

Transkranielle Gleichstromstimulation und ein bilaterales Armtraining bei subakuten Schlaganfallpatienten

Neurol Rehabil 2012; 18 (4): 242–247
© Hippocampus Verlag 2012

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie

S. Hesse¹, A. Waldner², J. Mehrholz³, C. Tomelleri², M. Pohl³, C. Werner¹

Zusammenfassung

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) drängt sich als Verfahren zur Steigerung der trainingsinduzierten Neuroplastizität auf. Die Studie wollte überprüfen, inwieweit die tDCS den Effekt eines bereits positiv evaluierten bilateralen Therapieroboters bei subakuten Schlaganfallpatienten mit einer hochgradigen Armparese steigern konnte.

Sechshundneunzig Patienten dreier Rehabilitationszentren, Läsionsintervall drei bis sechs Wochen, zumindest rollstuhlmobilisiert, hochgradige Armparese, wurden einer von drei Gruppen zugeteilt: A, B oder C. Die Patienten erhielten über sechs Wochen jeden Werktag 20 min netto bimanuelle Therapie plus zeitgleiche anodale Stimulation der läsierten Hemisphäre (A, 20 min, 2 mA) oder plus zeitgleiche kathodale Stimulation der nicht läsierten Hemisphäre (B, 20 min, 2 mA) oder plus zeitgleiche Scheinstimulation (C, 20 min, 0 mA). Primäre Variable war der Fugl-Meyer Score (FM, 0–66), blind ausgewertet zu Beginn, Ende der Intervention und zum Follow-up drei Monate später.

Die klinischen Daten der Patienten waren zu Beginn vergleichbar. Der FM aller Teilnehmer steigerte sich innerhalb der sechswöchigen Intervention ($p < 0,001$), Gruppenunterschiede traten nicht auf. Initiale und terminale FM-Scores waren: $7,8 \pm 3,8$ vs. $19,1 \pm 14,4$ in Gruppe A, $7,9 \pm 3,4$ vs. $18,8 \pm 10,5$ in B und $8,2 \pm 4,4$ vs. $19,2 \pm 15,0$ in C. Zum Follow-up ergaben sich gleichfalls keine Unterschiede. Lediglich die Subgruppe der rein subkortikalen Infarkte konnte von der kathodalen tDCS profitieren.

Weder die anodale noch die kathodale tDCS steigerten den Effekt der bimanuellen Therapie. War das Potential der schwer betroffenen Patienten mit der bimanuellen Therapie bereits ausgeschöpft? Sollten nur Patienten mit einer subkortikalen Läsion stimuliert werden? Wäre eine unilaterale Therapie besser geeignet? Inwieweit ist das Stimulationsprotokoll abzuändern hinsichtlich der Elektrodenposition und der zeitlichen Anordnung der Stimulation und der peripheren Therapie? Zukünftige Studien sollten u. a. diese Fragen beantworten helfen.

Schlüsselwörter: Neuroplastizität, Schlaganfall, Rehabilitation, tDCS, Roboter, obere Extremität

¹Medical Park Berlin, Neurologische Rehabilitation, Charité –

Universitätsmedizin Berlin;

²Villa Melitta, Neurologische

Rehabilitation, Bozen, Südtirol, Italien;

³Klinik Bavaria, Neurologische

Rehabilitation, Kreischa

Einleitung

Eine Armparese weisen ca. 80% aller überlebenden Schlaganfallpatienten auf. Der Schweregrad der Parese ist bimodal verteilt, im Falle einer hochgradigen Parese mit einer funktionslosen Hand gilt die Prognose hinsichtlich einer Wiederherstellung der Handfunktion sechs Monate später als ungünstig [14, 15]. Der kompensatorische Einsatz der nicht betroffenen oberen Extremität, therapeutisch durchaus intendiert, resultiert darüber hinaus in einer möglicherweise zu geringen Therapieintensität für den schwer betroffenen Arm, dem Sorgenkind der neurologischen Rehabilitation [9].

In dieser Situation bieten sich Geräte zur Steigerung der Therapiedichte an. Sie erwiesen sich als

effektiv im Vergleich zu einer konventionellen oder einer Scheintherapie auf der Impairment-, jedoch nicht auf der Aktivitätenebene [17]. Eine weitere Option zur möglichen Ergebnisverbesserung im Falle der schwer betroffenen oberen Extremität nach Schlaganfall ist die Hirnstimulation in Kombination mit einer peripheren Therapie.

An läsierten Primaten konnten Plautz et al. zeigen, dass eine zusätzliche Elektrostimulation des ipsiläsionalen M₁-Areal mittels implantierter Elektroden den Effekt des erzwungenen Gebrauchs der betroffenen oberen Extremität auf die funktionelle Erholung der Tiere und die Ausdehnung des Handareals deutlich steigerte [20]. Adkins-Muir und Jones beschrieben ähnliche Ergebnisse bei der läsierten Ratte [1].

