

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Professor Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Einfluss nicht-invasiver Motorcortex-Stimulation auf motorisches Lernen und Rehabilitation nach Infarkt: Plastizität funktioneller Netzwerke und des cortico-rubro-spinalen Systems

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Robert Lindenberg

Eingereicht: Januar 2014

Dekanin: Professor Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Professor Dr. med. Friedhelm Hummel

2. Gutachter: Professor Dr. med. Michael Nitsche

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungen	3
A Einleitung	4
A1 Rehabilitation motorischer Funktionen durch nicht-invasive Hirnstimulation	5
A2 Corticale Reorganisation und interhemisphärische Interaktionen	6
A3 Surrogatmarker motorischer Funktionseinschränkung und ihrer Erholung	7
A4 Zielsetzung	8
B Eigene Arbeiten	9
B1 Strukturelle Korrelate funktioneller Defizite	9
<i>Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G (2010). Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. Neurology 74(4): 280–287.</i>	
<i>Rüber T, Schlaug G, Lindenberg R (2012). Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke. Neurology 79(6): 515–522.</i>	
B2 Wirkung dualer tDCS bei Patienten nach Hirninfarkt	27
<i>Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G (2010). Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke. Neurology 75(24): 2176–2784.</i>	
B3 Wirkmechanismus dualer tDCS bei Gesunden	37
<i>Lindenberg R*, Nachtigall L*, Meinzer M, Sieg MM, Flöel A (2013). Differential effects of dual and unihemispheric motor cortex stimulation in older adults. The Journal of Neuroscience 33(21): 9176–9183.</i>	
B4 Prädiktoren des Ansprechens auf tDCS	46
<i>Lindenberg R, Zhu LL, Rüber T, Schlaug G (2012). Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. Human Brain Mapping 33(5): 1040–1051.</i>	
C Diskussion	59
C1 Pyramidenbahn und cortico-rubro-spinale System	59
C2 Bihemisphärische Motorcortex-Stimulation	61
C3 Therapeutisches Ansprechen und individualisierte Intervention	62
D Zusammenfassung	64
E Literaturverzeichnis	65
Danksagung	69
Eidesstattliche Erklärung	70

Abkürzungen

aMF	andere motorische Fasern (engl. <i>alternate motor fibers</i>)
BA	Brodman-Areal
DTI	Diffusion Tensor Imaging
FA	fraktionale Anisotropie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
M1	primärer Motorcortex
MEP	motorisch evozierte Potentiale
MRT	Magnetresonanztomographie
PMd	dorsaler prämotorischer Cortex
rTMS	repetitive transcranielle Magnetstimulation
SMA	supplementär-motorisches Areal
tDCS	transcranielle Gleichstromstimulation (engl. <i>transcranial direct current stimulation</i>)
TMS	transcranielle Magnetstimulation
UEFM	Upper Extremity Fugl-Meyer Score
WMFT	Wolf Motor Function Test

„Die ungeheure Verletzbarkeit von Verknüpfungen im Gehirn...?“

Thomas Bernhard, *Frost*

A Einleitung

Trotz verbesserter primärer und sekundärer Präventivmaßnahmen nimmt die Inzidenz von Hirninfarkten in westlichen Ländern stetig zu (Rothwell et al., 2004). Aktuelle Schätzungen legen nahe, dass sich die Zahl der schwer betroffenen Patienten (d.h. Grad der Behinderung von >50%) in Deutschland bis 2050 verdoppeln wird (IGSF, 2009), wobei die Folgen von Hirninfarkten in Europa bereits seit zwei Jahrzehnten die häufigste Ursache für Behinderung und vorzeitige Invalidität im Erwachsenenalter darstellen (Dennis et al., 1993; Ferrucci et al., 1993).

Halbseitenlähmungen gehören zu den häufigsten Folgen eines Hirninfarkts (Rathore et al., 2002). Nach einem Infarkt findet sich eine spontane, interindividuell sehr variable Erholung motorischer Funktionen in den ersten Tagen bis Wochen (Twitchell, 1951). Unterstützende Rehabilitation kann in dieser frühen Phase helfen, das Erholungspotential optimal auszuschöpfen, und auch darüber hinaus bis ins chronische Stadium den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen (Cramer, 2008b). Insbesondere die chronische Phase ist jedoch im Kontext motorischer Rehabilitation traditionell vernachlässigt worden unter der Annahme, dass sich nach etwa drei bis sechs Monaten ein stabiles, durch Training kaum mehr positiv zu beeinflussendes Defizit eingestellt hat (Taub et al., 2002). Zwar wurde schon vor einem Jahrhundert über die Möglichkeit diskutiert, auch chronische, über Jahre bestehende Hemiparesen durch intensive Therapie zu verbessern (Franz et al., 1915), allerdings kam es erst in den letzten Jahren zu einem Umdenken. So wiesen Stinear und Kollegen nach, dass auch im chronischen Stadium relevante Verbesserungen motorischer Funktion durch optimierte und intensivierete Rehabilitationsverfahren erreicht werden können (Stinear et al., 2007).

Trotz intensiven Trainings sind die Therapieerfolge in der chronischen Phase aber im Durchschnitt nur gering ausgeprägt und darüber hinaus, wie oben in Bezug auf die akute Phase beschrieben, interindividuell sehr variabel (Cramer, 2008b). Neue adjuvante Therapieverfahren, die im Folgenden detailliert beschrieben werden, können hier eine relevante Verstärkung des Trainingseffekts ermöglichen (Taub et al., 2002; Schlaug und Renga, 2008; Floel und Cohen, 2010). Ferner ergibt sich aus der Variabilität des Ansprechens auf rehabilitative Maßnahmen die Notwendigkeit, Prädiktoren therapeutischen Ansprechens zu definieren, die optimierte bzw. individuell zugeschnittene Behandlungsverfahren für einzelne Patienten ermöglichen (Burke und Cramer, 2013).

A1 Rehabilitation motorischer Funktionen durch nicht-invasive Hirnstimulation

Neben neuen Ansätzen physikalischer Therapie, wie z.B. *constrained-induced movement therapy* (CIMT; Wolf et al., 2006) oder Spiegeltherapie (Stevens und Stoykov, 2003), bietet nicht-invasive Hirnstimulation die Möglichkeit, die Wirksamkeit herkömmlicher Rehabilitation zu verbessern (Schlaug et al., 2008). Die Sicherheit und Effektivität von zwei Formen nicht-invasiver Stimulation sind in verschiedenen Studien sowohl an Gesunden als auch Patienten mit cerebralen Läsionen nachgewiesen worden (siehe z.B. Hummel und Cohen, 2006 für eine Übersicht): repetitive transcranielle Magnetstimulation (rTMS) und transcranielle Gleichstromstimulation (engl. *transcranial direct current stimulation*, tDCS).

Die Vorteile von tDCS gegenüber rTMS sind darin zu sehen, dass erstere kostengünstiger und einfacher in der Handhabung ist, was perspektivisch eine standardisierte Anwendung in der klinischen Routine ermöglichen könnte. Neben diesen praktischen Gesichtspunkten hat tDCS zwei weitere wichtige Eigenschaften: einerseits ein exzellentes Sicherheitsprofil, im Vergleich mit TMS insbesondere in Hinblick auf das Auftreten epileptischer Anfälle (Nitsche et al., 2005; Gandiga et al., 2006); andererseits kann tDCS simultan mit etabliertem peripherem Training appliziert werden (Hummel und Cohen, 2006). Eine Kombination zentraler und gleichzeitiger „peripherer“ Stimulation (z.B. Physiotherapie oder periphere Nervenstimulation) scheint entscheidend für das therapeutische Ansprechen zu sein, da sowohl im Tierexperiment (Adkins-Muir und Jones, 2003) als auch in Studien am Menschen (Celnik et al., 2009; Lindenberg et al., 2010a) gezeigt werden konnte, dass die Effektivität von peripherem Training durch die *simultane* Anwendung von elektrischer Stimulation signifikant gesteigert werden kann. Entsprechend fanden sich in einer Studie an Schlaganfallpatienten keine Unterschiede zwischen echter und Schein-Stimulation, wenn rTMS und CIMT nicht parallel, sondern zeitlich versetzt angewendet wurden (Malcolm et al., 2007).

