

# Noninvasiv elektrisk hjernestimulation: et nyt behandlingsprincip ved neurorehabilitering efter apopleksi

Krystian Figlewski<sup>1,2</sup> & Henning Andersen<sup>1,2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Hammel Neurocenter  
– Universitetsklinik for  
Neurorehabilitering

2) Institut for  
Klinisk Medicin,  
Aarhus Universitet

Ugeskr Læger  
2014;176:V07140396

Apopleksi er en af de hyppigste årsager til handicap hos voksne, hvorfor der er en omfattende forskning i gang for at finde mere effektive rehabiliteringsindsatser end de nuværende.

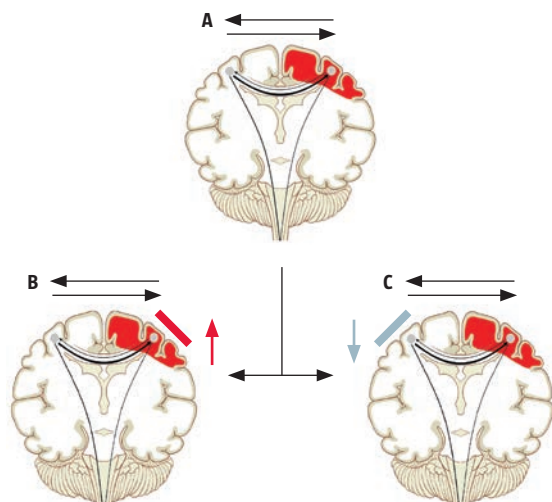
Fornytt indlæring af motoriske færdigheder er et grundlæggende princip, når funktioner efter apopleksi skal genetableres. Efter en apopleksi er de interhemisfæriske interaktioner påvirkede; således er den neuronale aktivitet i den raske hemisfære øget, mens aktiviteten i den sygdomsramte hemisfære er nedsat [1]. Dette er primært forårsaget af en ubalance i de hæmmende signaler, hvilket fører til, at den intakte hemisfære udøver en uhensigtsmæssig kraftig hæmning af den afficerede hemisfære [2] (Figur 1). Dette hindrer genoptræning efter apopleksi, og omfanget af den interhemisfæriske inhibition er positivt korreleret med sværhedsgraden af

dysfunktion af den paretiske hånd [1]. Disse fund har medført teorien om, at en målrettet modulation af aktiviteten i de motoriske områder enten ved øgning i den afficerede hemisfære eller hæmning i den intakte hemisfære kan forbedre den motoriske rehabilitering (Figur 1).

Ideen om at anvende elektricitet til modulation af centralnervesystemet er næsten hundrede år gammel [3]. Dyreforsøg har vist, at direkte epidural stimulation forbedrer funktioner, der er tabt efter en fokal kortikal læsion [4], men hos mennesker er sikkerheden ved den slags interventioner endnu ikke afklaret. En alternativ metode er noninvasiv hjernestimulation, der de seneste år har fået markant øget opmærksomhed. Studier af *Priori et al* [5] og *Nitsche et al* [6] førte til udviklingen af teknikken kaldet *transcranial direct current stimulation* (tDCS), hvor et afgrænset område af hjernebarken udsættes for jævnstrømspåvirkning via elektroder i hovedbunden. Forskningen i effekten af tDCS har internationalt i de seneste år været ganske intens, og i denne artikel bringes en kort oversigt over de nyere forskningsresultater vedrørende brug af tDCS ved neurorehabilitering efter apopleksi.

**FIGUR 1**

Model af den abnorme interhemisfæriske interaktion efter et hjerneinfarkt (rødt område). **A.** Den raske hemisfære udøver hæmning af den afficerede hemisfære uden at møde tilsvarende hæmning fra den. **B.** Terapeutiske muligheder for at genoprette balancen er enten at øge aktiviteten i den afficerede hemisfære med anodal *transcranial direct current stimulation* (tDCS) eller **C.** at hæmme aktiviteten i den raske hemisfære med katodal tDCS.



## TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION-TEKNIKKEN

Ved tDCS kræves der en stimulator, der giver en stabil jævnstrøm (0-4 mA) og elektroder, der er gennemvædet med isotonisk saltvand. Saltvand foretrækkes, da det minimerer ubehaget [7]. Typisk har disse elektroder et relativt stort overfladeareal (20-35 cm<sup>2</sup>), der muliggør brug af lave strømtætheder, hvilket er vigtigt for patientsikkerheden [8]. Lave strømtætheder forhindrer subjektivt ubehag og gør det desuden muligt at anvende tDCS i længere perioder [8]. Saltvandsgennemblødte elektroder fastgjort på hårbunden over de ønskede områder formidler strømmen gennem kraniet og ind i det underliggende hjernevæv (Figur 2). Omkring halvdelen af den strøm, der leveres i løbet af en tDCS-session shuntes gennem hovedbunden, alt afhængig af elektrodestørrelsen og placeringen [9]. Retningen af strømmen afgør effekten,

således at en aktiv elektrode over den primært motoriske hjernebark og en referenceelektrode placeret supraorbitalt med strømflow fra den aktive elektrode til referenceelektroden (anodal tDCS) vil øge excitabiliteten i hjernebarken. Når strømmen vendes (katodal tDCS) nedsættes excitabiliteten i den underliggende hjernebark.

Når tDCS startes, medfører stimulationen en forbigående prikkende, kløende fornemmelse lige under elektroderne, hvilket normalt svinder hurtigt. Dette gør udførelse af blinde kontrollerede undersøgelser (shamstimulation) mulige, idet stimulatoren kan slukkes efter denne indledende oplevelse af stimulationen, typisk efter 30 s. Den korte sham-session menes ikke at ændre excitabiliteten [10]. tDCS er en brugervenlig, enkel teknik, hvor elektrodestørrelsen muliggør indflydelse på større neurale netværk, samtidig med at den kompakte størrelse af stimulatoren gør det muligt at stimulere, mens patienten udfører rehabiliterende øvelser.

tDCS indebærer ikke en direkte kontakt mellem hjernen og elektroden. De strømparametre, der traditionel anvendes, medfører ingen neurale skader eller ændringer i den kognitive funktion ifølge to sikkerhedsstudier [11, 12]. Ligeledes har man ikke i nogen af de tidligere tDCS-studier rapporteret om alvorlige komplikationer. Hvis patienten har metalimplantater nær elektroderne, kan tDCS ikke anvendes, og da anodal tDCS øger den kortikale excitabilitet, frarådes teknikken brugt hos patienter med epilepsi, hvorimod der ikke er en øget risiko for krampeanfald hos personer, der ikke har epilepsi. Under stimulationen kan vasodilatation resultere i forbigående mild rødmen under elektrodeoverfladen [13] og en mild prikkende, kløende fornemmelse.

### VIRKNINGSMEKANISMER AF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION

Det er endnu ukendt, hvad de underliggende virkningsmekanismer ved effekten af tDCS er, men der er to hovedteorier:

Ved anodal tDCS synes effekten at afhænge af ændringer i membranpotentialet [14]. Som resultat heraf menes det, at tDCS kan øge spontant *firing* og excitation af neuroner ved anodal stimulation og modsat formindske excitation af neuroner ved katodal stimulation. Dette aktivitetsmønster blev først påvist hos dyr [15], der fik stimulation via epidurale eller intracerebrale elektroder, og efterfølgende undersøgelser hos mennesker har bekræftet fundene [6].

Ud over de direkte fysiologiske effekter under stimulationen kan der også registreres effekter af tDCS, efter at stimulationen er stoppet, hvilket tilsynel-

FIGUR 2



Eksempel på transcranial direct current stimulation (tDCS)-montage ved motorisk træning: den aktive (røde) elektrode er placeret over den primære motoriske hjernebark, og referenceelektroden (blå) er placeret supraorbitalt på den modsatte side.

dende skyldes modulation af den synaptiske plasticitet [16], frigivelsen af neurotrofiske faktorer, såsom *brain derived neurotrophic factor* og tyrosinreceptor-kinase B [17] samt øgning af den regionale cerebrale blodgennemstrømning [18].

