 2008	20 subkortikal	chronisch	1Hz/90% der motorischen Ruheschwelle/ 25 Minuten	Verbesserung der maximalen Beschleunigung beim Greifen und der maximalen Griffkraft
Dafotakis et al., 2008	12 subkortikal	subakut, chronisch	1Hz/100% der motorischen Ruheschwelle/ 10 Minuten	Verbesserung der Griffkraftskalierung beim Heben eines Gegenstandes
Liepert et al., 2007	12 subkortikal	akut	1Hz/90% der motorischen Ruheschwelle/ 20 Minuten	Keine signifikante Verbesserung der Griffkraft, Verbesserung der Handfunktion (Nine Hole Pegboard Test)
Kirton et al., 2008	10 Kinder mit einem subkortikalen Schlaganfall	chronisch	1Hz/100% der motorischen Ruheschwelle/ 20 Minuten/täglich über 8 Tage	Verbesserung der Handfunktion (Melbourne Assessment of Upper Extremity Function), Verbesserung der maximalen Griffkraft
Carey et al., 2009	1 subkortikal, 1 kortikal	chronisch	1 Hz nach Vorbehandlung mit 6Hz	Verbesserung der Handfunktion (klinische Tests)
Carey et al., 2009	10 kortikal	chronisch	1 Hz nach Vorbehandlung mit 6Hz	Keine signifikante Veränderung der Handfunktion (klinische Tests), leichte Verschlechterung des verbalen Lernens (Hopkins Verbal Learning Test Revised)
Kakuda et al., 2010	15 kortikal	chronisch	1Hz/100% der motorischen Ruheschwelle/ 20 Minuten/täglich über 22 Tage in Kombination mit einem motorischen Training	Verbesserung der Handfunktion (Fugl-Meyer-Assessment, Wolf Motor Function Test), Reduktion der Spastik (modified Ashworth Scale)

Tab. 1: Inhibierende rTMS appliziert über dem kontraläsionellen primär motorischen Kortex nach Schlaganfall

*akut: < 1 Monat nach dem Akutereignis; subakut: 1–6 Monate nach dem Akutereignis; chronisch: > 6 Monate nach dem Akutereignis

läsionellen primär motorischen Kortex zeigte keine Effekte auf die Verbesserung der Funktion der betroffenen Hand [60]. Im Gegensatz dazu ist die Inhibition des kontraläsionellen primär motorischen Kortex mittels einer 1Hz-rTMS eine sichere und effektive Methode. Nebenwirkungen wurden bislang nicht berichtet. Trotz der geringen Anzahl von untersuchten Patienten (n=158) zeigen die Ergebnisse mehrerer unabhängiger Forschungsgruppen übereinstimmend, dass die Inhibition der kortikalen Erregbarkeit des kontraläsionellen primär motorischen Kortex die funktionelle Erholung der betroffenen Hand nach Schlaganfall signifikant fördern kann. Tabelle 1 fasst die aktuell vorliegenden Arbeiten zusammen.

Die Effektgröße der inhibierenden (1Hz-)rTMS die alltagsrelevante Funktionsverbesserung der betroffenen Hand betreffend liegt zwischen 10–30% und ist vergleichbar mit der Effektgröße anderer Rehabilitationsstrategien. Untersucht wurden Patienten mit kortikalen und subkortikalen Läsionen, die sich überwiegend in der chronischen Phase (mehr als 6 Monate nach dem Akutereignis) befanden. Die meisten Patienten hatten eine leichte bis mittelschwere Handfunktionsstörung. Die inhibierende (1Hz-)rTMS über dem kontraläsionellen primär motorischen Kortex wurde auch bei Kindern ohne unerwünschte Nebenwirkungen appliziert [31]. Wiederholte Applikation einer inhibierenden (1Hz-)rTMS über dem kontraläsionellen primär motorischen Kortex über mehrere Tage kann die Wirkdauer

(1–2 Wochen), nicht aber die Effektgröße steigern [13, 31]. Die Kombination einer 1Hz-rTMS über dem kontraläsionellen primär motorischen Kortex mit einem motorischen Training verbessert die Handfunktion nach einem Schlaganfall für einen Zeitraum von mindestens 7 Tagen [59].

