

# Neue Entwicklungen in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen

## 14.1 Humanrobotik – 434

*P. van der Smagt*

- 14.1.1 Die menschliche Hand als Robotersystem – 436
- 14.1.2 Der Roboter als menschliche Hand – 436
- 14.1.3 Zur nächsten Prothesengeneration – 438
- 14.1.4 Zusammenfassung – 440

## 14.2 Greiftraining mit einer dynamischen Handorthese (SaeboFlex) – 441

*F. Müller, S. Peitzker*

- 14.2.1 Rehabilitation – 441
- 14.2.2 SaeboFlex®: Eine Extensionsorthese – 441
- 14.2.3 Rahmenbedingungen der SaeboFlex®-Therapie – 442
- 14.2.4 SaeboFlex®: Muskulärer Kraftaufbau und Spastizität – 443
- 14.2.5 Praktische Erfahrungen und Wirksamkeitsnachweis – 443
- 14.2.6 Zusammenfassung – 444

## 14.3 Zukunft der Neuromodulation – 445

*F.C. Hummel, C. Gerloff*

- 14.3.1 Methoden der Neuromodulation – 445
- 14.3.2 Zukunft der NIBS in den Neurowissenschaften – 446
- 14.3.3 Zukunft der neurowissenschaftlichen und therapeutischen Anwendung  
nach Hirnläsionen – 447
- 14.3.4 Zusammenfassung – 449

## 14.1 Humanrobotik

*P. van der Smagt*

Ein erstes Ziel der Robotik war schon immer die Entwicklung von Systemen, die den Menschen ähneln. **Literatur und Filmindustrie** haben dafür immer Vorlagen geliefert,

- entweder in der Entwicklung von Frankenstein-artigen Kreaturen, die aus Fleisch und Blut aufgebaut, aber in ihrer Programmierung als Robotersystem betrachtet werden können,
- oder als perfekte Blechkisten à la C3PO, die in ihrem Verhalten den Menschen sogar übertreffen können.

Die Realität sah und sieht in vorhersehbarer Zukunft anders aus. Obwohl Robotersysteme heutzutage eine wichtige Rolle bei bestimmten Produktionsprozessen spielen, geht der Einzug des Roboters als »Haushaltshilfe« oder ähnliche Unterstützung im täglichen Leben nur schleppend voran. Die **optimale Integration von Roboterhelfern** in die Welt der Menschen hängt maßgeblich von deren Kooperations- und Koordinationsmöglichkeiten ab. »Ich mit dir, du mit mir, zusammen sind wir unschlagbar« ist ein Motto, das für jegliche akzeptable Integration von Mensch und Maschine maßgebend ist – umso mehr, da die Komplexität der zu bewältigenden Aufgaben zunimmt. Dieser Wunsch nach Integration ist **zweideutig** zu betrachten:

- Einerseits ist sicherlich in vorhersehbarer Zukunft nicht zu erwarten, dass autonome Systeme menschenähnliche kognitive Fähigkeiten besitzen, um auf menschenähnliche Art Probleme lösen zu können (»Wir können es nicht!«),
- andererseits ist eine solche Autonomie aber auch selten wünschenswert, da diese den Roboter auf die gleiche Ebene wie den Menschen stellen würde (»Wer korrigiert wen?«).

### ■ Die Greiffunktion der Hand

Wir betrachten die Hand in Ihrer Funktionalität als **Greiforgan**, die als wichtigste Schnittstelle zwischen Mensch und Umgebung dient. Wir interagieren mit und reagieren auf unsere Umgebung mittels unserer Hände, wobei technisch gesehen die Greiffunktion die interessanteste und für technische Systeme die nützlichste ist.

Es ist darum nicht verwunderlich, dass sich **Roboterhände** seit Langem auf ihre **Greiffunktion** konzentrieren. Während industrielle Anwendungen oft mit 2-Backen- oder Sauggreifern auskommen, werden für komplexere Aufgaben heutzutage menschenähnliche Hände bevorzugt (■ Abb. 14.1, ■ Abb. 14.2; weitere Hintergrundinformationen s. Butterfass 2000).

### ■ Anforderungen an eine Roboterhand

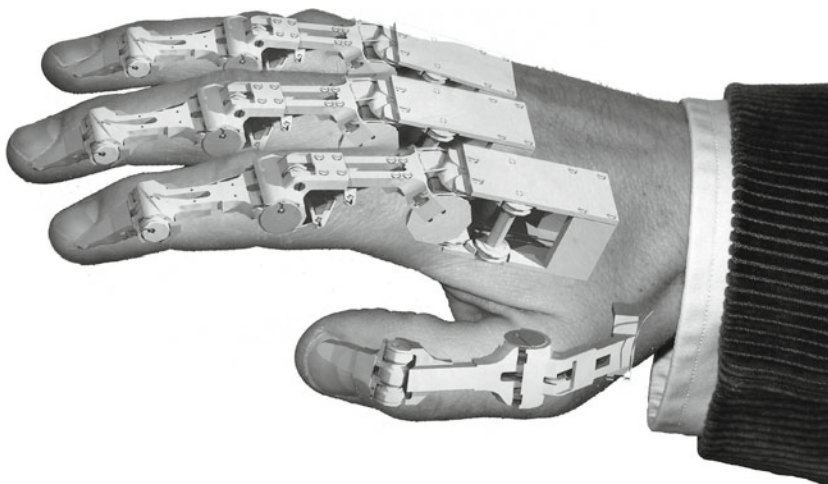
Welche Anforderungen müssen an eine Roboterhand gestellt werden, damit diese menschenähnliche Aufgaben ausführen kann? Hier sind **zwei Aspekte** zu unterscheiden:

- der **kinematische Aufbau** der Hand, der bestimmt, was eine Hand überhaupt tun kann, und
- die **Regelung und Steuerung** der Hand, die aus einem technischen System ein nützliches Werkzeug machen kann.

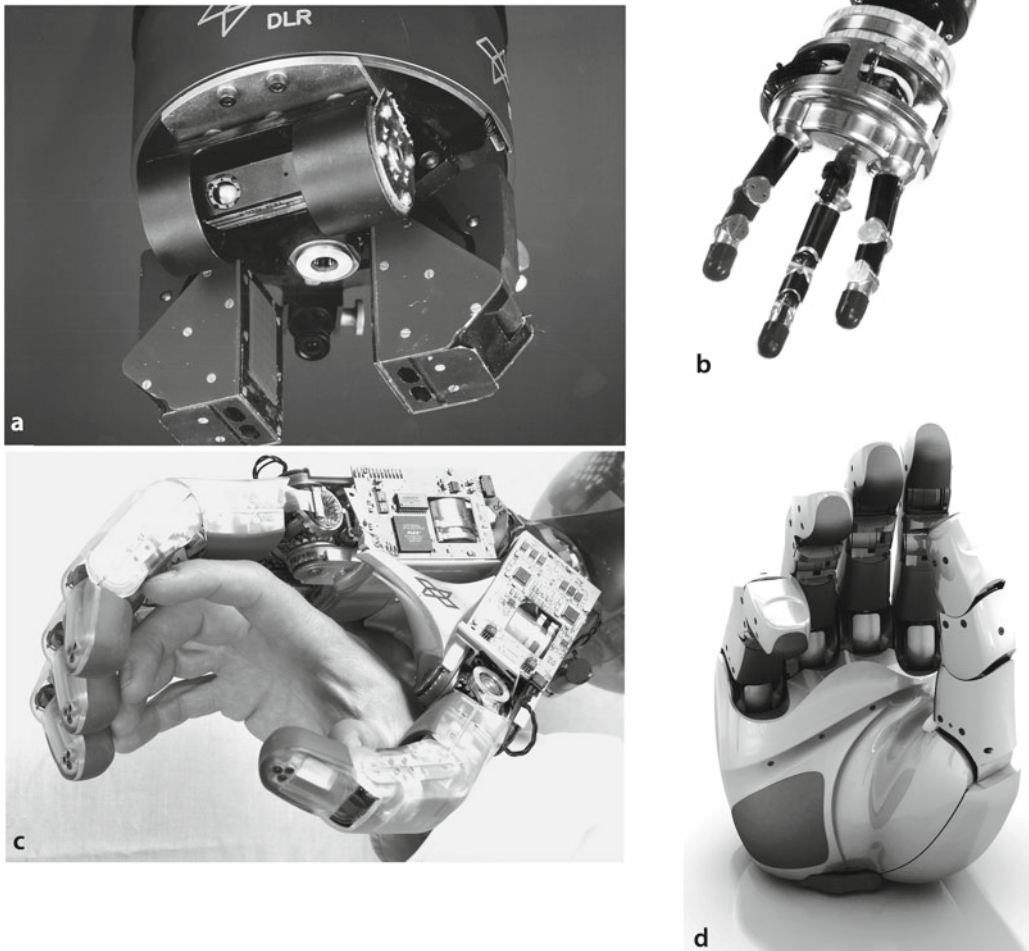
Es ist wichtig, den Unterschied zwischen einem Industriegreifer, der für eine bestimmte Aufgabe konzipiert ist, und einem allgemeinen handähnlichen Greifer zu machen.

Der **Industriegreifer** ist technisch meist einfacher und der Aufgabe angepasst und kann somit schnell und zuverlässig sich wiederholende Aufgaben ausführen. Für den Transport von gleichen Bauteilen von einem Laufband zum anderen wären menschenähnliche Hände zu komplex und zu teuer. Wenn allerdings die Aufgaben komplizierter und vielseitiger werden, werden Greifer benötigt, die eine Vielzahl von Aufgaben ausführen können. Obwohl der Beweis fehlt, dass die **menschliche Hand ein optimaler Greifer** ist, kann man die Argumentation umdrehen: Wir haben die Welt um uns herum so geschaffen, dass diese optimal mit unseren Händen »begriffen« werden kann. Somit sind, per Definition, unsere Hände optimal und sollten Roboterhände unseren Händen nachempfunden werden, sobald sie ähnliche Aufgaben ausführen müssen.

Wichtige Aspekte, wie sich menschliche Hände von Industriegreifern unterscheiden, sind in ► **Übersicht 14.1** aufgeführt.



■ **Abb. 14.1** Die Hand in Ihrer Funktionalität als Greiforgan



■ Abb. 14.2 a-d Robotergrifer. a 2-Backen-Grifer, b 3-Finger-Grifer, c 4-Finger-Grifer, d 5-Finger-Grifer

### Übersicht 14.1

#### Menschliche Hände vs. Industriegriper

- **Anzahl der »Finger«:** Eine Mindestzahl von 4 Fingern wird benötigt, um ein Objekt zu halten und gleichzeitig zu manipulieren (z. B. das Eindrehen einer Leuchte). Aber brauchen wir 5 Finger?
- **Funktion des Daumens:** Der Daumen wird für die Opposition mit allen Fingern eingesetzt und hat somit eine größere Beweglichkeit (mit entweder 4 oder 5 Freiheitsgraden (Benninghoff u. Drenckhahn 2002)).



- **Genauere Kinematik der einzelnen Finger:** Ermöglicht eine optimale Kraftverteilung zwischen Fingern und Daumen.
- **Passive Nachgiebigkeit:** Verhindert, dass die Finger sehr genau platziert werden müssen, um ein Objekt zu greifen und stabil zu halten; stattdessen »formt« sich die Hand um ein gegriffenes Objekt.

In den nächsten Absätzen werden diese Themen behandelt, wobei zuerst die Greiffunktionalität betrachtet wird und dann die Konsequenzen für Roboterhände.

### 14.1.1 Die menschliche Hand als Robotersystem

- Ein **Greifvorgang** ist eine Bewegung mit mehreren Facetten. Unterschieden wird zwischen
  - Annäherungsphase und
  - Greifphase.

#### Annäherung

- In der **Annäherungsphase** bewegen sich Arm und Hand zu einem Objekt hin.

Dieser **Vorgang** ist äußerst komplex, da mehrere Randbedingungen berücksichtigt werden müssen:

- Erstens muss eine **energieoptimale** (oder schmerzminimierende) **Bewegung** gefunden werden, die Hindernisse umgeht.
- Zudem muss die Hand in eine **geeignete Position** gebracht und geöffnet werden (van Hofsten u. Rönnqvist 1988), damit das Objekt anwendungsgerecht gegriffen werden kann; z. B. muss eine Tasse seitlich bzw. am Henkel gegriffen werden, damit daraus getrunken werden kann.

Diese Unterschiede sind völlig **modellbasiert**: Abhängig von (gelernten) Modellen der zu greifenden Objekte wissen wir, welcher Griff in welcher Situation vorteilhaft ist.

