

Th. Elbert¹ · B. Rockstroh¹ · D. Bulach¹ · M. Meinzer¹ · E. Taub²

¹Fachbereich Psychologie, Universität Konstanz und Lurija-Institut für Gesundheitsforschung und Rehabilitationswissenschaften

²Department of Psychology, University of Alabama, Birmingham

Die Fortentwicklung der Neurorehabilitation auf verhaltensneurowissenschaftlicher Grundlage

Beispiel Constraint-induced-Therapie

Zusammenfassung

Fortschritte in den Verhaltens- und Neurowissenschaften bereiten den Boden für neue Maßnahmen in der Neurorehabilitation. Wie am Beispiel der „Constraint-induced (CI)“-Therapie, einem auf lerntheoretischen Prinzipien und Erkenntnissen zur Neuroplastizität basierenden Verfahren zur Rehabilitation nach Schlaganfall, demonstriert wird, legen systematische neurowissenschaftliche Experimente eines paradigmatisches Umdenken in der Neurorehabilitation nahe. Der Erfolg der „Constraint-induced-movement-Therapie“ (CIMT) in der Behandlung von Hemiparesen konnte für eine große Zahl von Patienten nachgewiesen werden. Durch die Verhinderung kompensatorischer Bewegungen der weniger beeinträchtigten Extremität (constraint) und durch intensive (3–6 h/Tag über zwei Wochen) und in ihrer Schwierigkeit gestufte (shaping) motorische Übungen kann selbst nach jahrelangem Nichtgebrauch eine Verbesserung der von zentralnervösen Schädigungen beeinträchtigten motorischen Funktionen erreicht werden. Die in Folge der Therapie gemessenen Veränderungen in der Organisation und Funktionsweise des Gehirns unterstreichen die Bedeutung kortikaler Reorganisation durch Lernprozesse für die Rehabilitation.

Schlüsselwörter

Rehabilitation · Schlaganfall · Neuroplastizität · Hemiplegie · Aphasie

Grundlagen der CI-Therapie

Erkenntnisse über die Erholung nach zentralnervösen Läsionen durch Umstrukturierung der funktionellen Gehirnorganisation legten den Grundstein für die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten in der neurologischen Rehabilitation. Dies ist umso bedeutsamer, als die wenigen systematischen Beobachtungen über die Effizienz traditioneller Behandlungsansätze als eher unbefriedigend bewertet werden [19]. Im Folgenden wird am Beispiel eines neuen Rehabilitationsansatzes begründet, dass die Integration verhaltens- und neurowissenschaftlicher Grundlagenforschung neue Ansätze zur Verbesserung der motorischen, kognitiven und perceptiven Fähigkeiten von Patienten mit ZNS-Schädigungen erlaubt und einen Paradigmenwechsel im Bereich der Neurorehabilitation nahe legt.

Nach einer Schädigung des ZNS ist häufig eine spontane, zumindest partielle Erholung der anfänglichen motorischen, perceptiven und kognitiven Defizite zu beobachten. Dies widerspricht der von Broca [6] geprägten Sichtweise, dass sich das Gehirn nach Abschluss seiner Entwicklung kaum regenerieren und in seiner Funktionsweise reorganisieren kann, um Folgen einer Läsion auszugleichen. Angesichts mangelhafter Aufklärung des Phänomens spontaner Funktionserholung dominierte diese

Sichtweise bis in die 80er Jahre des 20. Jahrhunderts trotz widersprüchlicher Ansichten [28, 39, 47]. Erst Forschungen – etwa aus den Laboratorien von Merzenich [42, 43], Kaas [34] oder Wall [17, 83] – belegten schließlich, dass das Nervensystem erwachsener Säuger sich selbst neu organisieren kann, wobei afferenter Input durch intensive, verhaltensrelevante Übung von wesentlicher Bedeutung ist. Dieses vor allem im zerebralen Kortex und dort insbesondere in den primären Repräsentationsarealen nachgewiesene Phänomen bezeichnen wir als kortikale Reorganisation [22, 25].