Die Reduktion der kortikalen Erregbarkeit des kontraläsionellen primär motorischen Kortex ist besonders effektiv bei jenen Patienten, die eine verstärkte neurale Aktivität innerhalb des kontraläsionellen primär motorischen Kortex mit verstärkter transkallosal vermittelter Hemmung des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex aufweisen [1, 17, 42, 46]. FMRI-Studien konnten nachweisen, dass die 1Hz-rTMS über dem kontraläsionellen primär motorischen Kortex nicht nur die neurale Überaktivität während Greifbewegungen mit der betroffenen Hand normalisiert, sondern auch die Funktion der betroffenen Hand nach einem Schlaganfall bessert [17, 48]. Dabei kann die fMRI-Untersuchung auch Surrogatparameter für ein gutes Ansprechen auf die rTMS-Behandlung produzieren. Eine verstärkte neurale Aktivität des dorsalen prämotorischen Kortex oder des parietalen Operculums der kontraläsionellen Hemisphäre vor der rTMS korreliert signifikant mit der Funktionsverbesserung der betroffenen Hand nach der 1Hz-rTMS über dem kontraläsionellen primär motorischen Kortex [46].

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine neurale Überaktivität in motorischen Arealen der kontraläsionellen Hemi-

Referenz	Patientenanzahl und Lokalisation der Läsion	Zeit nach dem Schlaganfall*	Stimulationsparameter (Frequenz/ Intensität/ Stimulationsdauer/Zahl der Behandlungen)	Wirkung der rTMS
Khedr et al., 2005	26 kortikal, 26 subkortikal	akut	3 Hz/120% der motorischen Ruheschwelle/ 10 Reizzüge von jeweils 10 Sekunden Dauer unterbrochen von einer Pause von 50 Sekunden/über 10 Tage	Verbesserung der Handfunktion (Scandinavian Stroke Scale, National Institute of Health Stroke Scale, Barthel Index)
Kim et al., 2006	5 kortikal, 10 subkortikal	chronisch	10 Hz/80% der motorischen Ruheschwelle/ 8 Reizzüge von je 2 Sekunden Dauer; jedem Reizzug folgten sequentielle Fingerbewegungen für 40 Sekunden und eine Pause von 28 Sekunden	Verbesserung der Bewegungsgenauigkeit und der Bewegungszeit
Talelli et al., 2007	3 kortikal, 3 subkortikal	chronisch	Intermittierende theta burst Stimulation/ 3 Pulse à 50 Hz verabreicht mit einer Frequenz von 5 Hz/80% der aktiven motorischen Schwelle/20 Reizzüge von jeweils 2 Sekunden Dauer gefolgt von einer Pause von 8 Sekunden/ Gesamtpulszahl: 600	Verbesserung der Bewegungsgeschwindigkeit; keine signifikante Verbesserung der maximalen Griffkraft
Malcom et al., 2007	11 kortikal, 8 subkortikal	chronisch	20 Hz/90% der motorischen Ruheschwelle/ 50 Reizzüge von 2 Sekunden Dauer gefolgt von einer Pause von 28 Sekunden/Gesamtzahl der Pulse: 1200, Stimulation an 10 aufeinanderfolgenden Tagen gefolgt von constraint-induced movement therapy	Verbesserte Handfunktion (Wolf Motor Function Test, Motor Activity Log) durch das motorische Training; kein signifikanter Effekt der rTMS
Yozbatiran et al., 2009	keine Information	subakut, chronisch	20 Hz/90% der motorischen Ruheschwelle/ 40 Reizserien von 2 Sekunden Dauer gefolgt von Pausen von 28 Sekunden/ Gesamtzahl der Pulse: 1600	Verbesserte Griffkraft, verbesserte Handfunktion (Nine hole peg test)
Khedr et al., 2009	48 subkortikal und kortikal	akut	3 Hz oder 10 Hz/5 Tage	Verbesserte Handfunktion 1,2,3 und 12 Monate nach rTMS

Tab. 2: Fazilitierende rTMS appliziert über dem ipsiläsionellen primär motorischen Kortex nach Schlaganfall.