Klinisch stehen drei Kandidaten zur Verfügung: die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), die transkranielle repetitive Magnetstimulation und die epidurale Stimulation. Im Vergleich bietet sich tDCS für die klinische Routine am ehesten an, sie wird von den Patienten als wenig belastend empfunden und ist kostengünstig. Die anodale (kathodale) Stimulation fasziniert (inhibiert) motorisch evozierte Potentiale und fördert das motorische Lernen und die »verbal fluency« Gesunder [19]. Nach Schlaganfall konnten kleinere offene und kontrollierte Studien gegen eine Scheinstimulation positive Effekte auf die Handfunktion, Sprache und die Aufmerksamkeit beschreiben [3, 6, 7, 11, 12, 13].

Hesse et al. hatten in einer offenen Studie mit subakuten Schlaganfallpatienten die tDCS mit einem bilateralen Robotertraining der oberen Extremitäten kombiniert [10]. Nebenwirkungen waren nicht aufgetreten, positive Effekte auf die Handfunktion hatten sich vor allem bei Patienten mit einer subkortikalen Läsion gezeigt. Die Zahl der Probanden war jedoch klein, und die Studie war nicht kontrolliert. Das bilaterale Robotertraining allein hatte sich bei einem vergleichbaren Patientengut als effektiv erwiesen.

Folgerichtig wollte die vorliegende multizentrische, randomisierte und doppelblinde Studie wissen, ob eine anodale (kathodale) Stimulation der betroffenen (nicht betroffenen) Hemisphäre den Effekt des Robotertrainings mehr als eine Scheinstimulation steigern konnte. Die anodale Stimulation über dem Handareal der betroffenen Hemisphäre zielte auf deren Fazilitation. Die kathodal inhibierende Stimulation der nicht läsierten Hemisphäre wurde vor dem Hintergrund der gestörten Dysbalance beider Hemisphären nach einem Schlaganfall mit einem Überwiegen der nicht betroffenen Hirnhälfte gewählt.

Methodik

Teilnehmer

Über einen Zeitraum von drei Jahren nahmen 96 Schlaganfallpatienten dreier Zentren teil. Das Alter reichte von 18 bis 79 Jahre, sie alle hatten einen erstmaligen supratentoriellen Schlaganfall mit einem Läsionsintervall von drei bis sechs Wochen erlitten, waren in der stationären neurologischen Frührehabilitation, zumindest rollstuhlmobil, die betroffene obere Extremität war schlaff und hochparetisch, der Strecker des Handgelenks war plegisch oder wies einen MRC-Kraftgrad [5] von 1 auf, der Fugl-Meyer Score (FM, 0–66) [8] betrug weniger als 18 und kein Patient konnte zumindest drei Klötzchen im Box & Block Test [18] innerhalb einer Minute umsetzen.

Ausschlusskriterien waren andere neurologische oder orthopädische Erkrankungen mit relevanter Funktionseinschränkung der oberen Extremität, zerebrale Krampfanfälle in der Anamnese, ein EEG mit Zeichen der erhöhten zerebralen Erregbarkeit, eine empfindliche Kopfhaut, Metallimplantate und neurochirurgische Eingriffe in der Anamnese.

Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial

S. Hesse, A. Waldner, J. Mehrholz, C. Tomelleri, M. Pohl, C. Werner

Abstract

Background: No rehabilitation intervention has effectively improved functional use of the arm and hand in patients with severe upper limb (UL) paresis after stroke. Pilot studies suggest the potential for transcranial direct current stimulation and bilateral robotic training to enhance gains. **Objective:** In a double-blind, randomized trial the combination of these interventions was tested.

Methods: We randomized 96 patients with an ischemic supratentorial lesion of 3–8 weeks duration with severe impairment of motor control with a Fugl-Meyer Score for the UL (FMS) <18 into three groups. For six weeks, group A received anodal stimulation of the lesioned hemisphere and group B received cathodal stimulation of the non-lesioned side for 20 min at 2.0 mA. Group C received sham stimulation. The electrodes were placed over the hand area and above the contralateral orbit. Contemporaneously, the subjects practiced 400 repetitions of each of two different bilateral movements on a robotic assistive device.

Results: The groups were matched at onset. The FMS improved in all patients at 6 weeks ($p < 0.001$). No between group-differences were found; initial versus finish FMS scores were 7.8 ± 3.8 v. 19.1 ± 14.4 in group A, 7.9 ± 3.4 v. 18.8 ± 10.5 in B, and 8.2 ± 4.4 v. 19.2 ± 15.0 in C. No significant changes between groups were present at 3 months.

Conclusions: Neither anodal nor cathodal tDCS enhanced the effect of bilateral arm training. Was the potential of the bimanual training in these severely affected patients already exhausted? Should only patients with a pure subcortical lesion be stimulated with tDCS? Would an unilateral training have been more favourable? Or should an altered study protocol regarding electrode positioning, time of application or a unilateral instead of a bilateral approach have been considered? Further studies should help to clear these open questions.