Der **rein sensorische Griff**, der auf der sensorischen Analyse eines Objekts basiert, ist bei Erwachsenen fast unmöglich; man findet ihn jedoch bei Säuglingen bis ca. zum 9. Lebensmonat (Clifton et al. 1993; Santello u. Soechting 1998). Hier geht es nur darum, ein Objekt stabil festzuhalten, wodurch die Annäherungsphase weniger genau sein muss.

#### Greifen

- Die **Greifphase** setzt ein, sobald der erste Finger das Objekt berührt. Es können **zwei Greifphasen** unterschieden werden:
  - die Platzierung der Finger auf dem Objekt und
  - die Ausübung der richtigen Kräfte, damit das Objekt stabil und anwendungsgerecht gegriffen wird.
 In der **1. Phase** setzt v.a. die visuelle Sensorik ein, in der **2. Phase** die Tastsensorik.

Diese **Trennung der Greifbewegungen** ist v.a. in biologischen Systemen nicht strikt:

- Die Greifstrategie eines **Säuglings** basiert auf der Flexibilität der Hand. Beim Greifen werden die Finger mit einer bestimmten, später geregelten Impedanz bewegt, damit ein Objekt »automatisch« umschlossen wird (Abb. 14.3). Die genaue Position der Finger ist nebensächlich; Hauptsache ist die Kraftverteilung, durch die die Fingerpositionen mittels Flexibilität automatisch angepasst werden (Schettino et al. 2003).
- Aber auch im **späteren Leben** ist die Trennung nicht strikt. Obwohl die Greifstrategie bei einem bestimm-



■ Abb. 14.3 Greifbewegung eines Säuglings

ten Objekt gleich ist (z. B. Kraft- oder Pinzettengriff) ist die Platzierung der Finger nicht immer gleich. Diese Variabilität hat keinen Einfluss auf die Griffqualität, weil dieser von der Impedanz beim Griff mittels Tastsensorik gelöst wird.

### 14.1.2 Der Roboter als menschliche Hand

#### Klassische Roboterhände

##### ■ Lösbarkeit der einzelnen Komponenten

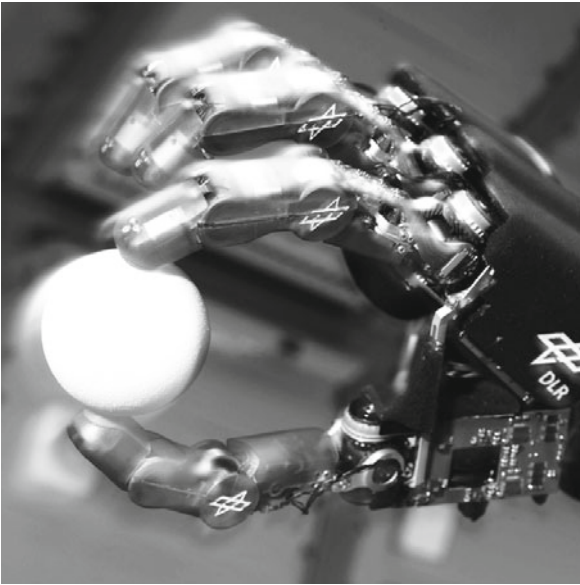
Die meisten bisherigen Robotergreifermethoden versuchen die **Trennung** zwischen

- Annäherung,
- Fingerplatzierung und
- Kraftausübung

strikt zu trennen, damit das Greifproblem in lösbare Einzelprobleme aufgeteilt werden kann. Diese Aufteilung beinhaltet die Notwendigkeit eines genauen **Modells des zu greifenden Objekts**. Damit die Finger optimal platziert werden können und das Objekt mit minimaler Kraft gehalten werden kann, muss neben der genauen Geometrie die **Gewichtsverteilung** (oder wenigstens der Schwerpunkt) des Objekts bekannt sein. Nur dann kann ein optimaler Griff ausgerechnet und das Objekt stabil gehalten werden (Borst et al. 1999). Der Griff wird, durch die genaue Platzierung der Fingerspitzen, genau geplant und gilt dann als stabil, wenn Schwerpunkt und andere Kräfte innerhalb des Reibungskegels liegen.

Die Notwendigkeit eines genauen Modells beschränkt die Anwendbarkeit solcher Methoden. Während der Einsatz in Produktionsumgebung, in der die Anzahl der zu greifenden Objekte beschränkt ist, realistisch ist, benötigt diese Methode in **Haushalts Umgebung** eine Möglichkeit, selbst Modelle von Objekten sensorisch zu erstellen und zudem die Objekte au-





■ **Abb. 14.4** DLR-Hand-II greift ein bekanntes Objekt

tomatisch zu klassifizieren. Obwohl diese Aufgabe erforscht ist, ist sie noch weit davon entfernt, gelöst zu sein. Tatsache ist, dass Objektmodelle einzeln erstellt und angelernt werden müssen (■ Abb. 14.4).

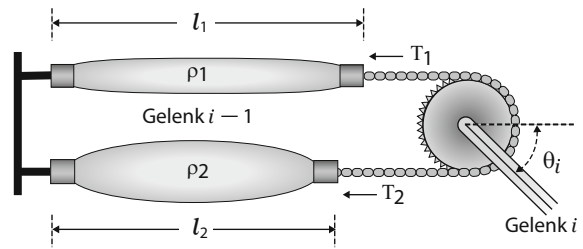
### ■ Steifigkeit der Roboterhand

Es gibt, neben der Lösbarkeit der einzelnen Komponenten dieser Greifmethode, noch einen zweiten Grund für diese Trennung. Die meisten Roboterhände sind **steif**, d.h., dass die Gliedmaßen und Gelenke bei einer Einwirkung von externen Kräften nicht nachgeben können. Es gibt einige **Ausnahmen**:

- Die **Fluid Hand** (Kargov et al. 2005) ist ein prominentes Beispiel.
- Die **DLR-Hände** sind die bekanntesten Systeme, bei denen steife Hände durch intelligente Regelungsalgorithmen impedanzgeregelt und somit **aktiv nachgiebig** sind (Butterfass et al. 2004).

Die **Steifigkeit** einer Roboterhand führt dazu, dass die vom Objekt auf die Finger ausgeübten Kräfte nicht von der Hand ausgenutzt werden können, um zu einem besseren Griff zu gelangen, also die Finger bewegt werden, um »optimaler« zu greifen. Die Kräfte zwischen Objekt und Finger müssen immer innerhalb des dort definierten Reibungskegels liegen, damit das Objekt sich nicht verschiebt. So wird auch eine erfolgreiche Greifstrategie geplant: Die Finger müssen dort platziert werden, wo die Kräfte zwischen Objekt und Finger jeweils innerhalb der Reibungskegel liegen.

Es ist klar, dass solche Greiflösungen selten eine energieoptimale Lösung finden werden. Damit ein Griff stabil ist, müssen die von den Fingern ausgeübten Kräfte gegeneinander ausgewogen werden. Anders ist die Situation, wenn die Finger sich durch **externe Krafteinwirkung** bewegen: Die am



■ **Abb. 14.5** Antagonismus in einem Robotergelenk

Kontaktpunkt ausgeübte Kraft in der Fingerbewegung wird absorbiert und somit verringert. Greifen wird somit zum Energieminimierungsproblem, und die gleiche Greifstabilität wird mit weniger Kraft erreicht.

### Ein neuer Weg

➤ Wichtig bei einer **menschenähnlichen Greiffunktionalität** ist es,

- eine ausreichende Anzahl von aktiven Freiheitsgraden in den Gelenken zu haben,
- die Möglichkeit, unterschiedliche Kräfte bei einem Greifvorgang ausüben zu können, und
- eine variable Nachgiebigkeit der Finger in alle Richtungen zu erzielen.

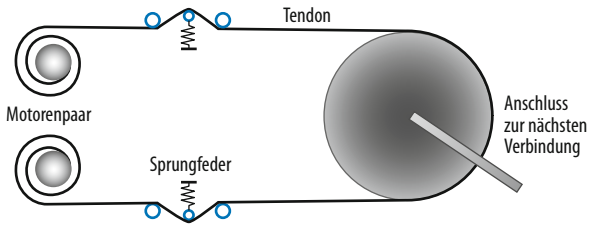
### ■ DLR-Hand-Arm-System

In der Entwicklung von Roboterhänden werden diese Eigenschaften gegenwärtig realisiert. Ein Paradebeispiel ist das am DLR entwickelte **Hand-Arm-System** (Greibenstein u. van der Smagt 2008). Dieses System wird nach genauer Beobachtung des menschlichen Hand-Arm-Systems aufgebaut, mit dem Ziel, die gleiche Beweglichkeit, d.h. Kinematik und Dynamik in einem Robotersystem herzustellen. Das **zentrale Prinzip** ist dabei die **passive nicht-lineare Nachgiebigkeit** in den Gelenken, die durch nicht-lineare Federelemente erreicht wird. Mittels eines biaktuierten Systems kann in jedem Gelenk nicht nur die Position, sondern auch die Steifigkeit (Impedanz) gesetzt/vorgegeben werden. Sobald **externe Kräfte** auf die Gelenke wirken/einwirken, wird die ausgeübte Energie von der Feder absorbiert und ggf. zurückgegeben.

In der **Natur** wird ein solcher Ansatz immer mit einem **antagonistischen Ansatz** realisiert: Muskelpaare wirken zusammen, um Position und Steifigkeit zu regeln. Auch in Robotersystemen wurde der Ansatz realisiert. ■ Abb. 14.5 zeigt ein Beispiel, wobei die Aktuatoren aus »pneumatischen Muskeln« realisiert sind.

### ■ Elektromotoren

Obwohl der Ansatz mit »pneumatischen Muskeln« in vielen Robotersystemen erfolgreich umgesetzt wurde, ist der Einsatz für Hände, wegen der Größe der Aktuatoren, problematisch. Platzeffizienter sind Elektromotoren (■ Abb. 14.6).



■ Abb. 14.6 Aktuierung eines Gelenks mittels zwei Elektromotoren und nicht-linearen Federn

Dieses Prinzip wird für jedes aktive Gelenk der Finger realisiert und führt somit zu einem **System mit 38 Motoren und Federn**. Platzbedingt werden diese Aktuatorelemente im Unterarm platziert, wobei die Fingergelenke über Seilzüge gesteuert werden (■ Abb. 14.7–14.9).

Der klare **Vorteil** in dieser komplizierten Aufbauweise liegt in der **passiven Nachgiebigkeit**, die für einen schnellen Energieaustausch mit der Umgebung notwendig ist,

- zum einen, um Schläge absorbieren zu können,
- zum anderen, um höhere Energieschübe abzugeben, z. B. beim Ballwerfen.

Diese Art von Robotik wird gewiss einen nächsten Schritt in der Robotergeschichte einläuten, weil nur mit solchen Systemen eine **energieoptimierte und menschenähnliche Interaktion** zwischen Roboter und Mensch realisiert werden kann.

### 14.1.3 Zur nächsten Prothesengeneration

➤ **Handprothesen** können unterteilt werden in

- ästhetische Prothesen,
- zugbetätigte Eigenkraftprothesen und
- motorisch gesteuerte Prothesen.

#### ■ Ästhetische Handprothesen

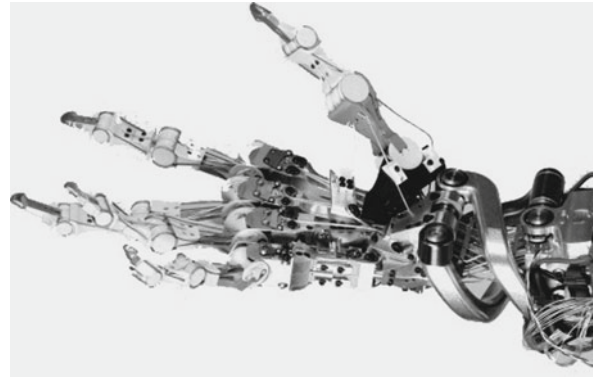
Die ästhetische Handprothese ist **passiv** und hat hohe Ansprüche bezüglich

- Handhabung,
- Gestaltung,
- Aussehen,
- Tragekomfort und
- Gewicht.

Solche Hände können bestenfalls als **Stützhand** für das Tragen von leichten Gegenständen eingesetzt werden.