*akut: <1 Monat nach dem Akutereignis; subakut: 1–6 Monate nach dem Akutereignis; chronisch: >6 Monate nach dem Akutereignis

sphäre mit einem ungünstigen Outcome in der subakuten Phase nach einem Schlaganfall assoziiert ist [14, 36, 43]. In der chronischen Phase nach einem Schlaganfall kann sich die neurale Überaktivität innerhalb von motorischen Arealen der kontraläsionellen Hemisphäre positiv auf die Funktionserholung auswirken [14, 36, 64]. In diesem Fall könnte die Fazilitation der kortikalen Erregbarkeit innerhalb der motorischen Areale der ipsiläsionellen Hemisphäre die funktionelle Erholung der betroffenen Hand nach einem Schlaganfall fördern. Die Fazilitation des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex mittels einer hochfrequenten rTMS ist eine sichere Methode. Relevante unerwünschte Nebenwirkungen sind bislang nicht beschrieben. Der Großteil der bis jetzt untersuchten Patienten litt an einer leichten bis mittelschweren Störung der Handfunktion. Trotz der geringen Zahl von untersuchten Patienten (n=140) zeigen die Ergebnisse aller Studien übereinstimmend, dass die Fazilitation des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex die motorische Funktion der betroffenen Hand effektiv verbessert. Tabelle 2 fasst die gegenwärtig publizierten Studien zusammen.

Patienten mit kortikalen und subkortikalen Läsionen wurden überwiegend im chronischen Stadium (>6 Monate) nach dem Schlaganfall getestet. Die Effektgröße der hochfrequenten (3Hz-, 10Hz-, 20Hz-)rTMS zur Verbesserung der alltagsrelevanten Handfunktion lag zwischen 10 und 30%. Wiederholte Applikation der fazilitierenden rTMS über dem ipsiläsionellen primär motorischen Kortex über mehrere Tage verbessert die Funktion der betroffenen Hand für mehrere Tage [26] oder bis zu einem Jahr [28]. Wiederholte Applikationen einer 20Hz-rTMS über dem ipsiläsionellen primär motorischen Kortex konnten die Effektgröße einer *Constraint-Induced Movement Therapy* nicht steigern [38].

Offene Fragen

Die rTMS ist eine effiziente und sichere Methode, um die Funktionserholung der betroffenen Hand nach einem Schlaganfall zu unterstützen. Dennoch bleiben mehrere Fragen offen, die beantwortet werden sollten, bevor diese Technik innerhalb von Phase-II- und Phase-III-Studien in der neurologischen Rehabilitation eine breite Anwendung erfährt.

1. Welche Stimulationsparameter sollen verwendet werden? Es ist nicht klar, welche rTMS-Frequenz, -Intensität und Anzahl von Pulsen verabreicht werden soll, um die besten Ergebnisse zu erzielen. Zur Inhibition des kontraläsionellen primär motorischen Kortex wurde überwiegend eine 1Hz-rTMS für 10–20 Minuten appliziert. Zur Fazilitation des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex scheinen die 3Hz-, 10Hz- und 20Hz-rTMS vergleichbare Effekte zu erzielen.
2. Welche motorischen Areale und welche Hemisphäre sollen im Einzelfall stimuliert werden? Die meisten vorliegenden Studien haben den primär motorischen Kortex entweder an der ipsi- oder an der kontraläsionellen Hemisphäre stimuliert. Eine Studie hat gezeigt,