Die Wirkung von tDCS beruht auf einer Modulation corticaler Erregbarkeit, die abhängig von der Polarität gesteigert oder gesenkt werden kann (Nitsche und Paulus, 2001). Anodale Stimulation führt zu einer Steigerung der Erregbarkeit, wohingegen kathodale Stimulation eine Senkung bewirkt (Abb.). In der Erholung motorischer Funktionen nach Schlaganfall spielen sowohl ipsiläsionale *intra*hemisphärische Reorganisation als auch *inter*hemisphärische Interaktionen eine maßgebliche Rolle (Schlaug et al., 2008; Perez und Cohen, 2009). Durch tDCS können diese Prozesse gezielt moduliert werden, um die Wirkung herkömmlicher therapeutischer Maßnahmen zu verstärken (Hummel und Cohen, 2006).

A2 Corticale Reorganisation und interhemisphärische Interaktionen

Physiologischerweise besteht ein Gleichgewicht exzitatorischer und inhibitorischer Interaktionen zwischen rechtem und linkem primären Motorcortex (M1), wobei inhibitorische Wechselwirkungen überwiegen (Ferbert et al., 1992; Hanajima et al., 2001; Chen, 2004). Nach einer corticalen oder subcorticalen Schädigung des Motorsystems bestimmt nicht nur der „direkte“ Effekt der Läsion auf absteigende ipsiläsionale Bahnen den Grad der funktionellen Einschränkung, sondern auch der Einfluss des contraläsionalen M1. Bedingt durch die Läsion kann der ipsiläsionale M1 seinen Einfluss auf die contraläsionale Hemisphäre nur noch eingeschränkt ausüben, was zur Enthemmung des contraläsionalen M1 führen kann. Diese Disinhibition resultiert im Sinne eines Circulus vitiosus in einer weiter eingeschränkten Funktion des ipsiläsionalen M1 durch verstärkte Inhibition und damit Akzentuierung des interhemisphärischen Ungleichgewichts (Murase et al., 2004; Manganotti et al., 2008; Chieffo et al., 2013).

Dieses vereinfachte Modell interhemisphärischer Interaktionen und deren Dysfunktion nach unilateraler Schädigung des motorischen Systems dient als Grundlage, tDCS zur Verbesserung motorischer Funktionen anzuwenden: (1) Erregbarkeitssteigerung des (intakten) ipsiläsionalen M1; (2) Hemmung des contraläsionalen M1; (3) Kombination der vorgenannten Techniken durch bihemisphärische oder „duale“ Stimulation (Abb.).

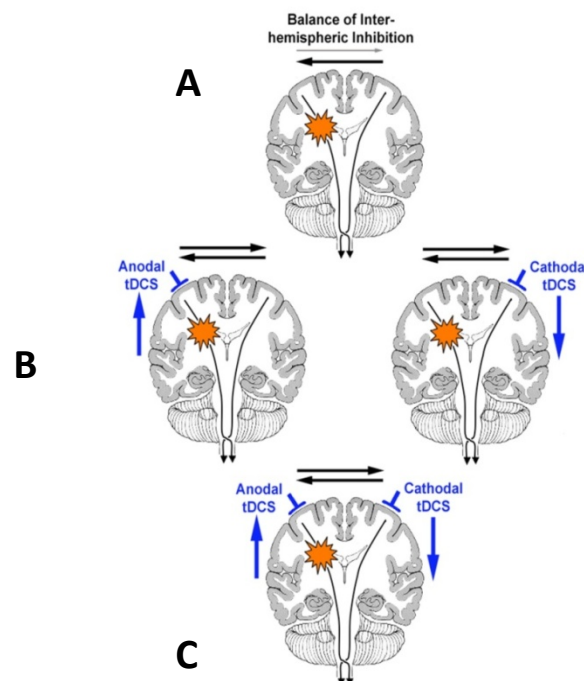


Abbildung. Schematische Darstellung der Wirkweise von tDCS nach subcorticaler Läsion

Die Läsion verursacht ein Ungleichgewicht interhemisphärischer Interaktionen, das zur Enthemmung des contraläsionalen und gesteigerter Inhibition des ipsiläsionalen M1 führt (A). Behandlungsmöglichkeiten mittels tDCS bestehen in (B) Hochregulieren des ipsiläsionalen M1 mit anodaler tDCS oder Inhibieren des contraläsionalen M1 mit kathodaler tDCS und (C) einer Kombination aus beiden Montagen im Sinne einer gegenläufigen Modulation der M1 beider Hemisphären (modifiziert nach Schlaug et al., 2008).

Die Wirksamkeit dieser drei Ansätze konnte in „proof of principle“-Studien sowohl bei Gesunden als auch bei Schlaganfallpatienten gezeigt werden (Nitsche und Paulus, 2000, 2001; Fregni et al., 2005; Hummel et al., 2005; Boggio et al., 2006; Hummel und Cohen, 2006; Been et al., 2007; Vines et al., 2008; Celnik et al., 2009; Edwards et al., 2009; Reis et al., 2009; Hummel et al., 2010; Lindenberg et al., 2010a; Bolognini et al., 2011; Lindenberg et al., 2012a). Trotz signifikanter Gruppeneffekte in Bezug auf motorisches Lernen und funktionelle Erholung zeigte sich in den meisten der genannten Studien eine große interindividuelle Variabilität im Ansprechen auf tDCS. Die Mechanismen, die einer erfolgreichen Anwendung zugrunde liegen und damit die Ursachen für das unterschiedliche Ansprechen auf die Stimulation erklären könnten, sind aktuell nur unzureichend verstanden. In diesem Kontext bieten sich verschiedene Formen der Magnetresonanztomographie (MRT) an, um strukturelle und funktionelle Korrelate von tDCS-Wirkungen zu untersuchen. Im folgenden Abschnitt sollen die erfolgversprechendsten Methoden vorgestellt werden, die perspektivisch als Prädiktoren genutzt werden können, um individuelle Patienten optimalen Rehabilitationsstrategien zuzuführen.

A3 Surrogatmarker motorischer Funktionseinschränkung und ihrer Erholung

Eine optimierte Abschätzung des Rehabilitationspotentials ist von großer Wichtigkeit, um individuelle Patienten hinsichtlich der Prognose des Verlaufs ihrer funktionellen Einschränkungen beraten und maßgeschneiderte therapeutische Verfahren bzw. Hilfsmittel anbieten zu können. Darüber hinaus sind Verfahren, mit denen das Potential zur funktionellen Erholung quantifiziert werden kann, im Rahmen von Studien eminent wichtig, um Ein-/Ausschlusskriterien zu definieren, Patienten-Stratifizierungen vorzunehmen und die Effektivität neuer Interventionen abzuschätzen. Wie weiter oben bereits angemerkt, ist die große interindividuelle Variabilität in der funktionellen Erholung nach einem Hirninfarkt jedoch ein entscheidender Faktor, der sich nicht nur in zahlreichen experimentellen Studien, sondern insbesondere auch in der klinischen Praxis als problematisch herausgestellt hat. Einerseits lässt sich diese Variabilität während spontaner Erholung nachweisen (Cramer, 2008a), andererseits zeigt sie sich im therapeutischen Ansprechen auf die verschiedenen Interventionen (Cramer, 2008b).

