

Invasive und Nicht-Invasive Hirnstimulation zur Behandlung von Schlaganfallbedingten Defiziten

Caroline Tscherpel^{1,2}, Christian Grefkes^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinik Köln

²Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-3), Forschungszentrum Jülich

Korrespondenz:

Prof. Dr. Christian Grefkes

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Universitätsklinik Köln

Kerpener Str. 62, 50937 Köln

Telefon: +49 221 478 87695; Fax: +49 221 478 87698

Email: christian.grefkes@uk-koeln.de

ABSTRACT

Die Funktionserholung schlaganfall-bedingter Defizite wird wesentlich durch neuronale Reorganisationsprozesse bestimmt. Neurorehabilitative Ansätze zielen daher darauf ab, positive Prozesse zu unterstützen, während maladaptive neuronale Vorgänge reduziert werden sollen. Eine Möglichkeit dafür liegt in den Verfahren der invasiven und nicht-invasiven Hirnstimulation, wobei die Wissenschaft der vergangenen Jahrzehnte sich vornehmlich auf die nicht-invasive transkranielle Magnetstimulation sowie die transkranielle Gleichstromstimulation konzentrierte.

In diesem Übersichtsartikel resümieren wir die wesentlichen Studienbefunde hinsichtlich eines Nutzens für die häufigsten schlaganfallbedingten Defizite Hemiparese, Aphasie und Neglect. Darüber hinaus diskutieren wir auch mögliche Ansatzpunkte, um neuromodulatorische Ansätze effektiver zu gestalten und damit das Outcome der Patienten zu verbessern.

EINLEITUNG

Während in den vergangenen Jahrzehnten die Mortalität des Schlaganfalls durch Verbesserungen sowie Innovationen in der Akutversorgung und Prävention kontinuierlich gesunken ist, bleibt die Häufigkeit schlaganfallbedingter Behinderungen anhaltend hoch [44, 57]. Vor allem Störungen der motorischen Funktion der oberen und unteren Extremität sowie Aphasien stellen dabei die Hauptsymptome dar, welche relevanten Einfluss auf die Lebensqualität und Eigenständigkeit der Patienten haben [92, 119]. Nicht zuletzt vor diesem Hintergrund wird die Notwendigkeit der Optimierung von Rehabilitationsansätzen zum Wiedergewinn verlorener Funktionen deutlich.

Eine unabdingbare Voraussetzung ihrer Verwirklichung ist ein tiefgreifendes Verständnis der neuronalen Veränderungen sowie der sich anschließenden Reorganisationsprozesse nach einem Schlaganfall. Hier haben insbesondere nicht invasive Technologien wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) wichtige Einblicke in schlaganfallbedingte Veränderungen sowohl kortikaler Aktivitätsmuster in der betroffenen sowie der kontraläsionellen Hemisphäre als auch der Konnektivität innerhalb des funktionellen Netzwerkes aufgezeigt werden [19, 49, 80, 100, 124]. Diese sind für schlaganfallbedingte Störungen der Willkürmotorik bislang am besten charakterisiert, gelten aber in ihren Grundzügen für alle oben genannte Defizite. Auf einen initialen Abfall der neuronalen Aktivität sowie Zusammenbruch der Konnektivität in der ipsiläsionellen (läsionierten) Hemisphäre in der Akutphase nach einem Schlaganfall [38, 99] folgt charakteristischerweise innerhalb der subakuten Phase, zwei Wochen nach Schlaganfall, eine Überaktivität in der betroffenen, aber auch der strukturell intakten (kontraläsionellen) Hemisphäre [38, 100]. Während es für diese Zeit Hinweise gibt, dass die Aktivitätszunahme mit funktioneller Erholung in positivem Zusammenhang steht [38, 48, 72, 100], ist in der frühen chronischen Phase eine Reintegration der betroffenen Hemisphäre in die gesunde Netzwerkarchitektur mit einer Reduktion des fMRT-Signals auf Ausgangswerte mit einer vollständigen Erholung assoziiert [38, 49, 124]. Demgegenüber ist eine anhaltende Aktivitätssteigerung kontraläsionell in der chronischen Phase mit inhibitorischen Einflüssen der gesunden Hemisphäre sowie einem eher schlechten funktionellen Outcome verbunden [7, 38, 39, 100, 101].

Jene Befunde werden durch Daten, welche mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) erhoben

wurden, ergänzt. Zum einen ist die initial reduzierte ipsiläsionelle Aktivität mit einer gleichfalls reduzierten kortikospinalen Exzitabilität vergesellschaftet [21]. Auf der anderen Seite bestätigten Ergebnisse aus Doppelpuls-TMS-Paradigmen einen erhöhten hemmenden Einfluss der kontraläsionellen auf die ipsiläsionelle Hemisphäre [23, 84]. So prägten kongruente Befunde beider Methodiken das Modell der maladaptiven interhemisphärischen Konkurrenz nach einem Schlaganfall [23, 39, 65, 84], welches sowohl für die verschiedenen funktionellen Defizite, wie Aphasie, Neglect oder Parese als auch für deren korrespondierende anatomischen Netzwerke zuzutreffen scheint [19, 36, 39, 49, 60].

Invasive und nicht-invasive Verfahren der Hirnstimulation streben eine Modulation der kortikalen Erregbarkeit und Augmentation von Neuroplastizität an [70, 103]. Das heißt, sie zielen darauf ab, maladaptive Prozesse nach einem Schlaganfall zu korrigieren und adaptive Reorganisationsvorgänge während der Rehabilitation zu unterstützen. Neben der Modifikation der lokalen kortikalen Erregbarkeit wird dieses auch durch Veränderungen der Konnektivität innerhalb des funktionellen Netzwerkes erreicht [69, 103]. Vor diesem Hintergrund scheint die Neuromodulation einen vielversprechenden Ansatz zur Unterstützung der Rehabilitation schlaganfallbedingter Defizite darzustellen. Neben dem Ausmaß des funktionellen Defizites, der Läsionslokalisation und -größe sind die beobachteten Veränderungen, wie zuvor beschrieben, auch von der Zeit, welche seit dem Schlaganfall vergangen ist, abhängig [41]. Dementsprechend sollte in der Anwendung der Stimulation zwischen akuter, subakuter und chronischer Phase nach Schlaganfall differenziert werden. Da sich in der Literatur unterschiedliche zeitliche Definitionen bezüglich subakut und chronisch finden, definiert der folgende Artikel die subakute Phase zwischen einer Woche und sechs Monaten nach Schlaganfallbeginn und die chronische Phase konsekutiv als mehr als sechs Monate nach Schlaganfall. Diese Festlegungen basieren vor allem auf Beobachtungen, dass der Großteil der Funktionserholung innerhalb der ersten Tage bis Wochen erreicht wird und charakteristischerweise nach sechs Monaten ein Plateau erreicht wird mit nur geringer spontaner Erholungsfähigkeit [67, 111]. Feiner granuliert Einteilungen (z.B. hyperakut, akut, früh/spät subakut/chronisch) erscheinen zwar neurobiologisch sinnvoll, lassen sich aber meist in Therapiestudien nicht ausreichend umsetzen, so dass hier darauf verzichtet wird.

Im Detail präsentieren und diskutieren wir nun folgend Befunde aus Studien, gegliedert nach zum

Einsatz kommender Methodik, zu therapierendem funktionellen Defizit und Zeit nach Schlaganfall. Aufgrund der erheblichen Fülle wollen wir uns dabei vornehmlich auf die vergangenen fünf Jahre sowie Studien, welche in der Regel auf Daten von mindestens 20 Patienten basieren, konzentrieren. Zunächst werden dabei Studien, vorgestellt, welche als technisches Verfahren die repetitive transkranielle Magnetstimulation verwenden, gefolgt von Studien, welche die transkranielle Gleichstromstimulation einsetzen. Abschließend werden invasive Stimulationsverfahren diskutiert.

NICHT-INVASIVE HIRNSTIMULATION NACH SCHLAGANFALL

Im Bereich der nicht-invasiven Hirnstimulation stellen die transkranielle Magnetstimulation sowie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) bis heute die beiden wichtigsten Techniken zur Modulation kortikaler Erregbarkeit dar. Beide Verfahren induzieren Nacheffekte, welche die Zeit der reinen Stimulation überdauern [74, 103], und legen damit die Grundlage für ihre therapeutische Anwendung. In Abhängigkeit der Stimulationsparameter kann dabei eine inhibierende oder fazitätierende Wirkung unterschieden werden. Zwar erlaubt es der motorische Kortex relativ einfach, die Wirkung nicht-invasiver Neuromodulation anhand der Veränderungen motorisch evozierter Potentiale (MEP) zu studieren, doch kommt prinzipiell auch jede weitere kortikale Struktur als Zielregion in Frage. Ferner bleibt ihr Effekt nicht nur auf die Zielstruktur beschränkt, sondern wirkt sich zusätzlich auch auf entfernte, strukturelle konnektivierte Regionen innerhalb des Netzwerkverbandes aus [8, 62].

TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION

Die transkranielle Magnetstimulation beruht auf dem Prinzip der Faraday'schen elektromagnetischen Induktion, bei welcher Magnetpulse ein elektrisches Feld im Hirngewebe erzeugen [5]. Auf diese Weise können die Pulse schmerzfrei Kopfhaut und Schädeldecke passieren, und Neurone und deren Axone unterhalb der TMS-Spule stimulieren. Die Anwendung von mehreren hundert bis zu mehreren tausend aufeinanderfolgenden Pulsen nennt man repetitive TMS (rTMS), wodurch die Erregbarkeit von kortikalen Neuronen über die Dauer der Stimulation hinaus modifiziert werden kann [103]. Dabei können Pulsfrequenzen $\leq 1\text{Hz}$ die kortikale Erregbarkeit reduzieren, während Frequenzen $\geq 5\text{Hz}$ die

Erregbarkeit steigern [103]. Darüber hinaus gibt es auch repetitive Protokolle, bei welchen die Pulse in spezifischen Mustern appliziert werden. Das etablierteste Protokoll stellt die Theta-Burst-Stimulation (TBS) dar, bei der Gruppen (Bursts) bestehend aus drei TMS-Pulse mit einer Frequenz von 50Hz alle 200ms appliziert werden, was einem Theta-Rhythmus und somit den tierexperimentellen Stimulationsfrequenzen zur Induktion neuronaler Plastizität entspricht [54]. Bei dieser sind kontinuierliche Pulsfolgen (cTBS) in der Regel mit einer Abnahme der kortikalen Erregbarkeit vergesellschaftet [54]. Demgegenüber steigert intermittierendes, also von Pausen unterbrochenes, TBS (iTBS) die Erregbarkeit [54, 104]. Aus mechanistischer Sicht werden die Effekte der rTMS in Zusammenhang mit den Plastizitätsphänomenen Langzeitpotenzierung (LTP), welche eine die Stimulationsdauer überdauernde Verstärkung der synaptischen Übertragung bezeichnet, beziehungsweise Langzeitdepression (LTD), was einer Abnahme der synaptischen Übertragung entspricht, diskutiert [54, 103]. Jedoch ist es wichtig, bereits an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass bei einem gewissen Anteil von Patienten die rTMS-Protokolle nicht den erwarteten Effekt hinsichtlich der Erregbarkeitsänderung aufweisen. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass Theta-Burst-Protokolle bei gesunden Probanden nur circa bei der Hälfte die erwarteten Nacheffekte aufweisen [43]. Eine Vielzahl von Faktoren sind mittlerweile identifiziert worden, welche die Richtung und Stärke von rTMS-Nacheffekten beeinflusst, wie beispielsweise unterschiedliche genetische Polymorphismen im Glutamat-Rezeptor oder interindividuelle Unterschiede in der anatomischen und funktionellen Struktur der stimulierten Region [113].

Trotz dieser Variabilität konnte in den vergangenen Jahren in einer Reihe von Studien gezeigt werden, dass sich mittels rTMS - vor allem wenn sie mehrfach appliziert wird - einen Nutzen für die Behandlung neurologischer Defizite wie Paresen, Aphasie und Hemineglect nach Schlaganfall erzielen lässt. Den meisten Studien liegt hierbei das oben eingeführte Modell der interhemisphärischen Competition zu Grunde, woraus resultiert, dass erregbarkeitssteigernde Protokolle auf der läsierten Hemisphäre und erregbarkeitshemmende Protokolle auf der kontraläsionellen Hemisphäre eingesetzt werden sollten, um die interhemisphärische Dysbalance auszugleichen.

MOTORISCHE DEFIZITE

In der Vergangenheit haben bereits eine Reihe von rTMS Studien gezeigt, dass bereits nach einmaliger Stimulation die motorische Performanz von Schlaganfallpatienten mit Hemiparese verbessert werden kann [69]. Gleichzeitig haben jedoch andere Studien keinen Überlegenheitsvorteil der Stimulation finden können im Vergleich zu Placebo-/Scheinstimulation [69]. Dies zeigt, dass die bis dato verwendeten Protokolle noch nicht ausreichend verstanden bzw. effizient genug sind, was die Translation in die Klinik bisher verhindert [45].

Neuere rTMS-Studien der letzten fünf Jahre haben daher die Effektivität der Intervention durch verschiedene Ansätze zu steigern versucht. Zum einen wurde die rTMS verstärkt kombiniert mit einem nachfolgenden motorischen Training, um somit die plastizitätsinduzierenden Stimulationseffekte für eine bessere Effizienz des Trainings zu nutzen. Zum anderen sind vermehrt longitudinale Studiendesigns verwendet worden, um den Effekt serieller Stimulationen - in der Regel an aufeinander folgenden Tagen - zu nutzen, um die Therapiedosis zu erhöhen und somit bessere Verhaltenseffekte zu erzielen. [69].

rTMS in der subakuten Phase nach Schlaganfall

Für die subakute Phase nach Schlaganfall, also eine Zeit, welche primär durch eine reduzierte ipsiläsionelle Aktivität gekennzeichnet ist [99], konnte vielfach ein Nutzen einer hochfrequenten rTMS beziehungsweise iTBS über dem ipsiläsionellen primär motorischen Kortex (M1) aufgezeigt werden [24, 42, 51, 73, 121]. Beispielsweise haben Volz und Kollegen an einer Gruppe von 26 Patienten gezeigt, dass die tägliche Applikation von iTBS (600 Pulse, 70% der individuellen Ruhemotorschwelle (RMT)) an fünf aufeinanderfolgenden Tagen vor der Durchführung eines physiotherapeutischen Trainings zu einer signifikant stärkeren Erholung der Griffkraft der paretischen Hand im Vergleich zur Kontrollgruppe führt [121]. Dieser Vorteil bestand sowohl direkt nach der Interventionsphase in den ersten zwei Wochen nach Schlaganfall als auch in der frühen chronischen Phase drei Monate später. Die zusätzlich erhobenen funktionellen MRT Daten lieferten zudem einen möglichen mechanistischen Erklärungsansatz der Funktionsverbesserung. Hier zeigte sich, dass die Verum-Stimulationsgruppe nach der Interventionsphase eine im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere Konnektivität des stimulierten

ipsiläsionellen Motorkortex aufwies. Darüber hinaus bestand eine signifikante Korrelation zwischen der klinischen Verbesserung und einer höheren Konnektivität nach der Interventionswoche [121]. Für hochfrequente rTMS über dem ipsiläsionellen M1 konnte in einer longitudinalen Studie, in welcher Patienten eine Woche nach Schlaganfall für zehn Tage mittels rTMS behandelt worden waren, sogar eine anhaltende motorische Verbesserung der oberen Extremität bis zu einem Jahr nach Schlaganfall gezeigt werden [42].

Auch die Interferenz mit der Aktivität des kontraläsionellen M1 kann in der subakuten Phase nach Schlaganfall zu einer Verbesserung der Motorik führen [24, 73, 79, 81, 83]. So konnten wir bei Patienten in der späten Subakutphase (im Schnitt ca. zwei Monate nach Schlaganfall) zeigen, dass 1Hz rTMS (600 Pulse, 100% RMT) nicht nur die motorische Performanz der paretischen Hand verbesserte, sondern dass diese Verbesserung gleichfalls mit einer Reduktion der inhibitorischen Einflüsse des kontraläsionellen M1 assoziiert war [40]. Lüdemann-Podubecá und Kollegen fanden Hinweise, dass die Wirkung einer kontraläsionellen 1Hz-Stimulation (900 Pulse, 100% RMT) auch davon abhängen kann, ob die dominante oder nicht-dominante Hemisphäre vom Schlaganfall betroffen ist. Die Autoren fanden hier nur positive rTMS-vermittelte Verhaltenseffekte, wenn der Motorkortex der dominanten Hemisphäre mittels niederfrequenter Stimulation beeinflusst wurde [79]. Dieser Effekt könnte neben den anderen bekannten Einflussfaktoren wie beispielsweise Defizit, Läsionsgröße oder auch -lokalisierung somit einen Teil der beobachteten Varianz der verschiedenen rTMS-Studien erklären, da hier meist nicht zwischen der Hemisphärendominanz unterschieden wurde.

In weiteren Studien wurde die Effektivität der Protokolle der kontraläsionellen, niedrigfrequenten rTMS und der ipsiläsionellen, hochfrequenten Stimulation direkt gegenüber gestellt [24, 73]. Während Li und Kollegen für beide Protokolle (1Hz rTMS: 1000 Pulse, 80% MT; 10Hz rTMS: 1350 Pulse, 80% MT) eine gleichwertige Verbesserung der motorischen Performanz aufzeigen gegenüber Schein-/Placebostimulation [73], fanden Du und Kollegen eine Überlegenheit der kontraläsionellen, niedrigfrequenten rTMS (1Hz rTMS: 1200 Pulse, 110-120% RMT; 3Hz rTMS: 1200 Pulse, 80-90% RMT) [24]. Die Kombination beider, also eine kontraläsionelle, niedrigfrequente rTMS (1Hz 1000 Pulse, 90% RMT) gefolgt von einer ipsiläsionellen, erregbarkeitssteigernden Stimulation (10Hz 1000 Pulse, 90%

RMT), scheint sogar noch wirksamer für die Verbesserung der motorischen Funktion der oberen Extremität [78].