dass die Inhibition des prämotorischen Kortex der kontraläsionellen Hemisphäre die Funktion der betroffenen Hand nicht verbessern kann [39]. Die Details der Netzwerkpathologie, die eine Hirnschädigung auslöst, sind komplex und intraindividuell unterschiedlich. Es ist vorstellbar, dass die individuellen Veränderungen der neuronalen Aktivität innerhalb der motorischen Areale beider Hemisphären das Ansprechen auf die rTMS-Behandlung determinieren. Künftige Forschung sollte ein standardisiertes Protokoll zur Untersuchung der individuellen Netzwerkpathologie erarbeiten, um den optimalen Ort für die Applikation der rTMS am einzelnen Patienten zu bestimmen und die intrinsische Erholungskapazität des Gehirns bestmöglich auszunutzen.

3. Sollen motorische Areale in der ipsi- oder kontraläsionellen Hemisphäre stimuliert werden? Basierend auf der individuellen Netzwerkpathologie nach einem Schlaganfall ist denkbar, dass die Überaktivität innerhalb der motorischen Areale der kontraläsionellen Hemisphäre bei einigen Patienten die Funktionserholung hemmt, bei anderen aber die Funktionserholung fördert [14, 36, 43]. Neuere Arbeiten zeigen, dass eine fazilitierende rTMS über dem ipsiläsionellen primär motorischen Kortex die Handfunktion nach einem subkortikalen, nicht aber nach einem kortikalen Schlaganfall verbessert [1]. Die fMRT zeigt, dass die neurale Überaktivität innerhalb der motorischen Areale der kontraläsionellen Hemisphäre während einer Greifbewegung mit der betroffenen Hand nach subkortikalem, nicht aber nach kortikalem Schlaganfall nachweisbar ist [1]. Eine fazilitierende rTMS über dem ipsiläsionellen primär motorischen Kortex führt zu einer Lateralisierung der neuronalen Aktivität in die ipsiläsionelle Hemisphäre nach subkortikalem Schlaganfall, während nach kortikalem Schlaganfall ein pathologisches bihemisphärisches Aktivierungsmuster induziert wird. Das bedeutet, dass nach kortikalem Schlaganfall die Funktion oder Funktionserholung der betroffenen Hand auf eine kontraläsionelle neurale Aktivierung angewiesen ist.
4. Welche Rolle spielt der Faktor Zeit nach dem Schlaganfall für die Effektivität der rTMS? Funktionelle Bildgebungsdaten deuten darauf hin, dass die Überaktivität innerhalb der motorischen Areale der kontraläsionellen Hemisphäre früh nach einem Schlaganfall auftritt, aber nur bei Patienten mit einer schlechten Erholung der Handfunktion bestehen bleibt [43, 62, 64]. Einige Studien weisen darauf hin, dass die Inhibition des kontraläsionellen primär motorischen Kortex die Erholung der Handfunktion nach einem subkortikalen Schlaganfall fördert [17, 44]. Ob diese Effekte in der subakuten und chronischen Phase nach dem Schlaganfall gleich ausgeprägt sind, ist unklar. Die Effekte der Fazilitation oder Inhibition des ipsi- bzw. kontraläsionellen primär motorischen Kortex ergeben sich wahrscheinlich nicht nur durch lokale Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit, sondern auch durch Veränderungen der Aktivität in motorischen Arealen, die mit dem stimulierten funkti-

onellen Areal verbunden sind. In diesem Kontext ist das Konzept der *interhemisphärischen Kompetition* nur eine grobe Vereinfachung der tatsächlichen Netzwerkpathologie. Gegenwärtig scheint das Konzept aber aufgrund des Fehlens alternativer Hypothesen ein fairer Kompromiss zu sein. Es ist wichtig zu wissen, welche Mechanismen die Verschiebung des interhemisphärischen Gleichgewichtes der kortikalen Erregbarkeit in die Richtung der kontraläsionellen Hemisphäre verursachen. Um diese Mechanismen verstehen zu können, müssen Verhaltensuntersuchungen, elektrophysiologische und bildgebende Daten an großen Patientenkohorten erhoben und miteinander korreliert werden. Insbesondere muss eine detaillierte Analyse der individuellen Läsionslokalisation und -ausdehnung erfolgen, da aktuell lediglich zwischen kortikalen und subkortikalen Läsionen unterschieden wird.