Im Rahmen von Studien sind verschiedene Parameter untersucht worden, um spontane Erholung motorischer Funktionen in der Akutphase oder das Ansprechen auf therapeutische Interventionen in der chronischen Phase nach einem Hirninfarkt abschätzen zu können. Seit Einführung der cerebralen Bildgebung ist wiederholt versucht worden, die Infarktlokalisierung und -größe als Prädiktoren für Erholungspotential nutzbar zu machen. So zeigte sich bereits in frühen Computertomographie (CT)-Studien, dass die Läsionsgröße den Schweregrad der Einschränkung zwar mitbestimmt (Mohr et al., 1993; Saver et al., 1999), als alleiniger Prädiktor allerdings nur eingeschränkte Aussagekraft hat.

Entsprechend ermöglichte die Zuhilfenahme präziserer Bildgebungsverfahren (MRT) und Informationen über die Lokalisation der Läsion engere Korrelationen mit funktionellem Defizit (Binkofski et al., 1996; Shelton und Reding, 2001).

Ergänzt wurden diese Analysen durch Diffusion Tensor Imaging (DTI), ein MRT-Verfahren, mit dessen Hilfe Trakte wie die Pyramidenbahn in vivo rekonstruiert werden können. Der Schaden eines Bahnsystems durch eine Läsion kann damit als „Läsionslast“ beschrieben werden (Zhu et al., 2010). Darüber hinaus liefern DTI-Parameter Informationen über Schäden der weißen Substanz, die indirekt durch die Läsion bedingt sind. So lassen sich Schäden durch Wallersche Degeneration (Lindberg et al., 2007; Nelles et al., 2008), aber auch Prozesse plastischer Reorganisation und die Auswirkungen von Kompensationsmechanismen nachweisen (Schaechter et al., 2009; Lindenberg et al., 2010b; Ruber et al., 2012). Solche Untersuchungen dienen dem Verständnis pathologischer Vorgänge (wie Degeneration und Maladaptation) und gegenläufiger Prozesse, die funktionelle Erholung fördern (wie Regeneration, Reorganisation und Adaptation bzw. Kompensation). Einerseits wird damit ein Studium der diesen Prozessen zugrundeliegenden (Patho-) Mechanismen ermöglicht. Andererseits bieten sich diese Verfahren an, das therapeutische Ansprechen auf experimentelle Interventionen mit dem Ziel zu untersuchen, Prädiktoren des Rehabilitationserfolgs auszumachen (Stinear et al., 2007; Lindenberg et al., 2012b).

A4 Zielsetzung

Im Folgenden sollen eigene Arbeiten vorgestellt werden, die in einem mehrstufigen Ansatz das Ziel verfolgten, (1) bildmorphologische Korrelate von motorischen Defiziten nach Hirninfarkt und deren funktioneller Erholung zu untersuchen, (2) die Wirkung nicht-invasiver M1-Stimulation als adjuvante Therapie motorischer Defizite nach Hirninfarkt zu dokumentieren, (3) die Wirkweise dualer tDCS mit Hilfe multimodaler MRT-Bildgebung zu verstehen und (4) Prädiktoren des therapeutischen Ansprechens auf duale tDCS zu definieren.

B Eigene Arbeiten

B1 Strukturelle Korrelate funktioneller Defizite

Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G (2010). Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology* 74(4): 280–287. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ccc6d9>

Aus tierexperimentellen Studien war bekannt, dass im Fall einer Schädigung der Pyramidenbahn andere corticofugale Fasern das resultierende funktionelle Defizit teilweise kompensieren können. Ausgehend von diesen Untersuchungen wurde postuliert, dass „andere motorische Fasern“ (aMF, z.B. der cortico-rubro-spinale Trakt) auch beim Menschen in der funktionellen Erholung nach einer Läsion eine Rolle spielen könnten. Diese Hypothese stützte sich auf Tracer-Experimente an nicht-humanen Primaten, am Menschen hatten diese Fasersysteme aus methodischen Gründen bislang nicht untersucht werden können. Mit Entwicklung von DTI lag jedoch eine MRT-Methode vor, die die Rekonstruktion von Fasertrakten in vivo ermöglichte. Die Hypothese unserer vorliegenden Studie war, dass motorische Defizite nach Hirninfarkt nicht nur durch die Intaktheit der Pyramidenbahn bestimmt werden, sondern auch durch den Zustand anderer corticospinaler Motortrakte.

Wir untersuchten 35 Patienten im chronischen Stadium nach Hirninfarkt mittels DTI und standardisierten motorischen Tests, um Bildgebungsparameter und Verhaltensmaße zu korrelieren. Aufgrund des Schädigungsmuster gelang die Unterteilung der Patienten in drei Untergruppen, die sich auch hinsichtlich des Schweregrads der funktionellen Einschränkungen signifikant von einander unterschieden: die Gruppe, in der durch den ausgeprägten Schaden sowohl der Pyramidenbahn als auch der aMF keine Fasern rekonstruiert werden konnten, war funktionell am schwersten betroffen (n=13); die Gruppe, in der zwar keine Pyramidenbahn, jedoch aMF zu rekonstruieren waren, zeigte ein mittelschweres Defizit (n=8); am besten erholt waren solche Patienten, bei denen sowohl Pyramidenbahn als auch aMF rekonstruiert werden konnten (n=14). In einem Prädiktionsmodell ließ sich nachweisen, dass der Zustand verschiedener ipsiläsionaler corticospinaler Motortrakte signifikant mehr Varianz im Verhaltensmaß erklären kann als dies der Zustand der Pyramidenbahn allein vermag.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie erstmals nachgewiesen werden, dass nicht nur die Pyramidenbahn, sondern auch andere Fasersysteme (wie z.B. der cortico-rubro-spinale Trakt) eine wichtige Rolle in der Erholung motorischer Funktionen nach Hirninfarkt spielen. Die hier vorgeschlagene Klassifikation von Patienten im chronischen Stadium kann perspektivisch im Sinne eines prognostischen Surrogatmarkers für motorisches Defizit nach Hirninfarkt genutzt werden.

Rüber T, Schlaug G, Lindenberg R (2012). *Compensatory role of the cortico rubro spinal tract in motor recovery after stroke. Neurology 79(6): 515–522.*

<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826356e8>

Die in dieser Publikation vorgestellte Untersuchung kann als Folgestudie der vorgenannten verstanden werden. Eine neu entwickelte DTI-Sequenz mit höherer Auflösung sowie verbesserte Algorithmen in der Vorverarbeitung und Datenauswertung dienten dazu, (1) die Ergebnisse der Vorstudie an einer unabhängigen Patientengruppe zu verifizieren, (2) die Anatomie der zuvor beschriebenen aMF detaillierter zu beschreiben und (3) deren plastische Veränderungen in der Folge eines Hirninfarktes im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gesunder Probanden zu quantifizieren.

Wir rekonstruierten die verschiedenen Anteile der Pyramidenbahn sowie aMF entsprechend ihrem Ursprung in M1, im dorsalen prämotorischen Cortex (PMd) und im supplementär-motorischen Areal (SMA) in 18 chronischen Schlaganfallpatienten und zehn gesunden Kontrollprobanden. Das funktionelle Defizit der Patienten wurde mit Hilfe eines standardisierten Motortests objektiviert.

Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigte sich eine deutliche Reduktion der fraktionierten Anisotropie (FA, hinsichtlich corticofugaler motorischer Bahnen ein Maß für deren strukturelle Intaktheit) entlang den ipsiläsionalen motorischen Bahnen der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe, wohingegen sich die FA der contraläsionalen Bahnen nicht von der gesunder Probanden unterschied. Darüber hinaus zeigten die Patienten signifikant erhöhte FA-Werte im Bereich des Nucleus ruber sowohl ipsi- als auch contraläsional. In der Patientengruppe korrelierten die FA-Werte ipsiläsionaler Bahnen mit dem Grad der funktionellen Einschränkung. Die probabilistische Konnektivität (ein Maß für die Verbindungsstärke von vorgegebenen Regionen) der ipsiläsionalen Pyramidenbahn war reduziert, wohingegen sie in den aMF bihemisphärisch erhöht war gegenüber der Kontrollgruppe.