Tiermodelle bildeten die Basis für die Formulierung von *Prinzipien kortikaler Reorganisation* und Folgerungen für die Neurorehabilitation: Wird beispielsweise bei einem Tier die afferente Verbindung zwischen einer Extremität und den entsprechenden Repräsentationsarealen im sensomotorischen Kortex – und damit die Fähigkeit zur Wahrnehmung dieser Extremität – chirurgisch unterbrochen, so benutzt das Tier diese Extremität

© Springer-Verlag 2003

Berichtete eigene Forschungen wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Kuratorium ZNS unterstützt.

Prof. Dr. Th. Elbert

Fachbereich Psychologie, Universität Konstanz,
Postfach D25, 78457 Konstanz
E-Mail: thomas.Elbert@uni-konstanz.de

Th. Elbert · B. Rockstroh · D. Bulach
M. Meinzer · E. Taub

New developments in stroke rehabilitation based on behavioral and neuroscientific principles: constraint-induced therapy

Summary

Recent discoveries about the central nervous system's response to injury and how patients reacquire behavioral capabilities by training have yielded promising new therapies for neurorehabilitation. This family of interventions is termed constraint-induced (CI) therapy and is essentially behavioral in nature. Constraining movement of the arm which is less affected by the stroke and training (by shaping) the more affected arm for many hours a day for two consecutive weeks proved effective in the treatment of hemiplegia in many studies. Successful applications other than for stroke have been for traumatic brain injury, cerebral palsy, spinal cord injury, fractured hip, and focal hand dystonia. Extending the principles to other consequences of stroke such as aphasia is examined. Constraint-induced therapy is shown to produce large changes in the organization and function of the brain, which emphasizes the significance of cortical reorganization and learning for neurorehabilitation.

Keywords

Stroke · Hemiplegia · Aphasia · Neurorehabilitation · Cortical reorganization

nicht mehr eigenständig. Wie Taub [68] jedoch bei Affen nachwies, können Bewegungseinschränkung des zur Kompensation benutzten, nicht betroffenen Gliedes sowie wiederholte Bewegungen des deafferentierten Gliedes dazu führen, dass das Tier dieses wieder funktional einsetzt. Eine solch nachhaltige „Rehabilitation“ der Bewegung war bis dahin nicht für möglich gehalten worden. Davon ausgehend wurde die Verbindung von „constraint“ (erzwungene Bewegungseinschränkung der nicht betroffenen Extremität) und „induced movement“ (Bewegungsübungen mit der betroffenen Extremität nach dem Prinzip des Shapings) auf die Rehabilitation von Funktionen zunächst der oberen, folgend auch der unteren Extremitäten nach Schlaganfall und traumatischen Hirnverletzungen beim Menschen übertragen und im Programm der Constraint Induced Movement Therapy (CIMT) umgesetzt (s. unten und [69, 70, 72, 73, 78].

CIMT basiert auf Prinzipien kortikaler Reorganisation und lernpsychologischen Prinzipien.

Prinzipien kortikaler Reorganisation

Kortikale Reorganisation impliziert Veränderungen in den kortikalen Repräsentationsarealen, die für bestimmte sensorische oder motorische Funktionen verantwortlich sind. Die grundsätzlichen, bisher bekannten Prinzipien der kortikalen Reorganisation, wurden sowohl aus tierexperimentellen wie auch aus Humanstudien an Gesunden und Patienten abgeleitet [25]:

Unterbrechung des sensorischen Einstroms oder Deafferenzierung bedingt „Invasion“ angrenzender kortikaler Repräsentationsareale in das deafferenzierte Gehirnareal.

Tierexperimentelle Befunde

Bei Affen, bei denen Jahre zuvor eine Vorderpfote deafferenziert worden war, beobachteten Pons und Mitarbeiter [55], dass taktile Stimulation im Gesicht nicht nur Antworten im entsprechenden kortikalen Repräsentationsareal auslöste, sondern auch in einem angrenzenden Areal, das dem Homunkulus zufolge den nun deafferenzierten Arm repräsentierte. Dies entspricht einer massiven korti-

kalen Reorganisation, indem das kortikale Areal, das bislang den deafferenzierten Arm repräsentierte, vom Gesichtsbereich eingenommen wird.

