

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Effekte von nicht-invasiver Stimulation des Motorkortex auf
die motorische Erholung nach Schlaganfall. Eine randomisierte
kontrollierte Studie.

The effects of non-invasive stimulation of the motor cortex on
motor recovery after stroke. A randomized controlled trial.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Benedikt Taud

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	3
1.1 Schlaganfall	3
1.1.1 Allgemeines	3
1.1.2. Folgen eines Schlaganfalls	3
1.1.3. Behandlung nach einem Schlaganfall	5
1.2 Nicht-invasive Hirnstimulation - Behandlungsmodell	9
1.2.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	11
1.3 Zielstellung	13
1.3.1 Nutzen der Studie für die Probanden und im wissenschaftlichen, klinischen und soziokulturellen Kontext	16
2 Methodik	18
2.1. Studienteilnehmer und Design	18
2.2 Motorisch Funktions- und Beeinträchtigungsuntersuchung	20
2.3 Visuo-motorisches Training	21
2.4 Transkranielle Gleichstromstimulation	23
2.5 Statistische Analysen	25
3. Ergebnisse	27
3.1 Motorisches Training	27
3.2 Upper Extremity Fugl-Meyer	29
3.3 Wolf Motor Function Test	30
4. Diskussion	32
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	32

4.2	Aufgabenspezifische Effekte von tDCS auf das motorische Training	32
4.3	Generalisierte Effekte von tDCS auf die motorische Funktion und Beeinträchtigung	33
4.4	Ausbleibende Effekte von tDCS	34
4.5	Stärken und Schwächen der Studie	37
4.6	Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung	39
	Literaturverzeichnis	42
	Eidesstattliche Versicherung	57
	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	58
	Auszug aus der Journal Summary List	59
	Druckexemplar der Publikation.....	65
	Lebenslauf.....	75
	Komplette Publikationsliste.....	76
	Originalarbeiten.....	76
	Poster.....	76
	Vorträge	77
	Danksagung	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demografische Informationen und Ausgangswerte der motorischen Beeinträchtigung.....	19
---	----

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 transkranielle Gleichstromstimulation.	8
Abbildung 2 Veränderung der motorisch evozierten Potentiale nach transkranieller Gleichstromstimulation	8
Abbildung 3 Störung Modell der Interhemisphärischen Inhibition	11
Abbildung 4 Arbeitsablaufsplan der Studie	20
Abbildung 5 Versuchsaufbau	21
Abbildung 6 Typische Durchläufe eines Probanden	23
Abbildung 7 tDCS Konfigurationen der Studie	24
Abbildung 8 Ergebnisse motorisches Training	28
Abbildung 9 Durchgänge eines Probanden	29
Abbildung 10 Ergebnisse UE-FM	30
Abbildung 11 Ergebnisse WMFT	31

Abkürzungsverzeichnis

A	Ampere
AAT	Aachener Aphasie Test
C	Coulomb
Cm²	Quadratcentimeter
CT	Computertomographie
CIMT	Constrained-induced movement therapy
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
GPT	Groved Pegboard Test
HD tDCS	hoch auflösende tDCS
IHI	Interhemisphärische Inhibition
JTT	Jebsen Taylor hand function test
LTP	Langzeit Potenzierung
LTD	Langzeit Depression
mA	Milliampere
m²	Quadratmeter
MRT	Magnetresonanztomografie
PAS	gepaarte assoziative Stimulation
SRRT	serielle Reaktionszeitaufgaben
tACS	transkranielle Wechselstromstimulation
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
tRNS	transkranielle Rauschstimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
UE-FM	Upper Extremity Fugl-Meyer
URM	Uniform Requirements for Manuscripts
WHO	World Health Organization
WMFT	Wolf Motor Function Test

Zusammenfassung

Laut dem Robert Koch Institut ist in Deutschland der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache nach einer koronaren Herzkrankheit und die häufigste Ursache für eine erworbene Behinderung. Aufgrund der damit einhergehenden Folgeschäden entstehen nicht nur große finanzielle Kosten, ein Großteil der Überlebenden erleidet auch schwere Einschränkungen im täglichen Leben und ist auf pflegerische Versorgung durch Angehörige oder einen Pflegedienst angewiesen.

Ziel der vorliegenden Dissertationsarbeit war es den kurzfristigen und langfristigen Einfluss von uni- und bihemisphärischer transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) des motorischen Kortex auf ein visuo-motorisches Training der paretischen Hand zu vergleichen und mögliche Transfereffekte bezüglich der klinischen Bewertung der motorischen Funktion der oberen Extremität zu untersuchen.

Aufgrund der körperlichen Einschränkung profitieren nicht alle Betroffenen von Trainingsprotokollen, die den gesamten Arm trainieren, wie zum Beispiel die Constrained-induced movement therapy (CIMT). Da jedoch auch schwer betroffenen Überlebende in der Regel fähig sind einen Faustschluss durchzuführen, fokussierte sich das hier vorgestellte Training auf die paretische Hand.

Eine Kohorte aus 40 Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall erhielten in dieser randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo kontrollierten Studie ein fünftägiges visuo-motorisches Training der paretischen Hand in Kombination mit unilateralem, bilateralem (N = 15/Gruppe) oder Placebo-tDCS (N = 10). Es wurden unmittelbare und langfristige (drei Monate) Effekte auf das Trainingsergebnis und die motorische Erholung (Upper Extremity Fugl-Meyer, UE-FM, Wolf Motor Function Test, WMFT) mit Hilfe eines linearen gemischten Modells untersucht.

Alle Teilnehmer verbesserten sich in der trainierten Aufgabe unabhängig von der angewandten Gleichstromstimulation. Bezüglich der motorischen Funktion zeigten Probanden in der anodalen Stimulationsgruppe nach dem fünftägigen Training und dem dreimonatigen Verlaufsintervall höhere Werte im UE-FM im Vergleich zur Placebogruppe. Weder das Training allein, noch die Kombination aus Training und tDCS, verbesserte die WMFT-Leistung.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das vorgestellte visuo-motorische Training die Wiederherstellung der Funktion der oberen Extremität erleichtern kann, dabei konn-

ten jedoch nur minimale Zusatzeffekte von anodaler, aber nicht dualer tDCS beobachtet werden.

Abstract

According to the Robert Koch Institute, stroke is the second most common cause of death in Germany after coronary heart disease and the most common cause of an acquired disability. Due to the consequential damage associated with this, there are not only great financial costs, the majority of the survivors also suffer severe restrictions in their daily lives and are dependent on nursing care from relatives or a nursing service.

The aim of the present dissertation was to compare the short- and long-term influence of uni- and bihemispheric transcranial direct current stimulation (tDCS) of the motor cortex on visuo-motor training of the paretic hand and to investigate possible transfer effects with regard to the clinical evaluation of the motor function of the upper extremity.

Due to the physical limitations, not all those affected by stroke benefit from training protocols that train the entire arm, such as constrained-induced movement therapy (CIMT). However, since severely affected survivors are usually able to clench a fist, the training presented here focused on the paretic hand.

In this randomized, double-blind, placebo-controlled study, a cohort of 40 patients in the chronic post-stroke stage received a five-day visuo-motor training of the paretic hand in combination with unilateral, bilateral (N = 15/group), or placebo tDCS (N = 10). Immediate and long-term (three months) effects on training results and motor recovery (Upper Extremity Fugl-Meyer, UE-FM, Wolf Motor Function Test, WMFT) were examined using a linear mixed model.

All participants improved in the trained task regardless of the stimulation protocol used. With regard to motor function, test persons in the anodal stimulation group showed higher values in the UE-FM after the five-day training and the three-month follow-up interval compared to the placebo group.

Neither training alone nor the combination of training and tDCS improved WMFT performance. From this it can be concluded that the presented visuo-motor training can facilitate the restoration of the function of the upper extremity, however, only minimal additional effects of anodal, but not dual tDCS could be observed.

1 Einleitung

1.1 Schlaganfall

1.1.1 Allgemeines

Als Schlaganfall werden verschiedenen Erkrankungen zusammengefasst, deren zentrales Merkmal eine plötzlich auftretende Schädigung von Hirnarealen entweder infolge eines Gefäßverschlusses (ischämischer Schlaganfall) oder einer Hirnblutung (hämorrhagischer Schlaganfall) (Robert Koch-Institut, 2015) ist.

Zerebrale Ischämien machen etwa 80-85% aller Schlaganfälle aus (Hennerici & Kern, 2016) und sind auf einen akuten Verschluss eines Hirngefäßes durch einen Thrombus zurückzuführen. Auslöser können arteriosklerotisch bedingte Verengungen, Verschlüsse von Hals- oder Hirnschlagadern, sowie Embolien sein.

Im Vergleich zu ischämischen Schlaganfällen kommt es bei hämorrhagischen Schlaganfällen nicht zu einem Verschluss eines Hirngefäßes, sondern zu einem Austritt von Blut in das Hirngewebe. Dies wird meistens durch die Ruptur einer Hirnarterie ausgelöst. Oft geht dieser Ruptur eine langjährige Schädigung der betroffenen Arterien durch einen hohen Blutdruck voraus (Robert Koch-Institut, 2015).

Die Lebenszeitprävalenz für einen Schlaganfall in Deutschland beträgt 2.5% in der Altersgruppe von 40-79 Jahren. Bei Frauen beträgt sie 2.9%, bei Männern hingegen 3.3%. Die 12- Monatsprävalenz liegt bei 1.6 % für die Gesamtbevölkerung, 1.7% bei Frauen und 1.5% bei Männern (Busch, Schienkiewitz, Nowossadeck, & Gößwald, 2013). Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz eines Schlaganfalls (Busch et al., 2013). Obwohl sich die Prävalenzrate zwischen 1998 und 2010 nicht verändert hat, kann davon ausgegangen werden, dass aufgrund der demografischen Alterung der Bevölkerung mit einer Zunahme der absoluten Zahl von Schlaganfällen in Deutschland gerechnet werden muss (Busch et al., 2013).

1.1.2. Folgen eines Schlaganfalls

Nicht nur in Deutschland, sondern auch weltweit ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache nach einer koronaren Herzkrankheit und die häufigste Ursache für eine erworbene Behinderung (Robert Koch-Institut, 2015). Allerdings ist die Mortalitätsrate bei Frauen und Männern kontinuierlich gefallen (Busch et al., 2013). So starben 2010 in Deutschland insgesamt 76 291 Menschen in Folge eines Schlaganfalls. Im Vergleich

dazu gab es 2013 noch 58 556 Tote infolge eines Schlaganfalls. Diese Reduktion der Letalität könnte auf eine verbesserte medizinische Versorgung zurückgeführt werden. Aufgrund der besseren medizinischen Versorgung und der damit einhergehenden Reduktion der Mortalität kommt es einerseits zu einer Erhöhung der Überlebensrate, damit aber auch zu vermehrtem Auftreten der Folgeerkrankungen. Ein Schlaganfall kann einen vielschichtigen Symptomkomplex verschiedener physischer, mentaler, kognitiver Komponenten (z.B. Gangunsicherheit, Schwinde, Verwirrtheit und Desorientierung, Amnesie, reaktive Depression, Gedächtnisstörung) auslösen (Rathore, Hinn, Cooper, Tyroler, & Rosamond, 2002). Eine der häufigsten Folgeschäden ist die Hemiparese, eine plötzlich eintretende Schwächung einer Körperhälfte, die etwa 80% der überlebenden Betroffenen betrifft (Rathore et al., 2002). Drei Monaten nach einem Schlaganfall leiden immer noch etwa ein Viertel der Patienten unter schweren Einschränkungen der Aktivitäten im täglichen Leben und sind auf pflegerische Versorgung durch Angehörige oder einen Pflegedienst angewiesen (Ward, Payne, Caro, Heuschmann, & Kolominsky-Rabas, 2005).

Laut Berechnungen der World Health Organization (WHO) ist davon auszugehen, dass bis 2025 die Anzahl der Schlaganfälle jährlich auf 1.5 Million ansteigen wird im Vergleich zu 1 Millionen im Jahre 2000 (Truelsen et al., 2006). Insgesamt wird somit die Zahl der rehabilitationsbedürftigen Überlebenden mit Behinderung weiter steigen. Aktuellen Berechnungen zufolge kann davon ausgegangen werden, dass in westlichen Industrienationen etwa 2-5% der Gesamtgesundheitskosten durch die Folgen von Schlaganfällen verursacht werden (Saka, McGuire, & Wolfe, 2009). Aufgrund der körperlichen Einschränkungen und der daraus entstehenden eingeschränkten Arbeitsfähigkeit bei erhöhter Pflegebedürftigkeit entstehen pro Patient etwa Kosten von 43.129 Euro verteilt über das restliche Leben des Betroffenen. Berechnungen zufolge ist davon auszugehen, dass sich die Gesamtkosten in Deutschland in Folge von Schlaganfällen bis 2025 auf 51.5 - 57.1 Billion Euro belaufen könnten (Kolominsky-Rabas et al., 2006). Eine maximal effektive Rehabilitation könnte diese Folgekosten potentiell senken. Aus soziokultureller Sicht kann eine bessere Behandlung von Schlaganfällen eine verbesserte Teilhabe der Betroffenen an den Aktivitäten des täglichen Lebens bedeuten und somit nicht nur finanziellen Kosten, die ein Schlaganfall nach sich zieht, sondern auch die Einbuße der Lebensqualität für die Betroffenen und die Gesellschaft langfristig senken.

1.1.3. Behandlung nach einem Schlaganfall

In Folge einer aus einem Schlaganfall resultierenden Parese können bereits gelernte Bewegungen nicht mehr oder nur noch eingeschränkt ausgeführt werden. Um dies zu kompensieren, müssen einerseits neue motorische Abläufe gelernt werden, andererseits müssen alte, bereits gelernte motorische Abläufe, adaptiert werden.

In der frühen Phase nach einem Schlaganfall kommt es zu einer spontanen Verbesserung, die jedoch nicht linear sondern logarithmisch abläuft (Hattem et al., 2016). Das heißt, die größten Verbesserungen werden in den ersten Wochen nach dem Schlaganfall beobachtet. Nach 4-12 Wochen ist der Prozess der spontanen Verbesserung in der Regel abgeschlossen (Duncan et al., 1994; Duncan, Goldstein, Matchar, Divine, & Feussner, 1992). Diese Beobachtung erschwert Untersuchungen zur Wirksamkeit rehabilitativer Maßnahmen (Hattem et al., 2016) und führte in der Vergangenheit zu der Annahme, dass die motorische Erholung nach einem Schlaganfall intrinsisch ist und wenig durch zusätzliche Therapiemaßnahmen unterstützt werden kann (Wade, Langton-Hewer, Wood, Skilbeck, & Ismail, 1983). Allerdings zeigten Stinear und Kollegen, dass mit Hilfe von intensiver Therapie selbst sieben Jahre nach einem Schlaganfall noch funktionell relevante Verbesserungen der motorischen Funktion erreicht werden können (Stinear et al., 2007). Jedoch waren diese Therapieerfolge, gemessen am Upper Extremity Fugl-Meyer Wert (UE-FM), im Durchschnitt nur gering ausgeprägt und einzelne Patienten zeigten überhaupt keine Verbesserung trotz des intensiven Trainings. Besonders Patienten mit ausgeprägten Schäden an den Pyramidenbahnen zeigten nur geringe Verbesserungen.

Heutzutage ist Physiotherapie ein wichtiger Bestandteil der motorischen Rehabilitation nach einem Schlaganfall (Quinn et al., 2009). Physiotherapie umfasst laut des Verbandes für Physiotherapie (ZVK) e.V. alle Verfahren der Bewegungstherapie (engl. kinesiotherapy; therapeutic exercises) sowie die physikalische Therapie (physical therapy). Hier kommen Verfahren wie die constrained-induced movement therapy (CIMT) (Wolf et al., 2006), bilaterales Armtraining (Butefisch, Hummelsheim, Denzler, & Mauritz, 1995) und Spiegeltherapie (Stevens & Stoykov, 2004) zum Einsatz.

Zusätzlich zur Physiotherapie und anderen rehabilitativen Maßnahmen wurde der Einsatz von verschiedenen adjuvanten Therapieansätzen wie Pharmakotherapie und nicht-invasiver Hirnstimulation untersucht. Dabei zeigte sich in Studien mit kleinen Probandenkohorten (N = 10), dass eine einmalige oder wiederholte Verabreichung von

Amphetamin die motorische Erholung in der akuten Phase nach einem Schlaganfall unterstützen konnte (Delaina, Patricia, Sandra, Hal, & Ralph, 1995). In einer größeren Studie (N = 71) konnte dieser Effekt jedoch nicht reproduziert werden (Gladstone et al., 2006). Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten durch Abweichungen zwischen den Studien in Bezug auf Dosis, Zeitpunkt und Häufigkeit der Verabreichung der Medikation erklärt werden (Cramer, 2018). Neben Amphetaminen wurde auch die Verabreichung von Dopamin und Serotonin in der akuten Phase nach einem Schlaganfall getestet. Die tägliche Einnahme von Levodopa in Kombination mit Physiotherapie führte nach drei Wochen zu einer größeren Verbesserung der motorischen Funktion im Vergleich zu einer Placebobehandlung (Scheidtmann, Fries, Müller, & Koenig, 2001). Im Gegensatz dazu führte die täglich Verabreichung von Ropinirole in Kombination mit Physiotherapie nicht zu einer größeren Verbesserung der Ganggeschwindigkeit im Vergleich zu einer Placebobehandlung (Cramer, Dobkin, Noser, Rodriguez, & Enney, 2009). Allerdings wurden in dieser Studie Patienten in der akuten und in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall eingeschlossen. Dadurch könnte ein positiver Effekt des Dopaminagonisten für die akute Phase verdeckt worden sein. Außerdem untersuchten die Studien unterschiedliche Parameter, was einen direkten Vergleich erschwert. Diese Ergebnisse zeigen dennoch eine vielversprechende erste Möglichkeit, durch chemische Neuromodulation auch in der chronischen Phase die kleinschrittigen Erfolge der therapeutischen Intervention zu intensivieren.

Neben der Pharmakotherapie zählt die physikalische Neuromodulation, durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) und transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), zu den adjuvanten Therapieansätzen. Die moderne transkranielle Magnetstimulation wurde 1985 von Barker entwickelt (Barker, Freeston, Jalinous, & Jarratt, 1987). Dabei wird mit Hilfe einer Magnetspule ein kurzes, starkes Magnetfeld (100 μ s–1ms lang, bis zu 3 Tesla stark) erzeugt. Aufgrund elektromagnetischer Induktion erzeugt dieses Magnetfeld einen Stromfluss perpendicular zu der Magnetspule. Wird die Spule nun tangential an einen Schädel angelegt, führt der Stromfluss zu einer Depolarisierung konvexitätsnaher Neuronen und löst somit ein Aktionspotential aus. Die Stärke des elektrischen Feldes hängt von der Stärke des Magnetfeldes ab und verringert sich exponentiell zur Entfernung von der Magnetspule. Abhängig von der Frequenz, der Intensität und der Dauer der Stimulation kann mit repetitiver transkranieller Magnetstromstimulation (rTMS) die kortikale Erregbarkeit erhöht oder gemindert werden (Maeda, Keenan, & Tormos, 2000). Während niederfrequente Stimulation (<1Hz) zu einer Ver-

ringerung der kortikalen Erregbarkeit führt, erhöht hochfrequente Stimulation (<1Hz) diese. Hält die Stimulation lange genug an, können langzeit-potenzierungs- oder langzeit-depressionsähnliche Prozesse aktiviert werden (Hess & Donoghue, 2006). TMS hat trotz der vielversprechenden Ergebnisse das Problem der mangelnden Verblindbarkeit und ist aufgrund der Spulenanbringung nicht in jedem therapeutischen Setting einsetzbar. Da durch die Stimulation Aktionspotentiale ausgelöst werden, besteht außerdem das Risiko eines Krampfanfalls (Janicak & Dokucu, 2015).

Als zweite bereits genannte Methode der nicht-invasiven Neuromodulations führt die tDCS zu einer kortikale Exzitabilität mittels schwachen Gleichstroms. Hierbei wird im Gegensatz zur TMS unterschwellig moduliert ohne Aktionspotentiale auszulösen (Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2000). Abhängig von der Polarität der Elektroden kommt es zu einer relativen De- oder Hyperpolarisierung des Membranpotenzials der unter der Elektrode liegenden Neuronen, wodurch sich das Schwellenpotential der Neuronen verändert (Nitsche & Paulus, 2000). Der Gleichstrom wird dabei durch zwei mit Gummibändern am Schädel angebrachte Elektroden geleitet, dies ist in Abbildung 1 dargestellt. Die positiv geladene Elektrode wird Anode und die negativ geladene Elektrode Kathode genannt. Eine Depolarisierung unter der Anode senkt das Schwellenpotential, wodurch die spontane Entladungsrate steigt. Im Gegenzug führt eine Hyperpolarisierung unter der Kathode zu einem Anstieg des Schwellenpotentials, wodurch die spontane Entladungsrate sinkt. Bei gesunden Probanden führt eine Stimulation mit tDCS zu einer Vergrößerung des motorisch evozierten Potentials durch anodale Stimulation bzw. zu einer Verkleinerung durch kathodale Stimulation (Nitsche & Paulus, 2000). Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 dargestellt. Bei gesunden Probanden resultiert tDCS nicht nur in einer Veränderung des evozierten motorischen Potentials, sondern kann auch das Lernen einer motorischen Aufgabe unterstützen (Karak & Witney, 2013; Reis et al., 2009). Allerdings gibt es zwischen den Probanden eine hohe Variabilität inwiefern sie auf die Stimulation ansprechen. So konnte gezeigt werden, dass etwa 50% der gesunden Probanden kaum oder gar nicht auf eine Stimulation ansprechen (Wiethoff, Hamada, & Rothwell, 2014).

Im Vergleich zur TMS bietet tDCS einige Vorteile. So besteht bei tDCS die Möglichkeit der Verblindung, da auch bei einer bei sehr kurzen Stimulationsdauer typische Missempfindungen entstehen, ohne dass gleichzeitig eine physiologisch aktive Stimulation stattfindet (Nitsche et al., 2008). Außerdem kann tDCS einfacher simultan mit etabliertem peripherem Training appliziert werden. Zusätzlich ist tDCS im Vergleich zu TMS

kostengünstiger in der Anschaffung und einfacher in der Handhabung, zwei wichtige Faktoren, die eine Anwendung im klinischen Setting erleichtern. Daher wird tDCS den weiteren inhaltlichen Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit darstellen.



Abbildung 1 zeigt wie die Elektroden während einer transkraniellen Gleichstromstimulation am Schädel befestigt werden. Diese Abbildung entstammt der Broschüre der Herstellerfirma neuro-care group AG und wurde mit Einwilligung des Herstellers genutzt.

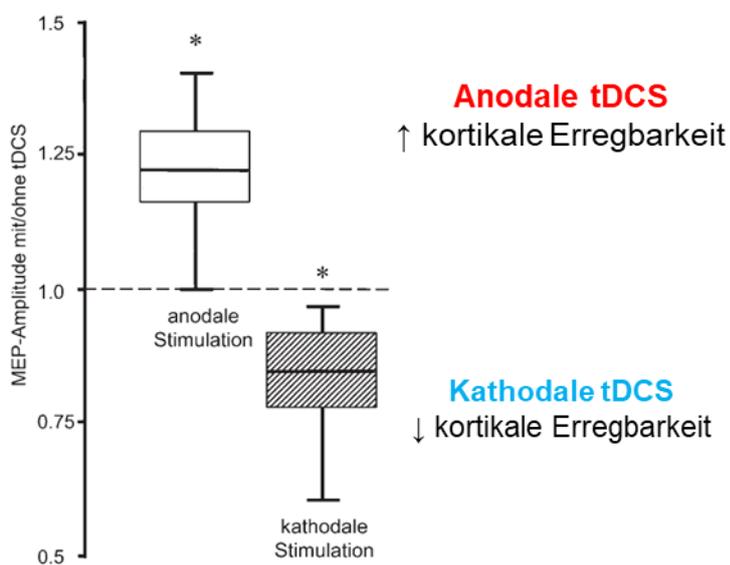


Abbildung 2 zeigt die Veränderung der motorisch evozierten Potentiale nach transkranieller Gleichstromstimulation. Die Abbildung ist eine für diese Dissertation angepasste Darstellung der Ergebnissen von Nitsche & Paulus, (2000).

1.2 Nicht-invasive Hirnstimulation - Behandlungsmodell

Durch einen Schlaganfall kommt es neben einer direkten organischen Schädigung auch zu einer funktionellen Einschränkung des betroffenen Hirnareals. Diese lokale Schädigung hat weitreichende Effekte auf den Rest des Gehirns. So kann es aufgrund fehlender exzitatorischer Signale zu einer initialen Verringerung von Aktivitäten in Arealen kommen, die funktionell mit dem betroffenen Areal zwar verbunden sind, jedoch nicht vom Infarkt betroffen waren. Dieses Phänomen wird Diaschisis genannt (Baron, Pantano, & Samson, 1986; Nhan et al., 2004). Da die Aktivität des primären Motorkortex verringert ist, kann es bei motorischen Bewegungen zu einer vermehrten Aktivierung von ipsiläsionalen posterioren (Pineiro, Pendlebury, Johansen-Berg, & Matthews, 2001) und anterioren Gebieten kommen (Delvaux et al., 2003). Insbesondere der supplementär-motorische Kortex, der typischerweise bei einem Verschluss der mittleren Hirnarterie intakt bleibt, wird aktiviert und könnte zur motorischen Erholung nach einem Schlaganfall beitragen (Pineiro et al., 2001). Während bei gesunden Probanden ein physiologisches Gleichgewicht hemmender und erregender Interaktionen zwischen dem linken und rechten Motorkortex (Ugawa, Hanajima, & Kanazawa, 1993) besteht, konnte mit Hilfe von TMS-Studien gezeigt werden, dass nach einem Schlaganfall die Inhibition, ausgehend vom ipsiläsionalen Motorkortex, verringert ist (Shimizu et al., 2002). Während die inhibitorischen Effekte, ausgehend vom kontraläsionalen Kortex, gesteigert sind (Murase, Duque, Mazzocchio, & Cohen, 2004). Dies ist in Abbildung 3 graphisch dargestellt. Die Verschiebung der interhemisphärischen Inhibition (IHI) und die damit einhergehende Aufweichung der Lateralität der Aktivierung kann unterschiedlich interpretiert werden.