Key words: neuroplasticity, stroke rehabilitation, tDCS, robotic training, upper extremity

Neurol Rehabil 2012; 18 (4): 242–247

© Hippocampus Verlag 2012

SSRI, Benzodiazepine oder Pregabalin konnten verordnet werden, nicht jedoch Neuroleptika oder Antikonvulsiva.

Power-Kalkulation

Die Berechnung der Stichprobengröße erfolgte zur Bestimmung eines minimalen statistischen Unterschieds zwischen den Gruppen, der zumindest so groß wie die SD sein sollte, unter der Annahme einer Effektgröße =1 im Zeitintervall von $T_{\text{end}} - T_0$. Die Power war 80% und das alpha wurde für die primäre abhängige Variable auf 0,025 adjustiert. Die berechnete Gruppengröße ergab ein $n = 29$ Patienten. Unter der Annahme einer Drop-out-Rate von 10% wurden 32 Patienten pro Gruppe randomisiert.

Allokation

Auf einen Anruf hin, dass ein Patient einwilligte, zog eine unabhängige Person ein Los aus einem Umschlag mit 96

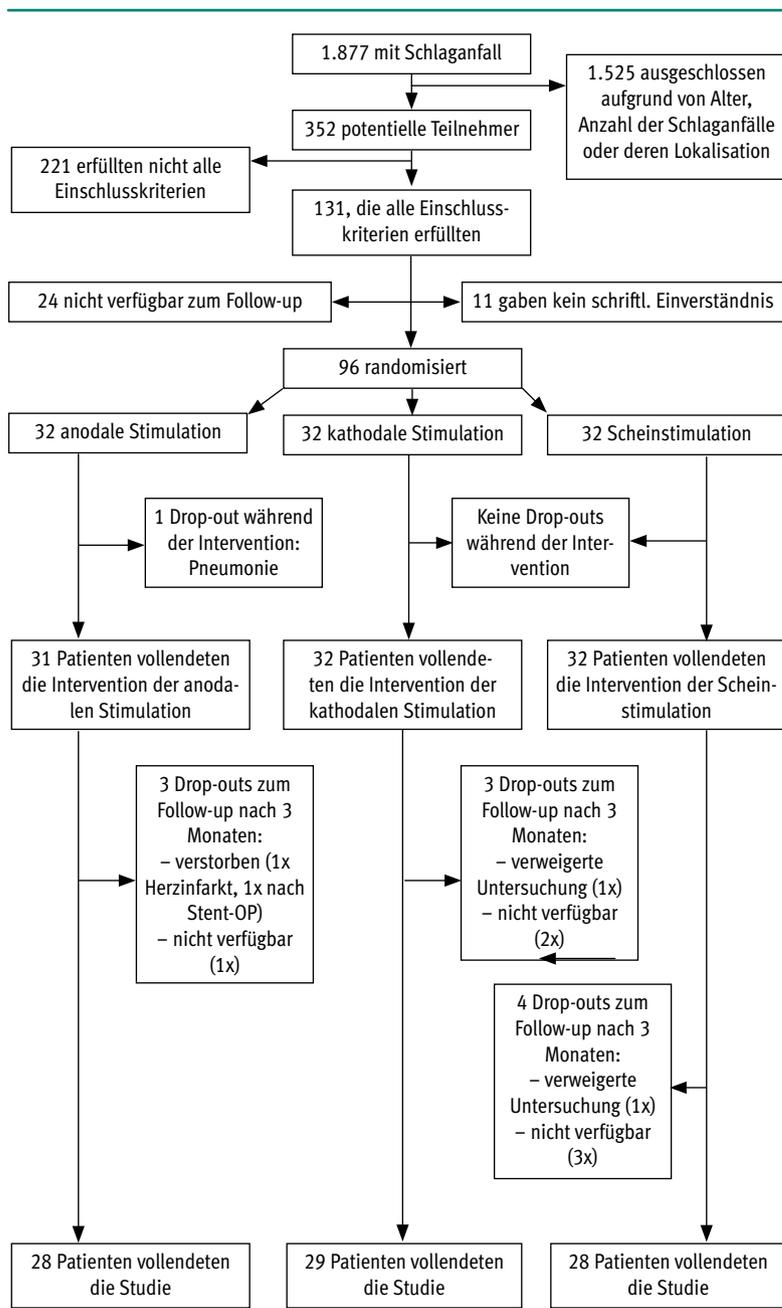


Abb. 1: Flussdiagramm der Studie

Lösen, die anteilig mit A, B und C markiert waren. Er informierte den jeweils Zuständigen über die Zuordnung, die Studie begann am nächsten Tag.

Intervention

Eine Therapie dauerte 20 Minuten netto. Jeder Patient übte mit dem Therapieroboter Bi-Manu-Track 20 min, zeitgleich erhielt er eine Stimulation (Verum oder Schein), ebenfalls für 20 min. Die Studie dauerte sechs Wochen, sodass jeder Patient 30 Therapien erhielt.