Humanstudien

Humanstudien bestätigten diese Form kortikaler Reorganisation durch verletzungsbedingte Reduktion des somatosensorischen Inputs in kortikale Repräsentationsareale z. B. anhand magnetenzephalographischer Indikatoren: Bei Armamputierten fand sich eine ähnliche Invasion der Gesichtsbereich in das Repräsentationsareal des (fehlenden) Armes [21, 24], wobei die Besetzung von deafferenzierten Repräsentationsarealen mit dem Ausmaß von Symptomen wie Phantomschmerz korrelierte [27, 35]. Ähnlich variiert die Intensität von Tinnitus mit dem Ausmaß kortikaler Reorganisation im zentralen auditorischen System [46]. Umgekehrt folgt aus den rehabilitationsbedingten Veränderungen (s. unten), dass der reduzierte Gebrauch einer oberen Extremität nach einem Schlaganfall mit einer Reduktion der kortikalen Repräsentation dieser Extremität einhergeht [40, 41].

Vermehrter Gebrauch eines Gliedes führt zur Vergrößerung der kortikalen Repräsentation dieses Körperteils

Tierexperimentelle Befunde

Recanzone, Merzenich und Mitarbeiter [33, 59, 60, 61] legten erste Belege für gebrauchabhängige kortikale Reorganisation beim Affen vor, die durch intensive verhaltensrelevante taktile Stimulation etwa der Fingerspitzen beim Griff nach Futterpillen induziert wurde. Diese Studien zeigen, dass Reorganisation erst nach wiederholter, intensiver sensorischer Stimulation oder Bewegungsübungen auftritt und dass sensorische Stimulation und motorische Erfahrung beim Training verhaltensrelevant sein müssen, um kortikale Reorganisation herbeizuführen. Erfahren Versuchstiere beispielsweise beim Griff nach Futter sensorische Stimulation bestimmter Fingerspitzen, wird also die sensorische Stimulation durch den Griff nach Futter belohnt, führt dies zur Reorganisation im sensorischen Kortex mit Ausdehnung der Repräsentation derjenigen Fingerspitzen, die vermehrt stimuliert wurden. Werden

Tiere zwar taktil stimuliert, aber für eine gleichzeitige akustische Diskriminationsleistung mit Futter belohnt, so zeigt sich keine kortikale Reorganisation der sensorischen Areale, das Fingerspitzengefühl bleibt unverändert [33].

Nudo und Mitarbeiter legten 1996 eine bahnbrechende Studie vor, bei der mittels intrakortikaler Mikrostimulation bei erwachsenen Affen die Organisation des motorischen Kortex abgebildet wurde. In dem Repräsentationsareal der Hand wurde dann ein ischämischer Infarkt induziert. Die ischämiebedingte Beeinträchtigung konnte durch intensives Training (im Sinne einer CIMT) aufgehoben werden. Parallel zu der verbesserten Funktion ließ sich kortikal eine Veränderung in den motorischen Repräsentationsarealen, also Reorganisation nachweisen: Das den Infarkt umgebende Gebiet, das normalerweise nicht in die Bewegungssteuerung der Hand involviert ist, war nun in die Bewegungskontrolle involviert [49].

Humanstudien

Bildgebenden Verfahren bestätigen gebrauchsbabhängige Reorganisation auch in Humanstudien [5, 23, 24]. So konnten wir z. B. nachweisen, dass die Repräsentation des kleinen Fingers der linken Hand im sensomotorischen Kortex bei Musikern, die regelmäßig ein Streichinstrument spielen, größer ist als bei Nichtmusikern. Reorganisation wird bei Musikern dadurch herbeigeführt, dass beim Manipulieren der Saiten die Finger der linken Hand intensiv und verhaltensrelevant bewegt und stimuliert werden. Aus diesem Prinzip folgt, dass auch intensives Training einer Extremität nach einer Verletzung des ZNS durch erhöhten afferenten Einstrom in die betreffende kortikale Region übungsinduzierte Reorganisation bewirken müsste. Diese Reorganisation wiederum verbessert die Funktionstüchtigkeit der Extremität, so dass intensives Training den funktionalen Veränderungen des Gehirns, die aufgrund des Schlaganfalles aufgetreten sind (verletzungsbedingte Reorganisation), entgegenwirken sollte.