#### ■ Eigenkraftprothesen

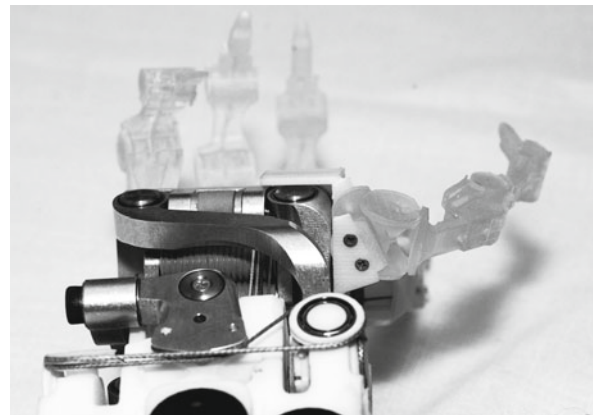
Eigenkraftprothesen werden durch die Bewegung des Stumpfes bzw. über Schultergurte **aktiviert** und erfordern ein erhebliches Training seitens des Patienten. **Vorteil** dieses Ansatzes ist ein gewisses Ausmaß an Krafterückkoppelung zum Patienten.



■ Abb. 14.7 Prototyp der Hand mit Seilzügen zum Zeigefinger



■ Abb. 14.8 CAD-Hand greift ein Glas



■ Abb. 14.9 Seilführung im Handgelenk

### Motorisch gesteuerte Handprothesen

Motorisch gesteuerte Handprothesen können viel **beweglicher** sein als Eigenkraftprothesen. Die für Roboterhände entwickelten Technologien sind insbesondere wichtig für die Interaktion zwischen Roboter und physikalischer Umgebung. **Mechanische Nachgiebigkeit** ist notwendig, um kinetische Energie in potenzielle Energie umzusetzen, beispielsweise dann, wenn die Finger in schnellen Kontakt mit festen Objekten gebracht werden (z. B. gegen ein Objekt schlagen, einen Ball fangen). Diese Energieabsorption verhindert die Beschädigung von Hand oder Objekt. Es ist klar, dass gerade diese Eigenschaft für Handprothesen sehr wichtig ist, da sonst die Energie, die entsteht, wenn man z. B. versehentlich gegen einen Tisch schlägt, schmerzhaft vom Arm absorbiert werden muss – oder eben das Objekt beschädigt.

### Mechanik

Die in ► Kap. 14.1.2 beschriebenen Methoden sind für Prothesenhände also essenziell, bislang jedoch aus technischen Gründen nicht realisiert.

🔍 Die menschliche Hand macht es uns vor. Das **Hand-Unterarm-System** (Unterarm beinhaltet die Hauptmuskulatur für die Hand)

- wiegt ca. 3 kg,
- kann bis zu ca. 100 N Kraft pro Finger ausüben und
- hat mit ca. 40 Muskeln eine perfekte Beweglichkeit und Stabilität.

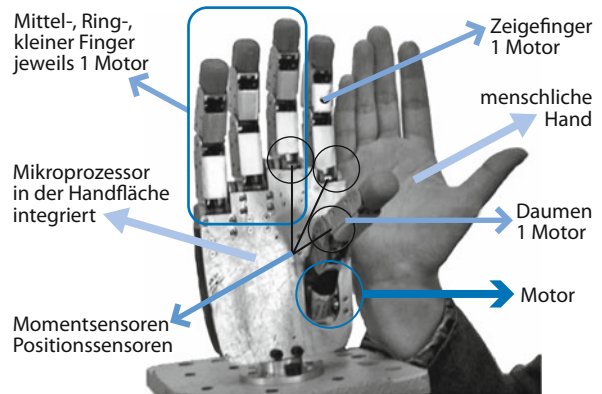
Dass diese Eigenschaften mit einer Prothesenhand kurzfristig nicht erreichbar sind, ist klar, aber die **wichtigsten Eigenschaften** müssen berücksichtigt werden (► **Übersicht 14.2**, Eigenschaften in abnehmender Wichtigkeit).

#### Übersicht 14.2

##### Wichtige Eigenschaften einer Prothesenhand

- Eine bestimmte **Gewichtsgrenze** darf nicht überschritten werden.
- Die passive **Nachgiebigkeit** mit variabler Impedanz muss realisiert werden.
- Die **Größe** der Prothesenhand sollte unter der der menschlichen Hand liegen.
- Die **Anzahl** der aktiven Freiheitsgrade sollte jenen der menschlichen Hand nahekommen.

Die **heute eingesetzten Prothesenhände** haben meist 1–3 aktive, unabhängige Freiheitsgrade. Kombinierte Griffe werden durch mechanische Abhängigkeiten zwischen den Fingern realisiert. So werden beispielsweise **Kraftgriffe** mit nur einem Aktuator ermöglicht, aber die aktive Bewegung von einzelnen Fingern ist nicht möglich. Ein Beispiel wird in ► Abb. 14.10 gezeigt. Diese Prothesenhand geht technisch weiter als die klassischen Prothesenhände, da bis zu 5 Motoren integriert sind, aber auch sie kann das wichtigere Problem der passiven Nachgiebigkeit mit variabler Impedanz nicht lö-



► **Abb. 14.10** Prothesenhand (Entwicklung DLR und Harbin Institute of Technology)

sen. Nach dem Vorbild der neuen Roboterhände ist geplant, Prothesenhände mit **variabler Impedanz** zu entwickeln, die eine maximale Anzahl von Freiheitsgraden, aber ein akzeptables Gewicht haben.

### Elektronik

Eine wichtige Komponente einer Prothesenhand ist der **Stromverbrauch**. Das Problem der mobilen Stromversorgung ist nicht gelöst, und eine allgemeine Lösung ist nicht absehbar. Somit muss der Stromverbrauch minimiert werden, was wichtige mechanische sowie elektronische Konsequenzen hat.

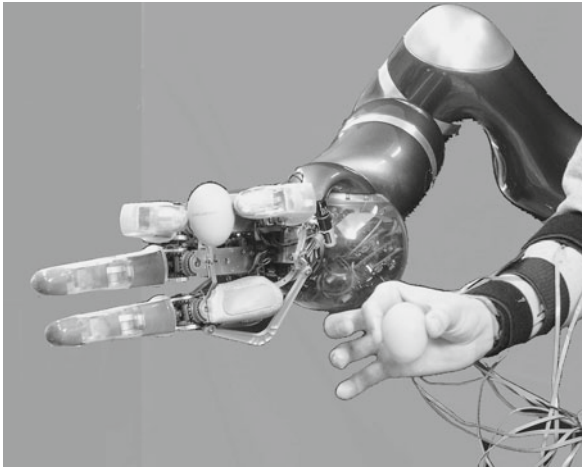
### Steuerung

Eine Prothesenhand muss auf **zwei Wegen** gesteuert werden.

- Erstens braucht jeder Motor bzw. Gruppe von Motoren eine **Regelung**, die das System eine bestimmte Bewegung, Kraft und Impedanz ausführen lässt, bei minimalem Energieverbrauch. Diese Regelung realisiert eine bestimmte Schnittstelle zum System, die eine übergeordnete Regelung oder Steuerung möglich macht.
- Zweitens müssen die Motoren so gesteuert werden, dass der Patient mit der Hand richtig greifen kann. Am wichtigsten ist die **natürliche Steuerung**, die es erlaubt, die Prothesenhand so gut wie möglich wie eine menschliche Hand zu steuern. Hierzu werden meist myoelektrische Ansätze gewählt, obwohl auch einige invasive Methoden entwickelt wurden.

- **Nicht-invasive Prothesensteuerung**
- **Elektromyographie (EMG)**

Klassische aktive Prothesen werden meist **myoelektrisch** gesteuert. Durch das Abgreifen von Handmuskulaturaktivität an der Hautoberfläche kann die vom Patienten gewollte Bewegung relativ genau abgegriffen werden. Neue Entwicklungen auf dem Gebiet erlauben durch den Einsatz von mehreren Elektroden mit maschinellen Lernverfahren die **Erkennung von Bewegung** und **ausgeübter Kraft von 3 bis 4 Fingern** (Bitzer u. van der Smagt 2006; Castellini u. van der Smagt 2009), so dass diese auch für die genaue Steuerung einer Handpro-



■ **Abb. 14.11** Eine EMG-gesteuerte Roboterhand kann mit unterschiedlicher Griffkraft kommandiert werden

these eingesetzt werden könnte – vorausgesetzt, die Prothese könnte einzelne Finger impedanzregelt bewegen (■ Abb. 14.11).

### ■ ■ Elektroenzephalographie (EEG)

Eine zweite nicht-invasive Methode kann durch das **Anbringen von Elektroden am Kopf** realisiert werden. Neuartige maschinelle Lernmethoden sind dazu in der Lage, die aufgegriffenen Signale an geplante Bewegungen der Gliedmaßen zu koppeln. Die derzeitige Einschränkung solcher Methoden ist allerdings, dass damit nur **2-dimensionale Bewegungen** mit ausreichender Genauigkeit dekodiert werden können – nicht ausreichend für die Steuerung von Prothesenarm oder -hand. Zudem ist die Bandbreite solcher Methoden, da die Aktivität **bewusst** gesteuert werden muss, bei bis maximal 5 Hz noch sehr begrenzt. Die weitere Entwicklung solcher Methoden muss jedoch beobachtet werden.

### ■ Invasive Prothesensteuerung

Eine nächste Stufe der Steuerung kann mittels invasiver Methoden erreicht werden. Die muskulären Steuersignale können abgegriffen werden, bevor diese den Muskel erreichen, durch **Implantate** im peripheren oder zentralen Nervensystem. Der **Hauptvorteil** solcher invasiver Methoden ist die Möglichkeit, Signale auch wieder zurückzuführen und somit dem Patienten z. B. haptische Informationen zu vermitteln, die durchaus von Prothesenhänden gemessen werden könnten.

### ■ ■ Peripheres Nervensystem (PNS)

Eine **Ankoppelung an das periphere Nervensystem** ist noch nicht qualitativ ausreichend realisierbar. Die derzeitige Entwicklung von Manschetten-, Longitudinal- und Siebelektroden lässt zwar einige Signale messen und ggf. rückführen, aber die Anzahl von Kanälen ist noch nicht ausreichend. Tierversuche (Navarro et al. 2005) sowie Prothesenversuche zeigen erste Schritte, die allerdings die Anwendbarkeit der Methoden noch nicht einschätzen lassen.

### ■ Zentrales Nervensystem (ZNS)

Für Patienten ohne Beweglichkeit der Gliedmaßen, z. B. für querschnittsgelähmte Patienten, ist die Ankoppelung einer Prothese – in diesem Fall Arm mit Hand – an das zentrale Nervensystem eine zukunftsweisende Option. Das Abgreifen von genauen Signalen, die mit Arm- und Handbewegung übereinstimmen, ist mit **implantierten Elektroden im Motorkortex** gut möglich (Hochberg et al. 2006). Der Einsatz von solchen Signalen für die Prothesensteuerung ist realisierbar (Vogel et al. 2010).

### Rückkoppelung

Für die optimale Integration einer Prothese ist es wichtig, dass diese **nicht nur gesteuert**, sondern **auch gespürt** werden kann. Obwohl brauchbare Ergebnisse noch nicht erzielt wurden, ist es klar, dass auch hier zwischen invasiven und nicht-invasiven Methoden unterschieden werden muss:

- **Invasive Methoden** werden zurzeit nur im peripheren Nervensystem versucht. Da diese Methode sehr von den benutzen Elektroden abhängig ist, sind kurzfristig keine brauchbaren Ergebnisse zu erwarten.
- **Nicht-invasive Methoden** benutzen Reinnervation durch die Haut. Zwar werden viele Lösungsvorschläge untersucht, aber allgemeine brauchbare Lösungen wurden noch nicht realisiert.
- **Neue Methoden**, die Ähnlichkeiten im Homunkulus bezüglich Sensitivität des menschlichen Zehs und Fingers ausnutzen, werden derzeit erprobt.

## 14.1.4 Zusammenfassung

Die **Entwicklung von neuen Robotern** ermöglicht es mittelfristig, neue Prothesenhände und -arme zu entwickeln, die den Patienten ermöglichen, natürlicher mit Prothesen umgehen zu können. Zudem sind beachtliche Ergebnisse auf dem Gebiet der **Prothesensteuerung** erzielt worden, und es wird die **Rückkoppelung von propriozeptiven Signalen** untersucht. Es wird noch einige Jahre dauern, bis gute Systeme marktreif sind, aber erste Ergebnisse können bald erwartet werden.