Für die tDCS wurden gut durchfeuchtete Schwämme (35 cm²) verwandt und an einen Gleichstromstimulator angeschlossen. Bei den A-Patienten (anodale Gruppe) wurde die Anode über dem Handareal der läsierten Hemisphäre (C3 res. C4, 10–20 System) und die Kathode über der kontralateralen Augenbraue platziert. Bei den B-Patienten (kathodale Gruppe) wurde die Kathode über dem Handareal der nicht betroffenen Hemisphäre (C3 res. C4, 10–20 System) und die Anode über der kontralateralen Augenbraue platziert.

Bei den C-Patienten (Scheingruppe) folgte die Elektrodenanordnung entweder der der A- oder B-Patienten in alternierender Reihenfolge. Das Bedienfeld des Stimulators war unsichtbar für den Patienten. Bei den A- und B-Patienten wurde eine Intensität von 2 mA, bei den C-Patienten 0 mA eingestellt.

Die Therapie mit dem Therapieroboter folgte der Beschreibung in der Literatur, das Gerät erlaubte das spiegelbildliche Üben einer Pro-Supination des Unterarms und einer Flexion bzw. Extension des Handgelenks. Die Amplitude, die Widerstände und die Geschwindigkeit im Falle der passiven Bewegung wurden individuell eingestellt. Je 400 Durchgänge wurden pro Bewegung innerhalb einer Sitzung geübt, jeweils hälftig passiv – passiv und aktiv – passiv bzw. aktiv – aktiv im Verlauf der Studie.

Das Rehabilitationsprogramm folgte üblichen Prinzipien, das kompensatorische Einhändertraining zur Wiederherstellung der ADL-Kompetenz dominierte anfänglich. Therapien für die betroffene obere Extremität waren faszitierend und versuchten im weiteren Verlauf, die paretische Hand, wann immer möglich, in funktionelle Aufgaben mit einzubeziehen.

Assessment

Primäre Variable war der im Bereich der Patienten mit einer hochgradigen Armparese sensitive Fugl-Meyer Motor Score (FM, 0–66) [8]. Die einzelnen Aufgaben wurden videographiert, sodass eine Mitarbeiterin im Erziehungsurlaub die Videos nachfolgend blind auswerten konnte. Sekundäre Parameter waren die Muskelkraft (MRC-Summscore, 0–40) [5], der Tonus (Ashworth-Summscore, 0–25) [22] der oberen Extremität, der Barthel-Index (0–100) [22] als anerkanntes Maß der Kompetenz in den alltäglichen Verrichtungen und der Box & Block Test [18] als Maß auf der Aktivitätenebene der oberen Extremität. Er forderte den Patienten auf, mit der betroffenen Hand innerhalb von einer Minute so viele Holzklötzchen (Kantenlänge 2,5 cm) wie möglich von einer Box in die andere zu versetzen. Der Test wurde als positiv gewertet, wenn der Patient mindestens drei Klötze versetzen konnte, denn ein oder zwei waren rein spastikbedingt möglich. Zwei erfahrene Therapeuten, gleichfalls blind hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit, untersuchten die Patienten. Drei Messungen erfolgten: T_0 (Studienbeginn), T_{end} (Studienende), and $T_{follow-up}$ (drei Monate nach T_{end}).

Statistik

Eine sogenannte »intention-to-treat«-Analyse erfolgte, i. e. im Falle eines Ausscheidens aus der Studie wurde die Testung fortgesetzt. Falls nicht möglich, wurde der letzte verfügbare Wert fortgeführt. Zur Bestimmung der Unterschiede zwischen den drei Gruppen zu allen Messzeitpunkten wurde der nicht parametrische Kruskal-Wallis-Test gerechnet. Alle sekundären Variablen wurden lediglich deskriptiv ausgewertet.

Für die primäre abhängige Variable (Δ FMS) wurde der intraindividuelle Unterschied zu $T_{end} - T_o$, und $T_{follow-up} - T_{end}$ bestimmt.

Zusätzlich wurde für den Box & Block Test eine Responderate definiert (i. e. der Patient konnte mindestens drei Klötzchen innerhalb einer Minute transportieren). Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurde mit Hilfe eines einseitig-exakten Fisher-Tests gerechnet ($p < 0,05$). Für die weiteren sekundären Variablen Muskelkraft und -Tonus sowie den Barthel-Index wurden die Verbesserungen über die Zeit je Gruppe zu Studienende und zum Follow-up mit einem nicht parametrischen Test analysiert ($p < 0,025$). SPSS-Software wurde zur statistischen Auswertung verwendet.

Ergebnisse

Alle bis auf einen Patienten in der A-Gruppe beendeten die Intervention. Zum Follow-up erschienen vier Patienten der Gruppe A nicht, drei Patienten der Gruppe B und vier Patienten der Gruppe C, sodass 85 Patienten die Studie komplett abschlossen (Abb. 1). Relevante Nebenwirkungen traten nicht auf, ein prickelndes Gefühl unter den Elektroden ($n = 12$, gleichmäßig verteilt auf alle drei Gruppen) und Kopfschmerzen nach der Stimulation ($n = 4$, positive Kopfschmerzanamnese in allen vier Fällen) führten nicht zu einer Unterbrechung der Studie.