Nach dem Vikariations-Modell übernehmen die nicht betroffenen Teile eines Netzwerkes die Funktion des beschädigten Areals. Bei Bewegungen ist davon auszugehen, dass die kontraläsionalen motorischen Areale diese Aufgabe übernehmen (Finger, 2009). Dafür spricht, dass bei gesunden Probanden komplexe einhändige Bewegungen, z.B. bei einer Sequenzaufgabe, zu einer bilateralen Aktivierung des primären sensomotorischen Kortex, des prämotorischen Kortex und des supplementären motorischen Kortex führen (Hummel, Kirsammer, & Gerloff, 2003). Dementsprechend könnten Bewegungen mit der paretischen Hand nach einem Schlaganfall vom Gehirn als sehr komplex interpretiert werden und daher eine bilaterale Aktivierung auslösen (Di

Pino et al., 2014). In diesem Falle würde die Verschiebung der IHI die Kompensation durch die kontraläsionale Hemisphäre unterstützen.

Demgegenüber steht das Modell der interhemisphärischen Inhibition (IHI). Es wird davon ausgegangen, dass die Verschiebung der IHI zugunsten der kontraläsionalen Hemisphäre zu einer doppelten Belastung führt. Neben dem direkten Effekt des Schlaganfalls inhibiert der kontraläsionale Motorkortex den ipsiläsionalen Motorkortex zusätzlich (Di Pino et al., 2014; Murase et al., 2004). Bei gesunden Probanden kommt es, kurz bevor eine einhändige Bewegung des Zeigefingers ausgeführt wird, zu einer Verringerung der IHI und daraus resultierend zu einer Fazilitierung der Bewegung. Bei Schlaganfallpatienten bleibt die IHI, ausgehend von der kontraläsionalen Hemisphäre, deutlich länger erhalten und könnte so den Bewegungsversuch des betroffenen Fingers behindern (Murase et al., 2004). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass bei gesunden Probanden die Verringerung der somatosensorischen Information der einen Hand mit Hilfe einer kutanen Anästhesie zu einer verbesserten Leistung der anderen Hand führt (Werhahn, Mortensen, Van Boven, Zeuner, & Cohen, 2002). Bei Schlaganfallpatienten konnten ähnliche Ergebnisse nachgewiesen werden. Das Betäuben der gesunden Hand resultierte in einer verbesserten Beweglichkeit der paretischen Hand, die etwas länger nachweisbar war als die Dauer der Anästhesie der gesunden Hand (Flöel et al., 2004). Außerdem konnte eine Korrelation zwischen der Verschiebung des interhemisphärischen Gleichgewichts und der Schwere der motorischen Einschränkung nachgewiesen werden (Murase et al., 2004).

Basierend auf dem Vikariations-Modell und dem IHI-Modell lassen sich unterschiedliche Stimulationsprotokolle für eine nicht-invasive Hirnstimulation zur Unterstützung der motorischen Erholung nach einem Schlaganfall ableiten. Laut dem Vikariations-Modell könnte der kontraläsionale Motorkortex fazilitierend stimuliert enthemmt werden, um seine kompensatorische Wirkung voll entfalten zu können. Laut dem IHI-Modell sollte die nicht-invasive-Hirnstimulation dazu eingesetzt werden, die aus dem Gleichgewicht geratene interhemisphärische Interaktion wieder ins Gleichgewicht zu bringen und den störenden Effekt der kontraläsionalen Hemisphäre einzugrenzen. Dies könnte durch die folgenden drei Ansätze verwirklicht werden: mit Hilfe einer Stimulation könnte (1) der kontraläsionale Motorkortex von extern inhibitorisch stimuliert werden (Fregni et al. 2005, 2006), (2) der verbleibende ipsiläsionalen Motorkortex fazilitierend stimuliert werden (Ameli et al. 2009; Hummel et al. 2005), oder (3) eine Kombination aus beidem durchgeführt werden, das heißt den kontraläsionalen Motorkortex hemmen

und gleichzeitig den ipsiläsionalen Motorkortex enthemmen (Lindenberg et al. 2010; Takeuchi et al. 2009). Mit Hilfe von transkranieller Gleichstromstimulation lassen sich alle drei Ansätze umsetzen.

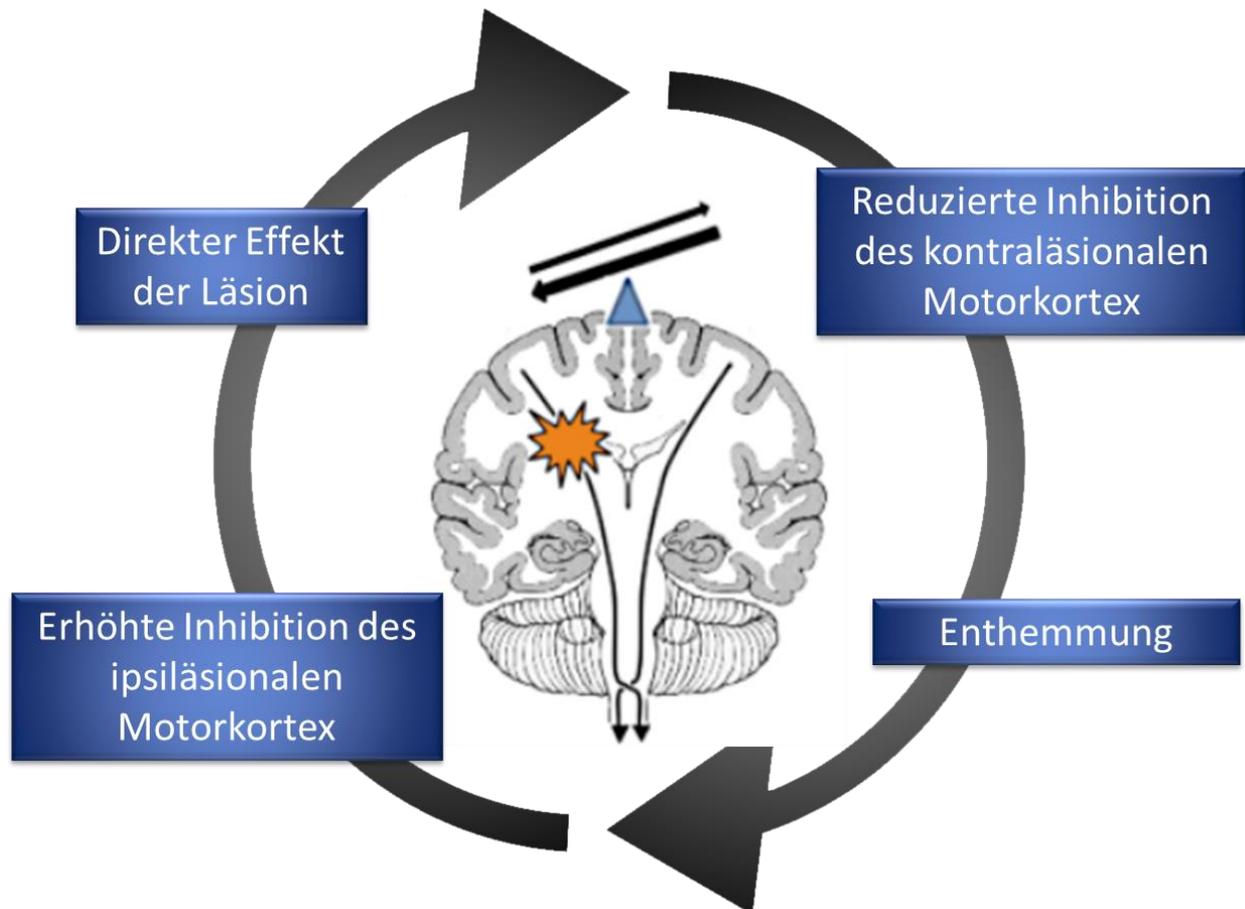


Abbildung 3 zeigt das Störung Modell der Interhemisphärischen Inhibition nach einem Schlaganfall. Diese Abbildung wurde für die Dissertation erstellt.

1.2.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Allerdings müssen bei der transkraniellen Gleichstromstimulation einige Punkte beachtet werden. Neben der oben beschriebenen Polarität entscheiden verschiedene Parameter, wie die Stromstärke, die Stimulationsdauer und die Elektrodengröße, aus denen sich die Stromdichte und Ladungsdichte errechnen lassen, ob es tatsächlich zu einer Modulation der kortikalen Erregbarkeit kommt (Nitsche & Paulus, 2000). Die Stromdichte errechnet sich aus der Stromstärke geteilt durch die Elektrodengröße und wird in Ampere/Quadratmeter (A/m^2) bzw. Milliampere/Quadratcentimeter (mA/cm^2) angegeben. Die Stromdichte multipliziert mit der Stimulationsdauer ergibt die Ladungsdichte gemessen in Coulomb (C). Aktuell werden verschiedenen Angaben zur benötig-

ten Stromdichte diskutiert. Die optimale Stromdichte scheint zwischen 0.013 mA/cm^2 (Bastani & Jaberzadeh, 2013) und 0.017 mA/cm^2 (Nitsche & Paulus, 2000) zu liegen. Diese unterschiedlichen Werte können durch die unterschiedliche Stimulationsdauer zwischen den Studien von 5 Minuten bzw. 10 Minuten erklärt werden. Die daraus resultierenden Ladungsdichten von 5.14 C und 7.5 C zeigen, dass eine bloße Angabe der Stromdichte zu kurz gegriffen ist. Erst bei Betrachtung/Beachtung aller relevanten Faktoren wird ersichtlich, dass eine längere Stimulationsdauer bei niedrigerer Stromdichte zu ähnlichen Ergebnissen führen kann, wie eine kürzere Stimulationsdauer bei höherer Stromdichte. Des Weiteren beeinflusst die Stimulationsdauer die Nacheffekte der Stimulation. Nach 9 Minuten Stimulation dauert es bis zu 30 Minuten, bis sich die kortikale Erregbarkeit wieder normalisiert, während es nach 13 Minuten Stimulation bereits 90 Minuten dauert (Nitsche & Paulus, 2001).

Aus Sicherheitsgründen wird bei Menschen eine maximale Stromstärke von 2 mA bei einer Elektrodengröße von 25 cm^2 vorgeschlagen, da es vereinzelte Berichte von Hautirritationen nach einer Stimulation gab (Bikson, Datta, & Elwassif, 2009). Das entspricht einer Stromdichte von 0.08 mA/cm^2 bzw. 0.8 A/m^2 . In Tierversuchen kam es bei einer Stromdichte von 142.9 A/m^2 erst bei Stimulationsprotokollen, die länger als 10 Minuten dauerten, zu bleibenden Gehirnläsionen (Liebetanz et al., 2009). Somit sind die angegebenen sicheren Stromdichten deutlich unter den Stromdichten, die zu bleibenden Schäden in Tierversuchen führten. Dementsprechend wurden bereits bis zu 4 mA und eine Elektrodengröße von 35 cm^2 (1.14 A/m^2) bei Schlaganfallpatienten eingesetzt, ohne dass es zu bleibende Hautirritationen kam (Chhatbar et al., 2017). Allerdings ist eine Verblindung der Probanden nur noch schwer möglich, da die auftretenden somatischen Begleiterscheinungen, wie jucken, kitzeln, brennen, kribbeln oder Hautirritationen so deutlich unter der Elektrode ausgeprägt sind, dass die Probanden den Unterschied zu einer Placebostimulation bemerkten.

Eine Elektrode gilt als aktiv, wenn die nötige Stromdichte von 0.0017 mA/cm^2 gegeben ist, andernfalls wird die Elektrode als Referenz-Elektrode bzw. als nicht-aktiv bezeichnet (Nitsche & Paulus, 2000). Durch die Veränderung der Elektrodengröße können drei tDCS Konfigurationen angewandt werden; anodal, kathodal und bilateral. Bei der bilateralen Konfiguration sind beide Elektroden aktiv und in der Regel gleich groß (z.B. 35 cm^2 und 35 cm^2). Das heißt, das Areal unter der Anode wird depolarisiert, während das Areal unter der Kathode hyperpolarisiert wird. Bei der anodalen und kathodalen Konfiguration ist eine Elektrode aktiv während die andere als Referenz dient, um

einen Stromfluss zu ermöglichen. Dementsprechend wird die Größe der Elektroden angepasst, z.B. 35cm² für die aktive Elektrode und 100cm² für die Referenz Elektrode. Bei dieser Konfiguration wird nur das Areal unter der aktiven Elektrode depolarisiert (anodal) oder hyperpolarisiert (kathodal). Unter der Referenzelektrode reicht die Stromdichte nicht für eine Modulation aus. Leider wird in vielen Studien, die die Auswirkung von anodalen oder kathodalen Stimulationsprotokollen auf die motorische Erholung untersuchen nicht berücksichtigt, dass bei einer anodalen oder kathodalen Stimulation die zweite Elektrode nur als Referenz dient und nicht aktiv sein sollte (Khedr et al., 2013; Triccas et al., 2015). In den meisten Studien wird die Referenzelektrode über dem supraorbitalen Grat positioniert. Das hat dann zur Folge, dass nicht nur das Zielareal, sondern auch frontale Areale gehemmt oder enthemmt werden, was einen Einfluss auf den Stimulationserfolg haben kann. Eine ähnliche Problematik wurde bereits bei der Behandlung von aphasischen Patienten beobachtet (Darkow & Floël, 2018).

tDCS kann simultan mit etabliertem peripherem Training appliziert werden (Hummel & Cohen, 2006). Die zeitliche Koordinierung zwischen der peripheren und der zentralen Stimulation spielt jedoch eine entscheidende Rolle für das therapeutische Ansprechen der Probanden. Bei gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass anodale oder bilaterale tDCS das Lernen einer motorischen Aufgabe unterstützen kann, wenn die Stimulation während des Trainings stattfindet (Celnik, Paik, Vandermeeren, Dimyan, & Cohen, 2009; Stagg et al., 2011). Geht die Stimulation dem Training jedoch voraus, hat die Stimulation entweder keinen Effekt oder hemmt das Lernen sogar (Kuo, Paulus, & Nitsche, 2008; Stagg et al., 2011). Die Umkehrung des Stimulationseffektes, abhängig von der zeitlichen Koordination, konnte neben der anodalen tDCS auch für die kathodale tDCS nachgewiesen werden (Fricke, Seeber, Thirugnanasambandam, Paulus, Nitsche, & Rothwell, 2011). Es wird davon ausgegangen, dass die synaptische Homöostase für die Umkehrung des Stimulationseffekts verantwortlich ist und so die synaptische Plastizität (Bienenstock, Cooper, & Munro, 1982).

1.3 Zielstellung

In vorangegangenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass alle drei tDCS Konfigurationen (bilateral, anodal und kathodal) zu einer motorischen Verbesserung nach einem Schlaganfall führen können (Bolognini et al., 2011; Lindenberg, Zhu, Ruber, & Schlaug, 2012; Lindenberg, Renga, Zhu, Nair, et al., 2010; O'Shea et al., 2014). Bei

der Interpretation der Ergebnisse muss jedoch darauf geachtet werden in welcher Phase nach einem Schlaganfall sich die Patienten befinden und welche Stimulationsmodi gewählt wurden.

In den frühen Phasen nach einem Schlaganfall, weniger als 6 Monate nach dem Ereignis, werden die Ergebnisse der tDCS induzierten Erregbarkeitssteigerung durch Prozesse der Spontanremission konfundiert, daher kann in dieser Phase die Dauer des Stimulationseffektes der unterschiedlichen Stimulation nicht abschließend untersucht werden. In dieser frühen Phase nach einem Schlaganfall profitieren die Patienten durch kathodale tDCS im Vergleich zu einer gleichzeitige Placebostimulation oder anodaler tDCS parallel zu Ergotherapie (Kim et al., 2010).

Bei Schlaganfallpatienten in der chronischen Phase, d.h. länger als 6 Monate nach dem Ereignis, führte jedoch die anodale tDCS parallel zur Therapie zu besseren Ergebnissen im Vergleich zu kathodaler oder Placebostimulation (Stagg et al., 2012). Bei mittel bis schwer betroffenen Patienten in der chronischen Phase zeigte sich sogar ein maladaptiver Effekt durch eine kathodale Stimulation (Bradnam, Stinear, Barber, & Byblow, 2012a). Eine parallele bilaterale tDCS hingegen führte in der chronischen Phase verlässlich zu einem positiven Effekt im Vergleich zu einer Placebostimulation (Bolognini et al., 2011; Lefebvre et al., 2013; Lindenberg, Zhu, & Schlaug, 2012). Im direkten Vergleich zwischen den drei möglichen Stimulationsprotokollen und einer Placebostimulation zeigten sich in einer Studie keine Unterschiede im motorischen Lernen. Alle Patienten erreichten eine motorische Verbesserung unabhängig von der jeweiligen Stimulation (Fleming, Rothwell, Sztriha, Teo, & Newham, 2017). Jedoch wurde nur eine Sitzung je Stimulationsprotokoll untersucht und die Stichprobe bestand aus Patienten in der frühen und chronischen Phase nach einem Schlaganfall (Fleming et al., 2017).

Auch unterscheidet sich die Dauer der beobachteten positiven Effekte. So konnte ein positiver Effekt nach wiederholter anodaler tDCS, der mindestens drei Monate andauert, nachgewiesen werden (Allman et al., 2016). Unter bilateraler tDCS konnte sowohl nach einer einzelnen Stimulation sowie nach wiederholten Stimulationen ein positiver Effekt, der mindestens eine Woche anhielt, nachgewiesen werden (Lefebvre et al., 2017; Lindenberg, Renga, Zhu, Nair, et al., 2010). Ein längerer Zeitraum wurde bisher noch nicht untersucht.

Ein weiterer Grund für die gemischten Ergebnisse in Bezug auf die Effektivität der verschiedenen Stimulationsprotokolle auf die motorische Erholung nach einem Schlaganfall könnte sein, dass nicht alle Trainingsprotokolle für alle Patienten passend

sind. Zum Beispiel erfordert die CIMT-Therapie, die in Kombination mit anodaler, bilateraler und kathodaler Stimulation zu besseren Ergebnissen führt (Bolognini et al., 2011; Rocha et al., 2016), ein Mindestmaß an Streckmuskelfunktion und könnte dadurch für schwer betroffene Patienten nicht angemessen sein (Pavlova et al., 2017). Es konnte allerdings gezeigt werden, dass selbst schwer betroffene Schlaganfallpatienten in der Lage sind einen Faustschluss durchzuführen (Lindberg et al., 2012). Die Kraft des Faustschlusses korreliert dabei direkt mit dem Zustand der Armfunktion (Boissy, Bourbonnais, Carlotti, Gravel, & Arsenault, 1999; Lindberg et al., 2007; Mercier & Bourbonnais, 2004) und eine Verbesserung der Kraft des Faustschlusses korreliert mit einer Verbesserung der Armfunktion (Harris & Eng, 2010).

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde vorgeschlagen das motorische Training auf die Motorik der paretischen Hand zu fokussieren anstatt auf den ganzen Arm (Lindberg et al., 2012; Pavlova et al., 2017). In einer Pilotstudie von Pavlova und Kollegen konnte bereits gezeigt werden, dass eine anodale Stimulation in Kombination mit einem Training der Handmotorik zu Verbesserungen im UE-FM führen können, die mindestens zwei Monate anhielten.

Aus wissenschaftlicher Sicht ist es nach wie vor unklar, welche tDCS-Konfiguration einerseits das Erlernen einer neuen motorischen Aufgabe und die motorische Rehabilitation in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall am meisten unterstützen kann und andererseits den am längsten anhaltenden Effekt hat, gemessen an standardisierten motorischen Tests wie dem Upper Extremity Fugl-Meyer und Wolf Motor Function Test (Fugl-Meyer, Jääskö, Leyman, Olsson, & Steglind, 1975; Wolf et al., 2001). Außerdem ist unklar, ob sich die positiven Effekte von anodaler tDCS in einem neuen Trainingsansatz, der sich auf die Motorik der paretischen fokussiert und von einem Großteil der Betroffenen durchgeführt werden kann, replizieren lassen. Ebenso wurde noch nicht untersucht ob auch bilaterale tDCS einen positiven Effekt auf ein Training der paretischen Hand hat.

Die vorliegende Arbeit versucht die folgenden Fragen zu bearbeiten: (1) Schneiden Probanden kurzfristig und/oder langfristig nach einem Training der Feinmotorik besser in der trainierten Aufgabe ab und/oder verallgemeinert sich die klinische Bewertung der Funktion der oberen Extremität in der chronischen Phase nach einem Schlag-

anfall? (2) Falls Trainingserfolge auftreten, werden diese durch gleichzeitiges unilaterales oder bilaterales tDCS des motorischen Kortex verstärkt? (3) hat ein Training der Feinmotorik der Hand einen positiven Transfereffekt auf klinisch relevante Untersuchungsparameter wie den Upper Extremity Fugl-Meyer oder den Wolf Motor Function Test?

Basierend auf vorherigen Studien (Allman et al., 2016; Lindenberg et al., 2010) ist zu erwarten, dass (1) sowohl anodale als auch duale tDCS zu einer Verbesserung der motorischen Funktion und zu einer besseren Leistung im motorischen Training führen; dass (2) beide Stimulationen zu lang anhaltenden Effekten führen, und (3.) dass die Stimulation einen Transfereffekt zu klinisch relevanten Untersuchungsparametern wie dem UE-FM und WMFT begünstigt. Die Wirkungen der kontraläsionalen kathodischen tDCS allein wurden nicht untersucht, da bei chronischen Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung über negative Wirkungen berichtet wurde (Bradnam et al., 2012a).

1.3.1 Nutzen der Studie für die Probanden und im wissenschaftlichen, klinischen und soziokulturellen Kontext

Insgesamt ist eine Erholung der motorischen Funktion bei allen Probanden in dieser Studie unabhängig von der Stimulation zu erwarten. In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass alle Teilnehmer profitierten, auch wenn das Ansprechen auf die Intervention interindividuell unterschiedlich war. Außerdem konnte nach einem Verlaufsintervall gezeigt werden, dass die erreichte Verbesserung nach einer mehrtägigen Intervention über einen längeren Zeitraum stabil blieb (Bolognini et al., 2011; Celnik et al., 2009; Hummel et al., 2005; Lindenberg, Renga, Zhu, Nair, et al., 2010).

Es gibt nur wenige Studien, in denen die Wirksamkeit der bilateralen tDCS-Konfiguration bei der motorischen Erholung in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall untersucht wird (Bolognini et al., 2011; Lindenberg, Renga, Zhu, Nair, et al., 2010; Straudi et al., 2016). Alle drei Studien kommen zu dem Fazit, dass die bilaterale Konfiguration im Vergleich zu einer Placebo-Konfiguration zu einer größeren Verbesserung der motorischen Erholung führen kann. Allerdings wurde in keiner der bisherigen Studie eine bilaterale Konfiguration mit einer anodalen und einer Placebo Stimulation verglichen. Bisherige Reviews beinhalteten entweder Studien, die eine Konfiguration (anodal, bilateral, kathodal) mit einer Placebo-Konfiguration verglichen oder Studien, welche die anodale- und kathodale-Konfiguration mit einer Placebo-Konfiguration ge-

genüberstellten (Elsner, Kwakkel, Kugler, & Mehrholz, 2017; Triccas et al., 2016). Somit bietet eine Studie, die anodale und bilaterale Konfigurationen mit einer Placebo-Kondition vergleicht, neue Einblicke in die Wirksamkeit dieser Konfigurationen.

Bevor tDCS standardmäßig im klinischen Setting zur Behandlung von Schlaganfällen etabliert werden kann, sind weitere Studien nötig. Demensprechend liefert jede weitere Studie, die verschiedene tDCS Konfigurationen in einem kontrollierten, randomisierten Setting vergleichen, einen Beitrag zur Etablierung dieser Verfahren.

Aus soziokultureller Sicht kann eine bessere Behandlung von Schlaganfällen eine verbesserte Teilhabe der Betroffenen an den Aktivitäten des täglichen Lebens bedeuten und somit Einschränkungen und Kosten, die ein Schlaganfall nach sich zieht, für die Betroffenen und die Gesellschaft langfristig senken.

2 Methodik

2.1. Studienteilnehmer und Design

Für die Studie wurden Patienten in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall im Alter von 18-80 Jahren mit Hilfe von Flyern und Online-Ausschreibungen rekrutiert und per Telefoninterview auf generelle Eignung überprüft. Von insgesamt 192 potentiellen Probanden erfüllten 40 (Durchschnittsalter 60 ± 12 , 9 Frauen) die folgenden Einschlusskriterien: Der erste und einzige ischämische oder hämorrhagische Schlaganfall fand mindestens sechs Monate vor Einschluss in die Studie statt. Zum Zeitpunkt der Studienteilnahme wies keiner der Patienten andere neurologische oder psychiatrische Beschwerden auf. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die keine Medikamente einnahmen, die das zentrale Nervensystem beeinflussen. Ebenso führten auditive- oder visuelle Störungen, Epilepsie oder eine Suchtmittelabhängigkeit zum Ausschluss. Eine Übersicht der Patienten befindet sich in Tabelle 1.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt und bei clinicaltrials.gov (NCT01969097) registriert. Alle Probanden wurden mündlich und schriftlich über den Inhalt und die Ziele der Studie aufgeklärt, gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung und erhielten nach Beendigung ihrer Teilnahme eine Aufwandsentschädigung.

Alle Probanden wurden mit Hilfe einer stratifizierten Randomisierung nach den Parametern Alter und Schweregrad der Einschränkung einer der drei Stimulationsgruppen bilaterale, anodale- und Placebo-tDCS, zugeteilt. Die bilaterale- und anodale-tDCS Gruppe umfassten jeweils 15 Probanden, während die Kontrollgruppe unter Placebo-tDCS aus 10 Probanden bestand. Weder den Probanden noch dem Studienleiter war die Gruppenzugehörigkeit der einzelnen Probanden bekannt. Jeweils vor und nach dem Training (prä und post), sowie nach einem drei-monatigem Verlaufsintervall (follow up) nahmen alle Probanden an zwei standardisierten motorischen Funktions- und Beeinträchtigungstests teil. Der Arbeitsablaufplan ist in Abbildung 4 dargestellt.