### Literatur

- Benninghoff A, Drenckhahn D (2002) Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie; Bd 1. Urban & Fischer@Elsevier, München
- Bitzer S, van der Smagt P (2006) Learning EMG control of a robotic hand towards active prostheses. Proceedings of ICRA, International Conference on Robotics and Automation, Orlando. S 2819-2823
- Borst C, Fischer M, Hirzinger G (1999) A fast and robust grasp planner for arbitrary 3D objects. Proceedings ICEE International Conference on Robotics and Automation. S 1890-1896
- Butterfass J (2000) Eine hochintegrierte multisensorielle Vier-Finger-Hand für Anwendungen in der Servicerobotik. Berichte aus der Robotik. 1. Shaker-verlag, Aachen. S1-152
- Butterfass J, Fischer M, Grebenstein M (2004) Design and experiences with DLR hand II. Proceedings of the World Automation Congress 15. S 105-110



## 14.2 · Greiftraining mit einer dynamischen Handorthese (SaeboFlex)

- Castellini C, van der Smagt P (2009) Surface EMG in advanced hand prosthetics. *Biological Cybernetics* 100(1): 35-47
- Clifton R, Muir D, Ashmead D, Clarkson M (1993) Is visually guided reaching in early infancy a myth? *Child development* 64: 1099-1110
- Grebenstein M, van der Smagt P (2008) Antagonism for a highly anthropomorphic hand-arm system. *Advanced Robotics* 22: 39-55
- Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, Branner A, Chen D, Penn RD, Donoghue JP (2006) Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 442: 164-171
- Van Hofstein C, Rönnqvist L (1988) Preparation for grasping an object. A development study. *J Experimental Neurophysiology. Human Perception and Performance* 14(4): 610-621
- Kapandji A (1998) *The Physiology of the Joints*. Churchill Livingstone, Edinburgh
- Kargov A, Asfour T, Pylaiuk C, Oberle R, Klosek H, Schulz S, Regenstein K, Bretthauer G, Dillmann R (2005) Development of an anthropomorphic hand for a mobile assistive robot. *Proc. 9<sup>th</sup> Int. Conf. on Rehabilitation Robotics*. S 182-186
- Navarro X, Krueger Z, Lago N, Micera S, Stieglitz T, Dario P (2005) A critic review of interfaces with the peripheral nervous system for the control of neuroprotheses an hybrid bionic systems. *J Periph Nerv System* 10: 229-258
- Santello M, Soechting J (1998) Gradual moulding of the hand to object contours. *J Neurophysiology* 79(3): 1307-1320
- Schettino L, Adamovich S, Polzner H (2003) Effects of the object shape and visual feedback on hand configuration during grasping. *Experimental Brain Research* 151(2): 158-166
- Vogel J, Haddadin S, Simeral JD, Stavisky SD, Bacher D, Hochberg LR, Donoghue JP, van der Smagt P (2010) Continuous Control of the DLR Light-weight Robot III by a human with tetraplegia using the BrainGate2 Neural Interface System. *Proc. International Symposium on Experimental Robotics (ISER)*, 2010

## 14.2 Greiftraining mit einer dynamischen Handorthese (SaeboFlex)

*F. Müller, S. Peitzker*

Die Wiederherstellung der beeinträchtigten Handfunktion ist ein bedeutendes Ziel neurorehabilitativer Maßnahmen in der Ergotherapie. Bewegungsstörungen der oberen Extremität sind eine der vielen Folgen nach Hirnschädigung durch Schlaganfall. **Armparesen** sind in 30–40% (Kwakkel et al. 2003) so stark ausgeprägt, dass die betroffene Extremität auch längerfristig nicht wieder eingesetzt werden kann.

In der **frühen Phase nach Schlaganfall** ist der betroffene Arm häufig schwer paretisch bis plegisch; es kommt zum Verlust von Kraft und Geschicklichkeit. In der Folge kommt es zu Tonuserhöhungen, die häufig als Flexionsbewegungssynergien von Schulter, Ellenbogen und Handgelenk auftreten. Die Hand kann funktionell nicht mehr eingesetzt werden.

Die erwähnten Defizite führen zu vermehrter Immobilität des Arms, deren Auswirkungen auch Veränderungen am muskuloskeletalen System sind. In vielen Fällen bleiben Patienten und Therapeuten unzufrieden mit dem **Ergebnis der Therapie**:

- Nach Kwakkel et al. (2003) ist eine **positive Prognose** motorischer Handfunktion bei einer Armparese in der 4. Woche nach Schlaganfall mit einem **Fugl-Meyer Score** von  $\geq 19$  Punkten von ca. 94% möglich. Hingegen ist bei einer

geringeren Punktzahl die Chance der Wiederherstellung motorischer Handfunktion nach 6 Monaten bei nur ca. 9% gegeben.

- Nach Hesse et al. (2004) erreichen schwer betroffene Patienten ohne distale Aktivitäten unabhängig von ihrer proximalen Funktion lediglich **Fugl-Meyer-Werte** bis 20 Punkte. Für die Prognose in dieser Hinsicht sind die Hand- und Fingerstrecker entscheidend. Sie spielen deshalb bei vielen Untersuchungen die ausschlaggebende Rolle.

### 14.2.1 Rehabilitation

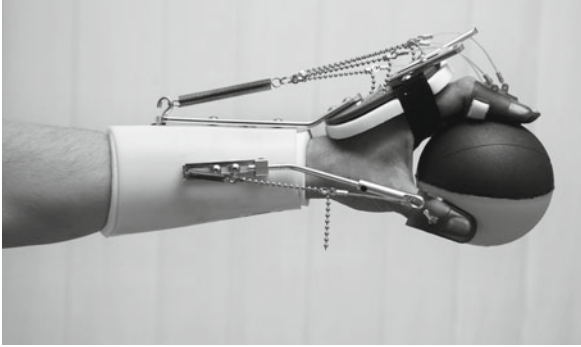
Bisher spielen **konventionelle Therapiekonzepte** in der Ergo- und Physiotherapie, wie das Bobath- und PNF-Konzept auf neurophysiologischer Basis, die Hauptrolle in allen stationären Phasen und im ambulanten Bereich. **Neuere Behandlungstechniken** forcieren stärker den Aspekt, durch ausgewählte Übungen die Plastizität des Gehirns positiv zu beeinflussen und den Umfang der motorischen Rückbildung zu vergrößern (Nelles 2004). Durch aufgabenspezifisches Training und repetitives Üben (Bütefisch et al. 2004) wird postuliert, dass größere Fortschritte erzielt werden können. Zur **Steigerung der Therapieintensität** durch häufiger mögliche Repetition bei gleichzeitig möglicher Variation werden immer häufiger mechanische Trainingsapparate – bis hin zu elektronisch gesteuerten Geräten oder Robotern eingesetzt. Die **Effektivität** dieser neuen Behandlungsprinzipien wird durch verschiedene Studien unterstützt (Langhammer et al. 2000; Bütefisch et al. 2004; Hesse et al. 2005). Gemeinsam ist das Verständnis des Wiedererlernens motorischer Fähigkeiten als Lernprozess. Die Bewegungsausführung sollte nicht nur repetitiv, sondern auch aufgabenorientiert erfolgen, um größtmögliche Motivation und Lernfortschritt zu erzeugen.

### 14.2.2 SaeboFlex®: Eine Extensionsorthese

Bei vielen Patienten mit brachiofazialem Syndrom sind die Möglichkeiten der Übung durch **Fehlen ausreichender Extensionsbewegung** sehr limitiert. Häufiger gelingt es, Flexionsbewegungen zu induzieren, auch wenn diese manchmal den Charakter von Beugesynergien haben. Um repetitive Bewegungen ausüben zu können, ist daher eine Unterstützung der auf die Flexion folgenden Extension erforderlich. Besonders häufig tritt diese Situation an **Fingern und Handgelenk** auf. In der klassischen Therapiesituation muss der Therapeut fortlaufend die Aktivität des Patienten durch passive Öffnung der paretischen Hand unterstützen. Hier setzt die neu entwickelte mechanisch-dynamische SaeboFlex®-Schiene (■ Abb. 14.12) an.

➤ Die **SaeboFlex-Orthese** besteht aus

- einem Unterarmschaft und
- einem breitflächigem Handteller aus Hartplastik, verbunden mit einer verschiebbaren Metallschiene,
- Federzüge mit Fingerkappe.



■ Abb. 14.12 Aufbau der SaeboFlex®-Schiene

Die **Finger** werden mit Federn und Kettenzügen in sog. **Fingerkappen** in Streckung gehalten. Diese Federspannung ist individuell in unterschiedlichen Stärken einstellbar, um einen Zug zu erzielen, gegen den der Patient noch die Finger II–V beugen kann. Durch die Schienung ist diese Flexion nur in den proximalen Interphalangealgelenken möglich. Die **Dauenkappe** ermöglicht eine Oppositionsbewegung. Basierend auf den Ergebnissen von O'Driscoll et al. (1992) über die größtmögliche Öffnungsspanne einer Hand wurde eine **Dorsalextension von 35°** als Grundhaltung gewählt, um größtmögliche Zuverlässigkeit für wiederholtes, sicheres Greifen zu ermöglichen.

Im Gegensatz zu den vielen klassischen Therapien mit direkter Bewegungsführung durch die Hand des Therapeuten (»hands on«) kann diese Therapie vom Patienten alleine (»hands off«), allerdings unter Supervision durchgeführt werden.

### 14.2.3 Rahmenbedingungen der SaeboFlex®-Therapie

Durch ein ausdifferenziertes Trainingsprogramm ergibt sich ein neuer interessanter Therapieansatz für die **obere Extremität**. Schulter- und Ellenbogenfunktion können mithilfe dieses »Servo«-Mechanismus für Hand- und Fingerstrecker, bei gegebener willkürlicher Fingerbeugung, aktiv in die Therapie miteinbezogen werden.

#### ■ Ein-/Ausschlusskriterien

Empfohlene Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten mit Hemiparese nach Schlaganfall sind in ► **Übersicht 14.3** zusammengefasst (■ Abb. 14.13).

■ Tab. 14.1 Behandlungsniveaus des Saebo-Armtrainings

Behandlungsniveau	Beschreibung
I	Bei minimal aktiver Bewegungsfreiheit mit starken Einschränkungen von selektiven Bewegungen werden aktive Bewegungen unter Nutzung von Flexor- und Extensor-Bewegungssynergien durchgeführt
II	Bei Fehlen willkürlich selektiver Bewegungen werden isolierte Bewegungen unter Ausschaltung von Flexor-Bewegungssynergien trainiert
III	Können selektive Bewegungen mit geringem Einfluss von Flexor-Bewegungssynergien ausgeführt werden, sollen die Aktivitäten außerhalb der Bewegungssynergien Trainingsziel sein (z.B. Schulterabduktion und Ellenbogenextension)
IV	Bei bereits vorhandener Fähigkeit, isolierte Bewegungen zu leisten, die ohne Einfluss von Flexor-Bewegungssynergien produziert werden können, sollte ein proximal-muskulärer Kraftaufbau gefördert werden und dabei distal den Tonus reduzieren

### Übersicht 14.3

#### Kriterien für die SaeboFlex-Therapie

##### Einschlusskriterien

- Aktive Schulterflexion- und abduktion
- Ellenbogenflexion- und extension von ca. 10°
- Leichte willkürliche Fingerflexion bei Handgelenk- und Fingerextension

##### Ausschlusskriterien

- Massive Tonussteigerung der betroffenen Extremität, wobei die Hand zwar passiv geöffnet werden kann, jedoch die Fingerextension bei einer passiv geführten Bewegung und unter Beibehalt der geöffneten Hand und Handgelenk in ca. 15° Dorsalextensionsstellung nicht beibehalten werden kann
- Fehlende willkürliche Fingerflexion
- Vorhandene orthopädische Veränderungen der Hand- und/oder Fingergelenke
- Kognitive Defizite, die ein repetitives Training nicht zulassen

#### ■ Praktische Durchführung des Armtrainings

Als Übungsmaterial stehen verschiedene elastische Schaumstoffbälle (»poof balls«) zur Verfügung. Das **Saebo-Armtraining** wird in vier verschiedene Behandlungsniveaus unterteilt (■ Tab. 14.1), die jeweils eine Steigerung der Anzahl zu greifender Bälle vorsehen. Diese sollen gegriffen und transportiert, dann wieder im Ziel abgelegt werden.