### ANVENDELSE AF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION VED APOPLEKSIREHABILITERING

#### Motorisk funktion

Der er gennemført en række studier med anodal tDCS over den primære motoriske korteks i den skadede hemisfære. Det er tale om studier, som designmæssigt lever op til en række videnskabelige kvalitetskrav, bl.a. er de placebokontrollerede, randomiserede og dobbeltblindede [19-22]. Samlet viser disse studier en positiv behandlingsmæssig effekt af tDCS i form af væsentlige forbedringer i udførelsen af motoriske opgaver, der efterligner dagligdags aktiviteter (f.eks. Jebsen-Taylors håndfunktionstest [22]), men også mindre komplicerede opgaver såsom *box and block*-test og reaktionstid. I en nyligt publiceret metaanalyse af 15 randomiserede kliniske forsøg [23] blev det konkluderet, at anodal tDCS kan gavne den motoriske funktion af den afficerede overekstremitet hos patienter med kronisk apopleksi.

En anden tilgang, der teoretisk kunne bedre den motoriske funktion efter apopleksi, er nedregulering af excitabiliteten i den intakte del af hjernen ved modulation af den uhensigtsmæssige interhemisfæriske hæmning med katodal tDCS [20].

De to stimulationsprotokoller kan kombineres, og Lindeberg *et al* påviste, at tDCS givet til begge hemisfære (bihemisfærisk tDCS) under samtidig fysio- og ergoterapeutisk træning medførte en markant og klinisk betydende effekt på både arm- og håndfunk-

**FAKTABOKS***Transcranial direct current stimulation:*

En let applicerbar noninvasiv stimulationsteknik, der modulerer den kortikale aktivitet og herved kan bedre den motoriske funktion efter apopleksi.

Strømmen formidles gennem to elektroder, der er fastgjort over hårbunden.

En sikker teknik, når den anvendes iht. de gældende sikkerhedsretningslinjer.

Kortvarig snurrende fornemmelse i stimulationsområdet opleves hyppigt, mens der sjældent ses rødme under elektroderne og forbigående hovedpine.

Virkningen afhænger af polariteten: anodal stimulation fremmer og katodal stimulation hæmmer aktiviteten i hjernen.

Virkningen holder længere end selve stimulationsperioden.

Kan anvendes samtidig med fysisk træning.

Giver mulighed for dobbeltblindede og sham-kontrollerede studier.

Yderligere studier er nødvendige for at opnå bedre forståelse for virkningsmekanismer og afklare effekten ved neurorehabilitering.

tion [24]. I et andet lille studie [25] har man fundet, at bihemisfærisk tDCS havde effekt på den motoriske funktion induceret af *constraint-induced movement therapy*, som består af træning af den afficerede arm, samtidig med at den raske arm ved hjælp af en stiv vante forhindres i at overtage udførelsen af dagligdagsfunktioner.

**Andre anvendelser i rehabilitering efter apopleksi**

Ligesom anodal tDCS kan anvendes til stimulation af den motoriske cortex for at forbedre af den motoriske funktion, kan det anvendes på den afficerede hemisfære (sædvanligvis den venstre frontale cortex) hos patienter, der har apopleksi med afasi [26]. Herudover har tDCS muligvis effekt i rehabilitering af synkefunktionen [27] og som en visuel terapi hos patienter med hemianopsi [28].

**BEGRÆNSNINGER**

Selv om mange undersøgelser har vist lovende effekter af modulationen af den kortikale funktion og heraf følgende forbedringer i den motoriske præstation, er der forbehold, der skal understreges. Resultaterne har ikke vist entydige effekter, og herudover har man i langt de fleste undersøgelser fokuseret på kortsigtede forbedringer, ligesom antallene af forsøgspersoner har været små. Derfor er større kliniske forsøg nødvendige til vurdering af virkningerne af tDCS, herunder flere træningssessioner og forsøg i forskellige faser af genoptræningen. Det er vigtigt, at der i fremtidige studier også opnås en bedre forståelse af de underliggende neurofysiologiske mekanismer, hvilket sandsynligvis vil muliggøre mere effektive stimulationsbehandlinger.

Det er endnu ikke afklaret, om tDCS bedst anvendes under eller før træningen med henblik på at øge den naturlige effekt af motorisk træning. Stagg et al [29] har påvist, at anodal tDCS under udførelse af en opgave medførte en hurtigere indlæring hos raske, hvorimod anodal stimulationen forud for opgaveudførelsen medførte en langsommere læring.