Zu Studienbeginn (T_o) unterschieden sich die klinischen Daten und die Scorewerte der Gruppen nicht untereinander (Tab. 1).

Alle Patienten verbesserten den FM über die Zeit, Unterschiede zwischen den Gruppen traten jedoch zu keinem Zeitpunkt auf (Abb. 2). Dasselbe traf auf die Muskelkraft, den Tonus und die Ergebnisse des Box & Block Tests zu (Tab. 2 und 3). Das Kriterium von zumindest drei versetzten Würfeln im Box & Block Test erreichten neun A-, acht B- und neun C-Patienten zu T_{end} , zu $T_{follow-up}$ lauteten die entsprechenden Ziffern 11, 14, und 13. Weder die Responder-Rate noch die absolute Zahl der versetzten Würfeln unterschieden sich zwischen den drei Gruppen ($p > 0,025$). Der Muskeltonus stieg in allen drei Gruppen vergleichbar moderat an ($p > 0,025$).

Des Weiteren wurden die FM-Scores und die Anzahl der Würfeln getrennt für Patienten mit einer kortikalen und einer rein subkortikalen Läsion innerhalb jeder Gruppe ausgewertet. Innerhalb der kathodalen Gruppe erzielten die Patienten mit einer rein subkortikalen Läsion ein signifikant besseres Ergebnis als die Pati-

	Anodale Stimulation (Gruppe A)	kathodale Stimulati-on (Gruppe B)	Scheinstimulation (Gruppe C)
n	32	32	32
Diagnose	32 = ischämisch	32 = ischämisch	32 = ischämisch
Oxfordshire Community Stroke Project Classification [n]	TACI = 16 PACI = 9 LACI = 7	TACI = 13 PACI = 11 LACI = 8	TACI = 13 PACI = 13 LACI = 6
Hemiparese	18 = links, 14 = rechts	17 = links, 15 = rechts	16 = links, 16 = rechts
Schlaganfallintervall [Wochen]	3,4 ($\pm 1,8$)	3,8 ($\pm 1,4$)	3,8 ($\pm 1,5$)
Alter [Jahre]	63,9 ($\pm 10,5$) [Bereich: 39 – 79]	65,4 ($\pm 8,6$) [Bereich: 46 – 79]	65,6 ($\pm 10,3$) [Bereich: 39 – 79]
Geschlecht	12 = w; 20 = m	14 = w; 18 = m	11 = w; 21 = m
Neglekt [n]	9	8	8
Barthel-Index [0–100]	34,1 ($\pm 6,4$)	34,2 ($\pm 7,6$)	35,0 ($\pm 7,8$)
Primäre abhängige Variable			
Motorische Kontrolle der oberen Extremität	7,8 ($\pm 3,8$)	7,9 ($\pm 3,4$)	8,2 ($\pm 4,4$)
Fugl-Meyer Motor Score [0– 66]			

Tab. 1: Klinische Daten und Mittelwerte (SD) der initialen Untersuchungswerte aller Patienten der drei verschiedenen Gruppen. TACI = total anterior circulation stroke (Ischämie des gesamten vorderen Stromgebietes), PACI = partial anterior circulation stroke (partielle Beteiligung des vorderen Stromgebietes), LACI = lacunar stroke (Lakunärer Infarkt)

		Anodale Stimulation (Gruppe A)	kathodale Stimulation (Gruppe B)	Schein-stimulation (Gruppe C)	p-Wert
Primäre abhängige Variable					
Motorische Kontrolle der oberen Extremität	t-Beginn	7,8 ($\pm 3,8$)	7,9 ($\pm 3,4$)	8,2 ($\pm 4,4$)	0,778
	t-Ende	19,1 ($\pm 14,4$)	18,9 ($\pm 10,5$)	19,2 ($\pm 15,0$)	0,664
Fugl-Meyer Motor Score [0-66]	t-Follow-up	23,2 ($\pm 18,3$)	23,5 ($\pm 14,5$)	22,5 ($\pm 17,1$)	0,771
Sekundäre abhängige Variablen					
Motorische Funktion der oberen Extremität	t-Beginn	0	0	0	1,000
	t-Ende	9	8	9	0,588
	t-Follow-up	11	14	13	0,642
Responder Box & Block [n] (Responder = >3 Klötzchen)	t-Beginn	0	0	0	1,000
	t-Ende	11,9 ($\pm 12,5$)	13,7 ($\pm 10,4$)	12,8 ($\pm 12,1$)	0,665
	t-Follow-up	11,7 ($\pm 14,4$)	13,5 ($\pm 10,3$)	13,5 ($\pm 14,3$)	0,239
MRC Summen-Score [0–45]	t-Beginn	3,5 ($\pm 3,6$)	2,9 ($\pm 3,4$)	3,4 ($\pm 3,2$)	0,831
	t-Ende	11,9 ($\pm 12,5$)	13,7 ($\pm 10,4$)	12,8 ($\pm 12,1$)	0,665
	t-Follow-up	11,7 ($\pm 14,4$)	13,5 ($\pm 10,3$)	13,5 ($\pm 14,3$)	0,239
Modified Ashworth-Summenscore [0–45]	t-Beginn	1,6 ($\pm 2,9$)	1,0 ($\pm 1,8$)	1,4 ($\pm 2,7$)	0,857
	t-Ende	3,3 ($\pm 3,6$)	3,5 ($\pm 4,9$)	3,5 ($\pm 4,0$)	0,830
	t-Follow-up	3,6 ($\pm 6,9$)	3,5 ($\pm 5,0$)	3,8 ($\pm 5,5$)	0,376
Barthel-Index (0–100)	t-Beginn	34,1 ($\pm 6,4$)	34,2 ($\pm 7,6$)	35,0 ($\pm 7,8$)	0,521
	t-Ende	53,6 ($\pm 14,5$)	59,2 ($\pm 12,4$)	56,3 ($\pm 15,5$)	0,176
	t-Follow-up	64,2 ($\pm 19,7$)	71,6 ($\pm 15,7$)	65,5 ($\pm 20,7$)	0,363