Liepert et al. [41] kartierten mittels fokaler transkranieller Magnetstimulation (TMS) bei 6 hemiparetischen Patienten mit mittlerer Chronifizierungsdauer von 6 Jahren das motorische Kortexareal, das den Handmuskel Abduktor Polli-

cis brevis (APB) steuert. Der Vergleich der TMS-Kartierung vor und nach intensivem Bewegungstraining (CI-Therapie) ergab, dass sich parallel zum vermehrten Gebrauch des Armes nach 2-wöchigem Training das kortikale Areal des APB vergrößerte. Eine Folgestudie mit weiteren 9 Patienten dokumentierte die Stabilität sowohl der motorischen Rehabilitation wie der Veränderungen der Hirnfunktion auch noch nach 6 Monaten [40]. Der TMS-Befund weist darauf hin, dass CI-Therapie zu mehr Erregbarkeit bzw. Rekrutierung zusätzlicher Neuronen führt. Der Effekt war groß genug, dass das den APB innervierende Areal annähernd wieder normale Größe erreichte. Ähnlich deutet eine Zunahme der Amplitude des Bereitschaftspotentials nach Bewegungstraining (CI-Therapie [4]) auf eine stärkere neuronale Erregbarkeit in der beschädigten Hemisphäre hin. Wittenberg und Mitarbeiter [84, 85] fanden im PET bei Patienten (gegenüber Kontrollen) vor CI-Training bei Bewegung der stärker beeinträchtigten Seite eine stärkere bilaterale Aktivierung im primären sensomotorischen Kortex, die sich nach der CI-Therapie verringerte.

Beide Formen der Reorganisation können somit offenbar parallel auftreten, d. h. „gebrauchs“-bedingte kortikale Reorganisation (durch CI-Therapie) kann einer „nichtgebrauchs“-bedingten Verkleinerung (in der Folge einer Läsion) entgegenwirken [4, 36, 40, 41]. Alle Befunde basierten auf intensivem Training, so dass als weiteres Prinzip kortikaler Reorganisation abzuleiten wäre:

Gebrauchsabhängige kortikale Reorganisation verlangt zeitlich konzentrierte, intensive, verhaltensrelevante Übungen und hohe Motivation.

Lernpsychologische Prinzipien zur Vermittlung kortikaler Reorganisation: shaping und constraint

Aus dem Einfluss verhaltensrelevanter Übungen für kortikale Reorganisation ergibt sich zwingend das lernpsychologische Prinzip operanter Konditionierung. Während bei Verfahren, die auf klassischer Konditionierung aufbauen, kein Transfer von der experimentellen Trainingssituation auf reale Situationen beobachtet werden konnte, erbrachte Training nach dem operanten Prinzip des Shapings substanziale Verbesserun-

gen der motorischen Fähigkeiten auch in Alltagssituationen außerhalb des Trainings [67, 68]. Beim Shaping nähert man sich dem erwünschten Ziel in sukzessiven Schritten, so dass als Erfolg erlebte und belohnte Verbesserungen zu jedem Zeitpunkt erreicht werden können [45, 51, 62, 64].

Zum Verständnis des zweiten lernpsychologischen Elementes, constraint, ist es notwendig, sich die Folgen eines Schlaganfalles zu vergegenwärtigen: Jede substanziale neurologische Läsion geht mit der Einschränkung motorischer und perceptiver Funktionen einher, auch während der ersten Phase der Erholung bleibt die Funktionstüchtigkeit unter dem maximalen Funktionsniveau. Versuche, die Extremität in den ersten Wochen und Monaten nach der Verletzung zu benutzen, haben meist unangenehme und schmerzhaft und damit bestrafende Konsequenzen, z. B. Koordinationsprobleme, Stürze, Ungeschicklichkeit etc. In der Folge wird die so bestrafte Verhaltensweise, d. h. der Gebrauch der beeinträchtigten Extremität vermieden, die Kompensation mit dem weniger beeinträchtigten Arm dagegen belohnt. Erlebt eine Person nach einem Schlaganfall wiederholt eine drastische Funktionseinschränkung, z. B. eines Armes, so wird sie es nach erfolglosen Versuchen aufgeben, diesen Arm bei alltäglichen Funktionen einzusetzen und stattdessen den anderen, unbeeinträchtigten Arm verwenden. Dieses als „gelernter Nichtgebrauch“ (learned nonuse) beschriebene Phänomen lässt sich, wie eingangs geschildert, auch im Tierexperiment beobachten. Nichtgebrauch eines Gliedes (z. B. nach Schlaganfall) kann somit als Ergebnis eines Lernvorgangs begriffen werden, bei dem eine konditionierte Unterdrückung der Bewegung in der Folge „bestrafter“, weil erfolgloser Versuche stattgefunden hat.