Gruppe	Alter, Jahre	Zeit seit Schlagan- fall, Monate	Ge- schlecht (♂/♀)	Ausgangs- wert UE-FM	Ausgangs- wert WMFT	Betroffene Hemisphä- re (li/re)
Bilate- ral	58.3±12. 8	21.9±17.2	11/4	47.1±17.9	0.7±0.6	8/7
Anodal	60.3±10. 3	28.8±35.3	12/3	46.9±15.0	0.6±0.6	8/7
Place- bo	60.6±12. 9	28±25.1	8/2	43.6±20.7	0.8±0.7	6/4
Ge- samt	59.6±11. 7	26±26.6	31/9	46.2±17.2	0.7±0.6	22/18
SMD	0.13	0.19	0.11	0.13	0.17	0.09

Tabelle 1 zeigt die demografische Informationen und Ausgangswerte der motorischen Beeinträchtigung der Probanden. Werte werden als Mittelwert±Standardabweichung angegeben, SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz. Li = links, re = rechts Diese Tabelle ist entnommen aus Taud et al., (2021) und wurde für diese Dissertation in die deutsche Sprache übersetzt.

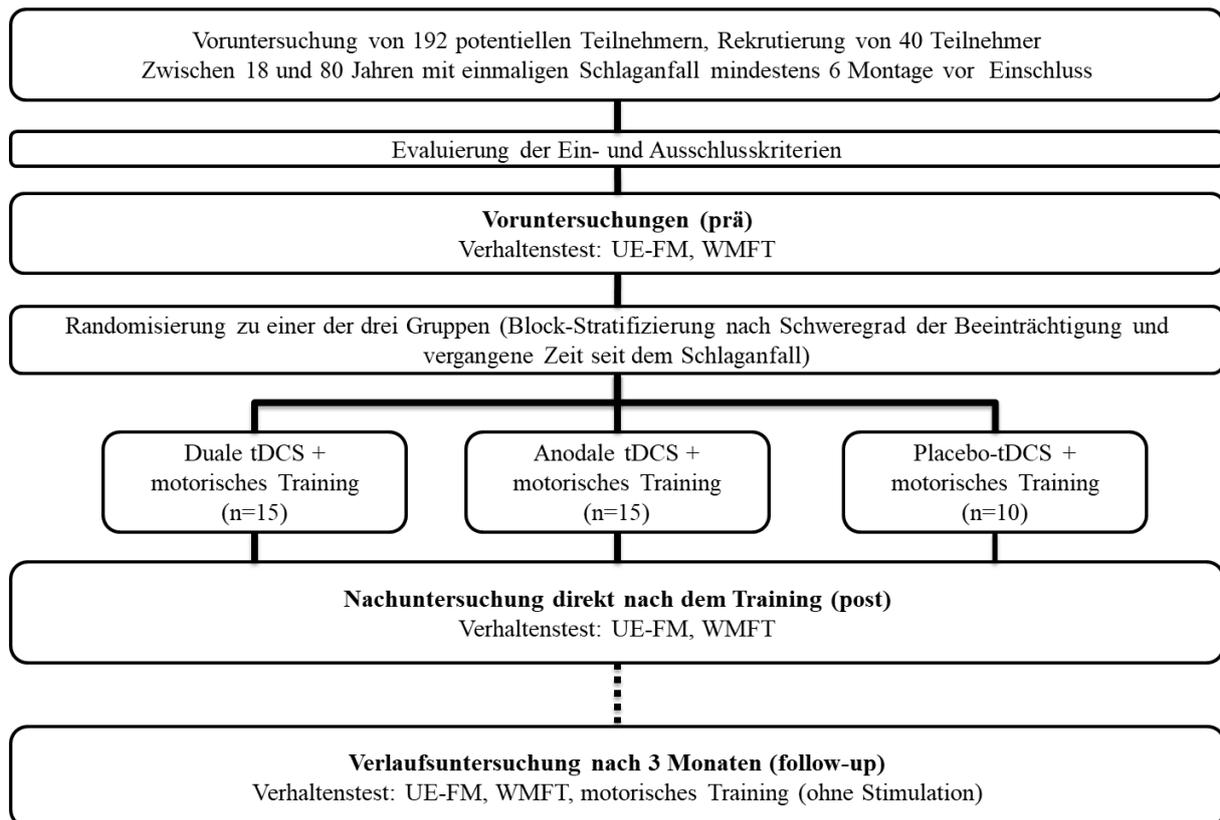


Abbildung 4 stellt den Arbeitsablaufsplan der vorgestellten Studie dar. UE-FM= Upper Extremity Fugl-Meyer, WMFT= Wolf Motor Function Test, tDCS= transcranial direct current Stimulation. Diese Abbildung wurde für die Dissertation erstellt.

2.2 Motorisch Funktions- und Beeinträchtigungsuntersuchung

Der Upper Extremity Fugl-Meyer Test (UE-FM) und der Wolf Motor Function Test (WMFT) sind standardisierte Tests, die sowohl im klinischen als auch im wissenschaftlichen Kontext zur Untersuchung der motorischen Funktion und Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall eingesetzt werden. Beide Tests können unabhängig von der Händigkeit des Patienten und der durch die Hemiparese betroffenen Seite eingesetzt werden. Mit Hilfe des UE-FM kann die Beweglichkeit der oberen Extremität untersucht werden. Maximal können 66 Punkte erreicht werden, je weniger Punkte erreicht werden, desto schwerer ist die Einschränkung des Patienten (Fugl-Meyer et al., 1975). Der WMFT besteht aus 15 zeitbasierten Aufgaben, bei denen sowohl der gesamte Arm als auch die Feinmotorik der Hand getestet wird (Wolf et al., 2001). Ähnlich wie in vorherigen Studien (Wolf et al., 2006) wurde die benötigte Zeit beim WMFT logarithmiert, um verzerrte Daten zu kompensieren. Der daraus resultierende Maximalwert für die Dauer der einzelnen Aufgaben ist 2.08 s[log], wobei niedrigere Werte eine bessere Funktion

widerspiegeln. Alle Untersuchungen wurden per Video aufgezeichnet, um sie im Anschluss von zwei unabhängigen Untersuchern zu validieren.

2.3 Visuo-motorisches Training

Das fünftägige visuo-motorische Training bestand aus isometrischen Abduktionen mit dem paretischen Daumen, ähnlich einer motorischen Aufgabe von Zeller und Kollegen (Zeller et al., 2010). Die Probanden saßen 60 cm entfernt von einem 22-Zoll Bildschirm auf einem Stuhl. Mit ihrer paretischen Hand umgriffen sie einen Holzgriff, der vertikal vom Tisch abging. Der Daumen wurde in eine Stoffschlinge gelegt, die vertikal über dem Holzgriff an einem Grass® Force Displacement Transducer FT10 (Grass Instruments) angebracht war. Der Unterarm der Probanden wurde mit Klettverschlussbändern fixiert, um ungewollte Bewegungen des Armes zu minimieren. Signal Software (Cambridge Electronic Design Ltd.) wurde für die Aufgabenpräsentation und Datenerhebung eingesetzt. Das Training bestand aus täglich insgesamt 240 Durchgängen, die in acht Blöcke mit jeweils 30 Durchgängen aufgeteilt wurden. Zwischen den Blöcken gab es eine Pause von 60 Sekunden. Jeder einzelne Durchlauf dauerte vier Sekunden, sodass eine Trainingseinheit insgesamt 23 Minuten dauerte. Abbildung 5 zeigt den Versuchsaufbau im Detail.

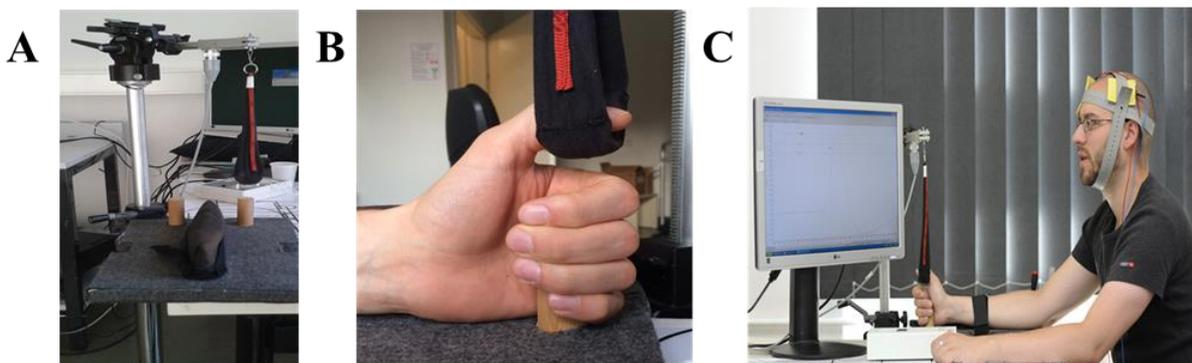


Abbildung 5 stellt den Versuchsaufbau dar. A) zeigt den Grass® Force Displacement Transducer FT10, die Schlinge zur Kraftmessung und das Griffbrett. B) zeigt eine Hand, die den Holzgriff umgreift, während der Daumen in der Schlinge liegt, die mit dem Force Displacement Transducer verbunden ist. C) illustriert den kompletten Versuchsaufbau mit einer bilateralen Stimulationskonfiguration. Diese Abbildung ist entnommen aus Taud et al., (2021).

Zu Beginn jeder Trainingseinheit wurden die Probanden aufgefordert, fünf Mal den Daumen so stark wie möglich zu abduzieren, um die maximale Kraft der Probanden

für den jeweiligen Tag zu messen. Anschließend wurden 30%, 35% und 40% der Maximalkraft errechnet und mit Hilfe der Untersuchungssoftware Signal als drei horizontale Linien auf einem Koordinatensystem dargestellt. Die y-Achse repräsentierte die individuelle Kraft, während die x-Achse die Zeit (0-4 Sekunden) repräsentierte. Die y-Achse wurde so skaliert, dass die Linie, die 40% der Maximalkraft repräsentierte, immer neun Zentimeter unter dem oberen Bildschirmrand und die Linie, die 30% der Maximalkraft repräsentierte, immer 13 Zentimeter unter dem oberen Bildschirmrand entlanglief. Zusätzlich wurde bei Sekunde drei eine vertikale Linie dargestellt. Dadurch wurde sichergestellt, dass bei allen Probanden der Nullpunkt der Kraft an derselben Stelle war und sich die visuelle Präsentation der Aufgabe bei den Probanden nicht unterschied. Während jedes Durchlaufs lief eine rote Linie in Echtzeit von links nach rechts entlang der x-Achse. Solange ein Proband keine Kraft applizierte verlief die Linie bei Kraft (y-Achse) = 0. Sobald ein Proband eine Abduktion mit seinem Daumen durchführte, wurde die angewandte Kraft in Echtzeit visuell mit einem Anstieg der roten Linie entlang der y-Achse dargestellt, um sich nach Entspannung des Daumens wieder bei Kraft = 0 auf der y-Achse einzupendeln. Ziel der Aufgabe war es, den Daumen so anzuspannen, dass der höchste Punkt der roten Linie während eines Durchlaufs so nahe wie möglich an dem Schnittpunkt zwischen der horizontalen Linie, die 35% der Maximalkraft repräsentierte und der vertikalen Linie bei Sekunde drei lag. Ein Durchlauf wurde als Treffer gewertet, wenn der höchste Punkt der roten Linie zwischen 30% und 40% der Maximalkraft auf der y-Achse sowie zwischen 2,8 und 3,2 Sekunden auf der x-Achse lag. Abbildung 6A zeigt einen typischen Ablauf, bei dem ein Proband zu wenig Kraft angewandt hat und Abbildung 6B zeigt einen typischen Ablauf, bei dem ein Proband erfolgreich ausreichend Kraft angewandt hat.

Dadurch, dass die Probanden nur einen Teil ihrer Kraft aufwenden sollen, lässt sich mit diesem Paradigma die Feinmotorik individuell angepasst und gleichzeitig standardisiert trainieren.

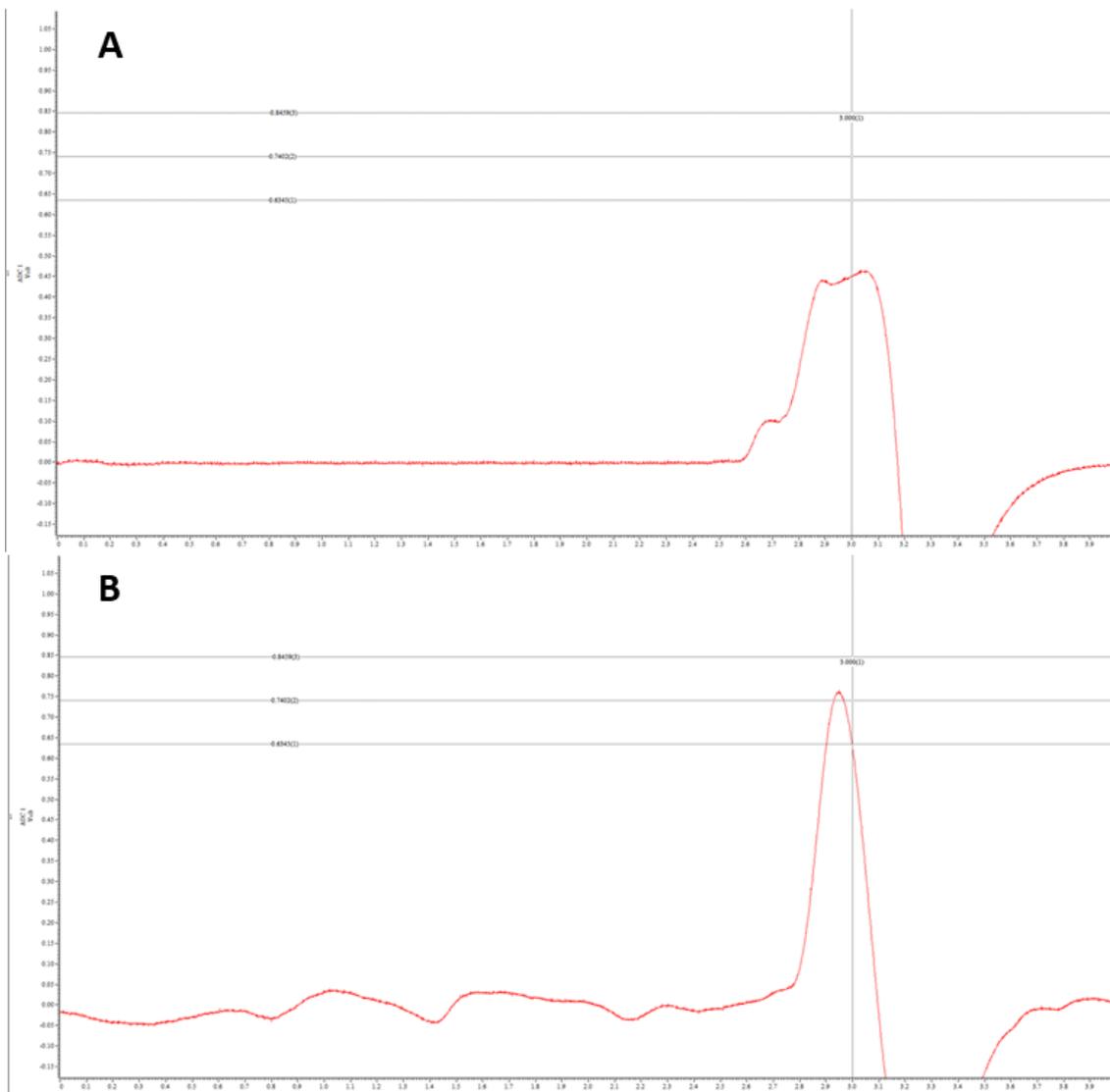


Abbildung 6 zeigt Durchläufe bei dem ein Proband A) zu wenig und B) ausreichend Kraft angewandt hat. Die y-Achse repräsentiert Kraft, die x-Achse Zeit. Die drei horizontalen Linien repräsentieren, von oben nach unten, 40%, 35% und 30% der Maximalkraft. Die rote Linie liegt bei A) nicht zwischen der obersten und untersten horizontalen Linie, somit ist kein Treffer erreicht. Bei B) liegt der höchste Punkt zwischen der obersten und untersten horizontalen Linie und zwischen 2,8 und 3,2 Sekunden. Somit ist ein Treffer erreicht. Diese Abbildung wurde für die Dissertation erstellt.

2.4 Transkranielle Gleichstromstimulation

Für die transkranielle Gleichstromstimulation wurde mit Hilfe eines DC-Stimulator Plus (neuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland) ein 1mA starker Gleichstrom appliziert. In der anodalen Konfiguration war die Anode eine aktive Schwammelektrode (5 x 7 cm) und die Kathode eine inaktive Referenz-Schwammelektrode (10 x 10 cm). Die Anode

wurde nach dem internationalen 10-20 EEG System über dem ipsiläsionalen Motorkortex mit Hilfe von Gummibändern fixiert (also C3 oder C4, abhängig von der Lokalisierung des Schlaganfalls). Die Kathode wurde mit Gummibändern über dem supraorbitalen Grat fixiert. In der bilateralen Konfiguration waren beide Schwammelektroden aktiv und gleich groß (5 x 7 cm). Die Position der Anode wurde nicht verändert, jedoch wurde die Kathode anstatt über dem supraorbitalen Grat, über dem kontraläsionalen Motorkortex befestigt. Beide Konfigurationen sind in Abbildung 7 abgebildet. Alle Schwammelektroden wurden mit einer isotonen NaCl-Lösung (Fresenius isotonische Kochsalz-Lösung: NaCl 0,9%, Na 154 mmol/l, Cl 154 mmol/l, pH= 4,5 - 7) getränkt, um durch eine Senkung des Widerstandes die kutanen Missempfindungen möglichst zu senken. Die Stimulation dauerte immer 25 Minuten. Der Stromfluss wurde über 10 Sekunden rampenweise gestartet beziehungsweise ausgeschlichen, um unangenehme Hautsensationen zu minimieren. In der Placebo Konfiguration wurden die gleichen Schwammelektrodenpositionen wie in der bilateralen oder anodalen Konfiguration genutzt. Allerdings dauerte die Stimulation anstatt 25 Minuten nur 30 Sekunden, inklusive des Startens und Ausschleichens des Stromflusses. Die kurze Stimulationsdauer wurde eingesetzt um eine Verblindung hinsichtlich der Stimulationsart zu gewährleisten.

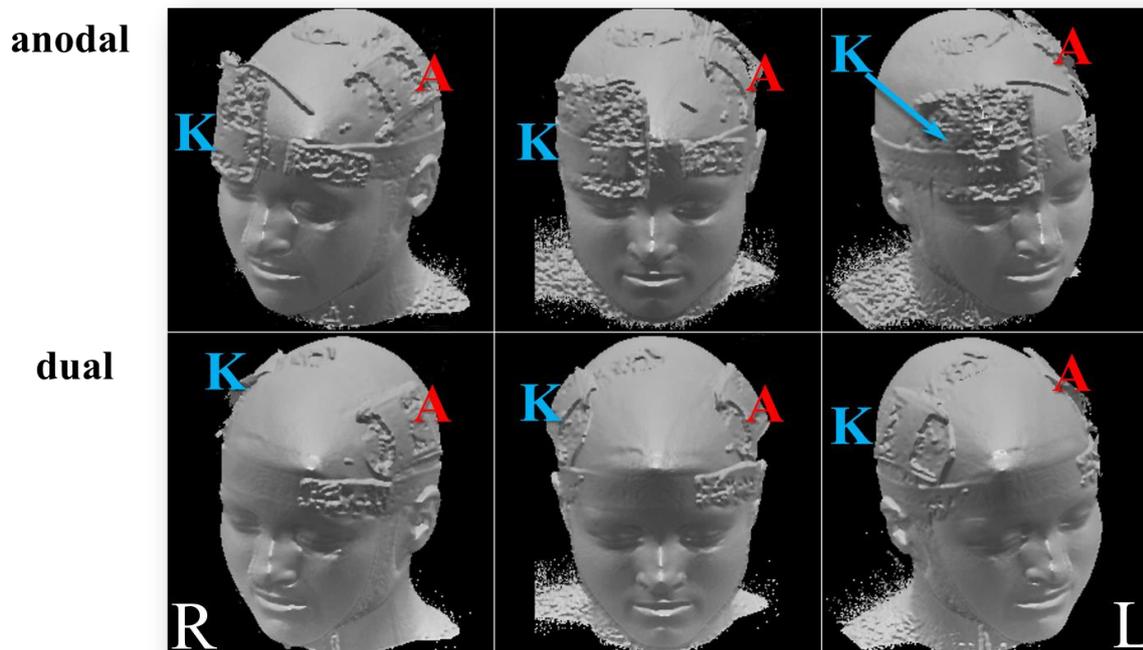


Abbildung 7 stellt die verschiedenen tDCS Konfigurationen dar. Die obere Reihe der Abbildung 7 stellt die anodale Konfiguration dar. Die Anode (A) ist über dem linken Motorkortex und die

Kathode (K) ist über dem rechten supraorbitalen Grat befestigt. Die Anode ist kleiner und dadurch „aktiv“, während die Kathode aufgrund ihrer Größe „inaktiv“ ist. Die untere Reihe stellt die bilaterale Konfiguration dar. Die Anode (A) ist über dem linken Motorkortex und die Kathode (K) ist über dem rechten Motorkortex angebracht. Beide Elektroden sind gleich groß und „aktiv“. Die Abbildung wurde aus (Meinzer et al., 2014)) entnommen und wurde mit Erlaubnis des Autors verwendet.

2.5 Statistische Analysen

Die Datenanalyse wurde anhand linear gemischter Modelle durchgeführt. Diese eignen sich besonders für die Analyse von longitudinale Daten, da sie im Gegensatz zu herkömmlichen Varianzanalysen (englisch; analysis of variance ANOVA) auch unvollständige Datensätze einschließen können und nicht auf Sphärizität angewiesen sind (Edwards, 2000). Sphärizität setzt voraus, dass die Gleichheit der Varianz zwischen den einzelnen Gruppen gegeben ist. Ohne Sphärizität steigt in einer Varianzanalyse die Wahrscheinlichkeit einen Fehler der 1. Art zu begehen (Magezi, 2015). Des Weiteren können Kovariaten leicht in die Analyse eingeschlossen werden (Krueger & Tian, 2004).

In der vorliegenden Studie wurden mit Hilfe von SPSS 22 (IBM Corp. Released 2013) und R (Pakete: lme4, r2glmm, Tidyverse, ggeffects (Bates, Maechler, Bolker, & Walker, 2015; Jaeger, 2017; Lüdecke, 2018; R Core Team, 2020; Wickham et al., 2019)) separate lineare gemischte Modelle gerechnet, um die Auswirkungen der aktiven Stimulationsbedingungen im Vergleich zu Placebostimulation auf die Leistung (motorische Aufgabe, UE-FM, WMFT) über die verschiedenen Messzeitpunkte zu untersuchen. Die Messzeitpunkte (motorische Aufgabe: Trainingstage 1-5, Follow-up; UE-FM/WMFT: Baseline, Post, Follow-up) waren in Level-One-Einheiten eingebettet für die unterschiedlichen Probanden (Level-two-Einheiten). Zufällige Abschnittsmodelle wurden genutzt, um die unterschiedlichen Stimulationsprotokolle (anodale-, bilaterale- und Placebo-tDCS) zu vergleichen. Zusätzlich wurde eine quadrierte zentrierte Zeit-Variabel (TIME^2) in die Rechnung mit einbezogen, um die Lernkurve zu untersuchen. Die Interaktion Zeit x Stimulation untersuchte Unterschiede zwischen den Lernkurven der einzelnen Gruppen. Baseline-UE-FM-Werte und Trainingsblöcke wurden als Kovariaten in der motorischen Aufgabenanalyse eingeschlossen. Für Modelle, die die Stimulationseffekte auf UE-FM und WMFT testeten, wurden die jeweiligen Baseline-Werte als Kovariaten sowie der Zeitpunkt der Messung (Tag 5, 3 Monate Follow-up), die Interaktion von Stimulationsgruppe und Zeitpunkt berücksichtigt. Um die Effekte der aktiven Stimulation

zu untersuchen, führten wir auch lineare gemischte Modelle durch, die den kombinierten Stimulationseffekt von anodaler und bilateralen Stimulation vs. Placebo-tDCS testeten. Da es eine explorative Studie war, wurde keine Anpassung für Mehrfachtests angewandt. Das zweiseitige Signifikanzniveau wurde als $\alpha = 0,05$ definiert.

3. Ergebnisse

Alle Probanden tolerierten die Stimulation wie geplant und es traten keine ungewollten Nebenwirkungen auf. Aufgrund einer Schulterverletzung des betroffenen Arms kurz vor der Verlaufsuntersuchung musste ein Proband aus der anodalen Gruppe und aus der UE-FM und WMFT Untersuchung ausgeschlossen werden. Des Weiteren war aufgrund von technischen Problemen die Verlaufsuntersuchung des motorischen Trainings bei fünf Probanden nicht möglich. Somit umfasste die bilateralen Gruppe 13, die anodale Gruppe 13 und die Kontrollgruppe 9 Probanden bei der Nachuntersuchung.

3.1 Motorisches Training

Insgesamt gab es keine Unterschiede zwischen den Stimulations-Gruppen bezüglich der Anzahl der Treffer (Referenz Placebo: bilateral $\beta=-0.73$, 95%CI: -3.76-2.31, $p=0.64$, $R^2=0.01$; anodal $\beta=0.88$, 95%CI: -2.16-3.91, $p=0.58$, $R^2=0.01$). Die Lernkurve zeigte bei allen Gruppen eine Verbesserung in der motorischen Aufgabe (TIME^2 $\beta=-0.28$, 95%CI: -0.34- -0.21, $p<0.001$, $R^2=0.03$, TIME $\beta=0.50$, 95%CI: 0.31-0.70, $p<0.001$, $R^2=0.01$), dieser Effekt war in beiden Stimulationsgruppen ausgeprägter als in der Placebogruppe (bilateral x time, $\beta=0.17$, 95%CI: -0.08-0.43, $p=0.18$, $R^2=0.00$; anodal x time, $\beta=0.25$, 95%CI: -0.007-0.50, $p=0.06$, $R^2=0.00$). Die modellbasierten Schätzungen der Treffer am Tag 5 waren 17.2 (95%CI 14.7-19.6) für die Placebogruppe, 16.8 (95%CI: 14.8-18.8) für die bilateral Gruppe, und 18.5 (95%CI: 16.5-20.5) für die anodale Gruppe. Die Lernkurven sind in Abbildung 8 dargestellt. Abbildung 9 zeigt alle Durchgänge des motorischen Trainings der Tage 1 und 5 eines Probanden.