Einige wenige Studien haben innerhalb der letzten Jahre den Nutzen von rTMS für die Rehabilitation der Funktion der unteren Extremität in der Subakutphase untersucht, [55, 76, 106]. Während eine Studie einen Vorteil der kontraläsionellen, niedrigfrequenten Stimulation (1Hz 900 Pulse, 130% MT) der M1-Beinrepräsentation gegenüber Kontrollbedingungen finden konnte [76], verblieb eine andere Studie mit einem sehr ähnlichen Stimulationsprotokoll (1Hz 900 Pulse, 120% aktive Motorschwelle (AMT)) ohne Auswirkung auf die Gehfähigkeit [55]. Für die hochfrequente rTMS über dem ipsiläsionellen M1-Beinreal (10Hz: 1000 Pulse, 90% RMT) konnten Sasaki und Kollegen eine Verbesserung der motorischen Funktionen der unteren Extremitäten nachweisen [106].

rTMS in der chronischen Phase nach Schlaganfall

Mehrere Bildgebungs- und TMS-Studien haben konsistent zeigen können, dass im chronischen Stadium nach Schlaganfall - also in der Regel sechs bis zwölf Monate nach dem Insult - eine erhöhte Aktivität des kontraläsionellen M1 sowie eine gesteigerte interhemisphärische Inhibition von diesem auf die geschädigte Hemisphäre zu verzeichnen ist [25, 39, 84]. Dieser mit dem Konzept der interhemisphärischen Kompetition kompatible Befund unterstützt somit den therapeutischen Ansatz, die kontraläsionell gesteigerte kortikale Erregbarkeit mittels niedrigfrequenter rTMS zu reduzieren. Erste Studien in kleinen Kollektiven mit einer Probandenanzahl von unter 20 Patienten bestätigten diese theoretischen Überlegungen [3, 28, 32, 40, 89]. Leider wurden diese Ergebnisse in einer kürzlich publizierten, qualitativ sehr hochwertigen multizentrischen Studie mit einer hohen Probandenanzahl (199 Patienten) nicht bestätigt [46]. In dieser Industrie gesponserten Studie (NICHE Trial) absolvierten 167 Teilnehmer insgesamt 18 Sitzungen 1Hz-rTMS (900 Pulse, elektrisches Feld: $\sim 110\text{V/m}$) über 6 Wochen. Jede rTMS-Sitzung war gefolgt von einem 60-minütigen Armtraining [46]. Nach sechs Monaten zeigten beide Gruppen, also auch die Kontrollstimulation, eine Verbesserung aller motorischen Parameter gegenüber der Baseline, ein zusätzlicher Vorteil der 1Hz-Stimulation konnte jedoch nicht gefunden werden; somit zeigt diese Studie, dass zumindest für Patienten im chronischen Stadium und moderaten

motorischen Defiziten (mittlerer Action Research Arm Test (ARAT) Wert von 28,2 sowie medianer NIHSS-Wert von 2) eine 1Hz rTMS den Effekt eines motorischen Armtrainings nicht augmentieren kann. Diese Studie zeigt darüber hinaus, dass Machbarkeitsstudien mit geringer Patientenzahl zwar wichtige Informationen über das Potenzial einer rTMS Therapie liefern können, am Ende jedoch ausreichend gepowerte Studien notwendig sind, um den Wert eines rTMS-Interventionsprotokolls in der klinischen und rehabilitativen Praxis bestimmen zu können.

Für die Förderung der Rehabilitation der motorischen Handfunktion anhand von ipsiläsioneller, hochfrequenter rTMS in der chronischen Phase nach Schlaganfall sind in den vergangenen Jahren zwei Studien erschienen, in denen für zehn Tage eine Stimulation gefolgt von Training erfolgte [1, 66]. Während Lai und Kollegen hier einen Effekt der Stimulation (iTBS: 600 Pulse, 80% AMT) nur für die am geringsten betroffene Patientengruppe finden konnten [66], verbesserte iTBS (600 Pulse, 90% AMT) in der zweiten Studie die motorische Funktion von im Durchschnitt moderat betroffenen Patienten (medianer ARAT: 31 in der Verum- beziehungsweise 30 in der Kontrollgruppe) nach zehn Tagen Intervention, mit anhaltendem Effekt bis zu einem Monat [1]. Nach drei Monaten war der positive Stimulationseffekt jedoch nicht mehr nachweisbar. Somit scheint zwar die seriell applizierte iTBS die Motorik der betroffenen Hand zu verbessern, dieses jedoch nicht nachhaltig. Ob eine dauerhaft regelmäßige Stimulation, ähnlich einer dauerhaften Physiotherapie - jedoch zu einem anhaltenden Effekt führen würde, ist bislang nicht untersucht worden.

Für die Rehabilitation der Funktion der unteren Extremität in der chronischen Phase nach Schlaganfall gibt es Hinweise aus Proof-of-Principle Studien der letzten Jahre, dass 1Hz-rTMS über dem nicht betroffenen Beinareal zu einer Verbesserung der Beinfunktion und Reduktion der Spastik führen kann [31, 98]. Ipsiläsionelles iTBS (1200 Pulse, 100% MT) hingegen zeigte keinen Nutzen für die Beinfunktion gegenüber der Kontrollstimulation in der chronischen Phase [75]. Obwohl die Patienten im Durchschnitt sogar etwas schwerer betroffen waren, konnten Sasaki und Kollegen dagegen eine Verbesserung der Motorfunktionen der unteren Extremitäten für die hochfrequente rTMS über dem ipsiläsionellen Beinareal nachweisen (10Hz 1000 Pulse, 90% RMT) [106]. Die widersprüchlichen Ergebnisse lassen möglicherweise durch Unterschiede im Applikationsschema erklären. Während Link und Kollegen zehn

Stimulationen über fünf Wochen verteilen, erfolgte in der zweiten Studie die Stimulation an fünf aufeinanderfolgenden Tagen.

Letztlich bleibt aufgrund der uneinheitlichen Studienlage offen, wer von einer rTMS in der chronischen Phase nach Schlaganfall profitieren kann.

APHASIE

Analog der kortikalen Veränderungen und Reorganisationsprozesse, welche im Rahmen schlaganfallbedingter Störungen der Willkürmotorik aufgedeckt werden konnten, scheinen auch Sprachstörungen mit einer erhöhten Aktivität in anatomisch homologen Regionen der kontraläsionellen (rechten) Hemisphäre während entsprechender Aufgaben einherzugehen [49, 86]. Diese Überaktivität wurde gleichfalls im Rahmen von maladaptiver Plastizität und fehlender interhemisphärischer Inhibition innerhalb des neuronalen Netzwerks gewertet [49, 101]. Demzufolge ist der geläufigste neuromodulatorische Ansatz eine niederfrequente Stimulation des rechten kontraläsionellen Gyrus frontalis inferior (IFG), mutmaßlich Brodmann Area 45 (BA 45) entsprechend, welche die erhöhte kortikale Aktivität in der kontraläsionellen Hemisphäre und damit die gesteigerte interhemisphärische Inhibition reduzieren soll. Da sich eine intensive Sprachtherapie als eine der wirksamsten Behandlungen zur Verbesserung der Aphasie bei Schlaganfallpatienten gezeigt hat [9, 13], sind neuromodulatorische Verfahren, analog motorischer Störungen, ebenfalls zumeist gefolgt von entsprechenden Therapien. Therapie-Studien zur ipsiläsionellen Neurostimulation von Aphasiepatienten sind dagegen in den letzten Jahren jenseits von Machbarkeitsstudien nicht publiziert worden [114].

rTMS in der subakuten Phase nach Schlaganfall

Die Literatur hinsichtlich des Einsatzes von rTMS zur Augmentation der Rehabilitation aphasischer Defizite in der subakuten Phase nach Schlaganfall ist limitiert, wenn auch wenige Studien erste Hinweise für einen zusätzlichen Nutzen einer niederfrequenten rTMS über dem rechten IFG erbracht haben [47, 108, 117, 122]. Eine neuere Studie konnte an einer Gruppe von 30 Schlaganfallpatienten mit gemischt aphasischen Störungen in der Subakutphase zeigen, dass eine 1Hz rTMS (1200 Pulse, 90% RMT) über

dem rechten IFG unmittelbar vor einem 45-minütigen logopädischen Training gegenüber der Kontrollgruppe eine verbesserte Sprachleistung nach 10-tägiger Intervention bewirkt [105]. Wie in den oben diskutierten rTMS-Studien zur Verbesserung der Handfunktion scheint somit auch hier der entscheidende Faktor die serielle Applikation zu sein, um eine ausreichend hohe Therapieintensität zu erreichen.

rTMS in der chronischen Phase nach Schlaganfall

Im chronischen Stadium nach Schlaganfall fokussieren sich die in den letzten Jahren publizierten Studien vor allem auf die rTMS Behandlung von Patienten mit expressiven Aphasien [52, 118, 123, 126]. Während eine Studie zeigen konnten, dass ein 10-tägiges 1Hz-rTMS-Protokoll (600 Pulse, 80% RMT) über dem rechten IFG zu einer Verbesserung der Aphasie gegenüber einer gleichartig applizierten 10Hz-Stimulation führen kann und diese Effekte auch noch nach zwei Monaten nachweisbar sind [52], demonstrierten zwei weitere Studien, dass 1Hz-rTMS (600 bzw. 1200 Pulse, 90% RMT) über der Pars triangularis des IFG zu einer verbesserten Objekt- und Handlungsbenennung führt, welche sich auch noch drei Monaten nach der Intervention nachvollziehen lässt [118, 123].

NEGLECT

Auch bei der Behandlung von räumlichen Aufmerksamkeitsstörungen gründet der Ansatzpunkt für die Verwendung von rTMS auf dem Modell der interhemisphärischen Kompetition [60]. Charakteristischerweise tritt ein Neglect zumeist aufgrund von Läsionen im Bereich des rechten hinteren parietalen Kortex (PPC) oder des hinteren Teils des Gyrus temporal superior (STG) auf [19] und betrifft somit bevorzugt die linke Raum- und Körperseite. Dem Modell folgend führt eine entsprechende Läsion der rechten Hemisphäre zu einer reduzierten transkallosalen Inhibition der kontraläsionellen intakten homologen Region und zu einer pathologisch erhöhten Aktivität, welche die visuell-räumliche Aufmerksamkeit der ipsiläsionellen Seite des Raumes verzerrt und so zu einer räumlichen Vernachlässigung führt [17, 19, 60]. Auch linkshemisphärische Läsionen, vor allem bei großem Infarktvolumen, können einen Neglect der Gegenseite hervorrufen, wobei dieser oft weniger stark

ausgeprägt ist und chronifiziert. Daher sind rTMS-Therapiestudien bei solchen Patienten quasi non-existent.