Zusammenfassend legen diese Ergebnisse nahe, dass der Nucleus ruber als zentrale Schaltstelle des cortico-rubro-spinalen Systems eine entscheidende Rolle in der Erholung motorischer Funktion nach Schädigung der Pyramidenbahn spielt. Neben der Einsicht in grundlegende Reorganisations- und Regenerationsprozesse lassen sich auf Basis dieser Resultate neue Ansätze der motorischen Rehabilitation ableiten. Als Zielpunkte denkbarer Interventionsstrategien kommen perspektivisch zum einen M1 (im Gegensatz zu nicht-primären Motorcortex-Arealen) und zum anderen der Nucleus ruber als Angriffspunkte in Frage.

B2 Wirkung dualer tDCS bei Patienten nach Hirninfarkt

Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G (2010). Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke. Neurology 75(24): 2176–2784.

<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318202013a>

Wie einleitend erwähnt, hängt die Erholung motorischer Funktion nach einem Hirninfarkt nicht nur von der Integrität ipsiläsionaler motorischer Cortexareale und corticofugaler Verbindungen ab, sondern auch von interhemisphärischen Interaktionen. In der vorliegenden Studie wurde daher erstmals ein neuer Ansatz nicht-invasiver Hirnstimulation getestet, in dem die Erregbarkeit des M1 der vom Infarkt betroffenen Hemisphäre und simultan des contraläsionalen M1 mit Hilfe von dualer tDCS moduliert wurden. 20 Patienten im chronischen Stadium nach Infarkt wurden mittels dualer tDCS (n=10) oder Scheinstimulation (n=10) an fünf aufeinander folgenden Tagen behandelt, während zeitgleich intensive Physio-/Ergotherapie zur Anwendung kam. Wir testeten die Hypothese, dass simultane zentrale (duale tDCS) und periphere Intervention (Physio-/ Ergotherapie) über fünf Tage zu deutlicheren Verbesserungen motorischer Funktionen führt im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die nur mittels Physio-/Ergotherapie (und Scheinstimulation) behandelt wurde. Neben diesem primären Outcome-Parameter diente fMRT vor und nach der Intervention dazu, bildmorphologische Korrelate der funktionellen Verbesserung zu dokumentieren.

Es zeigte sich eine signifikant stärker ausgeprägte Verbesserung in standardisierten Motortests in der Gruppe dual stimulierter Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Interventionseffekte waren in einer Nachuntersuchung eine Woche nach Therapie-Ende stabil. Begleitend resultierte duale tDCS in signifikant stärkeren Aktivierungen des ipsiläsionalen M1, während sich in der Kontrollgruppe keine Aktivierungsänderungen durch die fünftägige Behandlung nachweisen ließen.

Die Ergebnisse belegen, dass eine mehrtägige Intervention mit dualer tDCS und etablierter peripherer Therapie im chronischen Stadium nach Hirninfarkt motorische Funktionen stärker verbessern kann als die periphere Therapie alleine. Die nachgewiesene Stabilität der erzielten funktionellen Verbesserungen und die begleitenden Änderungen der fMRT-Aktivierungsmuster legen nahe, dass es sich um tDCS-induzierte plastische Prozesse handelt, die in längerfristiger Erholung resultieren. Zusammenfassend bietet sich bihemisphärische M1-Stimulation in Kombination mit simultaner Physio-/Ergotherapie als erfolgversprechendes neues Rehabilitationsmittel an. Da tDCS ein optimales Nebenwirkungsprofil aufweist, einfach zu bedienen ist und vergleichsweise sehr geringe Kosten verursacht, scheint hiermit der erste Schritt zur Implementierung dieser neuen Methode in die neurologische Standard-Rehabilitation erreicht zu sein

B3 Wirkmechanismus dualer tDCS bei Gesunden

Lindenberg R*, Nachtigall L*, Meinzer M, Sieg MM, Flöel A (2013). *Differential effects of dual and unihemispheric motor cortex stimulation in older adults. The Journal of Neuroscience* 33(21): 9176–9183. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0055-13.2013>

Mittels tDCS kann corticale Erregbarkeit nicht-invasiv moduliert werden. In Abhängigkeit der Polarität kommt es hierbei in M1 zu einer transienten Steigerung der Exzitabilität durch anodale tDCS und Verminderung der Exzitabilität durch kathodale tDCS. In Vorstudien zeigte sich ferner, dass neben diesen unihemisphärischen Stimulationsansätzen auch bihemisphärische tDCS („dual“) bei gesunden Probanden und Patienten nach Hirninfarkt einen positiven Einfluss auf motorisches Lernen bzw. Rehabilitation motorischer Funktionen hat. Allerdings war die Wirkweise dualer tDCS nur unzureichend verstanden. In der vorliegenden Studie wurde daher der Einfluss dualer tDCS auf funktionelle Netzwerke (mittels resting state-fMRT), aufgabenspezifische Aktivierungen (fMRT) und deren Zusammenhang mit strukturellen Charakteristika motorischer Bahnen (DTI) an 20 gesunden älteren Probanden untersucht. In einem cross over-Design verglichen wir duale, anodale und Schein-tDCS, um die Hypothese zu prüfen, dass duale tDCS gegenüber anodaler tDCS durch die zusätzliche kathodale Komponente eine stärkere Wirkung auf die Modulation funktioneller Netzwerke und aufgabenspezifischer Aktivierungen ausübt.

Beide aktive Stimulationsbedingungen verursachten im Vergleich zur Scheinstimulation gleichsinnige Veränderungen multimodaler Netzwerke im resting state-fMRT: ipsilateral zur Anodenposition kam es in beiden Stimulationsbedingungen zur Verstärkung zentraler Knotenpunkte, wohingegen sich eine Reduktion von Konnektivitätswerten in verschiedenen Knotenpunkten der contralateralen Hemisphäre zeigte (Position der Kathode während dualer Stimulation). Duale tDCS führte darüber hinaus zu einer Konnektivitätszunahme im linken dorsalen posterioren Cingulum. Komplementär zu diesen Netzwerkeffekten wies die aufgabenspezifische fMRT eine Steigerung der Aktivierung bihemisphärischer M1 unter dualer tDCS nach. Diese funktionellen Aktivierungsänderungen korrelierten mit mikrostrukturellen Parametern transcallosaler Motortrakte: die Effekte waren umso größer, je höher die FA-Werte waren (d.h., je weniger ausgeprägt die altersbedingte Atrophie).

Zusammenfassend legen die Ergebnisse nahe, dass sich die Wirkung dualer tDCS nicht durch rein additive Effekte anodaler und simultaner kathodaler Stimulation erklären lässt, sondern durch synergistische Modulation bihemisphärischer motorischer Netzwerke bedingt ist. Das Verständnis des Wirkmechanismus dualer M1-Stimulation hilft bei der Planung künftiger Interventionsstudien und fördert die Entwicklung spezifischer Stimulationsansätze für einzelne Patienten.