Gelernter Nichtgebrauch verhindert aber auch, dass die Betroffenen lernen, dass die vom Schlaganfall zunächst beeinträchtigte und anschließend nicht mehr benutzte Extremität im Verlauf der Spontanerholung wieder funktionstüchtig und einsetzbar wird. Der Nichtgebrauch wird somit chronisch, wobei zentralnervöse wie periphere Anpassung die Beweglichkeit des Armes weiter verringert: zentralnervös erschwert zunehmende kortikale Reorganisation den erneuten Einsatz. Die Überwindung des

CI Therapie

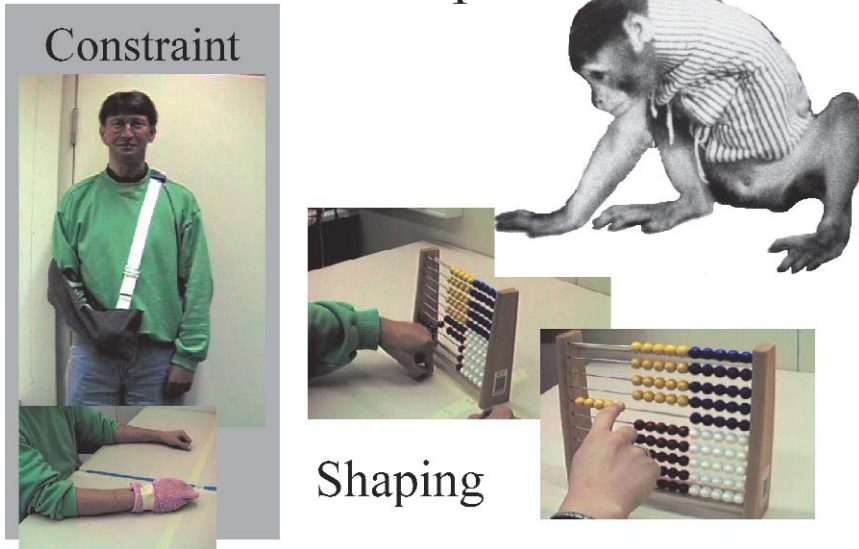


Abb. 1 ▲ **Constraint-Induced Movement Therapy** beinhaltet a) Bewegungseinschränkung (*constraint*) des von einer Läsion weniger betroffenen Arms und b) systematische verhaltenstherapeutische Übungen (*shaping*) der Bewegungen der betroffenen Extremität für mehrere Stunden am Tag an 10–14 aufeinander folgenden Tagen. Die Einschränkung des weniger betroffenen Arms erzwingt den weitmöglichsten Einsatz des betroffenen Arms. Dieser Einsatz wird durch das Shaping systematisch in seiner Qualität verbessert. Die Grundlagen des Verfahrens liegen in systematischen tierexperimentellen Studien

gelernten Nichtgebrauchs in verhaltensrelevanten Aufgaben bewirkt ihrerseits eine funktionelle Umorganisation in den beeinträchtigten zentralnervösen Systemen und führt so zur zunehmenden Erholung selbst bei chronischen Funktionsausfällen. Kortikale Reorganisation bildet die neuronale Basis für die zunehmende Funktionstüchtigkeit des beeinträchtigten Armes. Entsprechend berichten Patienten häufig, dass die Bewegung der betroffenen Extremität zunehmend weniger Anstrengung erfordert.

Schlussfolgerung

Chronische Beeinträchtigung nach Schlaganfall lässt sich als Teufelskreis modellieren, indem Verhaltensunterdrückung in der Folge der Läsion zur Verkleinerung der kortikalen Repräsentationsareale führt, was wiederum Bewegungen der beeinträchtigten Extremität anstrengender werden lässt. Effekte des gelernten Nichtgebrauchs und der Verkleinerung von Repräsentationsarealen interagieren und addieren sich auf die Dauer im Effekt auf erlebte Funktionsuntüchtigkeit. Dieser Kreislauf kann unterbrochen und revidiert werden, wenn neurorehabilitatives Bewegungs-

training Prinzipien übungsbedingter kortikaler Reorganisation nutzt.