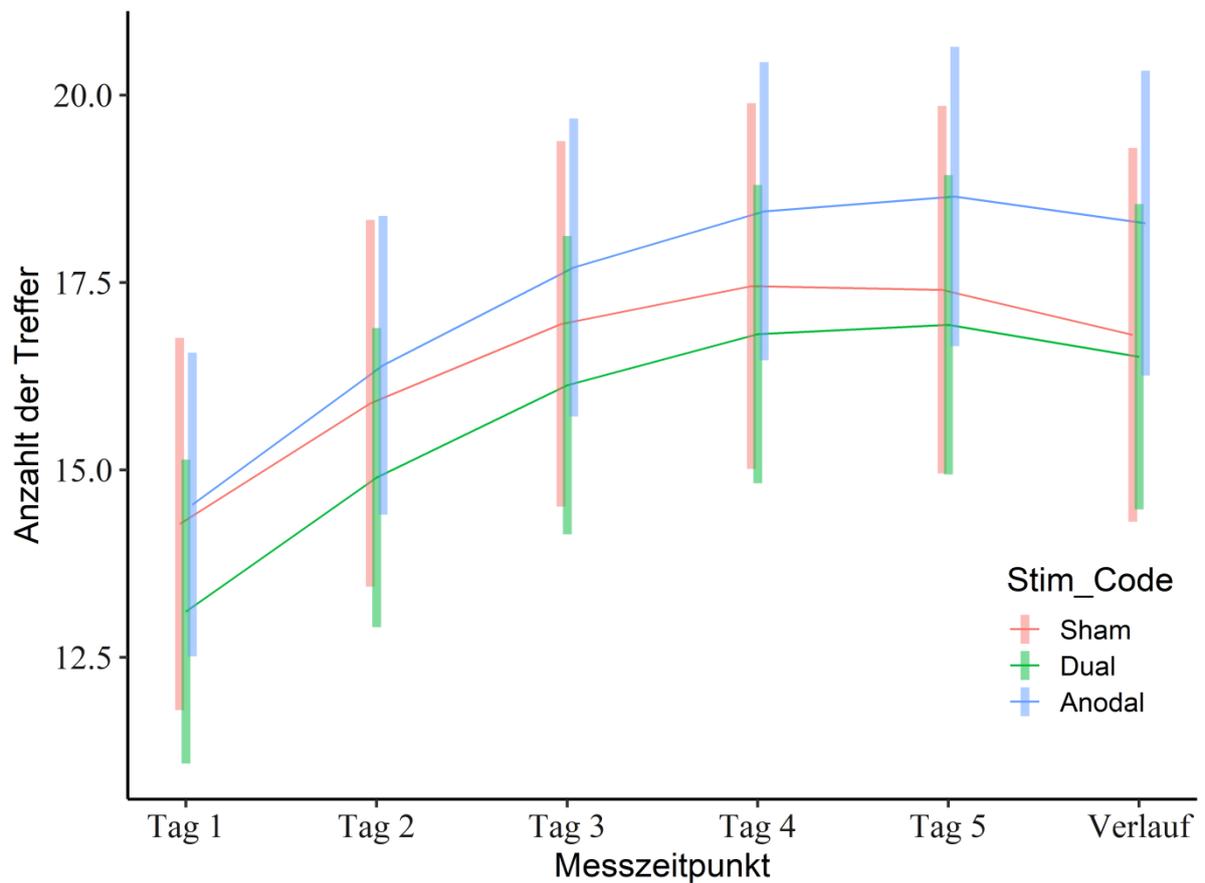


Abbildung 8 zeigt die Lernkurve der drei Gruppen im motorischen Training über die fünf Trainingstage und die Verlaufsuntersuchung. Die y-Achse repräsentiert die Veränderung in der Anzahl der Treffer und die vertikalen Balken repräsentieren die Standardabweichung der Veränderung der Trefferanzahl. Diese Tabelle ist entnommen aus Taud et al., (2021) und wurde für diese Dissertation in die deutsche Sprache übersetzt.

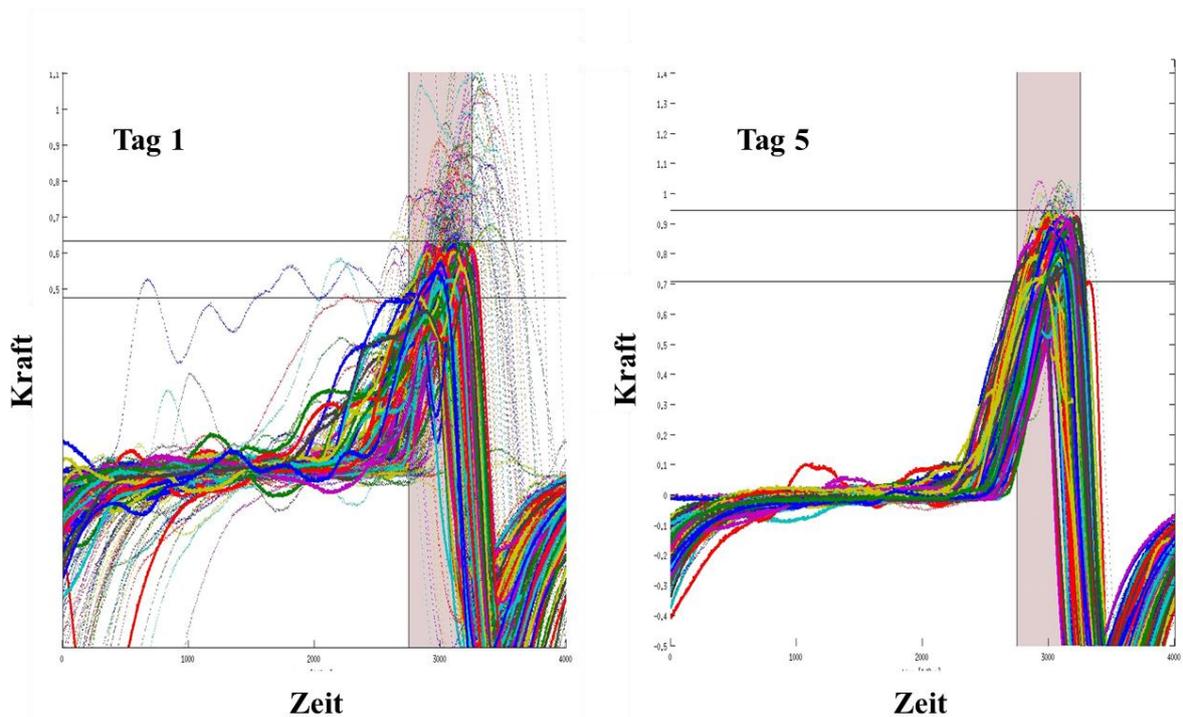


Abbildung 9 zeigt alle Durchgänge des motorischen Trainings der Tage 1 und 5 eines Probanden. Die durchgehenden Linien repräsentieren Treffer, die gestrichelten Linien repräsentieren Durchgänge, in denen kein Treffer erzielt wurde. Dies ist eine eigene Darstellung.

3.2 Upper Extremity Fugl-Meyer

Die angepassten UE-FM Werte am Tag 5 waren 47.0 (95%CI 45.5-48.5) für die Placebogruppe, 48.1 (95%CI: 46.9-49.3, Differenz zu Placebo: 1.1, 95%CI: -0.8-3.0, $p=0.251$) für die bilaterale und 49.6 (95%CI: 48.3-50.8, Differenz zu Placebo: 2.6, 95%CI: 0.6-4.5, $p=0.010$) für die anodale Gruppe. Drei Monate später betragen die angepassten UE-FM Werte: 47.4 (95%CI 45.9-48.9) für die Placebogruppe, 48.7 (95%CI: 47.5-49.9, Differenz zu Placebo: 1.3, 95%CI: -0.6-3.2, $p=0.177$) für die bilaterale und 50.2 (95%CI: 48.9-51.4, Differenz zu Placebo: 2.8, 95%CI: 0.8-4.7, $p=0.006$) für die anodale Gruppe. In der anodalen Gruppe waren die Werte am höchsten. Die Differenz zwischen der bilateralen und anodalen Gruppe war am Tag 5 und nach dem Verlaufsintervall nicht signifikant (mittlere Differenz Tag 5: 1.5, 95%CI: -0.3-3.2, $p=0.094$; mittlere Differenz Verlaufsintervall: 1.5, 95%CI: -0.3-3.2, $p=0.095$). Die Ergebnisse im UE-FM sind in Abbildung 10 dargestellt.

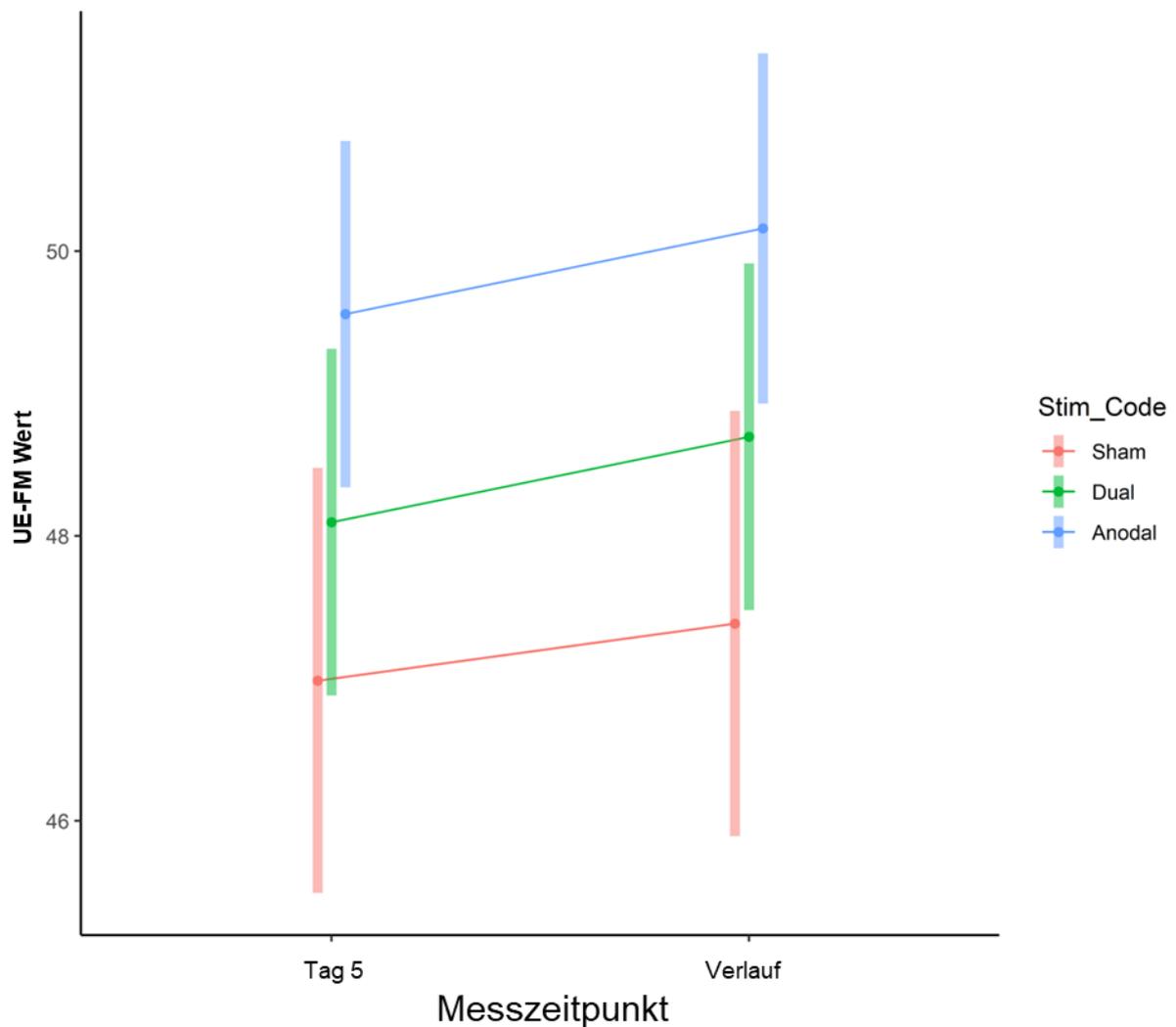


Abbildung 10 zeigt den angepassten mittleren UE-FM-Wert für jede Gruppe nach dem Training und nach dem Verlaufsintervall basierend auf dem linearen gemischten Modell. Vertikale Balken repräsentieren modellbasierte 95 %-Konfidenzintervalle Diese Tabelle ist entnommen aus Taud et al., (2021) und wurde für diese Dissertation in die deutsche Sprache übersetzt.

3.3 Wolf Motor Function Test

Die angepassten WMFT Werte am Tag 5 waren 0.66 (95%CI 0.60-0.72) für die Placebogruppe, 0.62 (95%CI: 0.57-0.67, Differenz zu Placebo: -0.04, 95%CI: -0.11-0.04, $p=0.360$) für die bilaterale und 0.63 (95%CI: 0.59-0.68, Differenz zu Placebo: -0.02, 95%CI: -0.10-0.05, $p=0.518$) für die anodale Gruppe. Drei Monate später waren die angepassten Werte: 0.66 (95%CI 0.60-0.72) für die Placebogruppe, 0.62 (95%CI: 0.57-0.67, Differenz zu Placebo: -0.04, 95%CI: -0.11-0.04, $p=0.323$) für die bilaterale und 0.60 (95%CI: 0.55-0.65, Differenz zu Placebo: -0.05, 95%CI: -0.13-0.02, $p=0.161$)

für die anodale Gruppe. Es zeigte sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Veränderung der Geschwindigkeit im WMFT. Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 dargestellt.

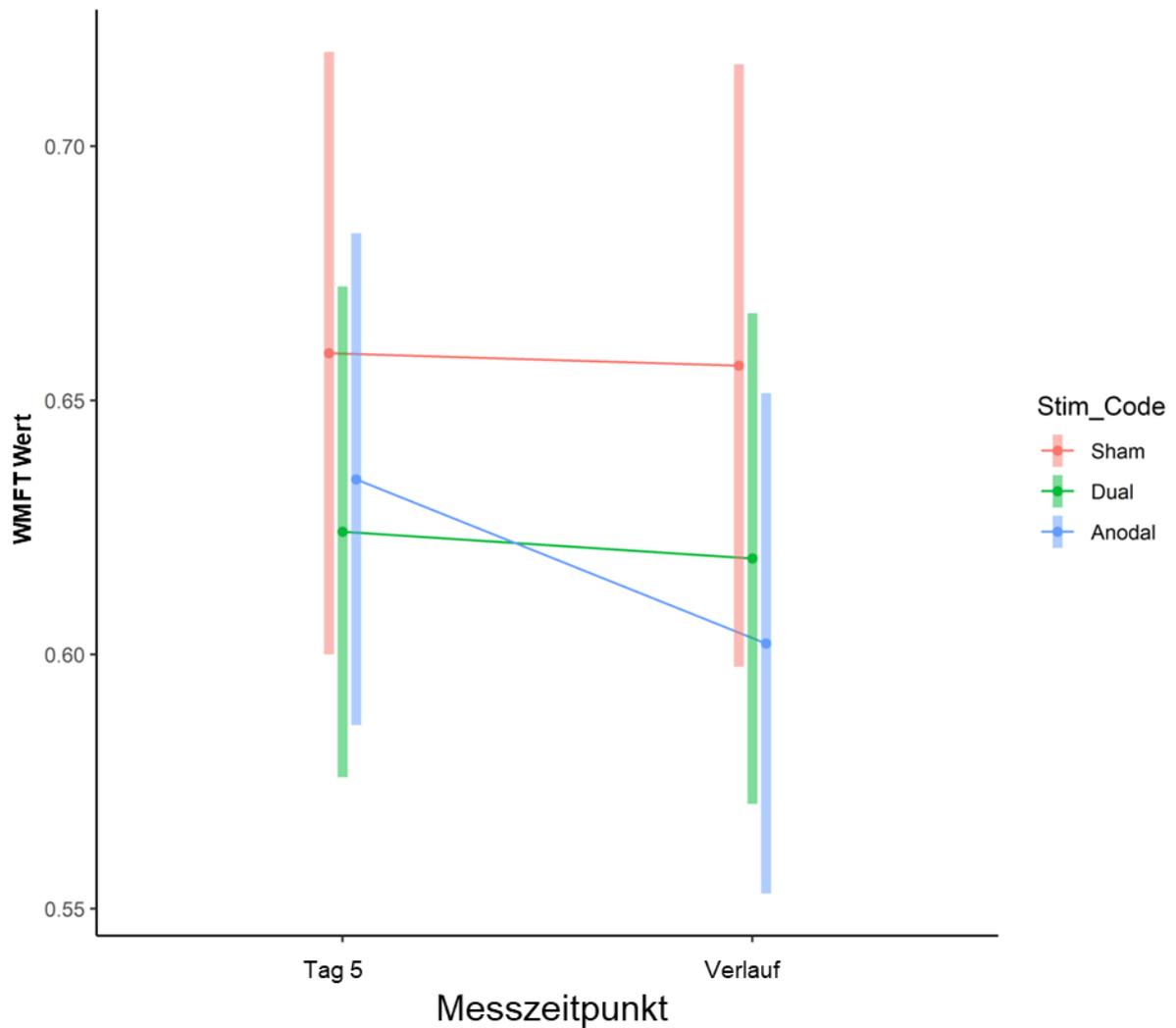


Abbildung 11 zeigt die mittlere Geschwindigkeit im WMFT für die Gruppen nach dem Training und nach dem Verlaufsintervall basierend auf dem linearen gemischten Modell. Vertikale Balken repräsentieren modellbasierte 95 %-Konfidenzintervalle. Diese Tabelle ist entnommen aus Taud et al., (2021) und wurde für diese Dissertation in die deutsche Sprache übersetzt.

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zeigen, dass ein visuo-motorisches Training, bestehend aus isometrischen Abduktionen des paretischen Daumens bei Patienten mit chronischem Schlaganfall, die Kontrolle des paretischen Daumens verbesserte. Zudem weisen die Daten darauf hin, dass es zu einem Transfereffekt auf die klinischen Bewertungen der Funktion der oberen Extremität mittels des UE-FM, aber nicht des WMFT, kommt. Im Vergleich zu Placebo-tDCS war die UE-FM-Leistungsverbesserung in der Gruppe, die einseitige (anodale) tDCS erhalten hatte, stärker ausgeprägt. Dieser Effekt war jedoch relativ gering (Cohens $d = 0,34$) und diese Zusatzeffekte unterschieden sich nicht signifikant von bilateralen tDCS. Insgesamt wurde keine Verbesserung der WMFT festgestellt.

4.2 Aufgabenspezifische Effekte von tDCS auf das motorische Training

Die Datenlage bezüglich aufgabenspezifischer Effekte von tDCS auf das motorische Training ist bisher uneindeutig. Es wurde sowohl von einem fazilitierenden Effekt der tDCS auf das Ergebnis eines fünftägigen motorischen Trainings im Vergleich zu einer Placebostimulation berichtet (Hamoudi et al., 2018), als auch von ausbleibenden Effekten nach einem vierwöchigen Training der Handmotorik (Pavlova et al., 2017). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss neben dem Trainingsschwerpunkt jedoch auch die Beeinträchtigung der Probandenkohorte berücksichtigt werden. Während in der Studie von Pavlova und Kollegen die Probanden im Durchschnitt die Kriterien einer mittelgradigen Beeinträchtigung erfüllten (UE-FM $\bar{X}=30$), bestand die Probandenkohorte in der Studie von Hamoudi und Kollegen aus sehr gering beeinträchtigten Probanden (UE-FM $\bar{X}=59$). Im Vergleich dazu erfüllte die Patientenkohorte in der vorliegenden Studie die Kriterien einer leichtgradigen Beeinträchtigung (UE-FM $\bar{X}=46$). Vor diesem Hintergrund scheinen bereits initial gut erholte Patienten von kurzen Trainingseinheiten in Kombination mit anodaler tDCS zu profitieren. Das Ausbleiben eines fazilitierenden Effekts von tDCS bei schwerer betroffenen Patienten könnte durch eine unzureichende Intensität und Dauer der Stimulation sowie des Trainings erklärt werden. Des Weiteren könnte der bisher untersuchte Outcome-Parameter eine zu geringe Sensitivität haben, um auch kleine Effekte zu messen.

Ungeachtet möglicher direkter Effekte konnte sowohl in vorherigen als auch in dieser Studie keine positiven Langzeiteffekte von anodaler tDCS dargestellt werden. Ebenso konnten keine positiven Langzeiteffekte von bilateralen tDCS nachgewiesen werden. Daraus lässt sich ableiten, dass weder anodale noch bilaterale tDCS einen additiven Effekt auf ein visuo-motorisches Training der Hand bei leicht bis mittelgradig betroffenen chronischen Schlaganfallpatienten hat.

4.3 Generalisierte Effekte von tDCS auf die motorische Funktion und Beeinträchtigung

Die vorliegenden Ergebnisse sind im Einklang mit bisherigen Studien, die zeigen, dass ein vierwöchiges visuo-motorisches Training nicht nur einen direkten Effekt auf die Leistung in der Trainingsaufgabe hat, sondern auch einen positiven Effekt auf klinisch relevante Messparadigma wie den UE-FM, aber nicht auf den WMFT (Pavlova et al., 2017).

Pavlova et al. 2017 berichteten, dass anodale tDCS zusätzlich zu einer signifikant größeren Verbesserung in der Ellbogen-Subskala des UE-FM führte. Allerdings veränderte sich der Gesamtwert des UE-FM nicht. Während der Verlaufsperiode von zwei Monaten blieben die erhöhten Werte im UE-FM, unabhängig von der Stimulation, über dem Ausgangswert (Pavlova et al., 2017).

Ebenso führte ein einwöchiges Training der Feinmotorik zu Verbesserungen im Jebsen Taylor Hand Function Test (JTT) und Grooved Pegboard Test (GPT), die mindestens vier Monate stabil blieben (Hamoudi et al., 2018). Anodale tDCS hatte jedoch keinen zusätzlichen Effekt auf die motorische Beeinträchtigung.

Die Ergebnisse dieser Studien stehen allerdings im Kontrast zu Studien, in denen Schlaganfallpatienten Physiotherapie oder CIMT absolvierten und ein deutlich positiver Effekt von bilateraler oder anodaler tDCS im Vergleich zu Placebostimulation beobachtet wurde (Andrade et al., 2017; Figlewski, Blicher, & Mortensen, 2017; Lindenberg, Renga, Zhu, Nair, et al., 2010). Dies könnte durch den Umstand erklärt werden, dass einerseits in der vorliegenden Arbeit eine motorische Aufgabe zum Einsatz kam, die sich nur auf eine spezifische Bewegung der Hand fokussierte, während die Physiotherapie oder CIMT in der Regel die gesamte obere Extremität umfasst. Andererseits untersucht der UE-FM die Beweglichkeit der gesamten oberen Extremität und der WMFT testet sowohl die gesamte obere Extremität als auch die Feinmotorik. Dementspre-

chend könnten die angewandten Messparameter, UE-FM und WMFT, nicht sensibel genug sein, um die zu erwarteten Veränderungen in der Feinmotorik der Hand zu messen.

Dennoch zeigen die bisherigen Studien, dass ein visuo-motorisches Training der Hand bei einem weiten Spektrum von Schlaganfallpatienten im chronischen Stadium zu einer Verbesserung der Feinmotorik führen kann, auch wenn nur geringe Transfereffekt beobachtet werden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass selbst bei Patienten, die aufgrund ihrer Beeinträchtigung nicht von üblichen Trainingsansätzen wie CIMT oder Physiotherapie profitieren können, durch das gezielte Training Hand eine Verbesserung erreicht werden kann.

Des Weiteren konnte bereits bei gesunden Erwachsenen nachgewiesen werden, dass tDCS zwar einen positiven Effekt auf den Transfer zu nicht trainierten Motorsequenzen und die untrainierte Hand hat, der Effekt jedoch geringer ausfällt als auf die explizit trainierte Aufgabe (Hendy & Kidgell, 2014; Shimizu, Wu, Samra, & Knowlton, 2017; Waters-Metenier, Husain, Wiestler, & Diedrichsen, 2014). Ein verringerter Transfereffekt konnte auch bei Schlaganfallpatienten mit einer Aphasie beobachtet werden. Nach einem zweiwöchigen intensiven Sprachtraining zeigten sowohl die Probanden unter anodaler tDCS als auch unter Placebo-tDCS eine signifikante Verbesserung der Sprechfähigkeit von trainierten Wörtern. Der Transfer zu nicht trainierten Wörtern war in der Stimulationsgruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe, war jedoch geringer als der Effekt von tDCS auf die trainierten Wörter (Meinzer, Darkow, Lindenberg, & Flöel, 2016).

4.4 Ausbleibende Effekte von tDCS

Das Ausbleiben der Effekte von tDCS auf das motorische Training und der geringe Transfereffekt zu klinisch relevanten Parametern könnte durch die hohe Variabilität im Ansprechen auf die Stimulation erklärt werden. Etwa 50% der gesunden Probanden sprechen kaum oder überhaupt nicht auf eine Stimulation mit tDCS an (Wiethoff et al., 2014). Daher ist davon auszugehen, dass bei Probanden mit einem Schlaganfall ein ähnlicher Anteil kaum oder gar nicht auf eine Stimulation anspricht.

Eine weitere mögliche Erklärung könnte sein, dass weder das Vikariations-Modell noch das Interhemispherische-Inhibitions-Modell eine ausreichend valide Grundlage darstellen, um Hypothese über den kortikalen Einfluss von tDCS aufzustellen und auf

diesen fußend Stimulationsprotokolle zu entwickeln. Di Pino und Kollegen gehen davon, dass keines der Modelle die motorische Erholung nach einem Schlaganfall ausreichend für alle Patienten erklären können, da die Faktoren wie zum Beispiel die Größe und Lokalisation der Läsion, die erhaltene Funktion, das Alter und die Händigkeit der Patienten, sowie der Zeitraum nach dem Schlaganfall zu variabel sind (Di Pino et al., 2014).

Stattdessen postulieren die Autoren das Bimodale-Balance-Modell und führen den Faktor „strukturelle Reserve“ ein. Die strukturelle Reserve beschreibt, wie viele Nervenbahnen, die eine Erholung fördern könnten, nach einem Schlaganfall noch vorhanden sind. Ist die strukturelle Reserve hoch, kann das IHI-Modell die motorische Erholung besser vorhersagen; ist die strukturelle Reserve niedrig, treffen die Prognosen nach dem Vikariations-Modell eher zu.