B4 Prädiktoren des Ansprechens auf tDCS

Lindenberg R, Zhu LL, Rüber T, Schlaug G (2012). Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Human Brain Mapping* 33(5): 1040–1051. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21266>

Wie sich in den vorgenannten Studien und Arbeiten anderer Arbeitsgruppen zeigte, ist die Variabilität in der spontanen Erholung nach einem Hirninfarkt sowie im Ansprechen auf nicht-invasive Hirnstimulation sehr groß. Um Patienten zielgerichtet im Rahmen einer optimalen Rehabilitation versorgen zu können, ist die Definition valider Prädiktoren oder Surrogatmarker therapeutischen Ansprechens unabdingbar. Bisherige Versuche konzentrierten sich auf Schweregrad der Parese oder fMRT-Aktivierungsmuster im Akutstadium sowie auf TMS- und kombinierte TMS- und DTI-Parameter. Es existierten jedoch keine Untersuchungen, die den Einfluss verschiedener intra- und interhemisphärischer Fasersysteme auf funktionelle Erholung in den Blick nahmen. In der vorliegenden Studie nutzten wir daher DTI, um die Bedeutung des mikrostrukturellen Zustands verschiedener ipsi- und contraläsionaler sowie transcallosaler Bahnen für das Ansprechen auf nicht-invasive M1-Stimulation in einer Gruppe von 15 Patienten nach Hirninfarkt zu bestimmen. Die Hypothese dieser Studie war, dass nicht nur die Pyramidenbahn, sondern auch aMF und transcallosale Motortrakte das Ansprechen auf duale tDCS entscheidend beeinflussen.

Der Schaden an ipsiläsionaler Pyramidenbahn und aMF sowie transcallosalen Faserverbindungen ließ sich durch einen Vergleich mit einer gematchten Kontrollgruppe gesunder Versuchspersonen quantifizieren. Es zeigte sich, dass das Rehabilitationspotential umso größer war, je mehr der Zustand der motorischen Bahnen dem gesunder Probanden entsprach. Partielle Korrelationen ergaben, dass die Intaktheit transcallosaler Verbindungen von M1 beider Hemisphären den höchsten prädiktiven Wert hat, um das Ansprechen auf duale tDCS abzuschätzen.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass mit Hilfe einer Standard-DTI-Sequenz eine Abschätzung des therapeutischen Ansprechens auf eine experimentelle Intervention möglich ist. Die Kombination von DTI-Parametern verschiedener, sowohl intra- als auch interhemisphärischer motorischer Fasersysteme erlaubt eine individuelle Prognose des Erholungspotentials. Perspektivisch bietet sich dieses Verfahren damit an, optimale Rehabilitationsstrategien für Patienten nach Hirninfarkt festzulegen.

C Diskussion

Erst kürzlich (Stinear et al., 2007) konnte die bereits vor beinahe einem Jahrhundert diskutierte Hypothese bestätigt werden, dass auch chronische Hemiparesen partiell reversibel sind (Franz et al., 1915). Motorische Defizite gehören zu den häufigsten Folgen von Hirninfarkten (Rathore et al., 2002) und stellen in Europa die häufigste Ursache für Behinderung und vorzeitige Invalidität im Erwachsenenalter dar (Dennis et al., 1993; Ferrucci et al., 1993). Nicht nur für individuelle Patienten, sondern auch vor einem sozioökonomischen Hintergrund sind effektive Rehabilitationsstrategien daher unerlässlich. Die Möglichkeit, durch gezielte Rehabilitation auch im „späten“, chronischen Stadium noch funktionell relevante Verbesserungen zu erzielen, erweitert den traditionell schwerpunktmäßig in der akuten und subakuten Phase verorteten Angriffspunkt interventioneller Ansätze (Cramer, 2008b, a).

Die in dieser Habilitationsschrift präsentierten Arbeiten versuchen einen Weg zur effektiven, perspektivisch individualisierten Behandlung chronischer Patienten nach Hirninfarkt aufzuzeigen. In einem mehrstufigen Ansatz wurde das Ziel verfolgt, zunächst Prozesse zu beschreiben, die der Erholung motorischer Funktion zugrunde liegen (Lindenberg et al., 2010b; Zhu et al., 2010; Ruber et al., 2012). Neben der Untersuchung bereits erfolgter plastischer Umbauvorgänge lag der Fokus in einem weiteren Schritt auf der Möglichkeit, durch nicht-invasive Hirnstimulation als adjuvante Therapie etablierter „peripherer“ Interventionen funktionelle Verbesserungen hervorzurufen; ferner sollten in einem multimodalen Ansatz bildmorphologische Korrelate dieser tDCS-Effekte mittels MRT erfasst werden (Lindenberg et al., 2010a; Nair et al., 2011; Lindenberg et al., 2012a). Zum besseren Verständnis der Wirkmechanismen dieser neuartigen Stimulationsansätze diente eine Studie mit gesunden Probanden in einem für das Auftreten von Hirninfarkten typischen Alter (Lindenberg et al., 2013). In einer Zusammenführung der vorgenannten Methoden gelang es, Surrogatmarker des therapeutischen Ansprechens mittels MRT auszumachen, die genutzt werden können, um Patienten optimale Interventionsstrategien zu ermöglichen (Lindenberg et al., 2012b).

C1 Pyramidenbahn und cortico-rubro-spinales System

Die Pyramidenbahn vermittelt Willkürmotorik über die Verbindung corticaler Areale mit Interneuronen und α -Motoneuronen des Rückenmarks. Nicht nur ihre Funktion ist bei Säugetieren detailliert beschrieben, sondern auch der Zusammenhang zwischen Läsionen dieses Trakts und resultierenden funktionellen Defiziten (Lemon, 2008). In verschiedenen Studien an nicht-humanen Primaten seit den 1960er Jahren konnte gezeigt werden, dass im Falle eines Schadens der Pyramidenbahn andere corticofugale Motortrakte wie das cortico-rubro-spinale System die initial

bestehenden Ausfälle zumindest zum Teil ausgleichen können (Canedo, 1997). Die Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen (Fries et al., 1991) und Elektromyographie-gestützter kinematischer Analysen (Lang und Schieber, 2004) legten auch beim Menschen das Vorliegen eines potenten Kompensationsmechanismus von Pyramidenbahnläsionen nahe. Allerdings fehlte bislang aus methodischen Gründen der direkte Nachweis des cortico-rubro-spinalen Systems, das durch Tracer-Studien bei nicht-humanen Primaten gut charakterisiert ist (Lawrence und Kuypers, 1965, 1968).

Mit zwei der hier vorgestellten Arbeiten verfolgten wir eine komparativ-neuroanatomisch hergeleitete Hypothese: Auch beim Menschen spielt das cortico-rubro-spinale System eine kompensatorische Rolle in der funktionellen Erholung nach Pyramidenbahnläsionen (Lindenberg et al., 2010b; Ruber et al., 2012). Wir nutzten mit DTI ein neues MRT-Verfahren, mit dessen Hilfe Faserverbindungen im menschlichen Gehirn in vivo rekonstruiert werden können. Es gelang in diesen Studien erstmals eine Visualisierung von aMF, mutmaßlich der cortico-rubro-spinalen und cortico-reticulo-spinalen Trakte. Darüber hinaus zeigte sich in der ersten Arbeit, dass die funktionelle Erholung einer Hemiparese auch beim Menschen nicht nur vom Zustand der Pyramidenbahn, sondern auch vom Grad der Intaktheit der aMF abhängt. Letztere schien zwar keine vollständige Restitution motorischer Funktionen leisten zu können, aber zumindest eine teilweise Kompensation von Störungen der Willkürmotorik nach Hirninfarkt zu ermöglichen. Wir entwickelten ein hierarchisches Klassifikationssystem, das zukünftig auch im klinischen Alltag zur Abschätzung von Rehabilitationspotential genutzt werden kann (Lindenberg et al., 2010b).