5. Wird die Effizienz der rTMS durch die Lokalisation des Schlaganfalls in der dominanten oder nicht dominanten Hemisphäre beeinflusst? Wird die Effizienz der rTMS durch die Ursache des Schlaganfalls (Ischämie oder Blutung) beeinflusst? Welche Rolle spielt die Einnahme bestimmter Medikamente für die Wirksamkeit der rTMS? Die noch ungeklärten Fragen sind zahlreich und es sollten Multicenterstudien initiiert werden, um die bislang vorliegenden Daten zur Anwendung der rTMS nach Schlaganfall an großen Patientenkollektiven auf ihre Validität zu überprüfen.

Schlussfolgerungen

Der Schlaganfall verursacht sehr komplexe plastische Veränderungen der neuralen Aktivität innerhalb der motorischen Areale beider Hemisphären. Die Änderungen der neuralen Aktivierung sind von der Lokalisation und Ausdehnung der Läsion abhängig [1, 14, 36]. Die Mechanismen, die den Änderungen der neuralen Aktivität nach einem Schlaganfall zugrundeliegen, scheinen den Mechanismen des motorischen Lernens ähnlich zu sein. Die regelhaft nachgewiesene ausgedehnte neurale Aktivität in beiden Hemisphären während Bewegungen der betroffenen Hand nach Schlaganfall verlieren sich über die Zeit bei jenen Patienten, deren Handfunktion sich gut erholt [62, 64]. Bei Patienten mit einer weniger erfolgreichen Erholung der Handfunktion ist das bihemisphärische neurale Aktivierungsmuster anhaltend und repräsentiert eher eine maladaptive Plastizität, die eine regelrechte Funktionserholung hemmt [14, 17]. Das Potential der rTMS in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall liegt in der Tatsache begründet, dass die rTMS die kortikale Erregbarkeit dauerhaft modulieren und somit positive Plastizität induzieren kann. Positive Plastizität bedeutet die Induktion eines neuralen Aktivierungsmusters, das mit einer guten motorischen Funktionserholung korreliert. Trotz der insgesamt geringen Patientenzahl deuten mehrere unabhängige Studien darauf hin, dass die rTMS die Funktion und/oder Funktionserholung der

betroffenen Hand nach einem Schlaganfall verbessern kann. Die Anwendung der rTMS basiert aktuell auf dem Konzept der *interhemisphärischen Kompetition*. Innerhalb dieses Konzepts wurde die rTMS sowohl zur Hemmung des kontraläsionellen primär motorischen Kortex als auch zur Fazilitierung des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex appliziert. Die Effektgröße beider Stimulationsarten ist vergleichbar. Es gibt bislang keine Berichte über unerwünschte Nebenwirkungen wie z.B. die Induktion epileptischer Anfälle [52, 65]. Künftige Studien sollten an größeren Patientenkollektiven überprüfen, ob durch die Kombination der rTMS mit einem motorischen Training für die betroffene Hand nach Schlaganfall die Effektgröße und die Effektdauer der rTMS erhöht werden können.