**KONKLUSION**

I en række studier har man nu påvist, at tDCS effektivt modulerer den kortikale excitabilitet. Opreguleringen af excitabiliteten i den afficerede hemisfære og nedregulering af excitabiliteten i den raske hemisfære forbedrer resultaterne af rehabilitering hos patienter med følger efter apopleksi. Det er typisk før eller i forbindelse med en motorisk optræning, at tDCS anvendes, og det skal primært anses som en adjuvant behandlingsform, der ikke kan stå alene.

Anvendelsen af tDCS i rehabiliteringen efter apopleksi er stadig i sin vorden. Der mangler endnu en afklaring af virkningsmekanismen ved tDCS, herunder hvordan tDCS bedst faciliterer genoptræningen, og hvilke stimulationsparametre der er optimale, hvilket naturligt begrænser anvendelsen [30]. Større kontrollerede undersøgelser er derfor nødvendige, inden metoden generelt kan tilrådes anvendt i klinisk praksis, men de hidtidige resultater er opmuntrede og underbygger betydningen af videre studier.

**SUMMARY**

Krystian Figlewski & Henning Andersen:

Non-invasive direct current stimulation of the brain: a new technique for stroke rehabilitation  
Ugeskr Læger 2014;176:V07140396

Experimental studies suggest that the non-invasive brain stimulation technique transcranial direct current stimulation (tDCS) may potentiate rehabilitation following stroke and lead to improved motor function. This effect is believed to be due to correction of imbalanced interhemispheric inhibition. The results of recent trials are promising, but optimal stimulation paradigms are yet to be determined and further investigations are required, before tDCS can be recommended for stroke rehabilitation.

**KORRESPONDANCE:** Krystian Figlewski, Hammel Neurocenter – Universitetsklinik for Neurorehabilitering, Voldbyvej 15, 8450 Hammel. E-mail: kryfig@rm.dk

**ANTAGET:** 25. september 2014.

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 24. november 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR**

- Murase N, Duque J, Mazzocchio R et al. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55:400-9.
- Takeuchi N, Izumi SI. Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches. *Neural Plast* 2012;2012:359728.
- Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 2003;114:589-95.

4. Teskey GC, Flynn C, Goertzen CD et al. Cortical stimulation improves skilled forelimb use following a focal ischemic infarct in the rat. *Neurol Res* 2003;25:794-800.
5. Priori A, Berardelli A, Rona S et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 1998;9:2257-60.
6. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527:633-9.
7. Dundas JE, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1166-70.
8. Nitsche MA, Liebetanz D, Lant N. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol* 2003;114:2220-3.
9. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1623-9.
10. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimul* 2008;1:206-23.
11. Iyer MB, Mattu U, Grafman J et al. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 2005;64:872-5.
12. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2011;57:1899-901.
13. Durand S, Fromy B, Bouy e P et al. Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms. *J Physiol* 2002;540:261-9.
14. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 2011;17:37-53.
15. Purpura D, McMurtry J. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 1965;28:166-85.
16. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002;125:2238-47.
17. Fritsch B, Reis J, Martinowich K et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 2010;66:198-204.
18. Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage* 2011;58:26-33.
19. Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP et al. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:123-9.
20. Fregni F, Boggio PS, Mansur CG et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 2005;16:1551-5.
21. Kim DY, Ohn SH, Yang EJ et al. Enhancing motor performance by anodal transcranial direct current stimulation in subacute stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2009;88:829-36.
22. Hummel F, Celnik P, Giroux P et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005;128:490-9.
23. Marquez J, van Vliet P, McElduff P et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS): does it have merit in stroke rehabilitation? *Int J Stroke* 22. okt 2013 doi: 10.1111/ijs.12169 (epub ahead of print).
24. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL et al. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 2010;75:2176-84.
25. Bolognini N, Vallar G, Casati C et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25:819-29.
26. Marangolo P, Fiori V, Calpagnano MA et al. tDCS over the left inferior frontal cortex improves speech production in aphasia. *Front Hum Neurosci* 2013;7:539.
27. Yang EJ, Baek SR, Shin J et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on post-stroke dysphagia. *Restor Neurol Neurosci* 2012;30:303-11.
28. Plow EB, Obretenova SN, Halko MA et al. Combining visual rehabilitative training and noninvasive brain stimulation to enhance visual function in patients with hemianopia: a comparative case study. *PM R* 2011;3:825-35.
29. Stagg CJ, Jayaram G, Pastor D et al. Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia* 2011;49:800-4.
30. Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol* 2008;65:1571-6.