Tab. 2: Mittelwerte und SDs der abhängigen Variablen der drei Gruppen (A,B und C) über die Zeit

enten mit einer kortikalen Läsion (Abb. 3). In den beiden anderen Gruppen zeigte sich ein ähnlicher Trend, erreichte aber nicht das Signifikanzniveau. Das Alter,

		Anodale Stimulation (Gruppe A)		kathodale Stimulation (Gruppe B)		Schein-stimulation (Gruppe C)	
		TACI + PACI	LACI	TACI + PACI	LACI	TACI + PACI	LACI
Motorische Kontrolle der oberen Extremität	t-Beginn	7,7 (± 3,8)	8,0 (± 4,0)	7,2 (± 2,9)	8,5 (± 3,9)	8,4 (± 4,5)	8,0 (± 4,2)
	t-Ende	18,3 (± 13,1)	21,9 (± 14,1)	16,1 (± 9,3)	27,3 (± 10,0)*	17,5 (± 13,3)	26,3 (± 21,2)
	t-Follow-up	22,6 (± 17,8)	25,6 (± 17,7)	21,1 (± 14,4)	30,8 (± 12,9)	20,4 (± 15,3)	29,1 (± 22,9)
Motorische Funktion der oberen Extremität	t-Beginn	0	0	0	0	0	0
	t-Ende	7	2	4	4	6	3
	t-Follow-up	9	2	9	5	9	4

Tab. 3: Fugl-Meyer und Anzahl der Responder im Box&Block-Test je nach Lokalisation der Läsion. TACI = total anterior circulation stroke (Ischämie des gesamten vorderen Stromgebietes), PACI = partial anterior circulation stroke (partielle Beteiligung des vorderen Stromgebietes), LACI = lacunar stroke (Lakunärer Infarkt), * signifikanter Unterschied zu Gunsten der Gruppe mit kathodaler Stimulation und lediglich subkortikaler Schädigung, d. h. TACI + PACI vs. LACI; $p = 0,0014$

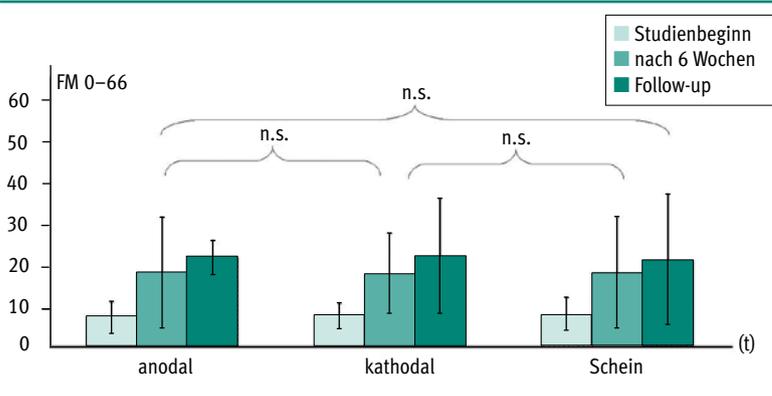


Abb. 2: Fugl-Meyer Motor Score (FM, 0-66)

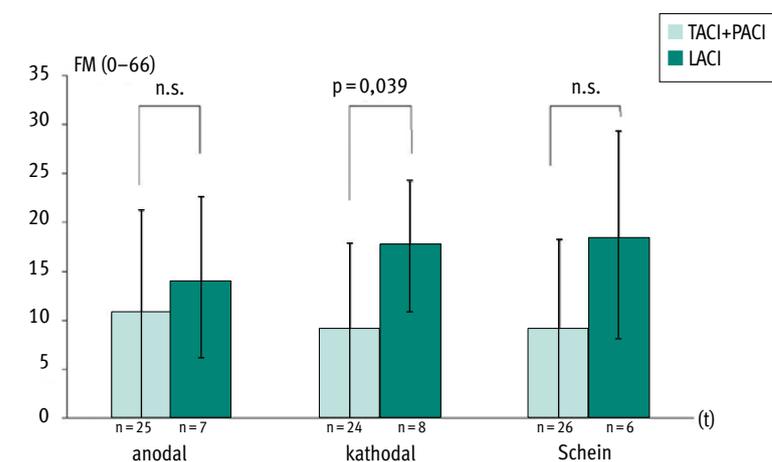


Abb. 3: Delta des Fugl-Meyer (FM, 0-66: t-Ende - t-Beginn)

die Läsionsgröße oder der Muskeltonus hatten keinen Einfluss.