■ **Abb. 14.13 a, b** Therapiesituation. **a** Die Patientin kann mit der Schiene den Ball greifen und **b** durch eine leichte Extensionsbe-

wegung der Finger wieder fallen lassen (Peitzker 2010, mit frdl. Genehmigung des Verlags Modernes Lernen)

#### 14.2.4 SaeboFlex®: Muskulärer Kraftaufbau und Spastizität

Aussagen zu **repetitivem Üben** und **funktioneller Aktivität** sind:

- Gowland et al. (1992) prüften das **Verhalten von Agonist und Antagonist** während einer willkür-motorischen Trainingsphase der oberen Extremität bei Patienten nach Schlaganfall. Im Ergebnis zeigte sich, dass die bei Training inadäquate Rekrutierung der Muskelfasern des Agonisten keine verstärkte Aktivität des Antagonisten bewirkt. Für die Therapie der beeinträchtigten Bewegungskontrolle bedeutet dies, dass bei repetitivem Armtraining eher auf den **Aufbau von neuromuskulären Strukturen der Agonisten** geachtet werden soll als auf eine Verminderung der Aktivität der Antagonisten.
- Bütetisch et al. (1995) fanden in ihren Studien über Muskelkraftaufbau bei neurologischen Störungen, dass **frühe Initiierung von aktiven repetitiven Bewegungen** die Muskelkraft steigert. Die Folge sind Funktionsverbesserung und Reduzierung von Spastizität.
- Ergebnisse einer Studie von Sterr und Freivogel (2004) bestätigen, dass repetitives Üben und funktionelle Aktivität zu einer **Verminderung der Spastik** und Verbesserung der Bewegungsqualität führen.

- Stuart et al. (2002) untersuchten, ob physiologisch induzierte Veränderungen der Entladungsrate von Spindelafferenzen die kortikale Erregbarkeit ändern können. Die Ergebnisse zeigen, dass bei Aktivität eines Muskels unter Dehnung die **Sensibilität des Dehnungsreflexes** vermindert wird, so dass der Muskel seine normale Länge annehmen kann. Dieses »Resetting« der Muskelspindel kann den Tonus verringern.

Beim Training mit SaeboFlex® werden ständig alternierend Flexions- und Extensionsbewegungen des Arms ausgeführt, die auf den **Gewinn an Muskelkraft** und **Verminderung von Tonus** zielen. Die von Anhängern anderer Therapiemethoden postulierten negativen Effekte auf den Tonus sind somit nicht wahrscheinlich. Allerdings lässt sich bei hohem Flexorentonus die SaeboFlex®-Therapie sehr vorteilhaft mit Botulinumtoxin-Injektionen verknüpfen.

#### 14.2.5 Praktische Erfahrungen und Wirksamkeitsnachweis

##### ■ Verbesserung der Beweglichkeit

Nach unserer Erfahrung zeigen die Patienten eine hohe Motivation, mithilfe der SaeboFlex®-Schiene **Greifbewegungen** zu üben, die sie ohne die Schiene nicht durchführen können.

Auch die Greifübungen in einer therapeutischen **Kleingruppe** werden von den Patienten sehr gerne wahrgenommen. Anfangs kann die notwendige minimale **Reduktion des Muskeltonus der Fingerbeuger** noch nicht immer willkürlich ausgelöst werden, um in den ersten Übungen den Ball wieder loslassen zu können. Daher wird insbesondere in den ersten Stunden noch häufiger aktive Hilfe durch den Therapeuten erforderlich. Im weiteren Verlauf entwickelt sich die Fähigkeit der Patienten rasch, mithilfe der Schiene zu üben.

Bisher fehlen kontrollierte, randomisierte Studien, die zeigen könnten, dass mit dieser Methode eine schnellere, bessere oder weitergehende Erholung der Greiffunktion zu erreichen ist.

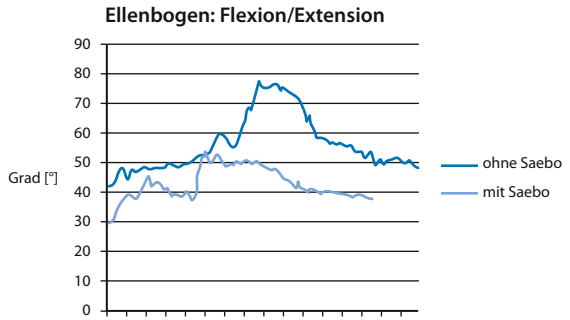
### Unter der Lupe

#### Studien: Wirksamkeit der SaeboFlex®-Schiene

Farrell et al. (2007) zeigten in einer Phase-1-Untersuchung an 13 Schlaganfallpatienten in der chronischen Phase, wie sich durch 6 Stunden tägliches Üben in 5 Tagen **Verbesserungen** bei der Bewegung in Schulter- und Ellenbogengelenk einstellen. Während auch die Dorsalextension des Handgelenks besser wurde, zeigten sich keine Veränderungen in Handgelenkbeugung und Fingerbewegungen. Der Muskeltonus reduzierte sich während der Behandlung. Allerdings wurden begleitend auch Elektrostimulationsbehandlungen durchgeführt.

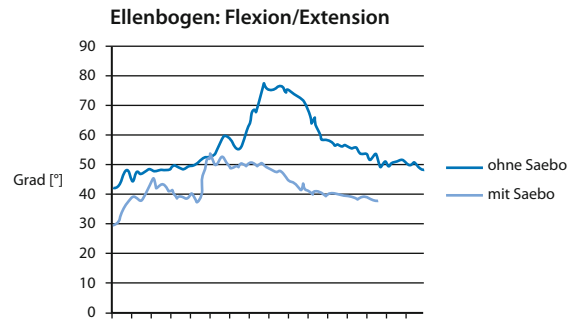
In einem ähnlichen Design zeigten auch Heise et al. (2010) an Patienten im **chronischen Stadium** eine Verbesserung im Fugl-Meyer Score.

### ■ Verbesserte Bewegungsausführung

Neben der Möglichkeit, überhaupt zu üben, dürfte die Schiene auch zu einer veränderten Bewegungsausführung beitragen, da im Vergleich zu einer Greifbewegung ohne Schiene eine **natürlichere Greifbewegung** ermöglicht wird. Um z. B. einen Ball vom Tisch zu nehmen, werden ohne Schiene Massenbewegungen von Ellenbogen und vermehrt noch von der Schulter genutzt, um den Ball mithilfe des Widerstands vom Tisch in die Hand »zu schaufeln«. Dagegen kann mithilfe der Schiene eine selektivere Greifbewegung entstehen. Der **Effekt der Schiene** tritt also nicht ausschließlich oder vorrangig bei der Extensionsbewegung der Finger ein, sondern die vielfache Bewegungsausführung verändert v.a. die Bewegungen in Schulter- und Ellenbogengelenk.  Abb. 14.14 zeigt, wie stark sich die Bewegungsausführung unterscheidet, wenn die Person mit oder ohne Schiene den Ball greift.

## 14.2.6 Zusammenfassung

Mit der SaeboFlex®-Schiene steht ein auf den Patienten **individuell einstellbares Übungsgerät** zur Verfügung, das ausreichend einfach und in der Anwendung sicher ist, um selbstständiges Üben auch in hoher Intensität nach anfänglicher Anleitung zu ermöglichen. Bisherige Hinweise auf die Wirksamkeit stammen aus Anwendungsbeobachtungen



■ **Abb. 14.14** Bewegungsmessung. Dargestellt wird die Ellenbogenbewegung (Flexion/Extension) eines Patienten, der stehend einen Ball, einmal mit der SaeboFlex®-Orthese und einmal ohne, vom Tisch greift (Zeitskala 100 ms). Greifen des Balls **mit** SaeboFlex®-Orthese: Der Bewegungsbereich ist weniger stark flektiert als ohne Schiene. Der Patient kann zielgerichtet und selektiv den Ball mit seinen Fingern ansteuern und greifen und dadurch eine raschere und physiologische Bewegungsausführung bewirken. Greifen des Balls **ohne** SaeboFlex®-Orthese: Über Massenbewegungen von Ellenbogen und Schulter wird versucht, den Ball vom Tisch in die Hand »zu schaufeln«

ohne Kontrollintervention an **chronischen Patienten**. Nach unserer Erfahrung ist jedoch auch ein Einsatz in der Versorgung **subakuter Patienten** sinnvoll und sollte bald durch eine kontrollierte Studie gestützt werden.

Gerade die **Einfachheit des Bautyps** sollte einen breiteren Einsatz ermöglichen. Weitergehende Entwicklungen wie mit elektronisch gesteuertem aktivem Antrieb für die Fingerstreckung versehene Handschuhe setzen einen hohen sicherheitstechnischen Aufwand voraus (Ochoa u. Kamper 2009).

## Literatur

- Bütefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH (1995) Repetitive training of isolated movement improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci* 130: 59-68
- Farrell JF, Hoffmann HB, Snyder JL, Giuliani CA, Bohannon RW (2007) Orthotic aided training of the paretic upper limb in chronic stroke: results of a phase 1 trial. *NeuroRehabilitation* 22(2): 99-103
- Gowland C, deBruin H, Basmajian J et al. (1992) Agonist and antagonist activity during voluntary upper-limb movement in patients with stroke. *Phys Ther* 72(9): 624-633
- Hesse S, Werner C, Bardeleben A (2004) Der schwerbetroffene Arm ohne distale Willküraktivität – »ein Sorgenkind« der Rehabilitation nach Schlaganfall? *Neurol Rehabil* 10(3): 120-126
- Hesse S, Werner C, Pohl M, Rueckriem S, Mehrholz J, Lingnau ML (2005) Computerized arm training improves the motor control of the severely affected arm after stroke: a single-blinded randomized trial in two centres. *Stroke* 36: 1960-1966
- Heise KL, Iuzzi G, Zimerman M, Gerloff C, Hummel F (2010) Intensive orthosis-based home training of the upper limb leads to pronounced improvements in patients in the chronic stage after brain lesions. Abstracts from the 2010 World Congress of Neurorehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair Online First*, published on March 12, 2010 as doi:10.1177/1545968310365984
- Kwakkel G, Kollen, BJ, van der Grond J et al. (2003) Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: the impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 34: 2181-6
- Langhammer B, Staghell JK (2000) Bobath or motor relearning programme A Comparison of two different approaches of physio-



- therapy in stroke rehabilitation: a randomized controlled study. *Clinical Rehabilitation* 14: 361-369
- Nelles G (2004) Cortical reorganization – effects of intensive therapy. *Restorative Neurology and Neuroscience* 22(3-5): 239-244
- O'Driscoll SW, Horii E, Ness R, Cahalan TD, Richards RR, An KN (1992) The relationship between wrist position, grasp size, and grip strength. *The Journal of Hand Surgery* 17A: 169-177
- Ochoa JM, Kamper D (2009) Development of an actuated cable orthotic glove to provide assistance of finger extension to stroke survivors. *Revista Ingeneria Biomedica* 3: 75-82
- Peitzker S (2010) Greiftraining mit der Orthese SaeboFlex für Schlaganfallpatienten. *Praxis Ergotherapie* 23(2): 96-101
- Sterr A, Freivogel S (2003) Motor-improvement following intensive training in Low-functioning chronic hemiparesis. *Neurology* 61: 842-4
- Sterr A, Freivogel S (2004) Intensive training in chronic upper limb hemiparesis does not increase spasticity or synergies. *Neurology* 63: 2176-2177
- Stuart M, Butler JE, Collins DF, Taylor JL, Gandevia SC (2002) The history of contraction of the wrist flexors can change cortical excitability. *J Physiol* 545(3): 731-737

## 14.3 Zukunft der Neuromodulation

*F.C. Hummel, C. Gerloff*

In diesem Kapitel soll ein Ausblick über den **experimentellen und therapeutischen Stellenwert von Neuromodulation im Bereich der neurowissenschaftlichen Untersuchungen zur Handfunktion und der klinischen Anwendung in der Neurorehabilitation** gegeben werden. Dabei wird hauptsächlich auf die **nicht-invasive Hirnstimulation (NIBS)** als Methode der Neuromodulation eingegangen.

### 14.3.1 Methoden der Neuromodulation

#### Nicht-invasive Hirnstimulation (NIBS)

In diesem Kapitel werden zusammenfassend die aktuell angewandten Methoden der nicht-invasiven Hirnstimulation (NIBS) beleuchtet. Die Methoden selbst werden als interventionell-therapeutische Strategien in der Neurorehabilitation ausführlich in ► Kap. 7.12.3 vorgestellt; daher wird an dieser Stelle nur ein kurzer Überblick gegeben.

**Nicht-invasive Hirnstimulationsmethoden** bieten die Möglichkeit, mit guter topographischer und zeitlicher Auflösung intrakortikale Areale in ihrer Funktion zu modulieren, um damit Auswirkungen dieser Perturbation auf elektrophysiologische oder behaviorale Parameter zu untersuchen bzw. ihre Auswirkungen auf neurorehabilitatives Training zu evaluieren.

➤ In den letzten 20 Jahren haben sich v.a. **zwei Stimulationsmethoden** etabliert:

- die **transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**, die in den 60er Jahren im Tierversuch intensiv untersucht wurde und in den letzten 5–10 Jahren eine Renaissance in der humanen Anwendung erlebte (Nitsche et al. 2008; Wassermann u. Grafman 2005), und

- die **transkranielle Magnetstimulation (TMS)**, von Barker et al. 1985 eingeführt (Barker et al. 1985).