Obwohl in beiden Hemisphären motorische Regionen eine wichtige Rolle spielen, gehen die Autoren davon aus, dass der wichtigste Faktor die strukturelle Reserve in der betroffenen Hemisphäre ist. Je größer der strukturelle Schaden in den motorischen Arealen der betroffenen Hemisphäre ist, desto größer ist die motorische Einschränkung und desto größer ist die Aktivität in der intakten Hemisphäre (Stinear et al., 2007). Mit Hilfe von diffusionsgewichteter Magnetresonanztomografie (englisch DTI, diffusion tensor imaging) können motorische Nervenbahnen rekonstruiert werden. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass Schäden der Capsula interna ein wichtiger Marker für Schäden der abgehenden motorischen Nervenbahnen sind (Lindenberg, Renga, Zhu, Betzler, et al., 2010). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, deren Capsula interna und deren davon motorische Nervenbahnen wenig durch den Schlaganfall betroffen waren und die somit eher eine hohe strukturelle Reserve aufwiesen, von kathodaler tDCS während eines motorischen Trainings profitierten (Bradnam, Stinear, Barber, & Byblow, 2012b). Wohingegen Probanden mit einer Läsion in diesem Bereich sich durch die Stimulation sogar verschlechterten.

Durch eine Läsion wird nicht nur die strukturelle Reserve beeinflusst, sondern auch der individuelle Stromfluss während der Stimulation (Brunoni et al., 2012). So konnte gezeigt werden, dass mit Hirnwasser gefüllte Läsionen den Strom anders leiten als gesundes Gewebe (Datta, Bikson, & Fregni, 2010). Hochauflösende anatomische MRT-Bilder in Kombination können dazu genutzt werden, den individuellen Stromfluss bei Schlaganfallpatienten so genau wie möglich zu modellieren und so ein auf den Patienten angepasstes Stimulationsprotokoll zu entwickeln (Brunoni et al., 2012).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sich die Modulation der Erregbarkeit des motorischen Kortex zwischen jüngeren und älteren gesunden Probanden unterscheidet (Fujiyama et al., 2014). Initial zeigt sich eine größere Modulation der Erregbarkeit bei jüngeren Probanden, allerdings hält dieser Effekt bei älteren Probanden signifikant länger an. Dementsprechend kann in der vorliegenden Arbeit davon ausgegangen werden, dass es aufgrund des Durchschnittsalters der Probanden ($59,60 \pm 11,69$ Jahre) zu einer geringeren und damit eventuell unzureichenden Modulation gekommen ist. Allerdings konnten keine signifikanten Unterschiede im Durchschnittsalter der Probanden zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($F(2/37) = 0.15, p = 0.86$).

Die Händigkeit der Probanden beeinflusst ebenfalls das Ansprechen auf tDCS (Schade, Moliadze, Paulus, & Antal, 2012). Bei Rechtshändern wurde nach anodaler tDCS des linken Motorkortex eine größere Veränderung der motorisch evozierten Potentiale festgestellt als bei Linkshändern oder bei Probanden mit gemischter Händigkeit. In der vorliegenden Probandenkohorte waren jedoch nur 5% (2/40) der Probanden Linkshänder, was unter dem zu erwartendem Durchschnitt in der Gesamtbevölkerung von 10,6% liegt (Papadatou-Pastou et al., 2020).

Außerdem wurde nachgewiesen, dass die vergangene Zeit nach einem Schlaganfall in Kombination mit dem Grad der Erholung ein Anzeichen dafür sein kann, wie Probanden auf die Stimulation ansprechen (O'Shea et al., 2014). Patienten, bei denen der Schlaganfall länger zurücklag und die sich besser erholt hatten, sprachen insgesamt besser auf kathodale Stimulation an im Vergleich zu Patienten, bei denen der Schlaganfall erst kürzlich stattgefunden und die sich weniger gut erholt hatten (O'Shea et al., 2014). In der vorliegende Probandenkohorte lag der jeweilige Schlaganfall durchschnittlich 26 ± 26.6 Monate bzw. 2.2 ± 2.2 Jahre zurück, während in der Kohorte von O'Shea et al. durchschnittlich 3.4 ± 1.3 Jahre seit dem Schlaganfall vergangen waren. Daher könnte argumentiert werden, dass die vorliegende Probandenkohorte gegebenenfalls auch von kathodaler Stimulation besser hätten profitieren können. Allerdings entschieden wir uns gegen eine kathodale Stimulation, da bei chronischen Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung über negative Wirkungen kathodaler Stimulation berichtet wurde (Bradnam et al., 2012a).

Koch und Hummel schlagen daher vor, dass anstatt universaler Stimulationsprotokolle für alle, z.B. bilateraler, anodaler oder kathodaler tDCS des primären Motorkortex, die Stimulationsprotokolle abhängig von den beschriebenen Faktoren und mit Hilfe von struktureller und funktionaler Bildgebung individuell gestaltet werden sollten (Koch &

Hummel, 2017). Zusätzlich schlagen die Autoren bisher vernachlässigte Areale, z.B. im Bereich des prämotorischen oder des supplementär motorischen Kortex als potenzielle Stimulationsorte vor. Eine Pilotstudie konnte bereits zeigen, dass anodale tDCS dieser Bereiche in Kombination mit CIMT zu einer Verbesserung der motorischen Funktion führte im Vergleich zu einer Placebostimulation. Allerdings umfasste diese Pilotstudie nur eine kleine Probandenkohorte (N = 6/Gruppe) und zeigte eine große Varianz im Ausgangswert des UE-FM (Koch & Hummel, 2017).

Dementsprechend empfiehlt es sich, weitere Studien größeren Probandenkohorten durchzuführen, bevor eine verlässliche Aussage über alternative Stimulationsprotokolle getroffen werden kann. Allerdings reicht es nicht, aus die Stimulationsprotokolle des primären Motorkortex durch Stimulationsprotokolle des prämotorischen oder des supplementär motorischen Kortex zu ersetzen. Stattdessen muss untersucht werden, welche Faktoren die Erfolgsaussichten einer Stimulation der unterschiedlichen Areale begünstigen. Basierend auf diesen Daten wäre eine individualisierte Behandlung der Betroffenen möglich. Das könnte nicht nur zu einer besseren Versorgung der Betroffenen führen, sondern auch die gesamtgesellschaftlichen Kosten eines Schlaganfalls reduzieren.

Eine individualisierte Behandlung würde jedoch auch voraussetzen, dass umfangreiche und teilweise kostenintensive Untersuchungen, z.B. individuelle Modellierung des Stromflusses mit Hilfe von hochauflösenden MRT-Daten (Datta et al., 2010), vor der Behandlung durchgeführt werden. Dafür wäre weiteres Fachpersonal nötig, was in Anbetracht der aktuell kritischen stationären und ambulanten medizinischen Versorgungslage jedoch nur schwer realisierbar ist.

4.5 Stärken und Schwächen der Studie

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit sind einige einschränkende Faktoren zu benennen. In diesem Rahmen ist insbesondere das Design der motorischen Übung zu beachten. Andere Trainingskonzepte, die den ganzen Arm einschließen, führen im Vergleich zur vorliegenden Studie zu größeren klinisch relevanten Verbesserungen (Allman et al., 2016). So könnte argumentiert werden, dass ein Training der Feinmotorik redundant ist. Allerdings können nicht alle Patienten an Trainingskonzepten, die den ganzen Arm beinhalten, teilnehmen (Lindberg et al., 2012). Daher sind Studien nötig, die neue Trainingskonzepte untersuchen und validieren.

Des Weiteren könnten die gewählten Outcome Parameter, WMFT und UE-FM, eine zu geringe Sensitivität gegenüber Veränderungen durch das Training aufweisen. Eine mögliche Alternativ wäre die Analyse der Auswirkungen von tDCS auf das online und offline Lernen der motorischen Aufgabe gewesen. Online Lernen beschreibt die Veränderungen in motorischen Fähigkeiten, die zwischen dem Anfang und dem Ende einer Trainingseinheit auftreten. Im Vergleich werden Veränderungen, die zwischen dem Ende der ersten und dem Beginn der zweiten Trainingseinheit stattfinden werden als offline Lernen bezeichnet (Dayan & Cohen, 2011). Für diese Analyse wäre es jedoch nötig gewesen an jedem Tag zusätzlich einen Block des motorischen Trainings ohne Stimulation am Anfang und Ende des Trainings durchzuführen. Dadurch hätte sich das ohnehin repetitive Training deutlich verlängert, was gegebenenfalls zu Langeweile und einem Leistungsabfall geführt und somit die Ergebnisse verzerrt hätte. Außerdem wäre ohne die angewandten Outcome Parameter kein sinnvoller Vergleich mit bisherigen Studien möglich.

Des Weiteren wurde in dieser Studie wichtige Faktoren wie die strukturelle Reserve, Lokalisation und Ausdehnung der Läsion und der damit einhergehende individuelle Stromfluss nicht beachtet. Eine individuelle Anpassung der Stimulation anhand dieser Faktoren hätte eine intensive Voruntersuchung bestehend aus MRT-Untersuchungen und komplexen Modellierungen vorausgesetzt. Das hätte nicht nur den finanziellen Rahmen dieser Studie überschritten, sondern hätte auch das Ziel der Studie verfehlt, die Wirksamkeit eines neuen Trainingskonzeptes in Kombination mit einer einfach anzuwendenden nicht-invasiven Stimulation zu überprüfen. Daher war es wichtiger die Parameter Alter und Schweregrad der Einschränkung zu kontrollieren.

Die geringe Stichprobengröße ist ein weiterer limitierender Faktor, insbesondere da bei einigen Patienten die Daten der Nachuntersuchung fehlen. Allerdings waren die fehlenden Daten gleichmäßig auf alle Stimulationsbedingungen verteilt, sodass keine der Gruppen über- bzw. unterrepräsentiert war. Außerdem gelten die verwendeten linearen gemischten Modelle robust gegenüber fehlenden Daten (Verbeke & Molenberghs, 2000). Vor dem Hintergrund, dass etwa 50% der Probanden nicht oder nur kaum auf eine Stimulation mit tDCS ansprechen (Wiethoff et al., 2014), wäre eine deutlich höhere Gruppengröße nötig gewesen um mit ausreichender Sicherheit einen Effekt nachzuweisen. Unsere Poweranalyse basierend auf dem stärksten Effekt (der Vergleich zwischen UE-FM Werten in der anodalen versus Placebo Gruppe an Tag 5 und nach der Verlaufuntersuchung) zeigte, dass 139 Probanden pro Gruppe nötig gewesen wären, um eine

Effektstärke von 0.34 (Cohen's d) bei einer Power von 0.8 zu erreichen. Zusätzlich zu den oben beschriebenen statistischen Analysen wurde im Rahmen der Studie überlegt einen Vergleich der Stimulation versus Placebo zu rechnen. Dafür sollten beide Stimulationsgruppen, anodal und dual, als eine Gruppe zusammengefasst werden. Daraus ergaben sich jedoch keine neuen oder weiterführenden Ergebnisse, sodass diese nicht berichtet wurden.

Im Vergleich zu bisherigen Studien war die Gruppengröße der vorliegenden Studie jedoch ähnlich, z.B. Allman et al. (2016), oder größer, z.B. Pavlova et al. (2017). Daher ist davon auszugehen, dass die unzureichende Probandenkohorte nicht nur ein Problem der vorliegenden Studie, sondern ein generelles Problem der bisherigen Forschung zu diesem Thema ist. Unsere Ergebnisse in Kombination mit früheren Studien sprechen insgesamt gegen größer angelegte Folgestudien für die Kombination von tDCS und visuo-motorischem Training. Dies unterstreicht, dass kleinere Proof-of-Principle-Studien zwingend erforderlich sind, bevor begrenzte Ressourcen in größere randomisierte kontrollierte Studien investiert werden.

Eine große Stärke der Studie war der direkte Vergleich von zwei Stimulationsprotokollen und einer Placebostimulation bei zu anderen Studien vergleichbarer Gruppengröße. Bisher wurde nur selten mehr als ein Stimulationsprotokoll gleichzeitig mit einer Placebostimulation verglichen.

4.6 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung

Die vorliegende Arbeit ist eine der wenigen Studien, die bilaterale und anodale tDCS mit einer Placebo-Stimulation vergleicht. Es konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu einer Placebostimulation weder anodale noch bilaterale tDCS einen faszilitierenden Effekt auf das Outcome in einem visuo-motorisches Training bei Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall haben. Allerdings sind die Ergebnisse insofern relevant, da gezeigt werden konnte, dass ein visuo-motorisches Training auch in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall zu einer Verbesserung der Handmotorik und einem Transfer zu klinisch relevanten Parametern wie dem UE-FM führen kann. Somit ergibt sich auch für schwer betroffenen Patienten, die nicht von anderen rehabilitativen Maßnahmen wie CIMT profitieren können, ein Behandlungsansatz.

Das Ausbleiben eines Effekts durch tDCS zeigt auch, dass sowohl das interhemisphärische Inhibitions-Modell als auch das Vikariations-Modell unzureichende Erklä-

rungsansätze sind, wenn man sie als Grundlage einer Stimulationsprotokollentwicklung heranzieht. Stattdessen sollten mehrere Faktoren, z.B. die strukturelle Reserve, die Läsionsgröße und -lokalisierung, das Alter, die Händigkeit, der Schweregrad der Einschränkung und der individuelle Stromfluss in Betracht gezogen werden, um individuelle Stimulationsprotokolle und Areale zu identifizieren. Diese Herangehensweise ist allerdings mit erheblichen Mehrkosten verbunden und muss ebenfalls zuerst in weiteren Studien validiert werden, bevor es zur standardisierten klinischen Anwendung kommen kann.

Trotz der ausbleibenden Effekte in der vorliegenden Arbeit könnte tDCS weiterhin ein vielversprechendes Werkzeug dafür sein, da eine umfassende Evaluation dieser Methode noch nicht abgeschlossen ist. So wurden neben der konventionellen tDCS neue spannende Stimulationsverfahren wie das hoch auflösende tDCS (englisch: high definition tDCS, HD-tDCS) entwickelt. Dabei werden bis zu fünf kleine ringförmige Elektroden anstatt zwei großer rechteckiger Elektroden eingesetzt. Dadurch kann der Stromfluss fokussiert werden und so zu einer gezielteren Stimulation führen (Datta et al., 2009). Bei gesunden Probanden konnte bereits ein positiver Effekt von HD-tDCS auf motorisches Training nachgewiesen werden (Pixa, Steinberg, & Doppelmayr, 2017). Bisher gab es jedoch keine randomisierten kontrollierten Studien zu dem Effekt von HD-tDCS auf die motorische Rehabilitation nach einem Schlaganfall (Elsner, Kugler, & Mehrholz, 2018). Allerdings konnte bei der Behandlung von aphasischen Probanden mit HD-tDCS bereits ähnliche Effekte wie unter konventioneller tDCS nachgewiesen werden (Richardson, Datta, Dmochowski, Parra, & Fridriksson, 2015). Jedoch bieten die größeren Schwammelektroden den Vorteil, dass auch periphere Areale wie der somatosensorische Motorkortex, der eine wichtige Rolle in der motorischen Rehabilitation nach einem Schlaganfall spielen kann (Pineiro et al., 2001), mitstimuliert werden und somit einen generalisierten Effekt auf die motorische Erholung nehmen kann. Mit Hilfe von Positronen-Emissions-Tomografie (Lang et al., 2004) und Magnetresonanztomographie (Leaver et al., 2022) konnte bereits gezeigt werden, dass es durch tDCS nicht nur zu einer Modulation der Areale direkt unter den Elektroden, sondern auch in anderen nicht direkt stimulierten kortikalen und subkortikalen Arealen, kommen kann. Somit müsste untersucht werden, ob der Benefiz von fokussierter Stimulation bei der HD-tDCS den Vorteil von konventioneller tDCS und der damit einhergehende Mitstimulation von peripheren Arealen überwiegt.

Weitere neue Verfahren sind die transkranielle Wechselstromstimulation (transcranial alternating current stimulation (tACS)) und die transkranielle Rauschstromstimulation (transcranial random noise stimulation (tRNS)) die zur nicht-invasiven Gehirnstimulation eingesetzt werden können. Mit gesunden jüngeren sowie älteren Probanden konnten bereits positiven Effekte von tACS auf das assoziierte Lernen gezeigt werden (Antonenko, Fixel, Grittner, Lavidor, & Floël, 2016). Ebenso konnten erste positive Effekte auf die motorische Behandlung von Schlaganfallpatienten nachgewiesen werden (Wu et al., 2016). Des Weiteren wurden in einer Pilotstudie mögliche positive Effekte von tRNS aufgezeigt (Hayward, Brauer, Ruddy, Lloyd, & Carson, 2017). Jedoch müssen beide Verfahren noch genauer untersucht werden, bevor eine Aussage über den jeweiligen Nutzen für die motorische Erholung nach einem Schlaganfall getroffen werden können.

Ein Schlaganfall geht mit einem vielschichtigem Symptomenkomplex einher, der einer maximal effektiven und effizienten Behandlung bedarf, um das Leid auf individueller Ebene und die Belastung der gesamten Gesellschaft zu reduzieren. Bisher sind noch nicht alle Trainings- und Behandlungskonzepte ausreichend validiert.

Literaturverzeichnis

- Allman, C., Amadi, U., Winkler, A. M., Wilkins, L., Filippini, N., Kischka, U., ... Johansen-Berg, H. (2016). Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke. *Science Translational Medicine*, 8(330), 1–21. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad5651>
- Ameli, M., Grefkes, C., Kemper, F., Riegg, F. P., Rehme, A. K., Karbe, H., ... Nowak, D. A. (2009). Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Annals of Neurology*, 66(3), 298–309. <https://doi.org/10.1002/ana.21725>
- Andrade, S. M., Batista, L. M., Nogueira, L. L. R. F., Oliveira, E. A. De, Carvalho, A. G. C. De, Lima, S. S., ... Fernández-calvo, B. (2017). Constraint-Induced Movement Therapy Combined with Transcranial Direct Current Stimulation over Premotor Cortex Improves Motor Function in Severe Stroke : A Pilot Randomized Controlled Trial. *Rehabilitation Research and Practice*, 2017, 6842549. <https://doi.org/10.1155/2017/6842549>
- Antonenko, D., Fixel, M., Grittner, U., Lavidor, M., & Floël, A. (2016). Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation on Cognitive Functions in Healthy Young and Older Adults. *Neural Plasticity*, 2016, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2016/4274127>
- Barker, A. T., Freeston, I. L., Jalinous, R., & Jarratt, J. A. (1987). Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery*, 20(1), 100–109.
- Baron, J., Pantano, P., & Samson, Y. (1986). Effects of thalamic stroke on energy metabolims of the cerebral cortex. A positron tomography study in man. *Brain*, 109(December), 1243–1259. <https://doi.org/10.1093/brain/109.6.1243>
- Bastani, A., & Jaberzadeh, S. (2013). Differential Modulation of Corticospinal Excitability by Different Current Densities of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation, 8(8), e0072254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072254>
- Bates, D., Maechler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*, 67((1)), 1–48.

- Bienenstock, E. L., Cooper, L. N., & Munro, P. W. (1982). Theory for the development of neuron selectivity: Orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *Journal of Neuroscience*, *2*(1), 32–48. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx073>
- Bikson, M., Datta, A., & Elwassif, M. (2009). Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *120*(6), 1033–1034. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.03.018>. Establishing
- Boissy, P., Bourbonnais, D., Carlotti, M. M., Gravel, D., & Arsenault, B. A. (1999). Maximal grip force in chronic stroke subjects and its relationship to global upper extremity function. *Clinical Rehabilitation*, *13*(4), 354–362. <https://doi.org/10.1191/026921599676433080>
- Bolognini, N., Vallar, G., Casati, C., Latif, L. A., El-Nazer, R., Williams, J., ... Fregni, F. (2011). Neurophysiological and Behavioral Effects of tDCS Combined With Constraint-Induced Movement Therapy in Poststroke Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *25*(9), 819–829. <https://doi.org/10.1177/1545968311411056>
- Bradnam, L. V., Stinear, C. M., Barber, P. A., & Byblow, W. D. (2012a). Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. *Cerebral Cortex*, *22*(11), 2662–2671. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr344>
- Bradnam, L. V., Stinear, C. M., Barber, P. A., & Byblow, W. D. (2012b). Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. *Cerebral Cortex*, *22*(11), 2662–2671. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr344>
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... Priori, A. (2012). Clinical research with tDCS: Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, *5*(3), 175–195. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>. Clinical
- Busch, M. A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., & Gößwald, A. (2013). Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt*, *56*, 656–660. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1659-0>
- Butefisch, C., Hummelsheim, H., Denzler, P., & Mauritz, K. H. (1995). Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *Journal of the Neurological Sciences*, *130*(1), 59–68.
- Celnik, P., Paik, N. J., Vandermeeren, Y., Dimyan, M., & Cohen, L. G. (2009). Effects of

- Combined Peripheral Nerve Stimulation and Brain Polarization on Performance of a Motor Sequence Task After Chronic Stroke. *Stroke*, 40(5), 1764–1771. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540500>
- Chhatbar, P. Y., Chen, R., Deardorff, R., Dellenbach, B., Kautz, S. A., George, M. S., & Feng, W. (2017). Safety and Tolerability of Transcranial Direct Current Stimulation to Stroke Patients - A Phase I Current Escalation Study, 10(3), 553–559. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.02.007.Safety>
- Cramer, S. C. (2018). Treatments to promote neural repair after stroke. *Journal of Stroke*, 20(1), 57–70. <https://doi.org/10.5853/jos.2017.02796>
- Cramer, S. C., Dobkin, B. H., Noser, E. A., Rodriguez, R. W., & Enney, L. A. (2009). Randomized, placebo-controlled, double-blind study of ropinirole in chronic stroke. *Stroke*, 40(9), 3034–3038. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.552075>
- Darkow, R., & Floëel, A. (2018). Gleichstromstimulation in der Aphasietherapie. *Neurol Rehabilitation*, 24(2), 117–129.
- Datta, A., Bansal, V., Diaz, J., Patel, J., Reato, D., & Bikson, M. (2009). Gyri –precise head model of transcranial DC stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimulation*, 2(4), 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.005.Gyri>
- Datta, A., Bikson, M., & Fregni, F. (2010). Transcranial direct current stimulation in patients with skull defects and skull plates: High-resolution computational FEM study of factors altering cortical current flow. *NeuroImage*, 52(4), 1268–1278. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.252>
- Dayan, E., & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, 72(3), 443–454. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.10.008>
- Delaina, W.-B., Patricia, S., Sandra, C., Hal, U., & Ralph, G. (1995). Amphetamine Paired With Physical Therapy Accelerates Motor Recovery After Stroke . *Stroke*, 26(12), 2254–2259. <https://doi.org/10.1161/01.STR.26.12.2254>
- Delvaux, V., Alagona, G., Gérard, P., De Pasqua, V., Pennisi, G., & de Noordhout, A. M. (2003). Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 114(7), 1217–1225. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00070-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00070-1)

- Di Pino, G., Pellegrino, G., Assenza, G., Capone, F., Ferreri, F., Formica, D., ... Di Lazzaro, V. (2014). Modulation of brain plasticity in stroke: A novel model for neurorehabilitation. *Nature Reviews Neurology*, *10*(10), 597–608. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.162>
- Duncan, P. W., Goldstein, L. B., Horner, R. D., Landsman, P. B., Samsa, G. P., & Matchar, D. B. (1994). Similar motor recovery of upper and lower extremities after stroke. *Stroke*, *25*(6), 1181–1188. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.6.1181>
- Duncan, P. W., Goldstein, L. B., Matchar, D., Divine, G. W., & Feussner, J. (1992). Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke*, *23*(8), 1084–1089. <https://doi.org/10.1161/01.str.23.8.1084>
- Edwards, L. J. (2000). Modern statistical techniques for the analysis of longitudinal data in biomedical research. *Pediatric Pulmonology*, *30*(4), 330–344. [https://doi.org/10.1002/1099-0496\(200010\)30:4<330::AID-PPUL10>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1099-0496(200010)30:4<330::AID-PPUL10>3.0.CO;2-D)
- Elsner, B., Kugler, J., & Mehrholz, J. (2018). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for upper limb rehabilitation after stroke: future directions. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, *15*(1), 106–110. <https://doi.org/10.1186/s12984-018-0459-7>
- Elsner, B., Kwakkel, G., Kugler, J., & Mehrholz, J. (2017). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after stroke: A network meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, *14*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0301-7>
- Figlewski, K., Blicher, J. U., & Mortensen, J. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation Potentiates Improvements in Functional Ability in Patients With Chronic Stroke Receiving Constraint-Induced Movement Therapy. *Stroke*, *48*, 229–233. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014988>
- Finger, S. (2009). *Chapter 51 Recovery of function. Redundancy and vicariation theories. Handbook of Clinical Neurology* (3rd ed., Vol. 95). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(08\)02151-9](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(08)02151-9)
- Fleming, M. K., Rothwell, J. C., Sztrihai, L., Teo, J. T., & Newham, D. J. (2017). The

- effect of transcranial direct current stimulation on motor sequence learning and upper limb function after stroke. *Clinical Neurophysiology*, 128(7), 1389–1398. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.036>
- Flöel, A., Nagorsen, U., Werhahn, K. J., Ravindran, S., Birbaumer, N., Knecht, S., & Cohen, L. G. (2004). Influence of somatosensory input on motor function in patients with chronic stroke. *Annals of Neurology*, 56(2), 206–212. <https://doi.org/10.1002/ana.20170>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Mansur, C. G., Wagner, T., Ferreira, M. J. L., Lima, M. C., ... Pascual-leone, A. (2005). Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *NeuroReport*, 16(14), 1551–1555.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Valle, A. C., Rocha, R. R., Duarte, J., Ferreira, M. J. L., ... Pascual-Leone, A. (2006). A Sham-Controlled Trial of a 5-Day Course of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Unaffected Hemisphere in Stroke Patients. *Stroke*, 37(8), 2115–2122. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000231390.58967.6b>
- Fricke, K., Seeber, A. A., Thirugnanasambandam, Paulus, W. N., Nitsche, M. A., & Rothwell, J. C. (2011). Time course of the induction of homeostatic plasticity generated by repeated transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 105(3), 1141–1149. <https://doi.org/10.1152/jn.00608.2009>
- Fugl-Meyer, A., Jääskö, L., Leyman, I., Olsson, S., & Steglind, S. (1975). The post-stroke hemiplegic patient. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, 7, 13–31.
- Fujiyama, H., Hyde, J., Hinder, M. R., Kim, S.-J., McCormack, G. H., Vickers, J. C., & Summers, J. J. (2014). Delayed plastic responses to anodal tDCS in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*. Retrieved from <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2014.00115>
- Gladstone, D. J., Danells, C. J., Armesto, A., McIlroy, W. E., Staines, W. R., Graham, S. J., ... Black, S. E. (2006). Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*, 37(1), 179–185. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000195169.42447.78>