Auch für die Therapie des linksseitigen Neglects ist die Literatur relativ begrenzt. Hier stammen bestätigende Hinweise vor allem aus Studien, bei welchen das inhibierende Protokoll der cTBS zum Einsatz kam [17, 35, 64, 90, 91]. So zeigten Koch und Kollegen, dass bei einer Gruppe von 20 Schlaganfallpatienten im subakuten Stadium eine cTBS (5Hz, 50Hz Bursts, 600 Pulse, 80% AMT) über dem linken kontraläsionellen PPC für zehn Behandlungstage zu einer Verbesserung des Neglects gegenüber der Kontrollstimulation führte und die Nacheffekte auch zwei Wochen nach der Behandlung andauerten [64]. Diese Ergebnisse konnten in einer weiteren Studie für ein ähnliches cTBS-Protokoll (30Hz Bursts) erneut bestätigt werden [35]. Hier war die Verbesserung durch die Stimulation allerdings auch noch im Beobachtungsintervall von vier Wochen nachvollziehbar. In diesem Zusammenhang erwähnenswert sind ebenfalls die Arbeiten von Nyffeler und Kollegen. Einerseits stehen ihre Ergebnisse für die cTBS des linken PPC in Kongruenz zu den oben genannten Studien [17, 90, 91]. Darüber hinaus gelang es ihnen kürzlich, einen Teil der Variabilität der Reaktion auf cTBS durch die Integrität von interhemisphärischen parieto-parietalen Verbindungen innerhalb des Corpus callosum aufzuklären [91] und so einen wichtigen Beitrag zu der Diskussion über die Entwicklung und Optimierung effektiver Stimulationsprotokolle auf individueller Basis zu liefern.

TRANSKRANIELLE GLEICHSTROMSTIMULATION

Eine weitere wichtige Methode der nicht-invasiven Neuromodulation ist die transkranielle elektrische Stimulation. Auch hier gibt es eine Reihe verschiedener Stimulationsprotokolle. Bei der transkraniellen Gleichstromstimulation werden elektrische Ströme geringer Intensität von 1-2 mA kontinuierlich über die Dauer von 10-20 Minuten über Kopfhaut Elektroden appliziert. Diese Stromstärke reicht nicht aus, um Aktionspotentiale zu generieren, verursachen aber Verschiebungen des Membranpotentials, welche wiederum die neuronale Entladungsrate sowie Synchronisationsverhalten von Neuronenpopulationen beeinflussen und somit Neuroplastizität induzieren [86, 87, 89]. Bereits eine Stimulation von einigen Minuten vermag Veränderungen der Erregbarkeit hervorzurufen, welche über

eine Stunde andauern können [88]. Für langfristige Effekte ist eine kontinuierliche Aktivität notwendig, weshalb auch die tDCS in der Regel mit Training kombiniert wird. Neben den lokalen Effekten konnte aber auch gezeigt werden, dass tDCS die funktionelle Konnektivität und Synchronisation innerhalb neuronaler Netzwerke verändert [58, 95, 96]. Im Gegensatz zur TMS, welche neuronavigiert eine relativ fokale Stimulation im Bereich von weniger als einem Zentimeter ermöglicht, werden über die flächigen tDCS-Elektroden (Oberfläche: 25-35 cm²) meist relativ große Teile des Gehirns stimuliert, wobei durch spezifische Montagen mit Verwendung mehrerer Elektroden auch fokaler Stimulationen möglich sind [29].

Im Allgemeinen und zumindest für den motorischen Kortex gilt, dass eine kathodale Stimulation die Erregbarkeit der stimulierten Region im Mittel reduziert und eine anodale Stimulation diese erhöht [70, 87]. Jedoch beeinflussen neuroanatomische Aspekte, lokale zelluläre Faktoren, der funktionelle Zustand des stimulierten Netzwerkes sowie technische Einflüsse wie die Stimulationsintensität den Effekt der tDCS auf das stimulierte Gewebe, so dass die Annahme einer kanonischen Reaktion auf ein tDCS-Protokoll - ähnlich wie bei der rTMS - nach heutigem Kenntnisstand nicht zutrifft [6, 10, 70, 85]. Dieses kann auch die teilweise sehr variablen Ergebnisse der tDCS-Studien zur Behandlung schlaganfallbedingter Defizite erklären.

MOTORISCHE DEFIZITE

Vor dem Hintergrund der oben dargestellten schlaganfallassoziierten kortikalen Veränderungen in der ipsi- als auch kontraläsionellen Hemisphäre zielen auch tDCS-vermittelte Verbesserungen motorischer Defizite entweder auf eine Erhöhung der Erregbarkeit des ipsiläsionellen M1 mittels anodaler tDCS oder auf eine Verringerung der kontraläsionellen M1-Exzitabilität mittels kathodaler tDCS ab. Darüber hinaus bietet die tDCS durch eine entsprechende Montage der Elektroden auch die Möglichkeit einer bihemisphärischen Stimulation mit Platzierung der Anode über dem ipsiläsionellen Motorkortex und der Kathode über dem kontraläsionellen Motorkortex. Zumeist erfolgt wie bei den rTMS-Therapieprotokollen auch hier eine Kombination der Stimulation mit einem motorischen Training, um nachhaltige Effekte zu generieren.

tDCS in der subakuten Phase nach Schlaganfall

Während im subakuten Stadium immer wieder Hinweise aus Proof-of-Principle Studien aufkommen, welche an kleineren Patientenstichproben von 10-20 Patienten einen Nutzen der tDCS für die Rehabilitation motorischer Defizite nahelegen [18, 59, 107], haben zwei große klinische Studien keinen signifikanten Nutzen für die motorische Erholung finden können [50, 102]. In der ersten randomisierten, doppelverblindeten, multizentrischen Studie an 96 Patienten in der subakuten Phase nach Schlaganfall zeigte sowohl eine ipsiläsionelle, anodale Stimulation als auch eine kontraläsionelle, kathodale Stimulation gefolgt von einem roboterassistierten Armtraining über einen Zeitraum von sechs Wochen (30 Sessions, 2mA über 20 Minuten) keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber der Kontrollstimulation (Sham) [50]. Darüber hinaus konnten Rossi und Kollegen für eine ipsiläsionelle, anodale tDCS über fünf konsekutive Tage (5 Sessions, 2mA über 20 Minuten) an 50 akuten Schlaganfallpatienten (zwei Tage nach Ereignis) ebenfalls keinen Zusatznutzen der tDCS für die Erholung der motorischen Funktion finden [102].

tDCS in der chronischen Phase nach Schlaganfall

Auch in der chronischen Phase nach Schlaganfall erweisen sich die Ergebnisse als sehr heterogen. Außerdem sind sie deutlich geringer gepowert [2, 37, 120]. So konnte beispielsweise die Kombination einer anodalen tDCS des ipsiläsionellen M1 über zwei Wochen (10 Sessions, 1,5mA über 7 Minuten) mit einem roboterassistierten Gangtraining keine Verbesserung der Funktion der unteren Extremität gegenüber Kontrollbedingungen hervorrufen [37]. Demgegenüber zeigte die Gruppe um Johansen-Berg, dass eine anodale Stimulation des ipsiläsionellen M1 (9 Sessions, 1mA über 20 Minuten) gefolgt von motorischem Training an neun aufeinanderfolgenden Tagen nicht nur die motorische Performanz von chronischen Schlaganfallpatienten erhöht, sondern, im Einklang mit dem theoretischen Konzept jener Neuromodulation, auch mit einer erhöhten Aktivität des ipsiläsionellen prä- und primär motorischen Kortex gegenüber der Kontrollgruppe in zusätzlichen fMRT-Messungen einhergeht [2].

An diesem Punkt konzeptuell erwähnenswert sind überdies Arbeiten zu einer bihemisphärischen

Gleichstromstimulation, das heißt eine gleichzeitige ipsiläsionelle, anodale und kontraläsionelle, kathodale Stimulation [22, 77]. Dabei ergab sich in einer Serie von 20 chronischen Schlaganfall nach einer täglichen Intervention über fünf Tage (5 Sessions, 1,5mA über 30 Minuten) in Kombination mit Ergotherapie eine Verbesserung der motorischen Armfunktion in der Patientengruppe, welche die tatsächliche bihemisphärische Stimulation erhalten hat [77]. Ein Effekt, welcher auch noch eine Woche nach abgeschlossener Intervention gegenüber der Kontrollgruppe nachvollzogen werden konnte. Allerdings konnte ein klinischer Nutzen in einer weiteren Studie mit einem ähnlichen tDCS-Protokoll über fünf Tage (5 Sessions, 2mA für 40 Minuten) in Kombination mit Physiotherapie nicht repliziert werden [22]. In Zusammenschau kommt auch eine Cochrane Metaanalyse zu dem Schluss, dass es für motorische Defizite sowohl in der subakuten als auch chronischen Phase nach Schlaganfall für keines der aktuell zur Anwendung kommenden Protokolle hinreichende Evidenzen für einen Nutzen der tDCS gibt [26].