Literatur

1. Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg FP, Rehme AK, Karbe H, Fink GR, Nowak DA. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol* 2009; 66: 298-309.
2. 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.
3. Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, Cramer SC. Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery* 2006; 58: 464-473.
4. Bütefisch CM, Kleiser R, Müller K, Wittsack HJ, Hömberg V, Seitz RJ. Recruitment of contralesional motor cortex in stroke patients with recovery of hand function. *Neurology* 2005; 64: 1067-1069.
5. Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, Dorsey L, Rundquist P, Ugurbil K. Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain* 2002; 125: 773-788.
9. Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991; 29: 63-71.
10. Conchou F, Loubinoux I, Castel-Lacanal E, Le Tinnier A, Gerdelat-Mas A, Faure-Marie N, Gros H, Thalamas C, Calvas F, Berry I, Chollet F, Moreau MS. Neural substrates of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation during movement in healthy subjects and acute stroke patients. A PET study. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 2542-2557.
11. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC et al. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992; 453: 525-546.
12. Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F, Pierot L, Burnod Y, Maier MA. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 2002; 33: 1610-1617.
13. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, Wagner T, Fecteau S, Rigonatti SP, Riberto M, Freedman SD, Pascual-Leone A. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 2006; 37: 2115-2122.
14. Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoaka T, Waldvogel D, Wittenberg GF, Ishii K, Cohen LG, Hallett M. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 2006; 129: 791-808.
15. Grefkes C, Eickhoff SB, Nowak DA et al. Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM. *Neuroimage* 2008b; 41: 1382-1394.
16. Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, Dafotakis M, Küst J, Karbe H, Fink GR. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008a; 63: 236-246.
17. Grefkes C, Nowak DA, Wang LE, Dafotakis M, Eickhoff SB, Fink GR. Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling. *Neuroimage* 2010; 50: 233-242.