Es schloss sich eine Folgestudie an, die eine Verifizierung dieser Befunde in einer anderen Gruppe von Patienten im chronischen Stadium nach Hirninfarkt zum Ziel hatte. Zudem strebten wir mit Hilfe einer höher aufgelösten DTI-Sequenz eine Weiterentwicklung und Präzisierung der bisherigen Ergebnisse an. Es zeigte sich, dass der Nucleus ruber als zentrale Schaltstelle des cortico-rubro-spinalen Systems einen entscheidenden Faktor der Erholung motorischer Funktion nach einem Schaden der Pyramidenbahn darstellt (Ruber et al., 2012). Neben der Einsicht in grundlegende Reorganisations- und Regenerationsprozesse lassen sich auf Basis dieser Resultate neue Ansätze der motorischen Rehabilitation ableiten. Einerseits scheint M1 (im Gegensatz zu nicht-primären Motorcortex-Arealen) als Angriffspunkt die größte Aussicht auf Erfolg zu haben, was für die im Folgenden vorgestellten Studien von großer Bedeutung war (Lindenberg et al., 2010a; Lindenberg et al., 2012a). Andererseits wäre es denkbar, den Nucleus ruber selbst als Ziel von Interventionen zu nutzen, z.B. in Anlehnung an die für das extrapyramidal-motorische System schon erfolgreich im klinischen Routineeinsatz befindliche Tiefe Hirnstimulation (Miocinovic et al., 2013).

C2 Bihemispärische Motorcortex-Stimulation

Nachdem die Wirksamkeit von tDCS im Sinne einer transienten Modulation corticaler Erregbarkeit (Nitsche und Paulus, 2001) bei gesunden Probanden gezeigt worden war, wurde in Pilotstudien versucht, mittels anodaler tDCS des ipsiläsionalen M1 das funktionelle Defizit nach Hirninfarkt positiv zu beeinflussen (Hummel et al., 2005; Hummel und Cohen, 2005). Die ermutigenden Resultate dienten als Ausgangspunkt einer Reihe von Folgestudien, die entweder durch Hochregulation des ipsiläsionalen (Hesse et al., 2007; Celnik et al., 2009; Rossi et al., 2013) oder Herabregulation des contraläsionalen M1 (Fregni et al., 2005; Bradnam et al., 2012; Zimerman et al., 2012) das Ziel verfolgten, die Rehabilitation motorischer Funktionen zu unterstützen. Ausgangspunkt einer Stimulation der vom Hirninfarkt betroffenen Hemisphäre ist die Annahme, dass durch intakte ipsiläsionalen motorische Areale funktionelle Erholung vermittelt werden kann (Hummel und Cohen, 2006; Schlaug et al., 2008). Die Rationale für die Hemmung des contraläsionalen M1 gründet sich auf elektrophysiologische Untersuchungen interhemisphärischer Interaktionen. Das Wechselspiel des linken und rechten M1 ist vor allem durch Inhibition gekennzeichnet (Perez und Cohen, 2009). Folglich lässt sich nach unilateralen Läsionen eine Disinhibition des nicht-betroffenen M1 nachweisen (Murase et al., 2004), der mit Hilfe kathodaler tDCS erfolgreich entgegengewirkt werden kann (Hummel und Cohen, 2006; Schlaug et al., 2008).

Die hier vorgestellten Studien verfolgten einen neuen Ansatz, indem simultan beide Seiten des durch den Infarkt verursachten Ungleichgewichts beeinflusst wurden. Während mittels anodaler tDCS intakte ipsiläsionale M1-Bereiche in ihrer Erregbarkeit heraufreguliert wurden, bewirkte die zeitgleich stattfindende kathodale tDCS eine Herabregulation des contraläsionalen M1. Die Wirksamkeit dieses Ansatzes war in einer Gruppe gesunder Probanden bereits in einer motorischen Lernaufgabe nachgewiesen worden (Vines et al., 2008). Aufbauend auf diesem Ergebnis nutzten wir die Kombination aus peripherer (Ergo-/Physiotherapie) und zentraler Stimulation (duale tDCS), um Patienten mit chronischer Hemiparese zu behandeln (Lindenberg et al., 2010a). In einer doppelblinden, randomisierten Studie zeigte die experimentelle Gruppe nach fünftägiger Intervention im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die mit Scheinstimulation und derselben peripheren Therapie behandelt worden war, signifikant größere Verhaltenseffekte mit Verbesserung der motorischen Funktion der betroffenen Hand. Auch eine Woche nach Beendigung der Intervention waren diese Effekte unverändert nachweisbar. Als weiterer Indikator für tDCS-induzierte anhaltende, plastische Prozesse dienten die mit der motorischen Erholung korrelierenden Modifikationen funktioneller Aktivierungsmuster (fMRT). Interessanterweise scheinen diese Effekte jedoch nicht linear mit der Anzahl konsekutiver Stimulationen zuzunehmen. Vielmehr wurde in einer Folgestudie ersichtlich, dass das therapeutische Ansprechen zu Beginn der Intervention am stärksten ausgeprägt war. Eine zweite fünftägige Behandlung resultierte zwar in weiteren messbaren Funktionsverbesserungen,

allerdings waren die Effekte der ersten mehrtätigen Intervention signifikant größer als die der zweiten (Lindenberg et al., 2012a).

Obwohl die Wirksamkeit dualer tDCS auf Erholung motorischer Funktion mit den vorgestellten Veröffentlichungen dokumentiert werden konnte und in der Folge durch eine weitere Studie belegt ist (Bolognini et al., 2011), war die Wirkweise nur unzureichend verstanden, und ihre Anwendung gründete sich auf das oben skizzierte, vereinfachende Modell der Störung interhemisphärischer Interaktionen. In einem multimodalen Ansatz aus struktureller und funktioneller MRT untersuchten wir daher eine Gruppe gesunder älterer Probanden mittels intra-Scanner-tDCS (Lindenberg et al., 2013; s.a. Meinzer et al., 2012; Meinzer et al., 2013). Es zeigte sich, dass die Vermittlung dualer tDCS-Effekte komplexer zu sein scheint als die Summe anodaler und simultaner kathodaler Stimulation. Vielmehr scheint die Wirkung durch synergistische Modulation bihemisphärischer motorischer Netzwerke bedingt zu sein. Eine Sonderrolle nimmt hierbei das dorsale posteriore Cingulum ein, ein Cortexareal, das maßgeblich an motorischer Kontrolle beteiligt ist. Inwieweit auch nach einer Läsion des Motorsystems komplexe multimodale Mechanismen die Wirkung von tDCS vermitteln, muss in künftigen Studien an Patienten nach Hirninfarkt untersucht werden. Das Verständnis des Wirkmechanismus dualer M1-Stimulation bei Gesunden hilft hier bei der Planung von Interventionsstudien und fördert die Entwicklung spezifischer Stimulationsansätze für individuelle Patienten.

Zusammenfassend bietet sich bihemisphärische M1-Stimulation in Kombination mit simultaner Physio-/Ergotherapie als erfolgversprechendes neues Rehabilitationsmittel an. Der vorgestellten Studie wurde ein Evidenzgrad Ib bescheinigt (Kalra und Rossini, 2010). Da tDCS ein optimales Nebenwirkungsprofil aufweist, einfach zu bedienen ist und vergleichsweise sehr geringe Kosten verursacht, scheint hiermit der erste Schritt zur Implementierung in Standard-Rehabilitation gemacht.

C3 Therapeutisches Ansprechen und individualisierte Intervention

In einer Zusammenführung der unter C1 und C2 beschriebenen Methoden war das Ziel der hier abschließend vorgestellten Studie, Prädiktoren des therapeutischen Ansprechens auf nicht-invasive M1-Stimulation zu definieren (Lindenberg et al., 2012b). Zwei verschiedene corticofugale motorische Bahnen hatten sich in den Vorstudien als entscheidend für Erholungsprozesse erwiesen, namentlich die Pyramidenbahn und das cortico-rubro-spinale System. Darüber hinaus bot sich die Untersuchung transcallosaler Verbindungen zwischen ipsi- und contraläsionalen motorischen Cortexarealen als strukturelles Korrelat der interhemisphärischen Interaktionen als Ansatzpunkt an.