APHASIE

Auf der Basis des Modells der gestörten interhemisphärischen Kompetition [101][49] wird wie bei der rTMS auch bei der tDCS versucht, aphasische Defizite nach einem Schlaganfall zu beeinflussen über eine Reduktion der überaktiven kontraläsionellen Areale sowie Steigerung der Erregbarkeit ipsi-/periläsioneller Areale. Analog der TMS erfolgte auch die tDCS-Behandlung zumeist in Kombination mit einer Sprachtherapie.

Während in der subakuten Phase nach einem Schlaganfall die Datenlage einen nachhaltigen Effekt der tDCS auf die Rehabilitation aphasischer Störungen eher nicht unterstützt, konnten im chronischen Stadium die Bemühungen der letzten Jahre einen zusätzlichen Nutzen für die Verbesserung von Teilaspekten der Aphasie aufzeigen [27].

tDCS in der subakuten Phase nach Schlaganfall

Neben Hinweisen aus Fallberichten und Studien an kleinen Patientengruppen (≤ 10 Patienten) [11, 20] deuteten anfänglich erste Ergebnisse von You und Kollegen auf einen potentiellen Nutzen einer

kathodalen Stimulation über dem rechten Gyrus temporalis superior für die Erholung des Sprachverständnisses hin [127]. So konnte an 21 subakuten Schlaganfallpatienten mit expressiv-betonter Aphasie gezeigt werden, dass jene Patienten, welche eine zweiwöchige kathodale tDCS (10 Sessions, 2mA über 30 Minuten) zusätzlich zu dem konventionellen Rehabilitationprogramm erhielten, sich in ihrem Sprachverständnis sowohl gegenüber der Kontrollstimulation als auch einer anodalen tDCS über dem linken Gyrus temporalis superior verbesserten [127]. Darüber hinaus wies eine weitere Arbeit auf eine mögliche Verbesserung der Aphasie durch eine anodale tDCS über dem linken IFG hin [97]. Nach einer dreiwöchigen Intervention bestehend aus Stimulation (15 Sessions, 1mA über 10 Minuten) gefolgt von einer 45-minütigen Sprachtherapie bei 24 Schlaganfallpatienten mit expressiv-betonter Aphasie im subakuten Stadium war lediglich die Gruppe der tatsächlichen Stimulation, direkt nach der Interventionszeit als auch im Follow-Up nach 3 Monaten, in ihrer Benennzeit gegenüber der Ausgangsleistung signifikant schneller [97]. Allerdings sollte hier auch Erwähnung finden, dass sich gegenüber der Kontrollgruppe, welche eine Schein-Stimulation erhalten hat, kein Unterschied fand. Eine kürzlich publizierte, randomisierte und doppelverblindete Multizenterstudie, die fast 60 Schlaganfallpatienten in der subakuten Phase einschloss, zeigte hingegen für die Kombination von anodaler tDCS (10 Sessions, 1mA über 20 Minuten) über dem linken IFG und nachfolgendem 45-minütigen Sprachtraining keinerlei Überlegenheitsvorteil gegenüber der Kontrollstimulation [110] und relativiert somit die Hinweise eines möglichen Nutzen im subakuten Stadium, zumindest für eine anodale, ipsiläsionelle tDCS.

tDCS in der chronischen Phase nach Schlaganfall

In der chronischen Phase hingegen bestätigte zuletzt eine randomisierte, doppelverblindete klinische Studie [34] die Ergebnisse mehrerer vorheriger Machbarkeitsstudien [4, 16, 30, 33]. Bei 74 chronischen Schlaganfallpatienten führte eine anodale tDCS (15 Sessions, 1mA über 20 Minuten) über der linken Temporalregion zusätzlich zu einem computergesteuerten Sprachtraining über drei Wochen zu einer größeren Verbesserung in der Benennung von Objekten als eine Scheinstimulation [34]. Die Ergebnisse

dieser Arbeit lassen weitere Bemühungen hinsichtlich der tDCS zur Verbesserung der Rehabilitation aphasischer Störungen nach Schlaganfall gerechtfertigt erscheinen. Dementsprechend kommt auch eine Cochrane Metaanalyse zu dem Schluss, dass, obwohl die Datenlage hinsichtlich einer Verbesserung einer alltagsrelevanten funktionellen Kommunikation nicht ausreichend ist, es sowohl direkt nach Intervention als auch für eine Follow-Up-Periode Hinweise auf einen Effekt der tDCS zur Verbesserung der Benennungsgenauigkeit gibt [27].

Ein neuer, sehr innovativer Ansatz in der tDCS Behandlung aphasischer Störung besteht darin, nicht sprachrelevante Areale, sondern den ipsiläsionellen Motorkortex zu stimulieren [82]. Die Hypothese besteht hier, dass über die Stimulation des motorischen Systems indirekt auch prämotorische Areale beeinflusst werden können, welche für die Sprachproduktion notwendig sind. Dieser Ansatz nutzt quasi eine "Hintertür", um das läionierte Sprachnetzwerk zu beeinflussen. So wendeten Meinzer und Kollegen eine anodale tDCS (16 Sessions (zweimal täglich), 1mA über 20 Minuten) über dem ipsiläsionellen motorischen Kortex in Kombination mit einer computergestützten, intensiven Sprachtherapie für zwei Wochen bei 26 aphasischen Patienten im chronischen Stadium nach Schlaganfall an und zeigten dabei einen positiven Effekt auf die Benennleistung sowie die funktionelle Kommunikation [82]. Diese Verbesserung galt darüber hinaus auch noch im Nachbeobachtungszeitraum nach sechs Monaten und war insbesondere auch für die Übertragung auf untrainierte Items vernehmlich [82]. Inwieweit sich hierdurch bessere Effekte erzielen lassen als über eine direkte Stimulation sprachrelevanter Areale muss zukünftig noch geprüft werden.

NEGLECT

Analog zur rTMS zielt auch die tDCS vermittelte Therapie von Neglect auf eine Erregbarkeitssteigerung des ipsiläsionellen Parietalkortex mittels anodaler Stimulation oder Erregbarkeitssenkung des kontraläsionellen Parietalkortex über kathodale tDCS ab [68, 125].

Wenn auch die Literatur hinsichtlich der Unterstützung der Rehabilitation eines schlaganfallbedingten Neglects mittels tDCS limitiert ist und zumeist auf kleinen Patientengruppen oder Fallberichten basiert

[12, 63, 109, 112], gibt es dennoch Hinweise aus zwei Studien, welche an einer Stichprobe von jeweils 30 Schlaganfallpatienten einen Nutzen der tDCS nahe legen [68, 125]. Ihnen gemein ist, dass sie sowohl die Effekte einer anodalen, ipsiläsionell als auch einer kathodalen, kontraläsionellen Stimulation gegenüber einer Scheinstimulation untersucht haben. Dabei wurden in zwei- (10 Sessions, 2mA über 30 Minuten) [68] beziehungsweise dreiwöchigen (15 Sessions, 2mA über 30 Minuten) [125] Interventionen die tDCS mit Therapieverfahren zur Behandlung des Neglects kombiniert. Hier zeigte sich insbesondere ein übereinstimmender Stimulationseffekt für die anodale tDCS, wohingegen eine kathodale Stimulation widersprüchliche Ergebnisse erzielte. Somit gilt auch für dieses Verfahren, dass eine größere, ausreichend gepowerte Studie nötig ist, um den Wert der tDCS in der Behandlung des Neglects einordnen zu können.

INVASIVE HIRNSTIMULATION NACH SCHLAGANFALL

INVASIVE KORTIKALE STIMULATION

Trotz intensiver Forschung und einiger vielversprechender Ansätze der nicht-invasiven Neuromodulation weckten die relativ kleinen Therapieeffekte hinsichtlich funktioneller Verbesserung und nachhaltiger Wirkung [56, 115] den Wunsch nach effektiveren Maßnahmen und begründeten Bemühungen der Neuromodulation durch invasive kortikale Stimulation zur Ergänzung der Rehabilitation [94]. Nachdem Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination aus implantierbarer kortikaler Stimulation und Rehabilitation Anfang der 2000er Jahre in verschiedenen Tiermodellen etabliert und zusätzlich perilesionell induzierte Reorganisation aufgezeigt wurden [61] [93, 116], präsentierten Brown und Kollegen im Jahr 2003 erstmalig die Machbarkeit anhand einer Einzelfallstudie im Menschen [14]. In dieser Pilotstudie wurde bei einem Patienten mit einer hochgradigen brachiofazial betonten Hemiparese infolge eines subkortikalen Infarktes, der bereits mehr als 18 Monate zurück lag, ein Elektrodenarray epidural über der ipsilesionellen Handrepräsentation implantiert und den Kortex mit 50Hz unterschwellig stimuliert. Nach dreiwöchiger Kombinationsbehandlung fand sich bei dem Patienten, welcher vor der Intervention keinerlei Restfunktion der Hand besaß, eine deutliche Besserung der Handmotorik mit nun partiell wiederhergestellter Greiffunktion [14]. Auf dieser Grundlage initiierten Wissenschaftler eine Phase I- sowie Phase II-Studie, welche direkt Sicherheit und Nutzen einer zusätzlichen invasiven Stimulation gegenüber einer Kontrollgruppe mit alleinigem motorischen Training untersuchte [15, 53, 71]. Insgesamt zeigte sich dabei die Intervention als sicher und die kombinierte Behandlungsgruppe mit einer klinisch signifikant besseren motorischen Performanz sowohl direkt nach der 6-wöchigen Intervention als auch im Follow-Up nach 6 Monaten [15, 53, 71].