18. Harvey RL, Winstein CJ; for the Everest Trial Group. Design for the Everest Randomized Trial of Cortical Stimulation and Rehabilitation for Arm Function Following Stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23: 32-44.
19. 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.
20. Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K, Nakahara H. Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 217-222.
21. Howard G, Howard VJ, Katholi C, Oli MK, Huston S. Decline in US stroke mortality: analysis of temporal patterns by sex, race, and geographic region. *Stroke* 2001; 32: 2213-2220.
22. Huang M, Harvey RL, Stoykov ME, Ruland S, Weinand M, Lowry D, Levy R. Cortical stimulation for upper limb recovery following ischemic stroke: a small phase II pilot study of a fully implanted stimulator. *Top Stroke Rehab* 2008; 15: 160-172.
23. Hummel F, Cohen LG. Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005; 128: 490-499.
24. Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* 2006; 5: 708-712.
25. Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaranta S, Matthews PM. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2002; 14518-14523.
26. Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ishikawa A, Ito H, Tominaga A. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for post-stroke patients with upper limb hemiparesis: preliminary study of a 15-day protocol. *Int J Rehabil Res* 2010; in press.
27. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65: 466-468.
28. Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, Nasef AM, Razek AA. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2009 Aug 11 [Epub ahead of print].
29. Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, Yoo WK, Hallett M. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 2006; 37: 1471-1476.
30. Kinsbourne M. Mechanism of hemispheric disconnection and cerebral function. Thomas, Springfield, IL 1974, 260-285.
31. Kirton A, Chen R, Friefeld S, Gunraj C, Pontigon AM, Deveber G. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 507-513.
32. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundörfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to the TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001; 32: 2735-2740.
33. Kwakkel G, Kollen BJ, Wagenaar RC. Long-term effects of intensity of upper and lower limb training following stroke: a randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 473-479 of stroke measured by the Stroke Impact Scale. *Stroke* 2002; 33:1840-1844.
34. Lee L, Siebner HR, Rowe JB, Rizzo V, Rothwell JC, Frackowiak RS, Friston KJ. Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2003; 23: 5308-5318.
35. Levy R, Ruland S, Weinand M, Lowry D, Dafer R, Bakay R. Cortical stimulation for the rehabilitation of patients with hemiparetic stroke: a multicenter feasibility study of safety and efficacy. *J Neurosurg* 2008; 108: 707-714.
36. Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci* 2006; 26: 6096-6102.
37. Loubinoux I, Carel C, Pariente J, Dechaumont S, Albucher JF, Marque P, Manelfe C, Chollet F. Correlation between cerebral reorganisation and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage* 2003; 20: 2166-2180.
38. Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, Gonzalez Rothi LJ, Wu S, Reid K, Nadeau SE. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86: 707-715.
39. Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, Wagner T, Rigonatti SP, Marcolin MA, Pascual-Leone A. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 2005; 64: 1802-1804.
40. Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 2000; 31: 656-661.
41. Maulden SA, Gassaway J, Horn SD, Smout RJ, DeJong G. Timing of initiation of Rehabilitation after Stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: S34-S40.
42. Murase N, Duque J, Mazzocchio R et al. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; 55: 400-409.
43. Nair HG, Hutchinson S, Fregni F et al. Imaging correlates of motor recovery from cerebral infarction and their physiological significance in well-recovered patients. *Neuroimage* 2007; 34: 253-263.
44. Nowak DA, Bösl K, Podubecká, Carey JR. Non invasive brain stimulation and motor recovery after stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience* 2010; 28 (4): 531-544.
45. Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, Fink GR. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23: 641-656.
46. Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, Küst J, Karbe H, Fink GR. Effects of low frequency rTMS over contralesional motor cortex on movement kinematics and movement-related neural activation in subcortical stroke. *Arch Neurol* 2008; 65: 741-747.
47. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996; 272: 1791-1794.
48. Olsson CJ, Jonsson B, Nyberg L. Learning by doing and learning by thinking: an fMRI study of combining motor and mental training. *Front Hum Neurosci* 2008; 2: 5.
49. Pal PK, Hanajima R, Gunraj CA, Li JY, Wagle-Shukla A, Morgante F, Chen R. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on interhemispheric inhibition. *J Neurophysiol* 2005; 94: 1668-1675.
50. Plautz EJ, Barbay S, Frost SB, Friel KM, Dancause N, Zoubina EV, Stowe AM, Quaney BM, Nudo RJ. Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates. *Neurol Res* 2003; 25: 801-810.
51. Plow EB, Carey JR, Nudo RJ, Pascual-Leone A. Invasive cortical stimulation to promote recovery of function after stroke. A critical reappraisal. *Stroke* 2009; 40: 1926-1931.
52. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 2007; 72: 208-114.
53. Rehme AK, Eickhoff SB, Wang LE, Fink GR, Grefkes C. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. *Neuroimage* 2011 Jan 14.
54. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 559-567.
55. Schädler S, Kool J, Lüthi H, Marks D, Oesch P, Pfeffer A, Wirz M. Arm-Hand Funktion: Wolf Motor Function Test. Assessments in der Neurorehabilitation 2006; 129-132.
56. Schallert T, Leasure JL, Kolb B. Experience-associated structural events, subependymal cellular proliferative activity, and functional recovery after injury to the central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 1513-1528.
57. Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol* 2008; 65: 1571-1576.
58. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005; 36: 2681-2686.
59. Takeuchi N, Tada T, Tushima M, Takayo C, Matsuo Y, Ikoma K. Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *J Rehabil Med* 2008; 40: 298-303.
60. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 333-342.

61. Van de Winckel A et al. Can quality of movement be measured? Rasch analysis and inter-rater reliability of the Motor Evaluation Scale for Upper Extremity in Stroke Patients (MESUPES). *Clin Rehabil* 2006; 20: 871-884.
62. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ et al. Neural Correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 2003; 126: 1430-1448.
63. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003; 126: 2476-2496.
64. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. The influence of time after stroke on brain activations during a motor task. *Ann Neurol* 2004; 55: 829-834.
65. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1-16.
66. Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, Hallett M, Cohen LG. Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Ann Neurol* 2003; 54: 464-472.
67. Witte OW, Stoll G. Delayed and remote effects of focal cortical infarctions: secondary damage and reactive plasticity. *Adv Neurol* 1997; 73: 207-272.
68. Zhang W, Linden DJ. The other side of the engram: experience-driven changes in neural intrinsic excitability. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 885-900.