- Hamoudi, M., Schambra, H. M., Fritsch, B., Schoechlin-Marx, A., Weiller, C., Cohen, L. G., & Reis, J. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation enhances Motor Skill Learning but not Generalization in chronic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*, 32(4), 295–308. <https://doi.org/10.1177/1545968318769164>. Transcranial
- Harris, J. E., & Eng, J. J. (2010). Strength training improves upper-limb function in individuals with stroke: A meta-analysis. *Stroke*, 41(1), 136–140. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.567438>
- Hatem, S. M., Saussez, G., della Faille, M., Prist, V., Zhang, X., Dispa, D., & Bleyenheuft, Y. (2016). Rehabilitation of motor function after stroke: A multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10(SEP2016), 1–22. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00442>
- Hayward, K. S., Brauer, S. G., Ruddy, K. L., Lloyd, D., & Carson, R. G. (2017). Repetitive reaching training combined with transcranial Random Noise Stimulation in stroke survivors with chronic and severe arm paresis is feasible: A pilot, triple-blind, randomised case series. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0253-y>
- Hendy, A. M., & Kidgell, D. J. (2014). Anodal - tDCS applied during unilateral strength training increases strength and corticospinal excitability in the untrained homologous muscle. *Exp Brain Res*, 232, 3243–3252. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-4016-8>
- Hennerici, M. G., & Kern, R. (2016). Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. *Leitlinien Für Diagnostik Und Therapie in Der Neurologie*, 1–36.
- Hess, G., & Donoghue, J. P. (2006). Long-term Depression of Horizontal Connections in Rat Motor Cortex. *European Journal of Neuroscience*, 8(4), 658–665. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1460-9568.1996.tb01251.x>
- Hummel, & Cohen, L. G. (2006). Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *The Lancet. Neurology*, 5(8), 708–712. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70525-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70525-7)
- Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W. H., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in

- chronic stroke. *Brain*, 128(3), 490–499. <https://doi.org/10.1093/brain/awh369>
- Hummel, F., Kirsammer, R., & Gerloff, C. (2003). Ipsilateral cortical activation during finger sequences of increasing complexity : representation of movement difficulty or memory load ? *Clinical Neurophysiology*, 114, 605–613. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00417-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00417-0)
- Jaeger, B. (2017). r2glmm: Computes R Squared for Mixed (Multilevel) Models. *R Package Version 0.1.2*. <https://CRAN.R-Project.Org/Package=r2glmm>.
- Janicak, P. G., & Dokucu, M. E. (2015). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 1549–1560. <https://doi.org/10.2147/NDT.S67477>
- Karok, S., & Witney, A. G. (2013). Enhanced motor learning following task-concurrent dual transcranial direct current stimulation. *PLoS ONE*, 8(12), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085693>
- Khedr, E. M., Shawky, O. A., El-Hammady, D. H., Rothwell, J. C., Darwish, E. S., Mostafa, O. M., & Tohamy, A. M. (2013). Effect of anodal versus cathodal transcranial direct current stimulation on stroke rehabilitation: A pilot randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(7), 592–601. <https://doi.org/10.1177/1545968313484808>
- Kim, D. Y., Lim, J. Y., Kang, E. K., You, D. S., Oh, M. K., Oh, B. M., & Paik, N. J. (2010). Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(11), 879–886. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181f70aa7>
- Koch, P. J., & Hummel, F. C. (2017). Toward precision medicine : tailoring interventional strategies based on noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke, 30(4), 388–397. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000462>
- Kolominsky-Rabas, P. L., Heuschmann, P. U., Marschall, D., Emmert, M., Baltzer, N., Neundörfer, B., ... Krobot, K. J. (2006). Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany : Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry The Erlangen Stroke Project. *Stroke*, 37(5), 1179–1183. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000217450.21310.90>
- Krueger, C., & Tian, L. (2004). A comparison of the general linear mixed model and

- repeated measures ANOVA using a dataset with multiple missing data points. *Biological Research for Nursing*, 6(2), 151–157. <https://doi.org/10.1177/1099800404267682>
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2008). Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cerebral Cortex*, 18(3), 648–651. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm098>
- Lang, N., Siebner, H. R., Ernst, D., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lemon, R. N., & Rothwell, J. C. (2004). Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biological Psychiatry*, 56(9), 634–639. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.07.017>
- Leaver, A. M., Gonzalez, S., Vasavada, M., Kubicki, A., Jog, M., Wang, D. J. J., ... Narr, K. L. (2022). Modulation of brain networks during MR-compatible transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, 250(February 2021), 118874. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118874>
- Lefebvre, S., Dricot, L., Laloux, P., Desfontaines, P., Jamart, J., & Vandermeeren, Y. (2017). Increased functional connectivity one week after motor learning and tDCS in stroke patients. *Neuroscience*, 340, 424–435. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.10.066>
- Lefebvre, S., Laloux, P., Peeters, A., Desfontaines, P., Jamart, J., & Vandermeeren, Y. (2013). Dual-tDCS Enhances Online Motor Skill Learning and Long-Term Retention in Chronic Stroke Patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6(January), 1–17. <https://doi.org/10.3382/ps/pex177>
- Liebetanz, D., Koch, R., Mayenfels, S., Konig, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2009). Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(6), 1161–1167. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.01.022>
- Lindberg, P. G., Roche, N., Robertson, J., Roby-Brami, A., Bussel, B., & Maier, M. A. (2012). Affected and unaffected quantitative aspects of grip force control in hemiparetic patients after stroke. *Brain Research*, 1452, 96–107. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.03.007>

- Lindberg, P. G., Skejød, P. H. B., Rounis, E., Nagy, Z., Schmitz, C., Wernegren, H., ... Borg, J. (2007). Wallerian degeneration of the corticofugal tracts in chronic stroke: A pilot study relating diffusion tensor imaging, transcranial magnetic stimulation, and hand function. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 21(6), 551–560. <https://doi.org/10.1177/1545968307301886>
- Lindenberg, R., Zhu, L. L., Ruber, T., & Schlaug, G. (2012). Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using Diffusion Tensor Imaging. *Human Brain Mapping*, 33(5), 1040–1051. <https://doi.org/10.1002/hbm.21266>. Predicting
- Lindenberg, Renga, V., Zhu, L. L., Betzler, F., Alsop, D., & Schlaug, G. (2010). Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology*, 74, 280–287.
- Lindenberg, Renga, V., Zhu, L. L., Nair, D., & Schlaug, G. (2010). Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*, 75(24), 2176–2184. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318202013a>
- Lindenberg, Zhu, L. L., & Schlaug, G. (2012). Combined Central and Peripheral Stimulation to Facilitate Motor Recovery After Stroke: The Effect of Number of Sessions on Outcome. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26, 479–483. <https://doi.org/10.1177/1545968311427568>
- Lüdecke, D. (2018). ggeffects: Tidy Data Frames of Marginal Effects from Regression Models. *Journal of Open Source Software*, 3(26), 772. <https://doi.org/10.21105/joss.00772>
- Maeda, F., Keenan, J. P., & Tormos, J. M. (2000). Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability, 425–430. <https://doi.org/10.1007/s002210000432>
- Magezi, D. A. (2015). Linear mixed-effects models for within-participant psychology experiments: An introductory tutorial and free, graphical user interface (LMMgui). *Frontiers in Psychology*, 6(JAN), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00002>
- Meinzer, Darkow, R., Lindenberg, R., & Flöel, A. (2016). Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain*, 139(4), 1152–1163. <https://doi.org/10.1093/brain/aww002>
- Meinzer, M., Jähnigen, S., Copland, D. a., Darkow, R., Grittner, U., Avirame, K., ...

- Flöel, A. (2014). Transcranial direct current stimulation over multiple days improves learning and maintenance of a novel vocabulary. *Cortex*, *50*, 137–147. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.07.013>
- Mercier, C., & Bourbonnais, D. (2004). Relative shoulder flexor and handgrip strength is related to upper limb function after stroke. *Clinical Rehabilitation*, *18*(2), 215–221. <https://doi.org/10.1191/0269215504cr724oa>
- Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R., & Cohen, L. G. (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of Neurology*, *55*(3), 400–409. <https://doi.org/10.1002/ana.10848>
- Nhan, H., Barquist, K., Bell, K., Esselman, P., Odderson, I. R., & Cramer, S. C. (2004). Brain Function Early After Stroke in Relation to Subsequent Recovery. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *24*, 756–763. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000122744.72175.9C>
- Nitsche, Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, *1*, 206–223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in, 39–40. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>
- Nitsche, & Paulus. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, *527*(3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- O’Shea, J., Boudrias, M. H., Stagg, C. J., Bachtiar, V., Kischka, U., Blicher, J. U., & Johansen-Berg, H. (2014). Predicting behavioural response to TDCS in chronic motor stroke. *NeuroImage*, *85*(10), 924–933. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.096>
- Papadatou-Pastou, M., Ntolka, E., Schmitz, J., Martin, M., Munafò, M. R., Ocklenburg, S., & Paracchini, S. (2020). Human handedness: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *146*(6), 481–524. <https://doi.org/10.1037/bul0000229>
- Pavlova, E. L., Lindberg, P., Khan, A., Ruschokowski, S., Nitsche, M. A., & Borg, J.

- (2017). Transcranial direct current stimulation combined with visuo-motor training as treatment for chronic stroke patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 35, 307–317. <https://doi.org/10.3233/RNN-160706>
- Pineiro, R., Pendlebury, S., Johansen-Berg, H., & Matthews, P. M. (2001). Functional MRI Detects Posterior Shifts in Primary Sensorimotor Cortex Activation After Stroke Evidence of Local Adaptive Reorganization ? *Stroke*, 32, 1134–1139.
- Pixa, N. H., Steinberg, F., & Doppelmayr, M. (2017). High-definition transcranial direct current stimulation to both primary motor cortices improves unimanual and bimanual dexterity. *Neuroscience Letters*, 643, 84–88. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2017.02.033>
- Quinn, T. J., Paolucci, S., Sunnerhagen, K. S., Sivenius, J., Walker, M. F., Toni, D., & Lees, K. R. (2009). Evidence-based stroke rehabilitation: An expanded guidance document from the European Stroke Organisation (ESO) guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Journal of Rehabil Med*, 41, 99–111. <https://doi.org/10.2340/16501977-0301>
- R Core Team. (2020). R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*.
- Rathore, S. S., Hinn, A. R., Cooper, L. S., Tyroler, H. A., & Rosamond, W. D. (2002). Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*, 33(11), 2718–2721.
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., ... Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(5), 1590–1595. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805413106>
- Richardson, J., Datta, A., Dmochowski, J. P., Parra, L. C., & Fridriksson, J. (2015). Feasibility of using high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) to enhance treatment outcomes in persons with aphasia Jessica. *NeuroRehabilitation*, 36(1), 115–126. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000311>.Drug
- Robert Koch-Institut, (Hrsg.) Robert. (2015). Gesundheit in

- Deutschland.Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. In *RKI, Berlin* (pp. 43–50). [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(91\)90076-A](https://doi.org/10.1016/0168-8510(91)90076-A)
- Rocha, S., Silva, E., Foerster, A., Wiesiolek, C., Chagas, A. P., Machado, G., ... Monte-Silva, K. (2016). The impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with modified constraint-induced movement therapy (mCIMT) on upper limb function in chronic stroke: a double-blind randomized controlled trial. *Disability and Rehabilitation*, *38*(7), 653–660. <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1055382>
- Saka, Ö., McGuire, A., & Wolfe, Ch. (2009). Cost of stroke in the United Kingdom. *Age and Aging*, *38*, 27–32. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn281>
- Schade, S., Moliadze, V., Paulus, W., & Antal, A. (2012). Modulating neuronal excitability in the motor cortex with tDCS shows moderate hemispheric asymmetry due to subjects' handedness: A pilot study. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *30*, 191–198. <https://doi.org/10.3233/RNN-2012-110175>
- Scheidtmann, K., Fries, W., Müller, F., & Koenig, E. (2001). Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *The Lancet*, *358*(9284), 787–790. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05966-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05966-9)
- Shimizu, R. E., Wu, A. D., Samra, J. K., & Knowlton, B. J. (2017). The impact of cerebellar transcranial direct current stimulation (tDCS) on learning fine-motor sequences. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *372*(1711), 20160050.
- Shimizu, T., Hosaki, A., Hino, T., Sato, M., Komori, T., Hirai, S., & Rossini, P. M. (2002). Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain : A Journal of Neurology*, *125*(8), 1896–1907.
- Stagg, Bachtar, V., O'Shea, J., Allman, C., Bosnell, R. A., Kischka, U., ... Johansen-Berg, H. (2012). Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke. *Brain*, *135*(1), 276–284. <https://doi.org/10.1093/brain/awr313>
- Stagg, C. J., Jayaram, G., Pastor, D., Kincses, Z. T., Matthews, P. M., & Johansen-Berg, H. (2011). Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current

- stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia*, 49(5), 800–804. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.009>
- Stevens, J. A., & Stoykov, M. E. P. (2004). Simulation of bilateral movement training through mirror reflection: a case report demonstrating an occupational therapy technique for hemiparesis. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 11(1), 59–66. <https://doi.org/10.1310/GCFE-QA7A-2D24-KHRU>
- Stinear, C. M., Barber, P. A., Smale, P. R., Coxon, J. P., Fleming, M. K., & Byblow, W. D. (2007). Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*, 130, 170–180. <https://doi.org/10.1093/brain/awl333>
- Straudi, S., Fregni, F., Martinuzzi, C., Pavarelli, C., Salvioli, S., & Basaglia, N. (2016). tDCS and Robotics on Upper Limb Stroke Rehabilitation: Effect Modification by Stroke Duration and Type of Stroke. *BioMed Research International*, 2016, 5068127. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1155/2016/5068127>
- Takeuchi, N., Tada, T., Toshima, M., Matsuo, Y., & Ikoma, K. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke, 41, 1049–1054. <https://doi.org/10.2340/16501977-0454>
- Taud, B., Lindenberg, R., Darkow, R., Wevers, J., Höfflin, D., Grittner, U., ... Flöel, A. (2021). Limited Add-On Effects of Unilateral and Bilateral Transcranial Direct Current Stimulation on Visuo-Motor Grip Force Tracking Task Training Outcome in Chronic Stroke. A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Neurology*, 12(November), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.736075>
- Triccas, L. T., Burridge, J. H., Hughes, A., Verheyden, G., Desikan, M., & Rothwell, J. (2015). A double-blinded randomised controlled trial exploring the effect of anodal transcranial direct current stimulation and uni-lateral robot therapy for the impaired upper limb in sub-acute and chronic stroke. *NeuroRehabilitation*, 37(2), 181–191. <https://doi.org/10.3233/NRE-151251>
- Triccas, T. L., Burridge, J. H., Hughes, A. M., Pickering, R. M., Desikan, M., Rothwell, J. C., & Verheyden, G. (2016). Multiple sessions of transcranial direct current stimulation and upper extremity rehabilitation in stroke: A review and meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 946–955. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.04.067>

- Truelsen, T., Piechowski-Jozwiak, B., Bonita, R., Mathers, C., Bogousslavsky, J., & Boysen, G. (2006). Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *European Journal of Neurology*, *13*, 581–598. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01138.x>
- Ugawa, Y., Hanajima, R., & Kanazawa, I. (1993). Interhemispheric facilitation of the hand area of the human motor cortex. *Neuroscience Letters*, *160*(2), 153–155. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90401-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90401-6)
- Verbeke, G., & Molenberghs, G. (2000). *Linear mixed models for longitudinal data. Springer series in statistics. New York: Springer.*
- Wade, D. T., Langton-Hewer, R., Wood, V. A., Skilbeck, C. E., & Ismail, H. M. (1983). The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *46*(6), 521–524. <https://doi.org/10.1136/jnnp.46.6.521>
- Ward, A., Payne, K. A., Caro, J. J., Heuschmann, P. U., & Kolominsky-Rabas, P. L. (2005). Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: The Erlangen Stroke Project. *European Journal of Neurology*, *12*(4), 264–267. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00949.x>
- Waters-Metenier, S., Husain, M., Wiestler, T., & Diedrichsen, J. (2014). Bihemispheric Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Effector-Independent Representations of Motor Synergy and Sequence Learning. *The Journal of Neuroscience*, *34*(3), 1037–1050. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2282-13.2014>
- Werhahn, K. J., Mortensen, J., Van Boven, R. W., Zeuner, K. E., & Cohen, L. G. (2002). Enhanced tactile spatial acuity and cortical processing during acute hand deafferentation. *Nature Neuroscience*, *5*(10), 936–938. <https://doi.org/10.1038/nn917>
- Wickham, H., Averick, M., Bryan, J., Chang, W., McGowan, L., François, R., ... Yutani, H. (2019). Welcome to the Tidyverse. *Journal of Open Source Software*, *4*(43), 1686. <https://doi.org/10.21105/joss.01686>
- Wiethoff, S., Hamada, M., & Rothwell, J. C. (2014). Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimulation*, *7*(3),

468–475. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.003>

Wolf, Catlin, P. a, Ellis, M., Archer, a L., Morgan, B., & Piacentino, A. (2001). Assessing Wolf motor function test as outcome measure for research in patients after stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 32(7), 1635–1639. <https://doi.org/10.1161/01.STR.32.7.1635>

Wolf, S. L., Winstein, C. J., Miller, J. P., Taub, E., Uswatte, G., Morris, D., ... Nichols-Larsen, D. (2006). Effect of Constraint-Induced Movement. *JAMA*, 296(17), 2095–2104.

Wu, J., Wang, H., Wu, Y., Li, F., Bai, Y., Zhang, P., & Chan, C. C. H. (2016). Efficacy of transcranial alternating current stimulation over bilateral mastoids (tACSbm) on enhancing recovery of subacute post-stroke patients AU - Wu, Jun-fa. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 23(6), 420–429. <https://doi.org/10.1080/10749357.2016.1175218>

Zeller, D., Aufm Kampe, K., Biller, A., Stefan, K., Gentner, R., Schütz, A., ... Classen, J. (2010). Rapid-onset central motor plasticity in multiple sclerosis. *Neurology*, 74(9), 728–735. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d31dcf>

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Benedikt Taud, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Effekte von nicht-invasiver Stimulation des Motorkortex auf die motorische Erholung nach Schlaganfall. Eine randomisierte kontrollierte Studie.“ “The effects of non-invasive stimulation of the motor cortex on motor recovery after stroke. A randomized controlled trial.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer un-wahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Benedikt Taud hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Benedikt Taud, Robert Lindenberg, Robert Darkow, Jasmin Wevers, Dorothee Höfflin, Ulrike Grittner, Marcus Meinzer & Agnes Flöel. Limited Add-On Effects of Unilateral and Bilateral Transcranial Direct Current Stimulation on Visuo-Motor Grip Force Tracking Task Training Outcome in Chronic Stroke. A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in neurology, A.* (2021)

Beitrag im Einzelnen: Studienkoordination und Patientenrekrutierung und Verwaltung der Primärdaten, daraus entstand Abbildung 1 und Tabelle 1. Die Erhebung der Primärdaten erfolgte mit Unterstützung von Jasmin Wevers und Dorothee Höfflin, daraus entstand die Abbildung 2. Zur Aufbereitung der Daten erstellte Herr Taud ein Auswertungsskript mit Matlab, daraus entstand Abbildung 3 und Abbildung 6. Die Analyse der der Daten erfolgte mit Unterstützung von Ulrike Grittner, daraus entstanden die Abbildung 5, 7 & 8. Verfassung und Revision des Manuskripts mit Unterstützung von Agnes Flöel und Marcus Meinzer.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI

Selected Categories: **“NEUROSCIENCES”** Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 273 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE	49,897	34.870	0.048890
2	NATURE NEUROSCIENCE	73,709	24.884	0.128020
3	TRENDS IN COGNITIVE SCIENCES	33,482	20.229	0.036270
4	NEURON	111,115	17.173	0.175220
5	ACTA NEUROPATHOLOGICA	28,031	17.088	0.036970
6	MOLECULAR PSYCHIATRY	28,622	15.992	0.046220
7	Molecular Neurodegeneration	6,772	14.195	0.011650
8	TRENDS IN NEUROSCIENCES	22,858	13.837	0.019470
9	Nature Human Behaviour	5,549	13.663	0.023120
10	BRAIN	64,627	13.501	0.061550
11	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	50,155	13.382	0.045540
12	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	12,492	13.007	0.008170
13	BEHAVIORAL AND BRAIN SCIENCES	11,610	12.579	0.007760
14	Annual Review of Neuroscience	14,699	12.449	0.010490
15	PROGRESS IN NEUROBIOLOGY	15,161	11.685	0.010300
16	SLEEP MEDICINE REVIEWS	11,218	11.609	0.014840
17	ANNALS OF NEUROLOGY	43,728	10.422	0.039960
18	NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS	36,525	8.989	0.048970
19	Brain Stimulation	9,206	8.955	0.015960
20	npj Parkinsons Disease	1,093	8.651	0.003040
21	FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY	5,338	8.606	0.005050

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
22	Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation	3,863	8.485	0.008390
23	Journal of Neuroinflammation	19,657	8.322	0.027070
24	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	4,791	8.090	0.004640
25	NEURAL NETWORKS	18,837	8.050	0.019420
26	Translational Neurodegeneration	1,759	8.014	0.003160
27	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	30,856	7.853	0.034600
28	Acta Neuropathologica Communica-tions	6,580	7.801	0.016320
29	Fluids and Barriers of the CNS	1,956	7.662	0.002170
30	Neurotherapeutics	6,764	7.620	0.009400
31	NEUROSCIENTIST	5,949	7.519	0.005010
32	Molecular Autism	3,579	7.509	0.007400
33	GLIA	17,858	7.452	0.016000
34	NEUROPSYCHOLOGY REVIEW	3,941	7.444	0.003460
35	Current Neuropharmacology	6,080	7.363	0.007730
36	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	5,400	7.277	0.008140
37	BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY	24,161	7.217	0.026930
38	Alzheimers Research & Therapy	5,593	6.982	0.011680
39	PAIN	45,325	6.961	0.031030
40	Translational Stroke Research	3,377	6.829	0.003920
41	BIPOLAR DISORDERS	6,185	6.744	0.007510
42	CURRENT OPINION IN NEUROBI- OLOGY	17,009	6.627	0.025180
43	NEUROIMAGE	119,618	6.556	0.105820

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
44	BRAIN PATHOLOGY	6,559	6.508	0.006220
45	Developmental Cognitive Neuroscience	4,477	6.464	0.011160
46	Annual Review of Vision Science	935	6.422	0.004560
47	Multiple Sclerosis Journal	15,551	6.312	0.016680
48	CEPHALALGIA	12,756	6.292	0.011940
49	Biological Psychiatry-Cognitive Neuroscience and Neuroimaging	2,193	6.204	0.007120
50	JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM	22,732	6.200	0.019640
51	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	4,100	6.186	0.004200
52	JOURNAL OF NEUROSCIENCE	186,015	6.167	0.130970
53	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	14,490	6.089	0.016730
54	NEUROBIOLOGY OF DISEASE	21,360	5.996	0.020680
55	Dialogues in Clinical Neuroscience	5,272	5.986	0.005200
56	SLEEP	28,688	5.849	0.023920
57	JOURNAL OF PAIN	13,655	5.820	0.014690
58	Frontiers in Aging Neuroscience	13,654	5.750	0.025540
59	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	6,723	5.710	0.008480
60	Frontiers in Molecular Neuroscience	10,570	5.639	0.022450
61	MOLECULAR NEUROBIOLOGY	20,795	5.590	0.033020
62	Journal of Parkinsons Disease	3,562	5.568	0.006390
63	Frontiers in Cellular Neuroscience	17,299	5.505	0.033870
64	Neurobiology of Stress	1,628	5.441	0.004280
65	Cognitive Computation	2,407	5.418	0.002870

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
66	Journal of Neural Engineering	9,572	5.379	0.012750
67	JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY	40,281	5.372	0.019170
68	CEREBRAL CORTEX	34,416	5.357	0.047520
69	Nature and Science of Sleep	1,240	5.346	0.002290
70	EXPERIMENTAL NEUROLOGY	24,022	5.330	0.015650
71	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	19,004	5.269	0.018210
72	NEUROPHARMACOLOGY	26,426	5.250	0.027960
73	CNS Neuroscience & Therapeutics	5,113	5.243	0.005790
74	Neuroscience Bulletin	3,348	5.203	0.004590
75	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	5,454	5.188	0.004700
76	JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON	58,028	5.182	0.034600
77	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,865	5.176	0.008440
78	Neural Regeneration Research	7,769	5.135	0.010800
79	Cognitive Neurodynamics	1,435	5.082	0.001570
80	Current Neurology and Neuroscience Reports	4,549	5.081	0.007300
81	PROGRESS IN NEURO- PSYCHO-PHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	13,777	5.067	0.013440
82	CELLULAR AND MOLECULAR NEUROBIOLOGY	6,220	5.046	0.005990
83	HUMAN BRAIN MAPPING	27,538	5.038	0.035480
84	NUTRITIONAL NEUROSCIENCE	2,828	4.994	0.002960
85	NEUROENDOCRINOLOGY	6,227	4.914	0.006300
86	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	22,335	4.905	0.025020
87	Frontiers in Neuroscience	27,452	4.677	0.057310