Diese Ergebnisse wurden jedoch im Januar 2008 durch eine Industrie geförderte Phase-III-Studie widerlegt [94]. Gemäß der Studie, welche 146 Patienten umfasste, von denen 91 kombiniert anhand invasiver kortikaler Stimulation sowie Rehabilitationsprogramm und 55 mittels alleiniger funktioneller Therapie behandelt wurden, zeigte die kombinierte Behandlung in keiner Hinsicht eine Überlegenheit und in der Folge wurde dieser Zweig der Forschung, auch angesichts der Fortschritte und geringerer

Invasivität anderer neuromodulatorischer Verfahren, vorerst verlassen [94]. Dennoch erscheint die invasive Hirnstimulation auch auf Basis der Lektionen, welche in den letzten Jahren auf dem Gebiet der nicht-invasiven Hirnstimulation hinsichtlich der interindividuellen Variabilität gelernt worden sind, weiterhin ein interessantes Verfahren darzustellen, da hier sehr gezielt und quasi kontinuierlich ähnlich wie bei der Tiefen Hirnstimulation von Patienten mit Morbus Parkinson Neuronenpopulationen beeinflusst werden können. Da die erhebliche Invasivität direkter kortikaler Stimulationsverfahren es quasi unmöglich macht, verschiedene Hirnregionen und Stimulationsprotokolle in größeren Populationen systematisch auszutesten, wäre auch eine Kombination mittels nicht-invasiver Hirnstimulation denkbar: Zunächst nicht-invasive Identifikation der optimalen Stimulationsparameter und -orte im individuellen Patienten und dann die Implantation kortikaler Elektroden zur dauerhaften Stimulation. Da jedoch aktuell die interindividuelle Variabilität der nicht-invasiven Stimulation nur unzureichend verstanden ist, erscheint ein solcher Ansatz jedoch noch in weiter Ferne.

ZUSAMMENFASSUNG

In der Zusammenschau konnte anhand der oben diskutierten Studien dargelegt werden, dass Verfahren der Hirnstimulation in ihrem Grundkonzept vielversprechende Ansätze zur Unterstützung der Wiederherstellung verlorener Funktionen nach einem Schlaganfall liefern. Dennoch haben weder die invasive noch die nicht-invasive Neuromodulation Einzug gehalten in die klinische Rehabilitationsbehandlung von Schlaganfallpatienten. Auch wenn es sowohl für rTMS als auch tDCS vereinzelt Ergebnisse aus groß angelegten, randomisierten Multizenterstudien gibt [34, 46], wird das Feld beherrscht von Studien mit einer geringen Stichprobengröße.

Dass Effekte nicht-invasiver Stimulationsverfahren bereits in gesunden Probanden einer beachtlichen Variabilität unterliegen [43], wird durch die interindividuelle Heterogenität, welche Schlaganfallpatienten durch beispielsweise Läsionsort und -größe, Ausmaß des neurologischen Defizits, aber auch Alter oder Medikation immanent ist, um ein Vielfaches verstärkt. Diese Argumentationslinie vermag einerseits zu erklären, dass systematische Metaanalysen nur gering überzeugende Hinweise für einen Nutzen der Stimulationsverfahren finden konnten. Auf der anderen Seite unterscheiden sich die Studien aber auch zumeist sowohl in den zur Anwendung kommenden Protokollen als auch in den Outcome-Parametern eines Behandlungsverfahrens und erschweren somit erheblich Vergleiche der relativen Wirksamkeit von Interventionen. Somit sind ausreichend gepowerte Studien mit großen (in der Regel > 100 Probanden) Stichproben nötig, welche idealerweise basierend auf standardisierten Stimulations-, Behandlungs- und Outcome-Parametern durchgeführt werden. In diesem Sinne ist, zumindest für die Unterstützung der Erholung motorischer Defizite, bereits eine positive Entwicklung zu vernehmen und sowohl für rTMS als auch tDCS eine kleine Anzahl registrierter klinischer Studien zu verzeichnen (clinicalTrials.gov: Theta-Burst-Stimulation in Early Rehabilitation of Stroke (TheSiReS), NCT02910024; Neuroregeneration Enhanced by Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) in Stroke (NETS), NCT00909714).

Darüber hinaus können begrenzte Effekte auch darauf zurückzuführen sein, dass unser Verständnis von Reorganisationsvorgängen und Funktionserholung nach Schlaganfall zumeist aus Ergebnissen auf Gruppenebene resultiert und dementsprechend Protokolle der nicht-invasiven Hirnstimulation

ebenfalls auf dieser Ebene konzipiert werden. Daher sind Weiterentwicklungen gefordert, welche nicht nur mit ausreichender Zuverlässigkeit und Validität die individuelle Netzwerk-Pathologie eines Patienten erfassen, sondern auch auf individueller Ebene das Ansprechen auf eine neuromodulative Therapie widerspiegeln können. Mögliche Verfahren hierfür sind multivariate Mustererkennungsalgorithmen basierend auf multimodaler MR-Bildgebung und neuartiger Readouts wie der kombinierte Einsatz von Elektroenzephalographie und TMS (TMS-EEG). Eine solche, auf individuellen Bio- bzw. Surrogatmarkern basierende funktionelle Patientencharakterisierung kann dazu beitragen, die erhebliche interindividuelle Varianz neuromodulativer Interventionsverfahren aufzuklären und somit die Behandlungseffekte im Sinne einer personalisierten Medizin zu maximieren.

REFERENZEN

1. Ackerley SJ, Byblow WD, Barber PA et al (2015) Primed Physical Therapy Enhances Recovery of Upper Limb Function in Chronic Stroke Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 30:339–348. doi: 10.1177/1545968315595285
2. Allman C, Amadi U, Winkler AM et al (2016) Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke. *Science Translational Medicine* 8:330re1. doi: 10.1126/scitranslmed.aad5651
3. Avenanti A, Coccia M, Ladavas E et al (2012) Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: A randomized trial. *Neurology* 78:256–264. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182436558
4. Baker JM, Rorden C, Fridriksson J (2010) Using Transcranial Direct-Current Stimulation to Treat Stroke Patients With Aphasia. *Stroke* 41:1229–1236. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.576785
5. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet* 1:1106–1107. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4
6. Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W et al (2013) Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology* 591:1987–2000. doi: 10.1113/jphysiol.2012.249730
7. Belin P, Van Eeckhout P, Zilbovicius M et al (1996) Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. *Neurology* 47:1504–1511. doi: 10.1212/wnl.47.6.1504
8. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC (2005) BOLD MRI responses to repetitive TMS over human dorsal premotor cortex. *NeuroImage*
9. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M (2003) Intensity of Aphasia Therapy, Impact on Recovery. *Stroke* 34:987–993. doi: 10.1161/01.STR.0000062343.64383.D0
10. Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW (1982) Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci* 2:32–48.
11. Biou E, Cassoudesalle H, Cogné M et al (2019) Transcranial direct current stimulation in post-stroke aphasia rehabilitation: A systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 62:104–121. doi: 10.1016/j.rehab.2019.01.003
12. Bornheim S, Maquet P, Croisier JL et al (2019) Motor cortex Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) improves acute stroke visuo-spatial neglect: A series of four case reports. *Brain Stimul* 11:459–461. doi: 10.1016/j.brs.2017.11.018
13. Breitenstein C, Grewe T, Floeel A et al (2017) Intensive speech and language therapy in patients with chronic aphasia after stroke: a randomised, open-label, blinded-endpoint, controlled trial in a health-care setting. *The Lancet* 389:1528–1538. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30067-3
14. Brown JA, Lutsep H, Cramer SC, Weinand M (2003) Motor cortex stimulation for enhancement of recovery after stroke: case report. *Neurological Research* 25:815–818. doi: 10.1179/016164103771953907

15. 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* 58:464–473. doi: 10.1227/01.NEU.0000197100.63931.04
16. Campana S, Caltagirone C, Marangolo P (2015) Combining Voxel-based Lesion-symptom Mapping (VLSM) With A-tDCS Language Treatment: Predicting Outcome of Recovery in Nonfluent Chronic Aphasia. *Brain Stimul* 8:769–776. doi: 10.1016/j.brs.2015.01.413
17. Cazzoli D, Muri RM, Schumacher R et al (2012) Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. *Brain* 135:3426–3439. doi: 10.1093/brain/aws182
18. Chang MC, Kim DY, Park DH (2015) Brain Stimulation. *Brain Stimul* 1–6. doi: 10.1016/j.brs.2015.01.411
19. Corbetta M, Kincade MJ, Lewis C et al (2005) Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nat Neurosci* 8:1603–1610. doi: 10.1038/nn1574
20. de Aguiar V, Paolazzi CL, Miceli G (2015) tDCS in post-stroke aphasia: the role of stimulation parameters, behavioral treatment and patient characteristics. *Cortex* 63:296–316. doi: 10.1016/j.cortex.2014.08.015
21. Delvaux V, Alagona G, Gérard P et al (2003) Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 114:1217–1225. doi: 10.1016/S1388-2457(03)00070-1
22. Di Lazzaro V, Dileone M, Capone F et al (2014) Immediate and Late Modulation of Interhemispheric Imbalance With Bilateral Transcranial Direct Current Stimulation in Acute Stroke. *Brain Stimul* 7:841–848. doi: 10.1016/j.brs.2014.10.001
23. Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G et al (2014) Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol* 10:597–608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162
24. Du J, Tian L, Liu W et al (2016) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 23:1666–1672. doi: 10.1111/ene.13105
25. Duque J, Hummel F, Celnik P et al (2005) Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *NeuroImage* 28:940–946. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.033
26. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J (2016) Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 96:S79–190. doi: 10.1002/14651858.CD009645.pub3
27. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J (2019) Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in adults with aphasia after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 41:1229–112. doi: 10.1002/14651858.CD009760.pub4
28. Emara TH, Moustafa RR, ElNahas NM et al (2010) Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 17:1203–1209. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03000.x
29. Fink GR, Grefkes C, Weiss PH (2016) New hope for ameliorating stroke-induced deficits? *Brain* 139:1002–1004. doi: 10.1093/brain/aww034