#### ■ **Transkranielle Gleichstromstimulation** (»transcranial direct current stimulation« [tDCS], »transcranial brain polarization«)

tDCS ist eine nicht-invasive, einfach anwendbare, kostengünstige und sichere Methode zur kortikalen Hirnstimulation und konsekutiver Modulation von Neuroplastizität und kortikaler Erregbarkeit. In ► Kap. 7.12.3 sind die Details zu dieser Technik beschrieben. **Einige Punkte** sollen kurz hervorgehoben werden.

tDCS ist eine **einfach anwendbare Applikation**; gleichzeitig mit der Stimulation können Probanden eine behaviorale Aufgabe oder Patienten ein rehabilitatives Training durchführen.

Die **Effekte** von tDCS halten deutlich über die Dauer der Stimulation an, was ideal für intensives neurorehabilitatives Training ist.

Wichtig für klinische Studien ist, dass tDCS eine sehr **gute Placebo-/Shamkontrollbedingung** bietet (Nitsche et al. 2008; Gandiga et al. 2006).

Bisher wurden **keine wesentlichen Nebenwirkungen** bis auf leichtes Brennen unter den Elektroden, kurz anhaltendes leichtes Kitzeln, vereinzelt Rötung unter der Elektrode, Phosphenerscheinung und selten Kopfschmerzen beschrieben (Nitsche et al. 2008; Gandiga et al. 2006; Iyer et al. 2005; Poreisz et al. 2007).

Den **neuronalen Effekten** transkranieller Gleichstromstimulation liegt v.a. eine polaritätsabhängige Modulation des Ruhemembranpotenzials zugrunde (Nitsche et al. 2008, 2005). Pharmakologische Studien bei Menschen ergaben Hinweise, dass diese Modulation von der Aktivität von Kalzium- und Natriumkanälen abhängt (Nitsche et al. 2008). Effekten, die über die Stimulationsdauer hinaus anhalten, liegen am ehesten NMDA- und möglicherweise GABA-Rezeptor-abhängige Mechanismen zugrunde. Des Weiteren scheinen auch synaptische Veränderungen im Sinne von LTP-/LTD-artigen Mechanismen speziell bei den lange anhaltenden Effekten der Stimulation eine Rolle zu spielen (Nitsche et al. 2005).

tDCS kann bei **gesunden Versuchspersonen** zu einer intermittierenden Verbesserung von

- visuomotorischer Koordination,
- motorischem Verhalten und Lernen,
- Arbeitsgedächtnisprozessen oder
- schlafabhängiger Konsolidierung von Gedächtnisprozessen

führen (zur Übersicht s. Nitsche et al. 2008; Wassermann u. Grafman 2005; Hummel u. Cohen 2005). In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit konnte z. B. gezeigt werden, dass mittels anodaler tDCS des motorischen Kortex die kontralaterale Handfunktion während einer komplexen Aufgabe selbst bei **alten gesunden Probanden** (55–88 Jahre alt) verbessert werden (Hummel et al. 2010). Interessanterweise zeigte sich, dass die Verbesserung durch tDCS umso ausgeprägter war, je älter die Probanden waren (Hummel et al. 2010).

tDCS ist eine vielversprechende, kostengünstige, leicht anzuwendende und nebenwirkungsarme Methode zur **Untersuchung neurowissenschaftlicher Fragestellungen**. Des Weiteren kommt tDCS als **Therapiestrategie** zur Verbesserung der funktionellen Regeneration nach Hirnläsionen zur Anwendung. (Für weitere detaillierte Information zur tDCS siehe z. B. Nitsche et al. 2008; Wassermann u. Grafman 2005; Hummel u. Cohen 2005.)

### ■ Neuere Entwicklungen

In den letzten drei Jahren sind **neue Stimulationsprotokolle** entwickelt worden, wie

- die transkranielle Wechselstromstimulation (tACS; »transcranial alternating current stimulation«) (Kanai et al. 2008),
- die transkranielle Rauschstromstimulation (tRNS; »transcranial random noise stimulation«) (Terney et al. 2008) oder
- die niederfrequente tDCS (Groppa et al. 2010; Bergmann et al. 2009).

Sie schließen die Lücke zwischen kontinuierlicher gleichförmiger tDCS und repetitiver gepulster rTMS mit einer oszillatorischen Applikation von Strom. Sie haben erste Effekte auf motorkortikale, visuelle Erregbarkeit und Verhalten gezeigt. Diese Protokolle bieten gegenüber tDCS den **Vorteil**, dass die Stromrichtung keine wesentliche Rolle für den Effekt zu haben scheint. Damit eröffnet sich die vielversprechende Möglichkeit, in intrinsische neuronale oszillatorische Aktivität modulierend einzugreifen, was als ein möglicher Wirkmechanismus dieser Methoden angenommen wird. Diese Stimulationsprotokolle bieten die attraktive Möglichkeit, in physiologisch ablaufende oszillatorische Aktivität, möglicherweise sogar frequenzspezifisch, einzugreifen, um neurowissenschaftliche Konzepte experimentell zu testen und ggf. Verhalten zu modulieren, mit der Aussicht einer zukünftigen Anwendung im klinischen Bereich ähnlich anderer Stimulationsformen wie z. B. auch der der Tiefenhirnstimulation.

Welche der aktuell anwendbaren Stimulationsprotokolle in Zukunft am vielversprechendsten sein wird, muss in vergleichenden Studien untersucht werden. Eine **Zukunftsvision** ist, dass abhängig von der Anforderung an die Aufgabe, den gewünschten Effekten und den entsprechenden individuellen Profilen eines Probanden/Patienten die entsprechende Stimulationsform ausgewählt wird.

### ■ Transkranielle Magnetstimulation (»transcranial magnetic stimulation« [TMS])

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) wird seit weit über 15 Jahren in der Neurologie zur Routinediagnostik und in den Neurowissenschaften eingesetzt. Für eine detaillierte Beschreibung der Methode wird ebenfalls auf ► Kap. 7.12.3 verwiesen.

Im Vergleich zu tDCS bietet rTMS die Möglichkeit, mit deutlich besserer räumlicher Auflösung NIBS zu applizieren (Hallett 2000). Die **gute räumliche Auflösung** von rTMS kann v.a. dann von großer Bedeutung sein, wenn z. B. ein

kausaler Zusammenhang zwischen einem distinkten kortikalen Areal und einer Funktion dargestellt werden soll. Dieses Konzept wird im nächsten Abschnitt an Beispielen dargestellt (► Exkurs).

Mit rTMS lassen sich, ähnlich der tDCS, **länger anhaltende Effekte** erzielen, die nach Ende der Stimulation persistieren können.

rTMS ist **etwas kostenintensiver**.

Während der Stimulation kann man eher **eingeschränkt** eine Aufgabe ausführen.

**Plazebo-/Shambedingungen** sind mit dieser Methode etwas schwieriger zu implementieren.

Zur **Anwendung mit rTMS** kommen aktuell unterschiedliche Protokolle:

- hoch- (5–20 Hz) oder niederfrequente Stimulation (1 Hz) oder
- die sog. Theta-burst-Stimulation (TBS) (für Details zu den technischen Aspekten s. Hummel u. Cohen 2005; Huang et al. 2005, 2009).

Mit diesen Protokollen können jeweils Effekte induziert werden, die noch für **Minuten bis wenige Stunden** nach der Stimulation anhalten können.

Die Sicherheitsrichtlinien zur Anwendung von rTMS wurden 2009 von einem Expertengremium überarbeitet und neu herausgegeben (Rossi et al. 2009). Bewegt man sich im Rahmen dieser Richtlinien, treten i.d.R. **keine wesentlichen Nebenwirkungen** auf. Häufig kommt es zu einem kitzelnden Gefühl auf der Kopfhaut; manchmal treten Kopfschmerzen auf. Einzige gravierende Nebenwirkung ist ein **zerebraler Krampfanfall**, was im letzten Jahrzehnt ca. in 8 Fällen weltweit auftrat.

Ähnlich wie bei der tDCS basiert der **Einsatz der TMS in der Neurorehabilitation** auf der Möglichkeit, kortikale Erregbarkeit und/oder Plastizität über die Stimulationsdauer hinaus zu verändern. Weiter bietet die TMS die **einzigartige Möglichkeit, nicht-invasiv kausale Zusammenhänge zwischen Areal und Funktion** mittels virtuellen Läsionsprotokollen zu untersuchen.

## 14.3.2 Zukunft der NIBS in den Neurowissenschaften

Funktionelle Bildgebungsverfahren sind sehr gute und etablierte Methoden in den Neurowissenschaften. Sie nutzen einen **assoziativen Ansatz**, bei dem die Änderung eines Bildgebungsparameters (z. B. BOLD-Signal-Änderungen) während der Ausführung einer Aufgabe (Faustschluss) benutzt wird, um Hirnaktivität, die in Zusammenhang mit der entsprechenden Funktion steht, zu untersuchen. Ein **Nachteil** dieses assoziativen Ansatzes ist es, dass es schwierig ist, Kausalität zwischen Funktion und aktiviertem kortikalem Areal zu beweisen. An dieser Stelle tritt die einmalige **Stellung der NIBS** in den Mittelpunkt, denn mittels NIBS lassen sich kortikale Areale funktionell perturbieren bzw. virtuell/reversibel läsionieren. rTMS oder tDCS bieten die **einzigartige Möglichkeit**, im

Menschen kausale Beziehungen zwischen kortikalen Arealen oder die Effekte von Perturbation von Netzwerkknotenpunkten auf ein ganzes Netzwerk zu untersuchen. Dieser Ansatz bietet vielversprechende Möglichkeiten, um Mechanismen, die Handfunktionen bestimmen und kontrollieren, neurowissenschaftlich detailliert zu untersuchen. Des Weiteren können mit diesen Methoden exzellent neuroplastische Vorgänge evaluiert werden. Dieses Konzept wird an zwei **aktuellen Arbeiten** vorgestellt: In der einen Arbeit wurde das Greifen untersucht (Davare et al. 2010), in der anderen die mögliche Rolle des Motorkortex für den Spracherwerb (Liuzzi et al. 2010).

### Unter der Lupe

#### Untersuchung: Zusammenspiel der Hirnareale bei der Greifbewegung

Greifen ist eine komplexe Aufgabe, die das **Zusammenspiel** unterschiedlicher primär- und sekundär-motorischer Areale beinhaltet, wie

- des primär-motorischen Kortex (M1),
- des dorsalen und ventralen Prämotorkortex (dPM, vPM),
- der SMA und
- des posterioren parietalen Kortex (PPC).

Davare et al. (2010) untersuchten sehr elegant, unter Nutzung verschiedener NIBS-Techniken, das Zusammenspiel zwischen M1, vPM und PPC während der **Ausführung einer Greifbewegung**. Vorherige Studien zeigten, dass sowohl der vPM als auch die anteriore intraparietale Area (aIP, eine Subregion des PPC) an Greifbewegungen beteiligt sind. Allerdings ist die genaue **Rolle der aIP**, speziell in der Interaktion mit vPM und M1, in diesem Netzwerk nicht vollständig verstanden. Um diese Frage zu klären, nutzten die Autoren ein elegantes Versuchsdesign, in dem sie einen virtuellen Läsionsansatz mit einer bifokalen **Dual coil-TMS-Untersuchung** kombinierten, d.h.:

- Im **ersten Schritt** wurde die funktionelle Konnektivität mittels bifokaler TMS zwischen vPM und M1 (je eine TMS-Spule über dem entsprechenden Areal) mit hoher topographischer und temporaler Auflösung untersucht.
- Im **zweiten Schritt** wurde die aIP durch rTMS perturbiert, und die Effekte der Perturbation wurden auf die funktionelle Konnektivität zwischen vPM und M1 evaluiert.

Mit diesem interessanten experimentellen Design konnte ein kausaler Zusammenhang zwischen aIP und der interregionalen Interaktion zwischen vPM und M1 während Greifbewegungen dargestellt werden. Dabei zeigte sich, dass der aIP die **vPM-M1-Interaktion** bei Greifbewegungen **kausal beeinflusst**, abhängig von Eigenschaften des zu greifenden Objekts. Davare et al. (2010) konnten sehr schön zeigen, wie neurowissenschaftliche Fragen kausal beantwortet werden können, unter Nutzung aller Möglichkeiten der nicht-invasiven Hirnstimulation, von bifokaler Dual coil-Stimulation bis zur virtuellen Läsion.