Es zeigte sich, dass mit Hilfe einer Standard-DTI-Sequenz, die problemlos in den klinischen Alltag implementiert werden könnte, eine Abschätzung des therapeutischen Ansprechens auf eine experimentelle Intervention möglich ist. Die Kombination von DTI-Parametern verschiedener, sowohl intra- als auch interhemisphärischer motorischer Bahnen erlaubt eine individuelle Prognose des Erholungspotentials. Dieses Verfahren hat das Potential, optimale Rehabilitationsstrategien für Patienten nach Hirninfarkt festzulegen. Zwar stehen Studien zur exakten Dosisfindung aus (Dauer einzelner Interventionen, Gesamtdauer von Interventionen, Stärke des Gleichstroms), aber mit Hilfe der DTI-Prädiktoren lassen sich bereits jetzt optimale Kandidaten für eine Behandlung mit dualer tDCS und simultaner peripherer Therapie charakterisieren.

D Zusammenfassung

Die in dieser Habilitationsschrift präsentierten Arbeiten versuchen einen Weg zur effektiven, individuell zugeschnittenen Behandlung von Patienten im chronischen Stadium nach Hirninfarkt aufzuzeigen. In einem mehrstufigen Ansatz wurde das Ziel verfolgt, zunächst Prozesse zu beschreiben, die der Erholung motorischer Funktion zugrunde liegen. Hier konnte insbesondere die kompensatorische Rolle des cortico-rubro-spinalen Systems in der Restitution motorischer Funktion beim Menschen belegt werden. In einem zweiten Schritt lag der Fokus auf nicht-invasiver Hirnstimulation als adjuvante Therapie in Ergänzung etablierter „peripherer“ Interventionsformen nach Hirninfarkt wie Ergo-/Physiotherapie. Es ließen sich signifikante Verbesserungen der Handfunktion im chronischen Stadium nach Hirninfarkt durch Anwendung einer neuen Stimulationsmethode, der dualen tDCS, dokumentieren. Nachuntersuchungen und die longitudinale fMRT deuteten hier auf tDCS-induzierte nachhaltige, plastische Reorganisationsprozesse hin. Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus diente eine multimodale MRT-Studie gesunder Probanden in einem für das Auftreten von Hirninfarkten typischen Alter. Entgegen der Annahme, dass duale tDCS als Summe anodaler und kathodaler Effekte zu verstehen ist, fand sich eine synergistische Modulation bihemisphärischer Netzwerke und eine Konnektivitätszunahme des dorsalen posterioren cingulären Cortex, der eine wichtige Rolle in der Mediation motorischer Kontrolle innehat. Diese Einsichten werden bei der Planung künftiger Interventionsstudien helfen und die Entwicklung spezifischer Stimulationsansätze für individuelle Patienten fördern. Schließlich gelang es, Surrogatmarker des therapeutischen Ansprechens mittels DTI auszumachen, die nutzbar gemacht werden können, um Patienten optimalen Interventionsstrategien zuzuführen. Die Ergebnisse lassen sich im Wesentlichen in zwei Richtungen weiterentwickeln, die abschließend skizziert werden sollen.

Der Nachweis der Effektivität und die Möglichkeit der individualisierten Applikation weisen duale tDCS als erfolgversprechende adjuvante Therapie in der motorischen Rehabilitation aus. In einer großangelegten, multizentrischen Validierungsstudie sollten die Verallgemeinerbarkeit bisheriger Ergebnisse und die Alltagsrelevanz der beschriebenen behavioralen Effekte bewertet werden. Vor dem Hintergrund der zu erwartenden demographischen Entwicklung mit steigender Inzidenz von Hirninfarkten und Zunahme der Folgen im chronischen Stadium durch die verbesserte Primärversorgung sind neue, evidenzbasierte Behandlungsstrategien nicht nur für individuelle Patienten von großer Bedeutung, sondern auch aus sozioökonomischer Sicht unerlässlich.

Darüber hinaus lassen sich die hier vorgestellten Einsichten in allgemeine Prozesse der Reorganisation motorischer Funktionen, insbesondere mit Blick auf das cortico-rubro-spinale System, als eine mögliche Grundlage für die Entwicklung neuer Rehabilitationsstrategien verstehen.

E Literaturverzeichnis

- Adkins-Muir DL, Jones TA (2003) Cortical electrical stimulation combined with rehabilitative training: enhanced functional recovery and dendritic plasticity following focal cortical ischemia in rats. *Neurol Res* 25:780-788.
- Been G, Ngo TT, Miller SM, Fitzgerald PB (2007) The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Res Rev* 56:346-361.
- Binkofski F, Seitz RJ, Arnold S, Classen J, Benecke R, Freund HJ (1996) Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke. *Ann Neurol* 39:460-470.
- Boggio PS, Castro LO, Savagim EA, Braite R, Cruz VC, Rocha RR, Rigonatti SP, Silva MT, Fregni F (2006) Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neurosci Lett* 404:232-236.
- Bolognini N, Vallar G, Casati C, Latif LA, El-Nazer R, Williams J, Banco E, Macea DD, Tesio L, Chessa C, Fregni F (2011) Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 25:819-829.
- Bradnam LV, Stinear CM, Barber PA, Byblow WD (2012) Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. *Cereb Cortex* 22:2662-2671.
- Burke E, Cramer SC (2013) Biomarkers and predictors of restorative therapy effects after stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13:329.
- Canedo A (1997) Primary motor cortex influences on the descending and ascending systems. *Progr Neurobiol* 51:287-335.
- Celnik P, Paik NJ, Vandermeeren Y, Dimyan M, Cohen LG (2009) Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke* 40:1764-1771.
- Chen R (2004) Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 154:1-10.
- Chieffo R, Inuggi A, Straffi L, Coppi E, Gonzalez-Rosa J, Spagnolo F, Poggi A, Comi G, Comola M, Leocani L (2013) Mapping early changes of cortical motor output after subcortical stroke: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain Stimul* 6:322-329.
- Cramer SC (2008a) Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol* 63:272-287.
- Cramer SC (2008b) Repairing the human brain after stroke: II. Restorative therapies. *Ann Neurol* 63:549-560.
- Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP (1993) Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 24:796-800.
- Edwards DJ, Krebs HI, Rykman A, Zipse J, Thickbroom GW, Mastaglia FL, Pascual-Leone A, Volpe BT (2009) Raised corticomotor excitability of M1 forearm area following anodal tDCS is sustained during robotic wrist therapy in chronic stroke. *Restor Neurol Neurosci* 27:199-207.
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD (1992) Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453:525-546.
- Ferrucci L, Bandinelli S, Guralnik JM, Lamponi M, Bertini C, Falchini M, Baroni A (1993) Recovery of functional status after stroke. A postrehabilitation follow-up study. *Stroke* 24:200-205.
- Floel A, Cohen LG (2010) Recovery of function in humans: cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. *Neurobiol Dis* 37:243-251.
- Franz SI, Scheetz ME, Wilson AA (1915) The possibility of recovery of function in long-standing hemiplegia. *JAMA* 6:1150-1154.
- Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJ, Lima MC, Rigonatti SP, Marcolin MA, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A (2005) Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 16:1551-1555.
- Fries W, Danek A, Witt TN (1991) Motor responses after transcranial electrical stimulation of cerebral hemispheres with a degenerated pyramidal tract. *Ann Neurol* 29:646-650.

- Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG (2006) Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 117:845-850.
- Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, Furubayashi T, Shiio Y, Uesugi H, Kanazawa I (2001) Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 531:849-859.
- Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, Bardeleben A, Jenrich W, Kirker SG (2007) Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 25:9-15.
- Hummel F, Cohen LG (2005) Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 19:14-19.
- Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, Cohen LG (2005) Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 128:490-499.
- Hummel FC, Cohen LG (2006) Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* 5:708-712.
- Hummel FC, Heise K, Celnik P, Floel A, Gerloff C, Cohen LG (2010) Facilitating skilled right hand motor function in older subjects by anodal polarization over the left primary motor cortex. *Neurobiol Aging* 31:2160-2168.
- IGSF (2009) Das Gesundheitswesen auf eine älter werdende Bevölkerung einstellen. (Bericht des Fritz Beske Institut für Gesundheits-System-Forschung).
- Kalra L, Rossini PM (2010) Influencing poststroke plasticity with electromagnetic brain stimulation: myth or reality? *Neurology* 75:2146-2147.
- Lang CE, Schieber MH (2004) Reduced muscle selectivity during individuated finger movements in humans after damage to the motor cortex or corticospinal tract. *J Neurophysiol* 91:1722-1733.
- Lawrence DG, Kuypers HG (1965) Pyramidal and Non-Pyramidal Pathways in Monkeys: Anatomical and Functional Correlation. *Science* 148:973-975.
- Lawrence DG, Kuypers HG (1968) The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain* 91:15-36.
- Lemon RN (2008) Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci* 31:195-218.
- Lindberg PG, Skejo PH, Rounis E, Nagy Z, Schmitz C, Wernegren H, Bring A, Engardt M, Forsberg 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. *Neurorehabil Neural Repair* 21:551-560.
- Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair DN, Schlaug G (2010a) Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 74:2176-2184.
- Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G (2010b) Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology* 74:280-287.
- Lindenberg R, Zhu LL, Schlaug G (2012a) Combined central and peripheral stimulation to facilitate motor recovery after stroke: the effect of number of sessions on outcome. *Neurorehabil Neural Repair* 26:479-483.
- Lindenberg R, Zhu LL, Ruber T, Schlaug G (2012b) Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp* 33:1040-1051.
- Lindenberg R, Nachtigall L, Meinzer M, Sieg MM, Floel A (2013) Differential effects of dual and unihemispheric motor cortex stimulation in older adults. *J Neurosci* 33:9176-9183.
- Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, Gonzalez Rothi LJ, Wu S, Reid K, Nadeau SE (2007) Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 86:707-715.
- Manganotti P, Acler M, Zanette GP, Smania N, Fiaschi A (2008) Motor cortical disinhibition during early and late recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 22:396-403.
- Meinzer M, Lindenberg R, Antonenko D, Flaisch T, Floel A (2013) Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *J Neurosci* 33:12470-12478.

- Meinzer M, Antonenko D, Lindenberg R, Hetzer S, Ulm L, Avirame K, Flaisch T, Floel A (2012) Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation. *J Neurosci* 32:1859-1866.
- Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, Vitek JL (2013) History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurology* 70:163-171.
- Mohr JP, Foulkes MA, Polis AT, Hier DB, Kase CS, Price TR, Tatemichi TK, Wolf PA (1993) Infarct topography and hemiparesis profiles with cerebral convexity infarction: the Stroke Data Bank. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:344-351.
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG (2004) Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 55:400-409.
- Nair DG, Renga V, Lindenberg R, Zhu L, Schlaug G (2011) Optimizing recovery potential through simultaneous occupational therapy and non-invasive brain-stimulation using tDCS. *Restor Neurol Neurosci* 29:411-420.
- Nelles M, Gieseke J, Flacke S, Lachenmayer L, Schild HH, Urbach H (2008) Diffusion tensor pyramidal tractography in patients with anterior choroidal artery infarcts. *AJNR* 29:488-493.
- Nitsche MA, Paulus W (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527 Pt 3:633-639.
- Nitsche MA, Paulus W (2001) Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57:1899-1901.
- Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS, Fricke K, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Paulus W, Tergau F (2005) Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 568:291-303.
- Perez MA, Cohen LG (2009) Interhemispheric inhibition between primary motor cortices: what have we learned? *J Physiol* 587:725-726.
- Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD (2002) Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 33:2718-2721.
- Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, Celnik PA, Krakauer JW (2009) Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:1590-1595.
- Rossi C, Sallustio F, Di Legge S, Stanzione P, Koch G (2013) Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. *Eur J Neurol* 20:202-204.
- Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, Gutnikov SA, Edwards P, Mant D, Sackley CM, Farmer A, Sandercock PA, Dennis MS, Warlow CP, Bamford JM, Anslow P (2004) Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 363:1925-1933.
- Ruber T, Schlaug G, Lindenberg R (2012) Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke. *Neurology* 79:515-522.
- Saver JL, Johnston KC, Homer D, Wityk R, Koroshetz W, Truskowski LL, Haley EC (1999) Infarct volume as a surrogate or auxiliary outcome measure in ischemic stroke clinical trials. The RANTTAS Investigators. *Stroke* 30:293-298.
- Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, Helmer KG, Vangel MG, Greve DN, Makris N (2009) Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Hum Brain Mapp* 30:3461-3474.
- Schlaug G, Renga V (2008) Transcranial direct current stimulation: a noninvasive tool to facilitate stroke recovery. *Expert Rev Med Devices* 5:759-768.
- Schlaug G, Renga V, Nair D (2008) Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol* 65:1571-1576.
- Shelton FN, Reding MJ (2001) Effect of lesion location on upper limb motor recovery after stroke. *Stroke* 32:107-112.
- Stevens JA, Stoykov ME (2003) Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis. *Arch Phys Med Rehabil* 84:1090-1092.

- Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD (2007) Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 130:170-180.
- Taub E, Uswatte G, Elbert T (2002) New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat Rev Neurosci* 3:228-236.
- Twitchell TE (1951) The restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain* 74:443-480.
- Vines BW, Cerruti C, Schlaug G (2008) Dual-hemisphere tDCS facilitates greater improvements for healthy subjects' non-dominant hand compared to uni-hemisphere stimulation. *BMC Neurosci* 9:103.
- Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D (2006) Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 296:2095-2104.
- Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, Schlaug G (2010) Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. *Stroke* 41:910-915.
- Zimmerman M, Heise KF, Hoppe J, Cohen LG, Gerloff C, Hummel FC (2012) Modulation of training by single-session transcranial direct current stimulation to the intact motor cortex enhances motor skill acquisition of the paretic hand. *Stroke* 43:2185-2191.

Danksagung

Ich möchte mich bei meinen Mentoren herzlich bedanken. Sie haben mich auf den verschiedenen Stationen meiner Laufbahn als Wissenschaftler und Neurologe nicht nur maßgeblich gefördert, sondern durch ihr Vorbild geprägt. Ohne ihre Hilfe wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen.

In chronologischer Reihenfolge sind das Jean-Michel Gracies (Mount Sinai School of Medicine, New York City), Rüdiger J. Seitz (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf), Gottfried Schlaug (Harvard Medical School/Beth Israel Deaconess Center, Boston) und Agnes Flöel (Charité – Universitätsmedizin Berlin).

Ferner danke ich Hans-Peter Hartung und Matthias Endres für die Unterstützung, die meine klinische und wissenschaftliche Arbeit gefördert und erleichtert hat.

Ich danke meinen Kollegen und Kooperationspartnern für die gute Zusammenarbeit und unzählige kritische Diskussionen, sowohl im professionellen als auch im privaten Rahmen. In alphabetischer Reihenfolge sind das: Heiner Fangerau, Silke Jörgens, Nadine Külzow, Jonathan List, Psyche Loui, Marcus Meinzer, Sarah Marchina, Andres Neuhaus, Martin Oels, Michiel Remme, Dag Scherfeld, Catherine Wan, Veronica Witte und Lin Zhu.

Ebenso danke ich den Doktoranden und Diplomanden, die ich betreut habe, für die fruchtbare Arbeit an unseren Projekten: Jasmin Brecht, Rita Korsch, Laura Nachtigall, Theodor Rüber, Mira Sieg, Benedikt Taud, Marie Uhlig, Dorothee Werder und Anna Willert.

Insbesondere möchte ich allen Patienten und Probanden für die Teilnahme an unseren Studien und für das entgegengebrachte Vertrauen meinen herzlichen Dank aussprechen.

Abschließend und an erster Stelle möchte ich meiner Familie danken.

Eidesstattliche Erklärung

nach § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. wird,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 7. Januar 2014

Robert Lindenberg