30. Fiori V, Coccia M, Marinelli CV et al (2011) Transcranial direct current stimulation improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects. *Journal of Cognitive Neuroscience* 23:2309–2323. doi: 10.1162/jocn.2010.21579
31. Forogh B, Ahadi T, Nazari M et al (2017) The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Postural Stability After Acute Stroke: A Clinical Trial. *Basic Clin Neurosci* 8:405–411. doi: 10.18869/nirp.bcn.8.5.405
32. Fregni F, Boggio PS, Valle AC et al (2006) A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 37:2115–2122. doi: 10.1161/01.STR.0000231390.58967.6b
33. Fridriksson J, Richardson JD, Baker JM, Rorden C (2011) Transcranial Direct Current Stimulation Improves Naming Reaction Time in Fluent Aphasia. *Stroke* 42:819–821. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.600288
34. Fridriksson J, Rorden C, Elm J et al (2018) Transcranial Direct Current Stimulation vs Sham Stimulation to Treat Aphasia After Stroke. *JAMA Neurol* 75:1470–7. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2287
35. Fu W, Song W, Zhang Y et al (2015) Long-term effects of continuous theta-burst stimulation in visuospatial neglect. *J Int Med Res* 43:196–203. doi: 10.1177/0300060513498663
36. Geranmayeh F, Brownssett SLE, Wise RJS (2014) Task-induced brain activity in aphasic stroke patients: what is driving recovery? *Brain* 137:2632–2648. doi: 10.1093/brain/awu163
37. Geroian C, Picelli A, Munari D et al (2011) Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted gait training in patients with chronic stroke: a preliminary comparison. *Clin Rehabil* 25:537–548. doi: 10.1177/0269215510389497
38. Grefkes C, Fink GR (2014) Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *The Lancet Neurology* 13:206–216. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70264-3
39. Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB et al (2008) Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 63:236–246. doi: 10.1002/ana.21228
40. Grefkes C, Nowak DA, Wang LE et al (2010) Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling - ScienceDirect. *NeuroImage* 2013:233–242. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.029
41. Grefkes C, Ward NS (2014) Cortical Reorganization After Stroke: How Much and How Functional? *The Neuroscientist* 20:56–70. doi: 10.1177/1073858413491147
42. Guan Y-Z, Li J, Zhang X-W et al (2017) Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) after acute stroke: A one-year longitudinal randomized trial. *CNS Neurosci Ther* 23:940–946. doi: 10.1111/cns.12762
43. Hamada M, Murase N, Hasan A et al (2013) The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cereb Cortex* 23:1593–1605. doi: 10.1093/cercor/bhs147
44. Hankey GJ (2017) Stroke. *The Lancet* 389:641–654. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30962-X

45. Hao Z, Wang D, Zeng Y, Liu M (2013) Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 78:256–56. doi: 10.1002/14651858.CD008862.pub2
46. Harvey RL, Edwards D, Dunning K et al (2018) Randomized Sham-Controlled Trial of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Motor Recovery in Stroke. *Stroke* 49:2138–2146. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020607
47. Heiss W-D, Hartmann A, Rubi-Fessen I et al (2013) Noninvasive Brain Stimulation for Treatment of Right- and Left-Handed Poststroke Aphasics. *Cerebrovasc Dis* 36:363–372. doi: 10.1159/000355499
48. Heiss WD, Kessler J, Thiel A et al (1999) Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Ann Neurol* 45:430–438.
49. Heiss WD, Thiel A (2006) A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. *Brain and Language* 98:118–123. doi: 10.1016/j.bandl.2006.02.002
50. Hesse S, Waldner A, Mehrholz J et al (2011) Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Robot-Assisted Arm Training in Subacute Stroke Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 25:838–846. doi: 10.1177/1545968311413906
51. Hosomi K, Morris S, Sakamoto T et al (2016) Daily Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Poststroke Upper Limb Paresis in the Subacute Period. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25:1655–1664. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.024
52. Hu X-Y, Zhang T, Rajah GB et al (2018) Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients with non-fluent aphasia: a randomized, sham-controlled study. *Neurological Research* 1–7. doi: 10.1080/01616412.2018.1453980
53. Huang M, Harvey RL, Stoykov ME et al (2008) Cortical stimulation for upper limb recovery following ischemic stroke: a small phase II pilot study of a fully implanted stimulator. *Topics in Stroke Rehabilitation* 15:160–172. doi: 10.1310/tsr1502-160
54. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E et al (2005) Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron* 45:201–206. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.033
55. Huang Y-Z, Lin L-F, Chang K-H et al (2018) Priming With 1-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Contralesional Leg Motor Cortex Does Not Increase the Rate of Regaining Ambulation Within 3 Months of Stroke. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 97:339–345. doi: 10.1097/PHM.0000000000000850
56. Hummel FC, Cohen LG (2006) Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *The Lancet Neurology* 5:708–712. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70525-7
57. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA et al (2019) Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 18:439–458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
58. Keeser D, Meindl T, Bor J et al (2011) Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *Journal of Neuroscience* 31:15284–15293. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0542-11.2011

59. Khedr EM, Shawky OA, El-Hammady DH et al (2013) Effect of Anodal Versus Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation on Stroke Rehabilitation. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 27:592–601. doi: 10.1177/1545968313484808
60. Kinsbourne M (1977) Hemi-neglect and hemisphere rivalry. *Adv Neurol* 18:41–49.
61. Kleim JA, Bruneau R, VandenBerg P et al (2013) Motor cortex stimulation enhances motor recovery and reduces peri-infarct dysfunction following ischemic insult. *Neurological Research* 25:789–793. doi: 10.1179/016164103771953862
62. Klomjai W, Lackmy-Vallée A, Roche N et al (2015) Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in motor rehabilitation after stroke: An update. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 58:220–224. doi: 10.1016/j.rehab.2015.05.006
63. Ko M-H, Han S-H, Park S-H et al (2008) Improvement of visual scanning after DC brain polarization of parietal cortex in stroke patients with spatial neglect. *Neuroscience Letters* 448:171–174. doi: 10.1016/j.neulet.2008.10.050
64. Koch G, Bonni S, Giacobbe V et al (2012) θ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology* 78:24–30. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823ed08f
65. Koch G, Oliveri M, Cheeran B et al (2008) Hyperexcitability of parietal-motor functional connections in the intact left-hemisphere of patients with neglect. *Brain* 131:3147–3155. doi: 10.1093/brain/awn273
66. Lai C-J, Wang C-P, Tsai P-Y et al (2015) Corticospinal integrity and motor impairment predict outcomes after excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* 96:69–75. doi: 10.1016/j.apmr.2014.08.014
67. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G (2011) Stroke rehabilitation. *The Lancet* 377:1693–1702. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60325-5
68. Làdavas E, Giulietti S, Avenanti A et al (2015) a-tDCS on the ipsilesional parietal cortex boosts the effects of prism adaptation treatment in neglect. *Restorative Neurology and Neuroscience* 33:647–662. doi: 10.3233/RNN-140464
69. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A et al (2014) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology* 125:2150–2206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021
70. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS et al (2017) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology* 128:56–92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087
71. Levy R, Ruland S, Weinand M et al (2008) Cortical stimulation for the rehabilitation of patients with hemiparetic stroke: a multicenter feasibility study of safety and efficacy. *J Neurosurg* 108:707–714. doi: 10.3171/JNS/2008/108/4/0707
72. Léger A, Démonet J-F, Ruff S et al (2002) Neural Substrates of Spoken Language Rehabilitation in an Aphasic Patient: An fMRI Study. *NeuroImage* 17:174–183. doi: 10.1006/nimg.2002.1238
73. Li J, Meng X-M, Li R-Y et al (2016) Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on the recovery of upper limb motor dysfunction in patients with subacute cerebral infarction. *Neural Regen Res* 11:1584. doi: 10.4103/1673-5374.193236