Diskussion

Entgegen unserer Hypothese konnte weder die anodale Stimulation der läsierten noch die kathodale Stimulation der nicht läsierten Hemisphäre den Effekt des bilateralen Trainings steigern. Alle subakuten Patienten mit einer hochgradigen Armparese verbesserten sich über die Zeit, Unterschiede zwischen den Gruppen traten nicht auf.

Die klinischen Daten einschließlich der Subtypenverteilung nach der Oxford Stroke Scale [2] und die ausgewählten Variablen waren in allen drei Gruppen zu Studienbeginn vergleichbar. Dasselbe traf auf die externen Bedingungen wie Setting, Nettotherapiezeiten und den Inhalt des Rehabilitationsprogramms zu.

Für Schlaganfallpatienten mit einem so schwer betroffenen Arm gilt die Aussicht auf eine Wiederherstellung der Handfunktion sechs Monate später als minimal. Kwakkel et al. gaben eine Wahrscheinlichkeit von weniger als 5% an [16]. Umso erstaunlicher war es, dass in der vorliegenden Studie 25–30% aller Patienten der drei Gruppen in der Lage waren, mindestens drei Klötzchen im Box & Block Test zum Follow-up hin zu versetzen, was nach Erfahrung der Autoren mit einem beginnenden Einsatz der betroffenen Hand im Alltag korreliert. Man könnte somit argumentieren, dass die Patienten allein schon mit dem bilateralen Training ihr begrenztes Potential maximal ausgeschöpft hatten, und dass eine weitere funktionelle Verbesserung mittels der tDCS eine unrealistische Erwartung war.

Die meisten der Patienten (75–80%, gleichmäßig verteilt in allen drei Gruppen) hatten einen Infarkt mit kortikaler Beteiligung erlitten. Die Elektroden waren über der Kopfhaut platziert, der zwischen den Elektroden fließende Gleichstrom erreichte eine unbekannte Tiefe, sodass sich die Frage stellte, ob der Gleichstrom überhaupt konnektives Hirngewebe erreichte. Tatsächlich konnte die Subgruppe der Patienten mit einem rein subkortikalen Infarkt von der kathodalen tDCS profitieren. Vorangegangene tDCS-Studien an chronischen Patienten hatten sich auf Patienten mit einer subkortikalen Läsion konzentriert, und eine frühe offene Studie hatte bereits auf ein besseres Ansprechen dieser Patientengruppe auch im subakuten Stadium hingewiesen [3, 6, 7, 10, 11, 12, 13]. Die vorliegende Studie lässt jedoch aufgrund der erwartungsgemäß geringen Anzahl an Patienten mit rein subkortikalen Läsionen keine definitiven Schlussfolgerungen in dieser Frage zu.

Das tDCS-Protokoll hinsichtlich der Elektrodenpositionen, der Intensität, der Stimulationsdauer und der Kombination mit dem bilateralen Training entsprach den Überlegungen des Planungsjahrs der Studie. Andere Elektrodenpositionen, sei es über beiden Hemisphären im Sinne einer Quer- oder im Stirn- und Nackenbereich im Sinne einer Längsdurchflutung, wären nach der jüngeren Literatur ebenso eine Option wie eine Stimulation, die der peripheren Therapie unmittelbar vorausgeht.

Weitere Punkte sind die Auswahl der Patienten und die Art der peripheren Therapie, die mit der tDCS kombiniert werden sollte. Die bis dato publizierten Studien mit chronischen Patienten hatten sich auf solche konzentriert, die in der Lage waren, Gegenstände zu greifen und loszulassen [3, 6, 7, 10, 11, 12, 13]. In der vorliegenden Arbeit waren die Patienten im subakuten Stadium, und die Hand war den Eingangskriterien gemäß funktionslos, der mittlere initiale FM-Score war kleiner 10. Die in einem Zentrum regelmäßig untersuchten MEPs waren erwartungsgemäß nicht erhältlich, sodass man aber auch nicht ausschließen konnte, dass der Stimulationsort über der betroffenen Hemisphäre in der A-Gruppe aufgrund von Plastizitätsbedingten Veränderungen der kortikalen Repräsentation falsch gewählt war.