Wirksamkeitsnachweis der CIMT: Voraussetzungen und Einsatzbereich

Bis vor kurzem lagen nur wenige kontrollierte Studien zur Effektivität von Physio- und Ergotherapie bei Patienten mit chronischen zerebrovaskulären Verletzungen vor. Vergleicht man Berichte der vergangenen 10 Jahre, so scheint nicht einmal die Bewertung der physischen Rehabilitation von subakuten Patienten eindeutig gesichert [15, 16, 19, 26, 50]. Selbst ein Sonderheft der Zeitschrift „Topics in Stroke Rehabilitation“ im Jahr 1998 räumte – entgegen der Erwartungen, die das zum Thema „Functional Implications of Upper Extremity Management“ nahelegte – spezifischen therapeutischen Ansätzen zur Funktionsverbesserung der oberen Extremitäten nur wenig Raum ein. Offenbar standen zu diesem Bereich der neurologischen Rehabilitation kaum empirisch belegte Behandlungsansätze zur Diskussion. Duncan [19] zitiert die CI-Therapie als eine von 3 Behandlungsansätzen, deren klinische Wirksamkeit empirisch belegt ist, und als einzige Therapie, die 1.) durch Belege aus kontrol-

lierten randomisierten Studien gestützt wird und 2.) eine Funktionsverbesserung der oberen Gliedmassen bewirkt.

Anhand der ersten Validierungsstudie [73] (Abb. 1) seien Durchführungsparameter und Einschlusskriterien der CIMT erläutert.

Durchführungsparameter

Die zentralen Durchführungsparameter der CIMT betreffen das Training des von der Lähmung betroffenen Armes und die Ruhigstellung des unbeeinträchtigten Armes. Deren Wirksamkeit wurde im Vergleich einer Trainings- und einer Placebokontrollgruppe von Patienten mit chronischer Hemiparese der oberen Extremitäten geprüft. Die Patienten der Trainingsgruppe unterzeichneten einen Vertrag, in dem sie sich verpflichteten, ihren nicht betroffenen Arm für 14 Tage während 90% der Wachzeit in einer Schlinge zu tragen (*constraint*)¹. An 10 Tagen übten die Versuchspersonen 6 h lang (mit 1 h Pause) unter Anleitung Bewegungen mit dem be-

¹ Kann Fixierung des gesunden Armes negative Konsequenzen haben? Die Gruppe um Schallert [31, 32, 37] hatte bei Ratten eine unilaterale Läsion im sensomotorischen Kortex gesetzt und die jeweils unbeeinträchtigte Vorderpfote nach der Operation für mehrere Tage durch einen Verband fixiert, so dass die Tiere gezwungen waren, die durch Deafferenzierung beeinträchtigte Pfote bei allen Aktivitäten, auch der Fortbewegung, einzusetzen („forced overuse“). In der Folge kam es zur einer „exzitatorischen“ Vergrößerung der Läsion und einer Verstärkung des motorischen Defizits. Vergleichbare negative Konsequenzen der CI-Therapie sind nicht anzunehmen, da die Intervention bei den Ratten in der frühen akuten Phase stattfand, während die CI-Therapie vor allem bei chronischen Schlaganfallpatienten durchgeführt wird. Tatsächlich bestätigen spätere Arbeiten aus Schallerts Labor eine „sensible Phase“ für negative Konsequenzen: Wurde die intakte Pfote erst 7 Tage nach der Operation fixiert, so war keine Zunahme der Läsion festzustellen [32] und somit kann man annehmen, dass auch eine Zunahme des motorischen Defizits bei einer späteren Immobilisierung des Gliedes nicht auftreten würde. Ferner ist zu berücksichtigen, dass Tiere, die alle Pfoten zur Fortbewegung benötigen, von der Beweglichkeitseinschränkung jeder Pfote stärker betroffen sind als Menschen, deren Fortbewegung durch den „constraint“ eines Armes nicht behindert wird. Schließlich sind bisher keine empirischen Belege für negative Konsequenzen der CI-Therapie bekannt.