### Unter der Lupe

#### Untersuchung: Rolle des Motorkortex beim Spracherwerb

In der Arbeit von Liuzzi et al. (2010) wurde tDCS zur Perturbation von kortikalen Arealen benutzt. In den letzten Jahren ergaben sich immer mehr Hinweise, dass der motorische Kortex an der **Verarbeitung von Sprache** (v. a. in Zusammenhang mit bewegungsassoziiertem Sprachmaterial) beteiligt ist. Des Weiteren wurde die interessante Hypothese aufgestellt, dass der motorische Kortex auch in den **Spracherwerb**, v. a. von bewegungsassoziiertem Sprachmaterial, involviert ist.

Diese Frage haben Liuzzi et al. unter Nutzung von NIBS zur Perturbation des motorischen Kortex untersucht. Evaluiert wurde, ob M1 eine relevante Rolle für den **Neuerwerb bewegungsassoziierten Sprachmaterials** spielt. Gesunde Probanden wurden einem assoziativen Sprachenlernparadigma (Kunstsprache mit Pseudoworten; für Details s. Liuzzi et al. 2010) unterzogen, während der motorische Kortex entweder durch tDCS oder Shamstimulation perturbiert wurde. Es zeigte sich, dass mit hemmender Stimulation (kathodale tDCS) der Lernerfolg signifikant geringer war als unter Shamstimulation. Somit konnte zum ersten Mal ein kausaler Zusammenhang zwischen der Funktion des motorischen Kortex und Spracherwerb unter Nutzung von NIBS gezeigt werden (Liuzzi et al. 2010).

Diese beiden Arbeiten zeigen beispielhaft den **Stellenwert der NIBS** für aktuelle und zukünftige neurowissenschaftliche Untersuchungen. Hervorzuheben sind v. a.

- die Untersuchung von interarealer Konnektivität mittels mehrfokaler Stimulation,
- die Perturbation kortikaler Aktivität und
- das Erzeugen von virtuellen Läsionen.

**Technisch** wird sich NIBS in den nächsten Jahren sicher rasant weiterentwickeln, zum einen zu immer nutzerfreundlicheren, kleineren und zum anderen zu leistungsstärkeren Geräten, die es erlauben werden, mehrere Areale gleichzeitig zu stimulieren. Ein interessanter Ansatz in diesem Bereich ist es auch, NIBS-Protokolle zu entwickeln, die natürlich vorhandene Muster von kortikaler Aktivität (z. B. Oszillationen) induzieren.

### 14.3.3 Zukunft der neurowissenschaftlichen und therapeutischen Anwendung nach Hirnläsionen

Fokale Hirnläsionen wie z. B. **nach Schlaganfall** sind nach wie vor der Hauptgrund für Langzeitbehinderung. Allein durch Schlaganfall werden in den nächsten Jahren mit bis zu 450.000 Patienten pro Jahr in Deutschland gerechnet (Kolominsky-Rabas u. Heuschmann 2002; Kolominsky-Rabas et al. 2006). Trotz erheblicher wissenschaftlicher Anstrengungen im letzten Jahrzehnt sind immer noch mehr als 60% der Patienten, v. a. durch eingeschränkte Funktion der oberen Extremität, Sprachstörungen und Neglectsymptome, bleibend behindert und kommen nicht in ihr normales berufliches

und privates Leben zurück (Kolominsky-Rabas et al. 2006; Taylor et al. 1996), mit erheblichen sozialen und gesellschaftspolitischen Konsequenzen. Davon lässt sich ableiten, dass aktuell nur ein unbefriedigender kleiner Teil der Patienten wieder ins normale Leben zurückkehrt.

Auf der Suche nach innovativen, effektiveren therapeutischen Strategien in der Neurorehabilitation kam es im letzten Jahrzehnt zu einer **Reihe neuer Therapiekonzepte**. Neuere interessante Ansätze zur Förderung der Regeneration der Funktion der oberen Extremität sind spezifische **neurorehabilitative Trainingsmethoden** wie z. B.

- orthesengestütztes Training (► Kap. 7.10; Hoffman u. Glyn 2011; Farrell et al. 2007),
- Forced-use oder Constrained-induced Movement Therapie (Taub'sches Training) (► Kap. 7.5; Wolf et al. 2006; Taub et al. 1993),
- bilaterales Armtraining (► Kap. 7.7; Luft et al. 2004),
- sog. Spiegeltraining (► Kap. 7.8; Ezendam et al. 2009) oder
- bewegungs- und beobachtungsbasierte Therapie (► Kap. 7.9; Ertelt et al. 2007).

Als eine sehr vielversprechende Methode kristallisierte sich **NIBS** heraus (Hummel u. Cohen 2006), im Detail in ► Kap. 7.12.3 beschrieben.

#### ■ Offene Fragen und Studienaussagen zur NIBS

Obwohl erste Ergebnisse Mut machen, dass die **Förderung der funktionellen Regeneration** mit diesen therapeutischen Ansätzen weiter verbessert werden könnte, bleiben noch viele Fragen offen, die in den nächsten Jahren wissenschaftlich untersucht werden müssen, um den Erfolg dieser neurorehabilitativen Strategien weiter zu verbessern. Nachfolgend werden offene Fragen, Ideen und Kontroversen zur NIBS im Bereich der **Neurorehabilitation** diskutiert.

#### ■ Mechanismen von NIBS während funktioneller Regeneration

Um die Effektivität dieser Therapiestrategie weiter zu verbessern, ist es von entscheidender Bedeutung, die **zugrunde liegenden Mechanismen** besser zu verstehen. Zieht man v.a. noch in Betracht, dass eine plastizitätsändernde Intervention sehr unterschiedliche Effekte haben kann, wenn sie auf ein »ruhesendes« kortikales Netzwerk im Vergleich zu einem »voraktivierten« trifft (homeostatische Plastizität) (Siebner et al. 2004), ist weitere basiswissenschaftliche Arbeit sowohl im Tiermodell als auch systemneurowissenschaftlich beim Menschen, unter Nutzung von NIBS, vonnöten.

**Neuronale Plastizität**, definiert als anhaltende Änderung kortikaler Funktionen in Antwort auf Umgebungsänderungen, Funktionsverlust oder Läsion, ist einer der Hauptmechanismen, die an der funktionellen Regeneration nach Hirnläsionen beteiligt sind (Nudo et al. 1996). NIBS (wie tDCS und rTMS) führt zur Verbesserung der Funktion der oberen Extremität oder des motorischen Lernens bei Gesunden (Hummel u. Cohen 2005; Reis et al. 2008, 2009) und Patienten (Hummel u. Cohen 2006; Alonso-Alonso et al. 2007).

An diesen **NIBS-induzierten neuroplastischen Veränderungen** mit konsekutiver behavioraler Verbesserung scheinen unterschiedliche Mechanismen beteiligt zu sein. Änderungen **kortikaler Erregbarkeit** und **reduzierter intrakortikaler Inhibition** konnten parallel zu behavioralen Verbesserungen gezeigt werden. Diese Befunde sind gut vereinbar mit Konzepten, dass Änderungen von glutamaterger und gabaerger Neurotransmission an Veränderungen neuronaler Plastizität, v.a. auch nach einer Hirnläsion (Clarkson et al. 2010), beteiligt sind. Obwohl im Menschen nur indirekt zu demonstrieren, scheinen auch Mechanismen wie **Langzeitpotenzierung (LTP)** und **Langzeitdepression (LTD)** für anhaltende NIBS-induzierte Effekte relevant zu sein (Stefan et al. 2000; Bliem et al. 2008). Auch hier leistet NIBS eine aktuelle und zukünftige Möglichkeit, LTP- und LTD-artige Effekte zu induzieren und zu monitoren, um das Verständnis dieser weiter zu verbessern.

#### ■ »Wann« und »wo« sollte NIBS am besten für funktionelle Regeneration appliziert werden?

Basierend auf Konzepten interhemisphärischer Rivalität (Grefkes et al. 2008; Murase et al. 2004) ergaben sich **zwei Hauptstrategien** zur Anwendung von NIBS:

- erregbarkeitsteigernde NIBS des Motorkortex der geschädigten Hemisphäre und
- hemmende NIBS des intakten Motorkortex (Hummel u. Cohen 2006).

In den meisten Studien bzgl. der Effekte von NIBS auf funktionelle Regeneration wurden relativ kleine und homogene Gruppen von Patienten im **chronischen Stadium** untersucht. Ein Problem ist, dass sich davon keine allgemeingültigen Rückschlüsse der Relevanz von NIBS für Schlaganfallpatienten ableiten lassen. Im Weiteren ergeben sich die folgenden **offenen Fragen**:

1. Sind die erzielten Effekte auch bei anderen Patientengruppen (kortikale vs. subkortikale Läsion) zu erzielen?
2. Können stärkere Effekte erzielt werden, wenn NIBS in einer Phase benutzt wird, in der das neuroplastische Potenzial nach einer Läsion am größten ist (subakute Phase)?
3. Ist die funktionelle Bedeutung v.a. der intakten Hemisphäre unterschiedlich, abhängig von Läsion und Zeit nach Schlaganfall?
4. Ist hemmende NIBS der gesunden Hemisphäre bei allen Patienten vorteilhaft?
5. Gibt es behaviorale oder Sicherheitsvorteile, wenn NIBS in der intakten oder geschädigten Hemisphäre appliziert wird?

Bis dato liegen folgende **Studienaussagen** zu den Fragen vor:

1. **Zu Frage 1:** Eine aktuelle Arbeit von Ameli et al. (2009) adressiert in einer kleinen Gruppe von Patienten die Frage, ob NIBS (rTMS) der geschädigten Hemisphäre bei Patienten mit kortikalen und subkortikalen Schlaganfällen ähnliche Effekte erzielt. Es konnten erste Hinweise gewonnen werden, dass sich die behaviorale Ant-



wort auf rTMS zwischen Patientengruppen erheblich unterscheiden kann. In dieser **Arbeit** ergab sich

- eine **klare** behaviorale **Antwort** auf rTMS von Patienten mit **subkortikaler** Läsion und
- **keine Antwort** auf rTMS bei Patienten mit **kortikaler** Läsion (Ameli et al. 2009).

Diese Befunde untermauern weiter die Idee, dass NIBS in Abhängigkeit von Faktoren wie z. B. Größe und Ort der Läsion individuell angepasst werden muss.

2. **Zu Frage 2:** Basierend auf Neuroimaging und tierexperimentellen Daten scheinen sich in den ersten Wochen nach einer Hirnläsion die größten neuroplastischen Änderungen zur Unterstützung der funktionellen Regeneration abzuspielen. Bisher gibt es keine vergleichenden Studien, die die Effekte von NIBS während **unterschiedlicher Zeiten nach einem Schlaganfall** (z. B. subakut vs. chronisch) verglichen haben; dennoch scheint es, dass
  - in Proof-of-Principle-Studien mit **subakuten Patienten** die Effekte, die erzielt wurden, deutlich größer sind als
  - in Studien mit **chronischen Patienten** (Boggio et al. 2007; Khedr et al. 2005).
3. **Zu Frage 3, 4:** Basierend auf funktionellen Bildgebungs- und TMS-Daten scheint es tatsächlich so zu sein, dass die **funktionelle Bedeutung des motorischen Kortex** der intakten Hemisphäre für die paretische obere Extremität im zeitlichen Verlauf (Rehme et al. 2010; Ward et al. 2003) als auch in Querschnittsuntersuchungen **different** ist (Murase et al. 2004; Fridman et al. 2004; Lotze et al. 2006; Johansen-Berg et al. 2002; Werhahn et al. 2003). Was die genauen Determinanten sind, die das entsprechende Muster bestimmen, ist aktuell noch unklar und wird, sobald klar, einen entscheidenden Beitrag zur Weiterentwicklung von NIBS-basierter Neurorehabilitation leisten. Insgesamt könnte sich durchaus zeigen oder ist sogar wahrscheinlich, dass **hemmende NIBS** nur für einen bestimmten Teil der Patienten sinnvoll ist. Zusätzlich kristallisiert sich zunehmend heraus, dass v.a. auch **sekundär-motorische Areale**, wie z. B. der prämotorische Kortex oder die SMA, eine große Rolle für die Erholung der Funktionen der oberen Extremität spielen (Fridman et al. 2004; Johansen-Berg et al. 2002), Areale, die bisher noch nicht interventionell mit NIBS untersucht wurden.
4. **Zu Frage 5:** Aus unserer Sicht erscheint **kein klarer Sicherheitsvorteil** von NIBS der intakten Hemisphäre zu bestehen, insbesondere nicht in Anbetracht der einzigen wirklich ernsthaften Nebenwirkung, einem **epileptischen Anfall**. Da der Haupteffekt auch dieser Methode in der Erregbarkeitserhöhung des Motorkortex der geschädigten Hemisphäre liegt, sollte das Anfallsrisiko daher für beide Ansätze vergleichbar sein (Hummel et al. 2008). Bisher sind keine Anfälle während NIBS zur Schlaganfallerholung berichtet worden, wenn NIBS im Rahmen der internationalen Sicherheitsempfehlung appliziert wurde (Rossi et al. 2009). Dennoch könnte es unter Umständen, v.a. für **tDCS**, ein Vorteil sein, intakte

Kortexareale zu stimulieren, da größere kortikale Läsionen die Topographie des Stimulationseffekts stören könnten. Diese Änderungen von Stimulationseffekten wurden in ersten Modellingstudien adressiert (Wagner et al. 2006, 2007).