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
88	NEUROBIOLOGY OF AGING	27,226	4.673	0.026480
89	Network Neuroscience	613	4.625	0.002110
90	EUROPEAN NEUROPSYCHO-PHARMACOLOGY	8,999	4.600	0.011190
91	PSYCHOPHARMACOLOGY	26,451	4.530	0.017630
92	Annals of Clinical and Translational Neurology	4,188	4.511	0.012270
93	Frontiers in Synaptic Neuroscience	990	4.506	0.002000
94	JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE	30,802	4.472	0.046550
95	Current Opinion in Behavioral Sciences	3,724	4.466	0.015020
96	CLINICAL AUTONOMIC RESEARCH	2,164	4.435	0.002530
97	ACS Chemical Neuroscience	10,120	4.418	0.015000
98	CNS & Neurological Disorders-Drug Targets	4,004	4.388	0.002850
99	REVIEWS IN THE NEUROSCIENCES	2,759	4.353	0.002840
100	npj Science of Learning	318	4.350	0.001270
101	MOLECULAR AND CELLULAR NEUROSCIENCE	7,486	4.314	0.005270
102	NEUROMUSCULAR DISORDERS	6,588	4.296	0.007410
103	NEUROTOXICOLOGY	8,569	4.294	0.006950
104	Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation	7,017	4.262	0.007590
105	JOURNAL OF NEUROSCIENCE RESEARCH	15,264	4.164	0.009390
106	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	8,158	4.153	0.010010
107	Journal of Neuroimmune Pharmacology	3,445	4.147	0.002860
108	ASN Neuro	1,176	4.146	0.001120
109	NEUROINFORMATICS	1,780	4.085	0.002900

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
110	Frontiers in Neuroinformatics	3,340	4.081	0.005750
110	eNeuro	5,122	4.081	0.019030
112	BRAIN RESEARCH BULLETIN	11,823	4.077	0.008440
113	Molecular Brain	3,782	4.041	0.005750
114	CORTEX	13,326	4.027	0.021450
115	Journal of Neurodevelopmental Disorders	1,819	4.025	0.002850
116	PSYCHOPHYSIOLOGY	17,106	4.016	0.011490
117	Frontiers in Neurology	18,626	4.003	0.040660
118	NEUROCHEMICAL RESEARCH	12,688	3.996	0.010650
119	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	8,023	3.981	0.007750
120	Developmental Neurobiology	3,458	3.964	0.004950
121	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	9,204	3.931	0.009110
122	NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL	10,823	3.921	0.008090
123	NEUROTOXICITY RESEARCH	4,578	3.911	0.004170
124	HIPPOCAMPUS	9,540	3.899	0.008390
125	Frontiers in Neuroanatomy	4,556	3.856	0.009800
126	CEREBELLUM	3,968	3.847	0.005100
127	NEUROMOLECULAR MEDICINE	2,423	3.843	0.001780
128	Neural Development	1,135	3.842	0.001290
129	NEUROLOGIC CLINICS	3,097	3.806	0.003060
130	Purinergic Signalling	2,490	3.765	0.002020



Limited Add-On Effects of Unilateral and Bilateral Transcranial Direct Current Stimulation on Visuo-Motor Grip Force Tracking Task Training Outcome in Chronic Stroke. A Randomized Controlled Trial

Benedikt Taud¹, Robert Lindenberg^{1,2}, Robert Darkow¹, Jasmin Wevers¹, Dorothee Höfflin¹, Ulrike Grittner^{3,4}, Marcus Meinzer^{1,5†} and Agnes Flöel^{1,5,6,7*†}

OPEN ACCESS

Edited by:

Bernhard Elsner,
SRH Hochschule für
Gesundheit, Germany

Reviewed by:

Lukas J. Volz,
University of Cologne, Germany
Domenico Antonio Restivo,
Garibaldi Hospital, Italy

*Correspondence:

Agnes Flöel
agnes.floel@med.uni-greifswald.de

[†]These authors have contributed
equally to this work

Specialty section:

This article was submitted to
Neurorehabilitation,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 06 July 2021

Accepted: 01 October 2021

Published: 11 November 2021

Citation:

Taud B, Lindenberg R, Darkow R,
Wevers J, Höfflin D, Grittner U,
Meinzer M and Flöel A (2021) Limited
Add-On Effects of Unilateral and
Bilateral Transcranial Direct Current
Stimulation on Visuo-Motor Grip Force
Tracking Task Training Outcome in
Chronic Stroke. A Randomized
Controlled Trial.
Front. Neurol. 12:736075.
doi: 10.3389/fneur.2021.736075

¹ Neurocure Cluster of Excellence, Charité University Medicine, Berlin, Germany, ² Department of History, Philosophy and Ethics of Medicine, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany, ³ Berlin Institute of Health at Charité, Charité University Medicine, Berlin, Germany, ⁴ Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité University Medicine, Berlin, Germany, ⁵ Department of Neurology, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany, ⁶ German Centre for Neurodegenerative Diseases, Site Greifswald/Rostock, Greifswald, Germany, ⁷ Center for Stroke Research, Charité University Medicine, Berlin, Germany

Background: This randomized controlled trial investigated if uni- and bihemispheric transcranial direct current stimulation (tDCS) of the motor cortex can enhance the effects of visuo-motor grip force tracking task training and transfer to clinical assessments of upper extremity motor function.

Methods: In a randomized, double-blind, sham-controlled trial, 40 chronic stroke patients underwent 5 days of visuo-motor grip force tracking task training of the paretic hand with either unilateral or bilateral ($N = 15/\text{group}$) or placebo tDCS ($N = 10$). Immediate and long-term (3 months) effects on training outcome and motor recovery (Upper Extremity Fugl-Meyer, UE-FM, Wolf Motor Function Test, and WMFT) were investigated.

Results: Trained task performance significantly improved independently of tDCS in a curvilinear fashion. In the anodal stimulation group UE-FM scores were higher than in the sham group at day 5 (adjusted mean difference: 2.6, 95%CI: 0.6–4.5, $p = 0.010$) and at 3 months follow up (adjusted mean difference: 2.8, 95%CI: 0.8–4.7, $p = 0.006$). Neither training alone, nor the combination of training and tDCS improved WMFT performance.

Conclusions: Visuo-motor grip force tracking task training can facilitate recovery of upper extremity function. Only minimal add-on effects of anodal but not dual tDCS were observed.

Clinical Trial Registration: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=NCT01969097&cntry=&state=&city=&dist=>, identifier: NCT01969097, retrospectively registered on 25/10/2013.

Keywords: chronic stroke, tDCS, motor function, motor rehabilitation, hand function

BACKGROUND

Stroke is the leading cause of acquired disability worldwide (1–3). The most common consequence of a stroke is a hemiparesis of the contralesional upper limb. Approximately 80% of all stroke patients are initially affected and persistent (chronic) impairment of upper extremity functioning is observed in ~40% of stroke patients, resulting in reduced quality of life, participation in societal activities, and lower odds for successful vocational reintegration (4). Numerous motor rehabilitation strategies, like physical or occupational therapy, have been investigated that aim at improving upper extremity function [for reviews see (5, 6)]. However, treatment effects can be highly variable and frequently only small to moderate effect sizes and limited transfer to activities of daily living have been reported (7–10).

Consequently, development of adjunct approaches that aim at enhancing the effects of behavioral interventions, such as non-invasive brain stimulation, have recently received substantial attention. In particular, the combination of behavioral treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) or transcranial direct current stimulation (tDCS) can have positive effects on motor rehabilitation after stroke (11, 12). During rTMS, a strong magnetic field is used to induce electrical activity in the underlying brain area. Depending on the frequency, intensity, and duration of the stimulation, rTMS is able to increase or decrease cortical excitability (13). Low frequency stimulation (<1 Hz) results in decreased cortical excitability, whereas high frequency stimulation (>1 Hz) results in increased cortical excitability (13–15). TDCS involves administration of a weak electrical current via scalp attached electrodes. Acute stimulation effects are mediated by modulation of the neural resting-membrane potential, resulting in changes in cortical excitability in underlying cortical regions. Depending on the polarity of the current, tDCS can be used to increase or decrease cortical excitability (16), with anodal tDCS yielding a relative depolarization and cathodal tDCS yielding hyperpolarization of neuronal membranes (17). Long-term effects of the stimulation are thought to depend on synaptic mechanisms mimicking long-term potentiation, which are critical for neural plasticity and learning (18). The current study utilized tDCS because it can be administered concurrently with motor training, while offering a superior safety profile and placebo stimulation condition compared to rTMS (19).

In motor rehabilitation after stroke, three different tDCS electrode set-ups have frequently been used and are based on different assumptions regarding neural recovery (20): (1) Unihemispheric excitatory (“anodal”) tDCS targeting the ipsilesional motor cortex is used to facilitate neural function regions that are spared by the stroke. (2) Unihemispheric inhibitory (“cathodal”) tDCS targeting the contralesional motor cortex is used to reduce activity in regions that may potentially interfere with motor behavior. (3) Bihemispheric “dual” tDCS combines both approaches and aims at facilitating ipsilesional neural activity, while inhibiting contralesional regions (21–25). Several studies have reported beneficial tDCS effects on motor rehabilitation using anodal (26–29), cathodal (30–32), or dual set-ups (21, 22, 33). However, few studies have directly compared

the effects of different set-ups (31, 34, 35). Moreover, with regard to upper extremity functioning, substantial previous research has focused on training of whole arm movements (21, 22, 36, 37). However, severely impaired patients may not be able to execute extensor muscle movements which are required for these training paradigms [e.g., constraint-induced movement therapy, CIMT, (38)]. To address this problem, the effectiveness of treatment approaches targeting fine motor control of the paretic hand have been explored (38, 39). Indeed, many severely affected patients are still able to generate whole hand grip force (40, 41) and improvement of grip force is associated with improvements of upper limb functional status (42). Moreover, a previous study demonstrated improvement on the Upper-Extremity Fugl-Meyer (UE-FM) elbow scale through visuo-motor training. However, no additional gains were induced by anodal tDCS (38), possibly related to the low current strength (0.5 mA) that was used. In addition, it has not yet been investigated whether dual tDCS might also have a positive effect on visuo-motor grip force tracking task training.

Therefore, the present study aimed to address three open questions: (1) Does visuo-motor grip force tracking task training improve performance in the trained task, and/or generalizes to clinical assessments of upper extremity function in chronic stroke? (2) If immediate and long-term training gains occur, are they enhanced by concurrent unilateral or bilateral motor cortex tDCS? (3) Does unilateral or bilateral tDCS result in differential transfer effects? We hypothesized that both anodal and dual tDCS would enhance motor training outcome and transfer to clinical assessments of upper motor function. Effects of contralesional cathodal tDCS alone were not examined because negative effects were reported in chronic patients with moderate or severe impairment (43).

MATERIALS AND METHODS

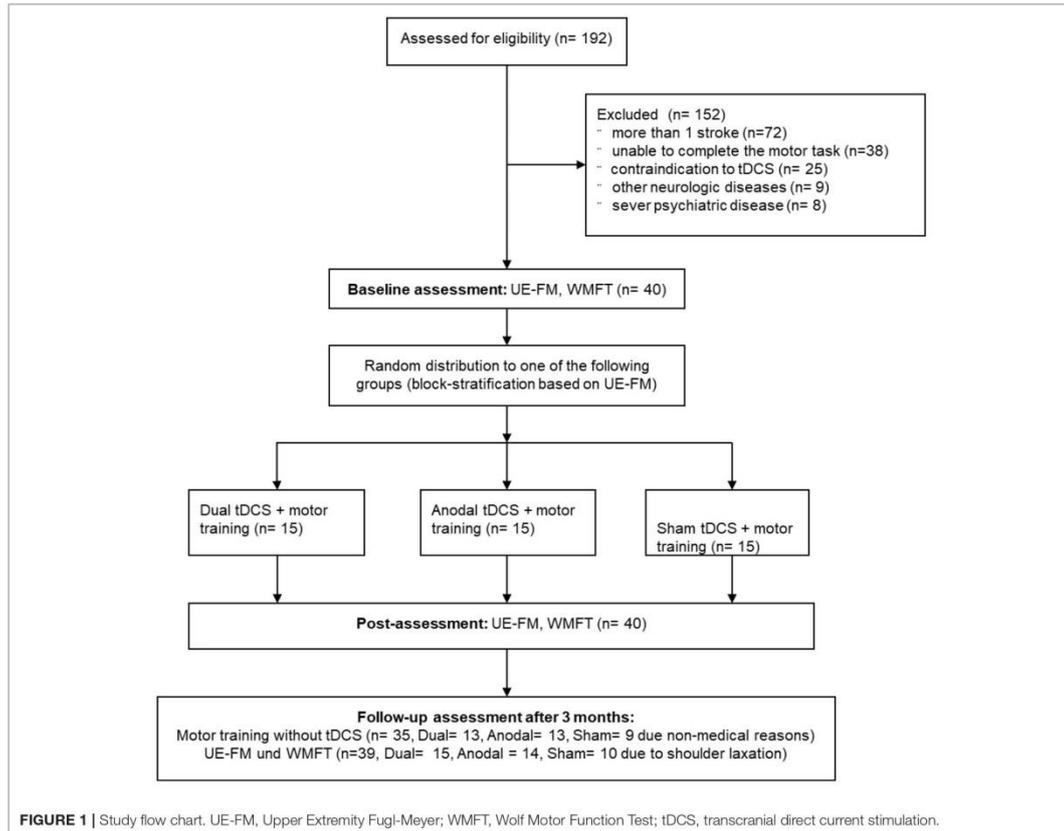
Forty patients with chronic (>6 months post-stroke; see **Table 1** for details) right or left hemispheric ischemic or hemorrhagic stroke participated in a randomized, double-blind, sham-controlled study. Inclusion criteria were the occurrence of an ischemic or hemorrhagic stroke at least 6 month prior to enrollment; no subsequent strokes; no additional neurological, medical, or psychiatric disorders or contraindication for tDCS (e.g., skull fractures or metal implants); no concurrent use of CNS-affecting drugs and the ability to complete the motor training.

Eligible patients were stratified to the stimulation groups by baseline UE-FM score to receive 5 consecutive days of visuo-motor grip force tracking task training with either anodal ($N = 15$), dual ($N = 15$), or placebo (“sham”; $N = 10$) tDCS. Patients, care providers and investigators were blinded to the stimulation conditions. Sample size estimations were based on previous uni- and bihemispheric tDCS studies (22, 24). The study was approved by the local ethics committee. Participants gave written informed consent prior to study inclusion. The trial was registered (NCT01969097). **Figure 1** displays the flow-chart of the study.

TABLE 1 | Demographic information and baseline motor performance.

Group	Age, years	Time post-stroke, months	Sex (♂/♀)	Baseline UE-FM	Baseline WMFT	Affected hemisphere (right/left)
Dual	58.3 ± 12.8	21.9 ± 17.2	11/4	47.1 ± 17.9	0.7 ± 0.6	8/7
Anodal	60.3 ± 10.3	28.8 ± 35.3	12/3	46.9 ± 15.0	0.6 ± 0.6	8/7
Sham	60.6 ± 12.9	28 ± 25.1	8/2	43.6 ± 20.7	0.8 ± 0.7	6/4
Mean SMD	0.13	0.19	0.11	0.13	0.17	0.09

Values are reported as mean ± standard deviation, SMD, standardized mean difference.



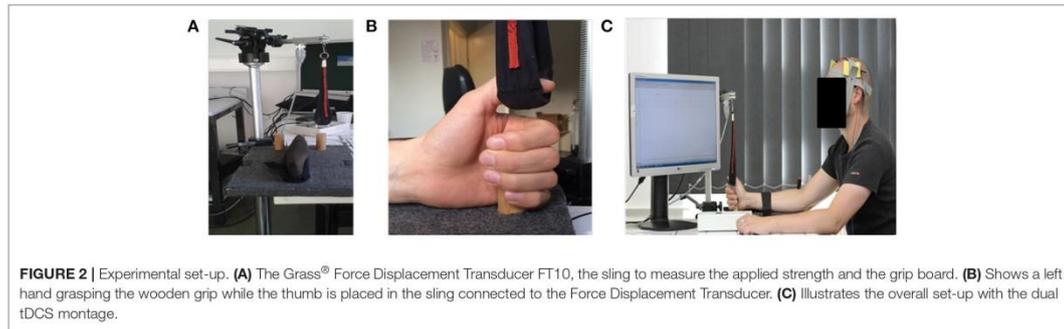
Primary and Secondary Research Question

The primary research question was whether unilateral or bilateral tDCS in combination with a visuo-motor grip force tracking task training improves UE-FM scores in stroke patients. Changes in training performance and WMFT scores were secondary outcomes.

Clinical Assessment

All patients underwent standardized assessments of motor function and impairment using UE-FM and WMFT that were administered prior to and immediately after the intervention.

The UE-FM examines multi-joint movements of the upper limb [max. score = 66, lower scores = greater impairment; (44)]. The WMFT comprises 15 time-based items ranging from whole arm movements to fine finger control. WMFT completion times were logarithmized to account for skewed data distribution (45). This score has a maximum value of 2.08 s[log] with lower values reflecting better arm function. All tests (including the training task without-tDCS) were repeated 3 months later to investigate potential long-term effects of tDCS on motor function. Assessments were videotaped and analyzed by two independent raters.



One participant (anodal-group) was excluded from UE-FM/WMFT follow-up assessments due to a shoulder subluxation. Follow-up motor task data of five participants (2 dual, 2 anodal, 1 sham) was not recorded correctly due to technical difficulties and could not be used in the analysis.

Motor Training

Details of the visuo-motor grip force tracking task have been described previously (46). In short, patients performed isometric adductions with their paretic thumb. They sat comfortably in front of a computer screen and were asked to hold on to a wooden grip protruding vertically from the table with their paretic hand. Their thumb was placed in a sling attached to a Grass® Force Displacement Transducer FT10 (Grass Instruments). Velcro straps were used to fixate the forearm in order to minimize unwanted movement. The set-up is displayed in **Figure 2**. Signal software (Cambridge Electronic Design Ltd.) was used for data acquisition and task presentation. Force displacement was amplified and digitized using a CPT22 AC/DC Straining Gage Amplifier (Grass® Technologies) with an amplification of 2,000 Hz and a high filter of 3 Hz.

At the beginning of each session, the patients abducted their thumb five times as hard as possible in order to establish a maximum force output for each individual session. A target force window was then defined as the range between 30 and 40% of the individual maximum force output and displayed as three horizontal lines (30, 35, and 40%) on the computer screen. Each experimental display was scaled individually based on the patient's individual maximum force output. A horizontal line representing 40% was located 9 cm from the top of the screen, and a line representing 30% was located 13 cm from the top of the screen. In between, a line representing 35% was displayed. The zero force line was positioned at the bottom of the screen.

Each trial lasted 4 s and at the 3 s mark a vertical line was displayed as reference for the participants. During each trial, a red line moved in real time across the screen from left to right at zero force. Whenever pressure was applied via the force transducer, the line moved upwards accordingly and returned to zero force after the pressure was released. Participants were asked to abruptly apply pressure via their thumb in a

manner that caused the red line to reach its highest point as close as possible to the intersection of the 35% line and a vertical line displayed at the 3 s mark, before returning to zero force. A trial was scored as "hit" if participants managed to place the red line's maximum between the 30% (bottom) and 40% (top) lines. All other trials were scored as "miss." A typical trial-run is displayed in **Figure 3**. Since participants were required to apply only 30–40% of their maximum force output, this was considered a visuo-motor grip force tracking task training.

During each motor training session, participants completed 240 trials across eight blocks of 30 trials each. In between blocks they were given a 60 s rest period, resulting in a total training time of ~23 min.

Direct Current Stimulation

A DC-Stimulator PLUS (NeuroConn, Germany) was used for stimulation with the active anode ($5 \times 7 \text{ cm}^2$) placed over the ipsilesional primary motor cortex according to the international 10–20 EEG system (i.e., C3 or C4, depending on site of the lesioned hemisphere). In the unilateral (anodal tDCS only) condition, the cathode ($10 \times 10 \text{ cm}^2$) was placed over the contralesional supraorbital ridge. The large size of the cathode rendered the stimulation functionally inert during this condition. In the dual condition, a smaller active cathode ($5 \times 7 \text{ cm}^2$) was placed over the contralesional primary motor cortex. In the sham condition, the electrode set-up was pseudo-randomly assigned to participants (either anodal or dual) and balanced across the group. Direct current was increased to 1 mA over 10 s and lasted for 23 min in the anodal and dual conditions. In the sham condition, it was ramped down after 30 s. This procedure has resulted in successful participant blinding in previous studies [see (47)]. The tDCS parameters were within established safety guidelines (48). A second investigator configured the DC-Stimulator PLUS in order to ensure investigator blinding.

Statistical Analysis

SPSS 22 (IBM Corp. Released 2013) and R [packages: lme4, r2glmm, tidyverse, ggeffects (49–53)] and a two-sided

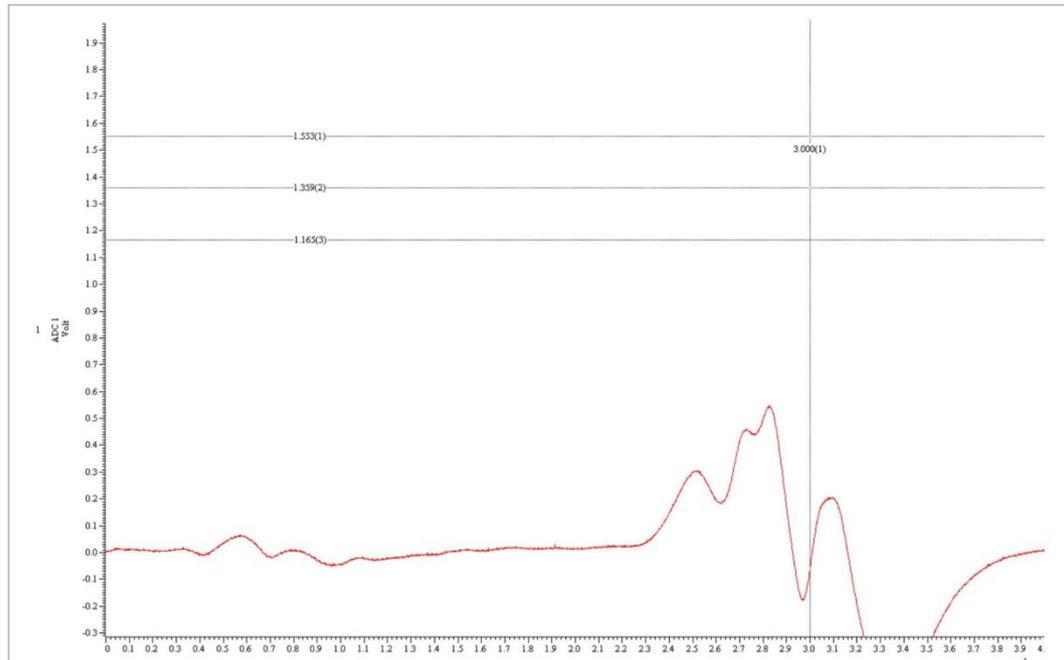


FIGURE 3 | A typical trial run. This figure shows a typical trial where the participant did not apply enough force. The y-axis represents force, the x-axis time. The three horizontal lines represent, from top to bottom, 40, 35, and 30% of the individual maximum force output. The red curved line represents the applied force by the participant. The highest point of the red line lies beneath 30%. Hence, this is a “miss.”

significance level ($\alpha = 0.05$) was employed. Separate linear mixed models (54) investigated effects of the active stimulation conditions compared to sham tDCS on performance (motor task, UE-FM, WMFT). Time points (motor task: training-days₁₋₅, follow-up; UE-FM/WMFT: baseline, post, follow-up) were level-one units nested in different individuals (level-two units). Random intercept models tested differences between the stimulation conditions. A squared centered time variable (TIME^2) tested for curvilinear learning effects in the regression model for motor task. The $\text{Time} \times \text{Stimulation}$ interaction assessed whether the slopes differed between groups. Baseline UE-FM scores and training blocks were covariates in the motor task analysis. For models testing stimulation effects on UE-FM and WMFT, the respective baseline values were included as covariates as well as the time point of measurement (day 5, 3 month follow up) and the interaction of stimulation group and time point. In order to investigate effects of active stimulation, we also conducted linear mixed models testing the combined stimulation effect of anodal and dual stimulation vs. sham tDCS (this analysis was reported in the **Supplementary Material** along with training outcomes for individual patients, see **Supplementary Figures 1-3**). There was no adjustment for

multiple testing and p -values. See **Supplementary Materials** for full model estimates.

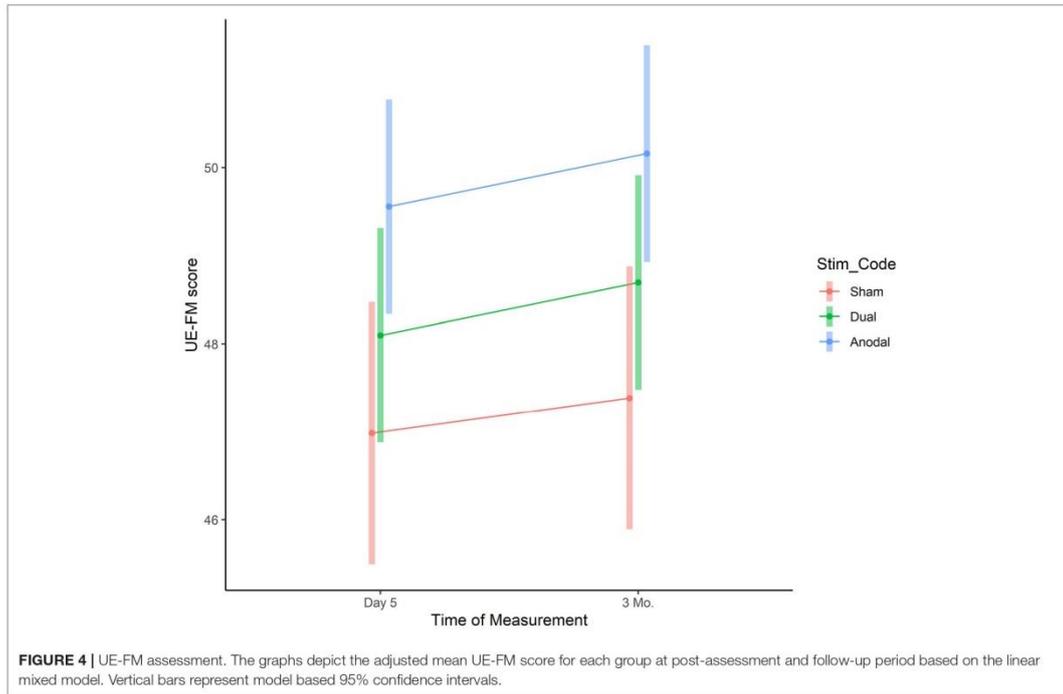
RESULTS

UE-FM

Adjusted UE-FM scores at day 5 were 47.0 (95%CI: 45.5–48.5) for sham, 48.1 (95%CI: 46.9–49.3, difference to sham: 1.1, 95%CI: –0.8 to 3.0, $p = 0.251$) for dual, and 49.6 (95%CI: 48.3–50.8, difference to sham: 2.6, 95%CI: 0.6–4.5, $p = 0.010$) for anodal (**Figure 4**). Three month later the adjusted UE-FM scores were: 47.4 (95%CI: 45.9–48.9) for sham, 48.7 (95%CI: 47.5–49.9, difference to sham: 1.3, 95%CI: –0.6 to 3.2, $p = 0.177$) for dual, and 50.2 (95%CI: 48.9–51.4, difference to sham: 2.8, 95%CI: 0.8–4.7, $p = 0.006$) for anodal. In the anodal stimulation group the values were highest. However, differences between anodal and dual were small at day 5 (mean difference: 1.5, 95%CI: –0.3 to 3.2, $p = 0.094$) and at 3 months follow up (mean difference: 1.5, 95%CI: –0.3 to 3.2, $p = 0.095$).