Dem bilateralen Training haftet die ständige Diskussion an, dass es die Dysbalance beider Hemisphären nach einem Schlaganfall verstärke und daher einem unilateralen Training der Vorzug zu geben sei. Die Gefahr des Vorbeiredens auf Kongressen ist groß, die Proponenten des unilateralen Trainings beziehen sich meist auf Daten bei Gesunden oder bei chronischen Patienten, die bereits einen Gegenstand greifen und loslassen können. So berichteten z.B. Celnik und Mitarbeiter über den positiven Effekt der tDCS in Kombination mit einer peripheren Nervenstimulation bei chronischen Schlaganfallpatienten mit einer moderaten Parese [4]. An der vorliegenden Studie nahmen jedoch subakute Patienten mit einer hochgradigen Armparese teil. In diesem Stadium ist die Hirnaktivität der nicht betroffenen Hirnhälfte kompensatorisch hochreguliert und der faszinierende Effekt des bilateralen Trainings nachgewiesen [21]. Folgt man dieser Linie, wäre sogar zu überlegen, ob man die nicht läsierte Hemisphäre sogar anodal stimuliert, um die kompensatorische Hochregulation so zu fördern.

Eine Einschränkung der Arbeit ist die zu kleine Fallzahl. Die errechneten 96 Patienten gingen von einer Effektgröße von 1 aus, was angesichts der Tatsachen, dass die Patienten in der Phase der Spontanerholung waren und alle eine konventionelle Rehabilitation erhielten ggf. zu groß eingeschätzt wurde.

Zusammenfassend vermochten weder die anodale Stimulation der läsierten noch die kathodale Stimulation der nicht läsierten Hemisphäre den Effekt der bimanuellen Therapie zu steigern. War das Potential der schwer betroffenen Patienten mit der bimanuellen Therapie bereits ausgeschöpft? Sollten nur Patienten mit einer subkortikalen Läsion stimuliert werden? Wäre eine unilaterale Therapie besser geeignet? Inwieweit ist das Stimulationsprotokoll abzuändern hinsichtlich der Elektrodenposition und der zeitlichen Anordnung der Stimulation und der peripheren Therapie? Zukünftige Studien sollten Klarheit bringen.

Danksagung:

Der Verein zur Förderung der Hirnforschung und Rehabilitation e.V. unterstützte die TRAGAT-Studie (NCT 00407667). Dank an Herrn Prof. Dr. med. MA Nitsche, Göttingen, für seine Hilfe bei der Interpretation der Daten.

Literatur

- Adkins-Muir DL, Jones TA. Cortical electrical stimulation combined with rehabilitative training: enhanced functional recovery and dendritic plasticity following focal cortical ischemia in rats. *Neurological Research* 2003; 25: 780-788.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-1526.
- Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of non-invasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 123-129.
- Celnik P, Paik NJ, Vandermeeren Y, Dimyan M, Cohen L. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke* 2009; 40: 1764-1771.
- Demeurisse G, Demol O, Robaye E. Motor Evaluation in vascular hemiplegia. *Eur Neurol* 1980; 19: 382-389.
- Flöel A, Rössler N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C. Non-invasive brain stimulation improves language learning. *J Cogn Neurosci* 2008; 20: 1415-1422.
- Fregni F, Boggio PS, Mansur CG et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 2005; 16: 1551-1555.
- Fugl-Meyer AR, Jasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke patient. 1. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehab Med* 1975; 7: 13-31.
- Hesse S, Werner C, Bardeleben A. Der schwer betroffene Arm ohne distale Willküraktivität – ein »Sorgenkind« der Rehabilitation nach Schlaganfall?! *Neurol Rehabil* 2004; 10: 123-130.
- 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.
- Iyer MB, Mattu U, Grafan J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 2005; 64: 872-875.
- Kang EK, Baek MJ, Kim S, Paik NJ. Non-invasive cortical stimulation improves poststroke attentional decline. *Restor Neurol Neurosci* 2009; 27: 645-650.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001; 32: 2735-2740.
- Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. *Rest Neurol Neurosci* 2004; 22: 281-299.
- Kwakkel G, Kollen BJ, an der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb. The impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 2181-2186.
- Kwakkel G, Kollen BJ, Krebs HI. Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22: 111-121.
- Mathiowetz V, Volland G, Kashman N, Weber K. Adults norms for the Box & Block test of manual dexterity. *Am J Occup Ther* 1985; 39: 386-391.
- 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 Cogn Neurosci* 2003; 15: 619-626.
- Plautz EJ, Barbay S, Frost SB, et al. Enhancement of cortical plasticity and behavioral recovery following ischemic stroke using concurrent electrical and rehabilitative therapy: a feasibility study in primates. *Neurol Res* 2003; 25: 801-810.
- Staines WR, McIlroy WE, Graham SJ, Black SE. Bilateral movement enhances ipsilesional cortical activity in acute stroke: a pilot functional MRI study. *Neurology* 2001; 56: 401-404.
- Wade DT. *Measurement in Neurological Rehabilitation*. Oxford University Press, New York 1992.

Interessenvermerk:

Reha-Stim, Berlin, ist der Hersteller des eingesetzten Therapieroboters. Die Inhaberin, Dr. Beate Brandl-Hesse, ist die Ehefrau des Autors SH.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Stefan Hesse
Medical Park Berlin
An der Mühle 5-7
13507 Berlin
E-mail: s.hesse@medicalpark.de