Hinweis

Frau J. Podubecká erhielt einen der drei Posterpreise der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation, die im Rahmen der Jahrestagung am 6. November in Bremen verliehen wurden.

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Dennis A. Nowak
 Klinik Kipfenberg GmbH
 Neurologische Fachklinik
 Kindinger Str. 13
 85110 Kipfenberg
 E-Mail: dennis.nowak@neurologie-kipfenberg.de

Sobek-Forschungspreis 2011 und Sobek-Nachwuchspreis 2011 ausgelobt

Auch in diesem Jahr stiftet die Roman, Marga und Mareille Sobek-Stiftung/Renningen einen Forschungs- sowie einen Nachwuchspreis für den Bereich der Multiplen Sklerose und der dazugehörigen Grundlagenforschung. Der Forschungspreis ist mit 100.000 €, der Nachwuchspreis mit 10.000 € dotiert.

Als Preisträger können sowohl in Deutschland als auch im Ausland tätige Forscher vorgeschlagen werden. Eigenbewerbungen sind nicht möglich. Das Vorschlagsrecht haben die Fachvertreter der biomedizinischen Fakultäten der Hochschulen, die Hochschulen selbst und die außerhochschulischen Forschungseinrichtungen, soweit sie sich mit Multiple-Sklerose-Forschung oder der dazugehörigen Grundlagenforschung beschäftigen, die wissenschaftlichen Organisationen, und die gemeinnützigen Multiple-Sklerose-Fachverbände mit ständigem wissenschaftlichen Beirat und der bisherige Preisträger.

Vorschläge für die beiden diesjährigen Sobek-Forschungspreise müssen bis spätestens **20.6.2011** in elektronischer Form als Word-Datei bei der Sobek-Stiftung an die E-Mail-Adresse info@renninger-treuhand.de eingereicht werden. Interessenten werden außerdem gebeten, eine Kopie dieser E-Mail zur Kenntnis an den Vorsitzenden des Auswahl Ausschusses, Prof. Dr. med. Klaus V. Toyka (kv.toyka@mail.uni-wuerzburg.de) sowie an die DMSG, Bundesverband e. V. (dmsg@dmmsg.de) zu senden. Im Antrag sollten enthalten sein:

1. ein tabellarischer Lebenslauf,
2. eine Vorlage der Einzelleistung oder Liste der zehn wichtigsten wissenschaftlichen Publikationen und sonstiger herausragender wissenschaftlicher Leistungen und
3. eine kurze einseitige Stellungnahme des Vorschlagenden. In dieser Stellungnahme sollte hervorgehoben werden, welche der wissenschaftlichen Leistungen besonders preiswürdig erscheinen.

Im vergangenen Auslobungsjahr teilten sich Prof. Catherine Lubetzki und Prof. Dr. rer. nat. Rudolf Martini den Sobek-Forschungspreis. Prof. Catherine Lubetzki, Paris, erhielt die Auszeichnung für ihre herausragenden Forschungen über die Mechanismen der Bildung und Reparatur von Markscheiden im zentralen Nervensystem bei Multipler Sklerose und in geeigneten Modellsystemen. Prof. Dr. rer. nat. Rudolf Martini, Würzburg, wurde mit dem Sobek-Forschungspreis 2010 für seine herausragenden wissenschaftlichen Beiträge über die Zusammenhänge von Markscheidenerkrankung und Entzündung im peripheren und zentralen Nervensystem geehrt. Den Sobek-Nachwuchspreis 2010 erhielt Prof. Dr. med. rer. nat. Sven Meuth, der sich an den Universitäten Magdeburg und Würzburg in innovativer Weise mit der krankheitsrelevanten Bedeutung von Ionenkanälen auf Entzündungszellen befasste.

Quelle: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.