Motor Training

There was no overall difference between the groups with regard to hits (reference sham: dual $\beta = -0.73$, 95%CI: –3.76 to



2.31, $p = 0.64$, $R^2 = 0.01$; anodal $\beta = 0.88$, 95%CI: -2.16 to 3.91 , $p = 0.58$, $R^2 = 0.01$). There was a curvilinear improvement in performance ($\text{TIME}^2 \beta = -0.28$, 95%CI: -0.34 to -0.21 , $p < 0.001$, $R^2 = 0.03$, $\text{TIME} \beta = 0.50$, 95%CI: $0.31-0.70$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.01$), and this effect tended to be more pronounced over time in both active stimulation groups compared to sham (dual \times time, $\beta = 0.17$, 95%CI: -0.08 to 0.43 , $p = 0.18$, $R^2 = 0.00$; anodal \times time, $\beta = 0.25$, 95%CI: -0.007 to 0.50 , $p = 0.06$, $R^2 = 0.00$; **Figure 5**). Model based estimates at day 5 were 17.2 (95%CI: 14.7–19.6) for sham, 16.8 (95%CI: 14.8–18.8) for dual, and 18.5 (95%CI: 16.5–20.5) for anodal stimulation (pairwise comparisons: all $p > 0.32$).

WMFT

Adjusted WMFT scores at day 5 were 0.66 (95%CI: 0.60–0.72) for sham, 0.62 (95%CI: 0.57–0.67), difference to sham: -0.04 , 95%CI: -0.11 to 0.04 , $p = 0.360$ for dual, and 0.63 (95%CI: 0.59–0.68, difference to sham: -0.02 , 95%CI: -0.10 to 0.05 , $p = 0.518$) for anodal (**Figure 6**). Three month later the adjusted WMFT scores were: 0.66 (95%CI: 0.60–0.72) for sham, 0.62 (95%CI: 0.57–0.67, difference to sham: -0.04 , 95%CI: -0.11 to 0.04 , $p = 0.323$) for dual, and 0.60 (95%CI: 0.55–0.65, difference to sham: -0.05 , 95%CI: -0.13 to 0.02 , $p = 0.161$) for anodal.

DISCUSSION

The results of this randomized, controlled clinical trial demonstrated that a visuo-motor grip force tracking task training, consisting of isometric abductions of the paretic thumb, improved control of the paretic thumb, and resulted in generalization to clinical assessments of upper extremity function such as UE-FM, but not WMFT, in chronic stroke patients. Compared to sham tDCS, UE-FM performance improvement was more pronounced in the group that had received unilateral (anodal) tDCS. However, this effect was relatively small (Cohen's $d = 0.34$) and those add-on effects were not significantly different from bilateral (dual) tDCS. No improvement on the WMFT was found.

Previous studies have reported that 4 weeks using comparable isometric pinch task resulted in better trained task performance and improvements of UE-FM, but not WMFT (38). Similarly, in a sample of well-recovered stroke patients, 1 week of training on a sequential visual isometric pinch force task resulted in better task performance, improvements in the Jebsen Taylor hand function test (JTT) and the Grooved Pegboard Test (GPT) (55). Our study is in line with these findings by showing that visuo-motor grip force tracking task training can result in long-term improvements of trained task performance and functionally relevant recovery of upper extremity function.

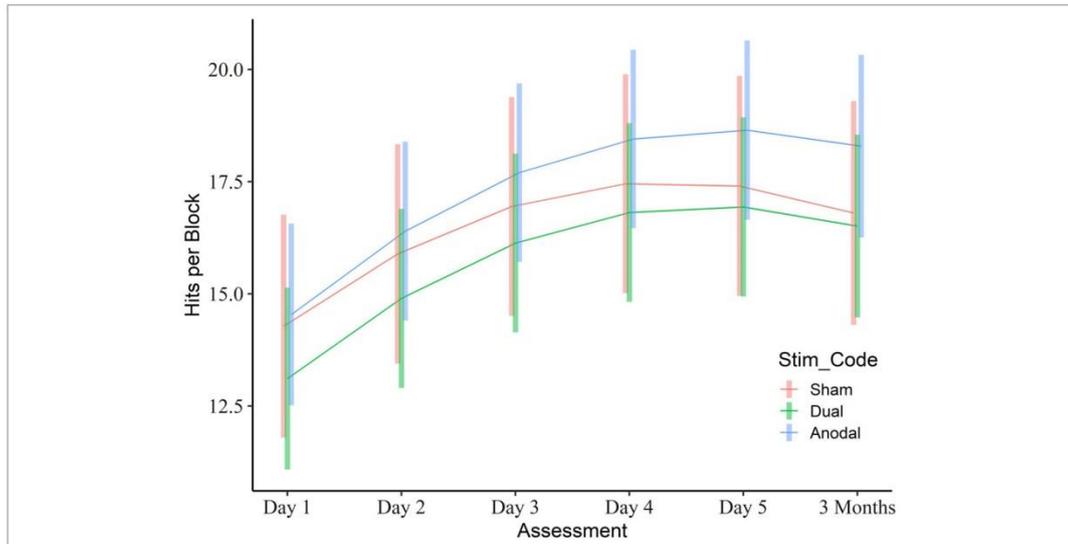


FIGURE 5 | Learning curve in the visuo-motor grip force tracking task training task. The graph depicts the mean number of hits per block for each group across the training and follow-up period based on the linear mixed model. Vertical bars represent model based 95% confidence intervals.

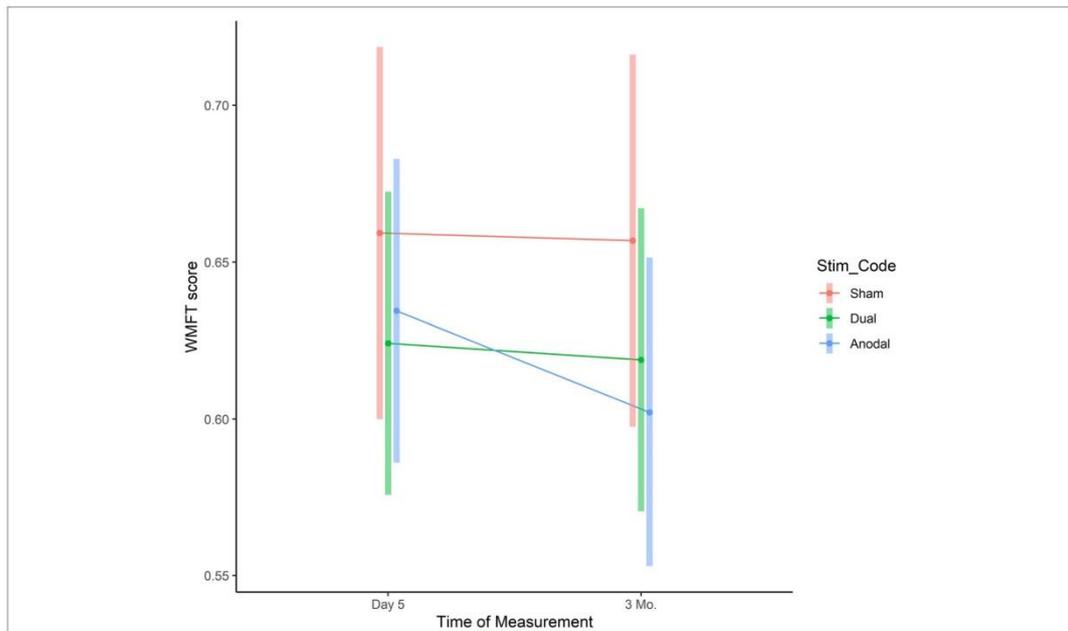


FIGURE 6 | WMFT assessment. The graphs depict the mean WMFT completion time for each group across the training and follow-up period based on the linear mixed model. Vertical bars represent model based 95% confidence intervals.

However, the present study did not confirm substantial add-on effects of unilateral or bilateral tDCS. While anodal tDCS selectively resulted in steeper gains on the UE-FU, these effects were small and not statistically different from bilateral stimulation. No stimulation effects were found on trained task performance or the WMFT.

Previous studies had only investigated effects of unilateral tDCS on visuo-motor grip force tracking task training and reported mixed results. While, Pavlova et al. (38) demonstrated beneficial effects of anodal tDCS on the shoulder-elbow subscale of the UE-FM, no effects on trained task performance were found. In contrast, Hamoudi et al. (55) reported improved trained task performance with anodal tDCS, but not on the JTT and GPT. Both studies reported no long-term effects of anodal tDCS on task performance, but beneficial effects on the shoulder-elbow subscale were maintained for up to 2 months (38). Therefore, mainly weak effects of anodal tDCS on visuo-motor grip force tracking task training have been reported previously. Together with the results of our own study, this questions the utility of tDCS to enhance the outcome of this particular type of training. Nonetheless, while there were no substantial effects at the group level, individual participants may have benefited from tDCS and future studies are need to include individualized modeling of current flow and functional imaging to investigate characteristics of potential responders.

Limitations

The results of this study should be interpreted with caution due to the small sample size and high inter-individual variance in baseline motor function, lesion site, location and extent, time since stroke, age, and gender and missing data at the follow-up assessment (5/40 patients) and these factors may have contributed to the lack of effects in this study. Nonetheless, the missing data was balanced across the stimulation conditions and the mixed effects models used are robust regarding missing data. Furthermore, we also conducted a power analysis based on the strongest effect (i.e., the comparison of UE-FM scores between anodal vs. sham tDCS at day 5 and the 3 months follow up). At day 5, raw mean and SD values for anodal UE-FM were 50.4 (SD: 14.3), and for sham 44.6 (SD: 20.9) resulting in a standardized effect size (Cohen's d) of 0.34. To demonstrate effects of 0.34 or larger using a two sample t -test and a two-sided significance level of $\alpha = 0.05$ and a power of 0.8, 139 individuals per group would have to be included for a significant effect in a new study. Please note, with the current sample size ($N = 40$), we achieved an effect size of 0.261 between the three groups (ratio of variance of the means by the within group variance; significance level of 0.05,

power 80% in a one-way analysis of variance). This highlights that smaller proof-of-principle studies are imperative prior to investing limited resources into larger randomized controlled trials and our results in combination with previous studies do not encourage such follow-up trials for the combination of tDCS and visuo-motor grip force tracking task training.

Conclusions and Outlook

Our results demonstrated significant performance improvements due to the visuo-motor grip force tracking task training in chronic patients with motor stroke. However, only limited add-on effects were induced by unilateral anodal tDCS. Dual tDCS did not improve training outcome.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available upon reasonable request.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of the Charité Universitätsmedizin Berlin (Protocol: EA1/026/11). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AF and RL conceived the study. BT, RD, DH, and JW processed the data. BT and UG performed the statistical analysis. BT wrote the manuscript. AF and MM revised the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This work was supported by the Else Kröner-Fresenius Stiftung (RL:2011-119), Deutsche Forschungsgemeinschaft (AF:DFG-Exc-257; SFB 1315, Project #327654276), and Bundesministerium für Bildung und Forschung (AF and MM:01EO0801).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.736075/full#supplementary-material>

REFERENCES

1. Global Burden of Disease. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. (2016) 388:1459–544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
2. Hennerici MG, Kern R. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017. In: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Available online at: www.dgn.org/leitlinien (accessed August 17, 2020).
3. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol*. (2009) 8:345–54. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70023-7
4. Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study.

- Stroke*. (2002) 33:2718–21. doi: 10.1161/01.str.0000035286.87503.31
5. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke : I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol*. (2008) 63:272–87. doi: 10.1002/ana.21393
 6. Hatem SM, Saussez G, della Faille M, Prist V, Zhang X, Dispa D, Bleyenheuft Y. Rehabilitation of motor function after stroke: a multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. *Front Hum Neurosci*. (2016) 10:442. doi: 10.3389/fnhum.2016.00442
 7. Pollock A, Farmer SE, Brady MC, Langhorne P, Mead GE, Mehrholz J, et al. Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. (2014) 2014:CD010820. doi: 10.1002/14651858.CD010820
 8. Prabhakaran S, Zarahn E, Riley C, Speizer A, Chong JY, Lazar RM, et al. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. (2008) 22:64–71. doi: 10.1177/1545968307305302
 9. van der Vliet R, Selles RW, Andrinopoulou ER, Nijland R, Ribbers GM, Frens MA, et al. Predicting upper limb motor impairment recovery after stroke: a mixture model. *Ann Neurol*. (2020) 87:383–93. doi: 10.1002/ana.25679
 10. Winters C, Van Wegen EEH, Daffertshofer A, Kwakkel G. Generalizability of the proportional recovery model for the upper extremity after an ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. (2015) 29:614–22. doi: 10.1177/1545968314562115
 11. Bai X, Guo Z, He L, Ren L, McClure MA, Mu Q. Different therapeutic effects of transcranial direct current stimulation on upper and lower limb recovery of stroke patients with motor dysfunction: a meta-analysis. *Neural Plast*. (2019) 2019:1372138. doi: 10.1155/2019/1372138
 12. Hoyer EH, Celnik PA. Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation. *Restor Neurol Neurosci*. (2011) 29:395–409. doi: 10.3233/RNN-2011-0611.Understanding
 13. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*. (2000). 425–30. doi: 10.1007/s002210000432
 14. Hess G, Donoghue JP. Long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Eur J Neurosci*. (2006) 8:658–65. doi: 10.1111/j.1460-9568.1996.tb01251.x
 15. Wang H, Wang X, Scheich H. LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport*. (1996) 7:521–5.
 16. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. (2001) 57:39–40. doi: 10.1212/WNL.57.10.1899
 17. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. (2000) 527:633–9. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.01-1-00633.x
 18. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*. (2011) 17:37–53. doi: 10.1177/1073858410386614
 19. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimul*. (2008) 1:206–23. doi: 10.1016/j.brs.2008.06.004
 20. Grefkes C, Fink GR. Recovery from stroke: current concepts and future perspectives. *Neurol Res Pract*. (2020). 2:17. doi: 10.1186/s42466-020-00060-6
 21. Bolognini N, Vallar G, Casati C, Latif LA, El-Nazer R, Williams J, et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. (2011) 25:819–29. doi: 10.1177/1545968311411056
 22. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*. (2010) 75:2176–84. doi: 10.1212/WNL.0b013e318202013a
 23. Lindenberg R, Zhu LL, Schlaug G. Combined central and peripheral stimulation to facilitate motor recovery after stroke: the effect of number of sessions on outcome. *Neurorehabil Neural Repair*. (2012) 26:479–83. doi: 10.1177/1545968311427568
 24. Nair D, Renga V, Hamelin S, Pascual-Leone A, Schlaug G. Improving motor function in chronic stroke patients using simultaneous occupational therapy and tDCS. *Stroke*. (2008) 39:542.
 25. O'Shea J, Boudrias MH, Stagg CJ, Bachtari V, Kischka U, Blicher JU, et al. Predicting behavioural response to tDCS in chronic motor stroke. *Neuroimage*. (2014) 85:924–33. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.096
 26. Fusco A, Iosa M, Venturiero V, De Angelis D, Morone G, Magliione L, et al. After vs. priming effects of anodal transcranial direct current stimulation on upper extremity motor recovery in patients with subacute stroke. *Restor Neurol Neurosci*. (2014) 32:301–12. doi: 10.3233/RNN-130349
 27. Hummel FC, Voller B, Celnik P, Floel A, Giraux P, Gerloff C, et al. Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neurosci*. (2006) 7:73. doi: 10.1186/1471-2202-7-73
 28. Kim YJ, Ku J, Cho S, Kim HJ, Cho YK, Lim T, et al. Facilitation of corticospinal excitability by virtual reality exercise following anodal transcranial direct current stimulation in healthy volunteers and subacute stroke subjects. *J Neuroeng Rehabil*. (2014) 11:124. doi: 10.1186/1743-0003-11-124
 29. Stagg CJ, Bachtari V, O'Shea J, Allman C, Bosnell RA, Kischka U, et al. Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke. *Brain*. (2012) 135:276–84. doi: 10.1093/brain/awr313
 30. 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) 25:123–9.
 31. Kim DY, Lim JY, Kang EK, You DS, Oh MK, Oh BM, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. (2010) 89:879–86. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181f70aa7
 32. Zimerman M, Heise KF, Hoppe J, Cohen LG, Gerloff C, Hummel FC. Modulation of training by single-session transcranial direct current stimulation to the intact motor cortex enhances motor skill acquisition of the paretic hand. *Stroke*. (2012) 43:2185–91. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.645382.Modulation
 33. Straudi S, Fregni F, Martinuzzi C, Pavarelli C, Salvioli S, Basaglia N. tDCS and robotics on upper limb stroke rehabilitation: effect modification by stroke duration and type of stroke. *Biomed Res Int*. (2016) 2016:5068127. doi: 10.1155/2016/5068127
 34. Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, Tomelleri C, Pohl M, Werner C. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabil Neural Repair*. (2011) 25:838–46. doi: 10.1177/1545968311413906
 35. Khedr EM, Shawky OA, El-Hammady DH, Rothwell JC, Darwish ES, Mostafa OM, et al. Effect of anodal versus cathodal transcranial direct current stimulation on stroke rehabilitation: a pilot randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. (2013) 27:592–601. doi: 10.1177/1545968313484808
 36. Lee SJ, Chun MH. Combination transcranial direct current stimulation and virtual reality therapy for upper extremity training in patients with subacute stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. (2014) 95:431–8. doi: 10.1016/j.apmr.2013.10.027
 37. Nair DG, Renga V, Lindenberg R, Zhu L, Schlaug G. Optimizing recovery potential through simultaneous occupational therapy and non-invasive brain-stimulation using tDCS. *Restor Neurol Neurosci*. (2011) 29:411–20. doi: 10.3233/RNN-2011-0612.Optimizing
 38. Pavlova EL, Lindberg P, Khan A, Ruschokowski S, Nitsche MA, Borg J. Transcranial direct current stimulation combined with visuo-motor training as treatment for chronic stroke patients. *Restor Neurol Neurosci*. (2017) 35:307–17. doi: 10.3233/RNN-160706
 39. Lindberg PG, Roche N, Robertson J, Roby-Brami A, Bussel B, Maier MA. Affected and unaffected quantitative aspects of grip force control in hemiparetic patients after stroke. *Brain Res*. (2012) 1452:96–107. doi: 10.1016/j.brainres.2012.03.007
 40. Kurillo G, Gregorič M, Goljar N, Bajd T. Grip force tracking system for assessment and rehabilitation of hand function. *Technol Health Care*. (2005) 13:137–49. doi: 10.3233/thc-2005-13301
 41. Seo NJ, Rymer WZ, Kamper DG. Delays in grip initiation and termination in persons with stroke: effects of arm support and active muscle stretch exercise. *J Neurophysiol*. (2009) 101:3108–15. doi: 10.1152/jn.91108.2008
 42. Harris JE, Eng JJ. Strength training improves upper-limb function in individuals with stroke: a meta-analysis. *Stroke*. (2010) 41:136–40. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.567438
 43. Bradnam LV, Stinear CM, Barber PA, Byblow WD. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. *Cereb Cortex*. (2012) 22:2662–71. doi: 10.1093/cercor/bhr344

44. Fugl-Meyer A, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. *Scand J Rehabil Med.* (1975) 7:13–31.
45. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, et al. Effect of constraint-induced movement. *JAMA.* (2006) 296:2095–104. doi: 10.1001/jama.296.17.2095
46. Zeller D, Aufm Kampe K, Biller A, Stefan K, Gentner R, Schütz A, et al. Rapid-onset central motor plasticity in multiple sclerosis. *Neurology.* (2010) 74:728–35. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d31dcf
47. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol.* (2006) 117:845–50. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.003
48. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain Stimul.* (2016) 9:641–61. doi: 10.1016/j.brs.2016.06.004
49. Bates D, Maechler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Softw.* (2015) 67:1–48. doi: 10.18637/jss.v067.i01
50. Jaeger B. *r2glmm: Computes R Squared for Mixed (Multilevel) Models.* R Package Version 0.1.2. (2017). Available online at: <https://CRAN.R-project.org/package=r2glmm> (accessed April 14, 2020).
51. Lüdtke D. ggeffects: tidy data frames of marginal effects from regression models. *J Open Sour Softw.* (2018) 3:772. doi: 10.21105/joss.00772
52. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* Vienna: R Foundation for Statistical Computing (2020).
53. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan L, François R, et al. Welcome to the tidyverse. *J Open Sour Softw.* (2019) 4:1686. doi: 10.21105/joss.01686
54. Verbeke G, Molenberghs G. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data.* Springer Series in Statistics. New York, NY: Springer (2000).
55. Hamoudi M, Schambra HM, Fritsch B, Schoechlin-Marx A, Weiller C, Cohen LG, et al. Transcranial direct current stimulation enhances motor skill learning but not generalization in chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* (2018) 32:295–308. doi: 10.1177/1545968318769164. Transcranial

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Taud, Lindenberg, Darkow, Wevers, Höflin, Grittner, Meinzer and Flöel. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Originalarbeiten

Taud, B., Lindenberg, R., Darkow, R., Wevers, J., Höfflin, D., Grittner, U., Meinzer, M., & Flöel, A. (2021). *Limited Add-On Effects of Unilateral and Bilateral Transcranial Direct Current Stimulation on Visuo-Motor Grip Force Tracking Task Training Outcome in Chronic Stroke. A Randomized Controlled Trial*. *Frontiers in neurology*, 12, 736075. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.736075>

Prehn, K., **Taud, B.**, Reifegerste, J., Clahsen, H., Flöel, A. (2017). *Neural correlates of grammatical inflection in older native and second-language speakers*. *Bilingualism: Language and Cognition*, 21(1): 1-12. <https://doi:10.1017/S1366728916001206>

Wilke, S., Prehn, K., **Taud, B.**, List, J., & Flöel, A. (2018). *Multimodal Assessment of Recurrent MTBI across the Lifespan*. *Journal of clinical medicine*, 7(5), 95. <https://doi.org/10.3390/jcm7050095>

Poster

Prehn, K., **Taud, B.**, Reifegerste, J., Clahsen, H., & Flöel, A. (2015). *Neural correlates of morphological processing in older late-acquired bilinguals*. Poster (The 9th International Morphological Processing Conference, Potsdam).

Taud, B., Brecht, J., Werder, D., Sieg, M.M., Nachtigall, L., Meinzer, M., Flöel, A., Lindenberg, R. (2015). *Functional and structural alterations of the motor system in chronic stroke*. Poster (SAB Meeting, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin).

Taud, B., Brecht, J., Werder, D., Sieg, M.M., Nachtigall, L., Meinzer, M., Flöel, A., Lindenberg, R. (2015). *Functional and structural alterations of the motor system in chronic stroke*. Poster (Mind, Brain & Body Symposium, Berlin).

Lindenberg, R., Werder, D., **Taud, B.**, Brecht, J., Sieg, M.M., Meinzer, M., Flöel, A. (2014). *Functional and structural connectivity of the red nucleus after stroke*. Poster (Society for Neuroscience Meeting, Washington DC).

Taud, B., Brecht, J., Werder, D., Sieg, M.M., Nachtigall, L., Meinzer, M., Flöel, A., Lindenberg, R. (2014). *Functional and structural alterations of the motor system in chronic stroke*. Poster (Organization for Human Brain Mapping, Hamburg).

Vorträge

Taud, B., Brecht, J., Werder, D., Sieg, M.M., Nachtigall, L., Meinzer, M., Flöel, A., Lindenberg, R. (2015). *Bihemispheric motor cortex stimulation after stroke: An ongoing single center randomized controlled trial*. Vortrag (Berlin School of Mind and Brain, Berlin).

Taud, B., Brecht, J., Werder, D., Sieg, M.M., Nachtigall, L., Meinzer, M., Flöel, A., Lindenberg, R. (2014) *Bihemispheric motor cortex stimulation after stroke: An ongoing single center randomized controlled trial*. Vortrag (Centrum für Schlaganfallforschung, Berlin).

Taud, B., Brecht, J., Werder, D., Sieg, M.M., Nachtigall, L., Meinzer, M., Flöel, A., Lindenberg, R. (2013). *Grundlagen der Wirksamkeit bihemisphärischer Motorcortex-Stimulation nach Schlaganfall*. Vortrag (Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V., Berlin).

Danksagung

Zum Ende hin möchte ich mich bei all jenen bedanken, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Allen voran Frau Prof. Dr. Agnes Flöel, die es mir ermöglichten in ihrer Arbeitsgruppe zu arbeiten und mich auf dem Weg zur Promotion unterstützte. Des Weiteren, Dr. PD. Robert Lindenberg für seine Unterstützung bei der Umsetzung und Durchführung der vorliegenden Studie. Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Marcus Meinzer, ohne seine Unterstützung wäre die vorliegende Veröffentlichung nicht zu Stande gekommen.

Ebenfalls Danke möchte ich meinen Arbeitskollegen an der Charité sagen. Durch sie wurde aus der Arbeit Spaß, aus Anstrengung Leichtigkeit und aus Kollegen Freunde.

Weiterhin möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, meiner Schwester und meiner Partnerin danken, die mich während der gesamten Promotion mit Rat, Tat und viel wichtiger aufmunternden Worten begleitet haben. Ohne ihre aufmunternden Worte wäre diese Arbeit wahrscheinlich nie zu Ende gebracht worden.

Abschließend möchte ich mich noch bei meinen Freunden bedanken, die mich all die Jahre ermutigt haben weiter zu machen.