### 14.3.4 Zusammenfassung

Man kann sicher sagen, dass noch viele offene Fragen bzgl. des »Wo« und »Wann« von NIBS im Prozess der funktionellen Regeneration nach Hirnläsionen bestehen. Zusätzlich könnte durch entsprechende Dosisfindungsstudien das »Wieviel« an NIBS noch optimiert werden. Diese wichtigen Aspekte werden aktuell oder müssen zeitnah in größeren Studien adressiert werden, um diese vielversprechende Therapieoption weiter fortzuentwickeln. Dazu gehören auch multizentrische, Placebo-kontrollierte Studien, um den Schritt von »bench-to bedside«, ins tägliche klinische Leben zu ermöglichen. Eine erste multizentrische Studie (Neuroregeneration Enhanced by Transcranial Direct Current Stimulation [tDCS] in Stroke [NETS]; NCT00909714) läuft aktuell. In dieser Studie werden subakute Schlaganfallpatienten mit einer **Kombination aus neurorehabilitativem Training** der oberen Extremität und **anodaler tDCS** für 2 Wochen behandelt und mit einer Placebo-Gruppe verglichen. Dabei werden die Effekte dieser Intervention auf funktionelle Regeneration nach einem Jahr evaluiert. Mit ersten Ergebnissen wird ca. 2012/2013 gerechnet.

Weitere interessante Ansätze, die die Effekte von NIBS auf funktionelle Regeneration weiter verbessern könnten, sind **mehrfokale Stimulation** (Lindenberg et al. 2010) oder **interventionelle Kombinationen** von unterschiedlichen Methoden, um Neuroplastizität zu fördern, z. B. mit pharmakologischen Interventionen (Zittel et al. 2007, 2008; Scheidtmann et al. 2001) oder mit peripherer Nervenstimulation (Conforto et al. 2002; Celnik et al. 2007). Seit wenigen Jahren wird auch **invasive (epidurale) Stimulation** in der neurorehabilitativen Forschung angewandt (Brown et al. 2003, 2006). Damit kann der Motorkortex direkt stimuliert werden. Es muss kritisch angemerkt werden, dass aktuell, soweit bekannt, keine Studien basierend auf invasiver Stimulation durchgeführt werden, seit der Everest Trial keine positiven Ergebnisse ergab. Dies könnte sehr wohl am entsprechenden experimentellen Design dieses Trials gelegen haben (Hummel et al. 2008; Plow et al. 2009). Aktuell kann zu diesem Thema keine klare Stellungnahme abgegeben werden. Invasive Stimulation beim Menschen scheint momentan keinen wesentlichen Stellenwert in diesem Forschungsbereich einzunehmen, könnte in Zukunft, wenn z. B. Mechanismen, Dosis und Ort des besten Effekts aus NIBS-Studien besser verstanden sind, wieder in den Fokus neurorehabilitativer wissenschaftlicher Forschung kommen.

Alles in allem wird die **Entwicklung** hin zu einer individuell zugeschnittenen **interventionellen Therapie basierend auf NIBS** gehen, bei der

- Zeitpunkt der Intervention,

- Läsionsmuster,
- morphologische Voraussetzungen,
- genetische Determinanten

das »Wie, Wo, Wann und In welcher Intensität« der NIBS zur funktionellen Regeneration bestimmen werden. Dazu müssen prädiktive Parameter erforscht werden, die am besten die Art und Weise der individuell erfolgreichsten NIBS-basierten Therapie für einen Patienten vorhersagen können.

Als letzter **Ausblick** erscheint die Anwendung dieser Methoden nicht auf das motorische System limitiert zu sein, sondern konnte auch zur funktionellen Regeneration von Defiziten **anderer kognitiver Leistungen** nach Schlaganfall wie z. B. von Sprache (Naeser et al. 2005; Baker et al. 2010) oder Neglectsymptomen (Sparing et al. 2009; Nyffeler et al. 2009) erfolgreich in ersten Proof-of-Principle-Studien angewandt werden (Miniussi et al. 2008; Martin et al. 2009). In naher Zukunft kann man sich nun Szenarien vorstellen, in denen eine individuell zugeschnittene Therapie generiert wird, in der nicht nur eine kognitive Funktion, sondern mehrere Funktionen mittels NIBS unterstützt werden, um einen größtmöglichen Grad an funktioneller Regeneration und somit die Wiedereingliederung in das normale Leben zu erzielen.

## Literatur

- Alonso-Alonso M, Fregni F, Pascual-Leone A (2007) Brain stimulation in poststroke rehabilitation. *Cerebrovasc Dis* 24(Suppl 1): 157-66
- Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg FP, Rehme AK, Karbe H et al. (2009) Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol* 66(3): 298-309
- Baker JM, Rorden C, Fridriksson J (2010) Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke* 41(6): 1229-36
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1(8437): 1106-7
- Bliem B, Muller-Dahlhaus JF, Dinse HR, Ziemann U (2008) Homeostatic Metaplasticity in the Human Somatosensory Cortex. *J Cogn Neurosci* Feb 27
- Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F (2007) Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 25(2): 123-9
- Brown JA, Lutsep H, Cramer SC, Weinand M (2003) Motor cortex stimulation for enhancement of recovery after stroke: case report. *Neurol Res* 25(8): 815-8
- Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, Cramer SC (2006) Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery* 58(3): 464-73
- Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, Wolk R, Cohen LG (2007) Somatosensory Stimulation Enhances the Effects of Training Functional Hand Tasks in Patients With Chronic Stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 88(11): 1369-76
- Clarkson AN, Huang BS, Macisaac SE, Mody I, Carmichael ST (2010) Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. *Nature* 468(7321): 305-9
- Conforto AB, Kaelin-Lang A, Cohen LG (2002) Increase in hand muscle strength of stroke patients after somatosensory stimulation. *Ann Neurol* 51(1): 122-5
- Davare M, Rothwell JC, Lemon RN (2010) Causal connectivity between the human anterior intraparietal area and premotor cortex during grasp. *Curr Biol* 20(2): 176-81
- Ertelt D, Small S, Solodkin A, Dettmers C, McNamara A, Binkofski F et al. (2007) Action observation as a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage* 36(Suppl 2): T164-73
- Ezendam D, Bongers RM, Jannink MJ (2009) Systematic review of the effectiveness of mirror therapy in upper extremity function. *Disabil Rehabil* 31(26):2135-49
- Farrell JF, Hoffman HB, Snyder JL, Giuliani CA, Bohannon RW (2007) Orthotic aided training of the paretic upper limb in chronic stroke: results of a phase 1 trial. *NeuroRehabilitation* 22(2): 99-103
- Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, Hummel F, Leiguarda RC, Cohen LG (2004) Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain* 127(pt4): 747-58
- 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(4): 845-50
- Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, Dafotakis M, Kust J, Karbe H et al. (2008) Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 63(2): 236-46
- Hallett M (2000) Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406(6792): 147-50
- Hoffman HB, Glyn LB (2011) New design of dynamic orthoses for neurological conditions. *NeuroRehabilitation* 28(1): 55-61
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005) Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45(2): 201-6
- Huang YZ, Sommer M, Thickbroom G, Hamada M, Pascual-Leone A, Paulus W et al. (2009) Consensus: New methodologies for brain stimulation. *Brain Stimul* 2(1): 2-13
- Hummel FC, Cohen LG (2005) Drivers of brain plasticity. *Curr Opin Neurol* 18(6): 667-74
- Hummel FC, Cohen LG (2006) Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* 5(8): 708-12
- Hummel FC, Celnik P, Pascual-Leone A, Fregni F, Byblow WD, Butefisch C et al. (2008) Controversy: Noninvasive and invasive cortical stimulation show efficacy in treating stroke patients. *Brain Stimulation* 1(4): 370-82
- 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(12): 2160-8
- Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM (2005) Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 64(5): 872-5
- Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM (2002) The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(22): 14518-23
- Kanai R, Chaieb L, Antal A, Walsh V, Paulus W (2008) Frequency-dependent electrical stimulation of the visual cortex. *Curr Biol* 18(23): 1839-43
- Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC (2005) Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 65(3): 466-8
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU (2002) Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke. *Fortschr Neurol Psychiatr* 70(12): 657-62
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B et al. (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): 1179-83
- Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G (2010) Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 75(24): 2176-84
- Liuzzi G, Freundlieb N, Ridder V, Hoppe J, Heise K, Zimerman M et al. (2010) The involvement of the left motor cortex in learning of a novel action word lexicon. *Curr Biol* 20(19): 1745-51
- Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C (2006) The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci* 26(22): 6096-102
- Luft AR, McCombe-Waller S, Whittall J, Forrester LW, Macko R, Sorkin JD et al. (2004) Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial. *Jama* 292(15): 1853-61
- Martin PI, Naeser MA, Ho M, Treglia E, Kaplan E, Baker EH et al. (2009) Research with transcranial magnetic stimulation in the treatment of aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 9(6): 451-8
- Miniussi C, Cappa SF, Cohen LG, Floel A, Fregni F, Nitsche MA et al. (2008) Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain Stimul* 1(4): 326-36
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG (2004) Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 55(3): 400-9
- Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Helm-Estabrooks N et al. (2005) Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient—case report. *Neurocase* 11(3): 182-93
- Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Kobayashi M et al. (2005) Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang* 93(1): 95-105
- Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS et al. (2005) Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* Jul 7
- Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann E, Priori A, Lang N, Antal A et al. (2008) Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation* 1(3): 206-23
- Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM (1996) Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 16(2): 785-807
- Nyffeler T, Cazzoli D, Hess CW, Muri RM (2009) One session of repeated parietal theta burst stimulation trains induces long-lasting improvement of visual neglect. *Stroke* 40(8): 2791-6
- Plow EB, Carey JR, Nudo RJ, Pascual-Leone A (2009) Invasive cortical stimulation to promote recovery of function after stroke: a critical appraisal. *Stroke* 40(5): 1926-31
- Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W (2007) Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 72(4-6): 208-14
- Rehme AK, Fink GR, von Cramon DY, Grefkes C (2010) The Role of the Contralesional Motor Cortex for Motor Recovery in the Early Days after Stroke Assessed with Longitudinal fMRI. *Cereb Cortex* Sep 2
- Reis J, Robertson E, Krakauer JW, Rothwell J, Marshall L, Gerloff C et al. (2008) Consensus: »Can tDCS and TMS enhance motor learning and memory formation?« *Brain Stimul* 1(4): 363-9
- Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E et al. (2009) Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(5): 1590-5
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A (2009) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120(12): 2008-39
- Scheidtmann K, Fries W, Muller F, Koenig E (2001) Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet* 358(9284): 787-90
- Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN et al. (2004) Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 24(13): 3379-85
- Sparing R, Thimm M, Hesse MD, Kust J, Karbe H, Fink GR (2009) Bidirectional alterations of interhemispheric parietal balance by non-invasive cortical stimulation. *Brain* 132(pt11): 3011-20
- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J (2000) Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123 (pt3): 572-84
- Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EWD, Fleming WC, Nepomuceno CS et al. (1993) Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 74(4): 347-54
- Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jacobson MF (1996) Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke* 27(9): 1459-66
- Terney D, Chaieb L, Moliadze V, Antal A, Paulus W (2008) Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *J Neurosci* 28(52): 14147-55
- Wagner T, Fregni F, Eden U, Ramos-Estebanez C, Grodzinsky A, Zahn M et al. (2006) Transcranial magnetic stimulation and stroke: A computer-based human model study. *Neuroimage* Feb 10
- Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A (2007) Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 9: 527-65
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS (2003) Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 126(pt11): 2476-96
- Wassermann EM, Grafman J (2005) Recharging cognition with DC brain polarization. *Trends Cogn Sci* 9(11): 503-5
- Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, Hallett M, Cohen LG (2003) Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Ann Neurol* 54(4):464-72
- Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D et al. (2006) Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *Jama* 296(17): 2095-104
- Zittel S, Weiller C, Liepert J (2007) Reboxetine improves motor function in chronic stroke. A pilot study. *J Neurol* 254(2): 197-201
- Zittel S, Weiller C, Liepert J (2008) Citalopram improves dexterity in chronic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 22(3): 311-4