74. Liew S-L, Santarnecchi E, Buch ER, Cohen LG (2014) Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: local and distant effects for motor recovery. *Front Hum Neurosci* 8:265. doi: 10.3389/fnhum.2014.00378
75. Lin L-F, Chang K-H, Huang Y-Z et al (2018) Simultaneous stimulation in bilateral leg motor areas with intermittent theta burst stimulation to improve functional performance after stroke: a feasibility pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med* 55:1–23. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05245-0
76. Lin Y, Hu C, Chi J et al (2015) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere leg motor area in patients with subacute stroke and substantial leg impairment: A pilot study. *Journal of Rehabilitation Medicine* 47:305–310. doi: 10.2340/16501977-1943
77. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL et al (2010) Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 75:2176–2184. doi: 10.1212/WNL.0b013e318202013a
78. Long H, Wang H, Zhao C et al (2018) Effects of combining high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience* 36:21–30. doi: 10.3233/RNN-170733
79. Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Theilig S et al (2015) The Effectiveness of 1Hz rTMS Over the Primary Motor Area of the Unaffected Hemisphere to Improve Hand Function After Stroke Depends on Hemispheric Dominance. *Brain Stimul* 8:823–830. doi: 10.1016/j.brs.2015.02.004
80. Marshall RS, Perera GM, Lazar RM et al (2000) Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 31:656–661.
81. Matsuura A, Onoda K, Oguro H, Yamaguchi S (2015) Magnetic stimulation and movement-related cortical activity for acute stroke with hemiparesis. *Eur J Neurol* 22:1526–1532. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.004
82. Meinzer M, Darkow R, Lindenberg R, Flöel A (2016) Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain* 139:1152–1163. doi: 10.1093/brain/aww002
83. Meng Z-Y, Song W-Q (2017) Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves motor dysfunction after cerebral infarction. *Neural Regen Res* 12:610–613. doi: 10.4103/1673-5374.205100
84. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG (2004) Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 55:400–409. doi: 10.1002/ana.10848
85. Müller-Dahlhaus F, Ziemann U (2015) Metaplasticity in Human Cortex. *The Neuroscientist* 21:185–202. doi: 10.1177/1073858414526645
86. Naeser MA, Martin PI, Baker EH et al (2004) Overt propositional speech in chronic nonfluent aphasia studied with the dynamic susceptibility contrast fMRI method. *NeuroImage* 22:29–41. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.11.016
87. Nitsche MA, Paulus W (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol (Lond)* 527 Pt 3:633–639. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x

88. Nitsche MA, Paulus W (2001) Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57:1899–1901. doi: 10.1212/wnl.57.10.1899
89. Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M et al (2008) Effects of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Contralesional Primary Motor Cortex on Movement Kinematics and Neural Activity in Subcortical Stroke. *Archives of Neurology* 65:741–747. doi: 10.1001/archneur.65.6.741
90. Nyffeler T, Cazzoli D, Hess CW, Müri RM (2009) One Session of Repeated Parietal Theta Burst Stimulation Trains Induces Long-Lasting Improvement of Visual Neglect. *Stroke* 40:2791–2796. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.552323
91. Nyffeler T, Vanbellingen T, Kaufmann BC et al (2019) Theta burst stimulation in neglect after stroke: functional outcome and response variability origins. *Brain* 142:992–1008. doi: 10.1093/brain/awz029
92. Pedersen PM, Stig Jørgensen H, Nakayama H et al (2004) Aphasia in acute stroke: Incidence, determinants, and recovery. *Ann Neurol* 38:659–666. doi: 10.1002/ana.410380416
93. Plautz EJ, Barbay S, Frost SB et al (2013) Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: A feasibility study in primates. *Neurological Research* 25:801–810. doi: 10.1179/016164103771953880
94. Plow EB, Carey JR, Nudo RJ, Pascual-Leone A (2009) Invasive Cortical Stimulation to Promote Recovery of Function After Stroke. *Stroke* 40:1926–1931. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540823
95. Polanía R, Nitsche MA, Paulus W (2010) Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp* 32:1236–1249. doi: 10.1002/hbm.21104
96. Polanía R, Paulus W, Nitsche MA (2011) Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp* 33:2499–2508. doi: 10.1002/hbm.21380
97. Polanowska KE, Leśniak MM, Seniów JB et al (2013) Anodal transcranial direct current stimulation in early rehabilitation of patients with post-stroke non-fluent aphasia: a randomized, double-blind, sham-controlled pilot study. *Restorative Neurology and Neuroscience* 31:761–771. doi: 10.3233/RNN-130333
98. Rastgoo M, Naghdi S, Nakhostin Ansari N et al (2015) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on lower extremity spasticity and motor function in stroke patients. *Disability and Rehabilitation* 38:1918–1926. doi: 10.3109/09638288.2015.1107780
99. Rehme AK, Eickhoff SB, Wang LE et al (2011) Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. *NeuroImage* 55:1147–1158. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.014
100. Rehme AK, Fink GR, Cramon von DY, Grefkes C (2011) The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal FMRI. *Cereb Cortex* 21:756–768. doi: 10.1093/cercor/bhq140

101. Rosen HJ, Petersen SE, Linenweber MR et al (2000) Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology* 55:1883–1894. doi: 10.1212/wnl.55.12.1883
102. Rossi C, Sallustio F, Di Legge S et al (2013) Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. *Eur J Neurol* 20:202–204. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03703.x
103. Rossini PM, Burke D, Chen R et al (2015) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 126:1071–1107. doi: 10.1016/j.clinph.2015.02.001
104. Rothkegel H, Sommer M, Paulus W (2010) Breaks during 5Hz rTMS are essential for facilitatory after effects. *Clin Neurophysiol* 121:426–430. doi: 10.1016/j.clinph.2009.11.016
105. Rubi-Fessen I, Hartmann A, Huber W et al (2015) Add-on Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Subacute Aphasia Therapy: Enhanced Improvement of Functional Communication and Basic Linguistic Skills. A Randomized Controlled Study. *Arch Phys Med Rehabil* 96:1935–44.e2. doi: 10.1016/j.apmr.2015.06.017
106. Sasaki N, Abo M, Hara T et al (2016) High-frequency rTMS on leg motor area in the early phase of stroke. *Acta Neurologica Belgica* 117:189–194. doi: 10.1007/s13760-016-0687-1
107. Sattler V, Acket B, Raposo N et al (2014) Anodal tDCS Combined With Radial Nerve Stimulation Promotes Hand Motor Recovery in the Acute Phase After Ischemic Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 29:743–754. doi: 10.1177/1545968314565465
108. Seniów J, Waldowski K, Leśniak M et al (2013) Transcranial magnetic stimulation combined with speech and language training in early aphasia rehabilitation: a randomized double-blind controlled pilot study. *Topics in Stroke Rehabilitation* 20:250–261. doi: 10.1310/tsr2003-250
109. Smit M, Schutter DJLG, Nijboer TCW et al (2015) Transcranial direct current stimulation to the parietal cortex in hemispatial neglect: A feasibility study. *Neuropsychologia* 74:152–161. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.04.014
110. Spielmann K, van de Sandt-Koenderman WME, Heijenbrok-Kal MH, Ribbers GM (2018) Transcranial Direct Current Stimulation Does Not Improve Language Outcome in Subacute Poststroke Aphasia. *Stroke* 49:1018–1020. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020197
111. Stinear CM, Barber PA, Petoe M et al (2012) The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain* 135:2527–2535. doi: 10.1093/brain/aws146
112. Sunwoo H, Kim Y-H, Chang WH et al (2013) Effects of dual transcranial direct current stimulation on post-stroke unilateral visuospatial neglect. *Neuroscience Letters* 554:94–98. doi: 10.1016/j.neulet.2013.08.064
113. Suppa A, Huang YZ, Funke K et al (2016) Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimul* 9:323–335. doi: 10.1016/j.brs.2016.01.006
114. Szaflarski JP, Griffis J, Vannest J et al (2018) A feasibility study of combined intermittent theta burst stimulation and modified constraint-induced aphasia therapy in chronic post-stroke aphasia. *Restorative Neurology and Neuroscience* 36:503–518. doi: 10.3233/RNN-180812

115. Talelli P, Rothwell J (2006) Does brain stimulation after stroke have a future? *Current Opinion in Neurology* 19:543–550. doi: 10.1097/WCO.0b013e32801080d1
116. Teskey GC, Flynn C, Goertzen CD et al (2013) Cortical stimulation improves skilled forelimb use following a focal ischemic infarct in the rat. *Neurological Research* 25:794–800. doi: 10.1179/016164103771953871
117. Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I et al (2013) Effects of Noninvasive Brain Stimulation on Language Networks and Recovery in Early Poststroke Aphasia. *Stroke* 44:2240–2246. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000574
118. Tsai P-Y, Wang C-P, Ko JS et al (2014) The Persistent and Broadly Modulating Effect of Inhibitory rTMS in Nonfluent Aphasic Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 28:779–787. doi: 10.1177/1545968314522710
119. Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EEH et al (2011) Early Prediction of Outcome of Activities of Daily Living After Stroke. *Stroke* 42:1482–1488. doi: 10.1161/strokeaha.110.604090
120. Viana RT, Laurentino GEC, Souza RJP et al (2014) Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: a pilot randomized controlled trial. *NRE* 34:437–446. doi: 10.3233/NRE-141065
121. Volz LJ, Rehme AK, Michely J et al (2016) Shaping Early Reorganization of Neural Networks Promotes Motor Function after Stroke. *Cerebral Cortex* bhw034. doi: 10.1093/cercor/bhw034
122. Waldowski K, Seniów J, Leśniak M et al (2012) Effect of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Naming Abilities in Early-Stroke Aphasic Patients: A Prospective, Randomized, Double-Blind Sham-Controlled Study. *The Scientific World Journal* 2012:1–8. doi: 10.1100/2012/518568
123. Wang C-P, Hsieh C-Y, Tsai P-Y et al (2014) Efficacy of Synchronous Verbal Training During Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Chronic Aphasia. *Stroke* 45:3656–3662. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007058
124. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ (2003) Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 126:2476–2496. doi: 10.1093/brain/awg245
125. Yi YG, Chun MH, Do KH et al (2016) The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Neglect Syndrome in Stroke Patients. *Ann Rehabil Med* 40:223–7. doi: 10.5535/arm.2016.40.2.223
126. Yoon TH, Han SJ, Yoon TS et al (2015) Therapeutic effect of repetitive magnetic stimulation combined with speech and language therapy in post-stroke non-fluent aphasia. *NRE* 36:107–114. doi: 10.3233/NRE-141198
127. You DS, Kim DY, Chun MH et al (2011) Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients. *Brain and Language* 119:1–5. doi: 10.1016/j.bandl.2011.05.002