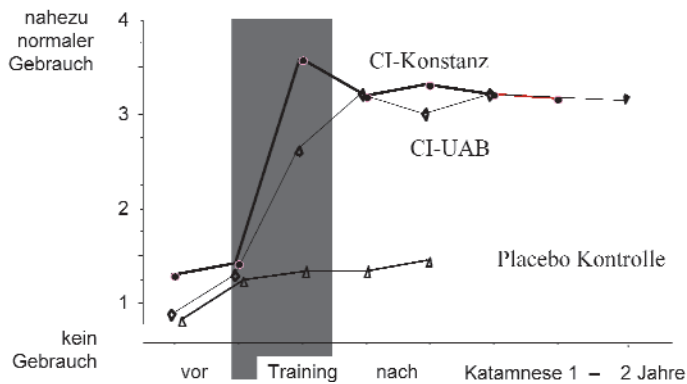


Abb. 2 ▲ Ein Erfolgsparameter für die Wirksamkeit der CI-Therapie ist der Gebrauch des betroffenen Arms in Situationen des täglichen Lebens (Ordinate). Veränderungen sind hier illustriert für zwei Patientengruppen, die an der Universität von Alabama in Birmingham (UAB) und an der Universität Konstanz trainiert wurden. Die Zunahme des Gebrauchs (Abszisse) bleibt über Jahre stabil, wenn ein Mindestmaß an Alltagsgebrauch erzielt wurde. Eine Kontrollgruppe, die ein allgemeines Fitnessprogramm durchlaufen hatte, zeigte keine Veränderungen

einträchtigen Arm (z. B. Essen, Ball spielen, Domino spielen, Kartenspielen, Schreiben, Kehren mit dem Besen). Dem Prinzip des *Shapings* folgend waren die Aufgaben auf die individuellen motorischen Defizite der Patienten ausgerichtet, Leistungsverbesserungen in kleinen Schritten (sukzessive Annäherung) wurden durch explizite Rückmeldung und verbale Verstärkung erzielt (s. auch [71, 75]). Kontrollpersonen wurde mitgeteilt, dass sie mehr Bewegungen mit ihrem beeinträchtigen Arm durchführen könnten als sie es tatsächlich taten, sie wurden in eine Reihe von passiven Bewegungsübungen eingeführt und aufgefordert, diese Übungen zuhause durchzuführen.

Die trainierten Patienten zeigten gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten (gemessen in 2 motorischen Tests während der Trainingsperiode). Die Trainingsgruppe zeigte während der 2-wöchigen Behandlungszeit eine Zunahme im Gebrauch des Armes im Alltag und eine weitere leichte Zunahme bei einer Testung 2 Jahre später, während die Kontrollpersonen keine Veränderung oder sogar eine Verschlechterung im Alltagseinsatz der beeinträchtigen Extremität zeigten.

In Ergänzung dieser Durchführungparameter erwiesen sich in kontrollierten Studien ebenfalls als erfolgreich [66, 72, 75, 77, 80]:

- ▶ Modelllernen
- ▶ Gezielte Starthilfen (*prompting and cuing*)

- ▶ Shaping ohne constraint, um die Bedeutung von Bewegungsunterdrückung und Übung zu differenzieren
- ▶ Shaping des beeinträchtigen Armes ohne vollständigen constraint: Ein Handschuh an der nicht beeinträchtigen Hand (der statt der Schlinge getragen wird) dient als Erinnerungshilfe, nur die beeinträchtigte Hand einzusetzen. Der Handschuh empfiehlt sich vor allem bei Patienten mit Gangunsicherheit, um das Risiko eines Sturzes zu minimieren.
- ▶ Intensive physikalische Therapie (etwa Bewegung unter Wasser, neurophysiologische Faszilitierung und Übungsaufgaben), die mit dem beeinträchtigen Arm für 5 h/Tag an 10 aufeinander folgenden Wochentagen durchgeführt wird. Dabei wird der nicht beeinträchtigte Arm zwar nicht fixiert, die Patienten werden jedoch gebeten, den gesunden Arm nicht zu benutzen (wobei Compliance beobachtet wird).
- ▶ Sterr et al. [65] trainierten Patienten gemäß CI-Therapie 3 bzw. 6 h täglich an 10 Wochentagen. Nach 4 Wochen setzte auch die 3-Stunden-Gruppe den trainierten Arm substantiell (und gegenüber der Zeit vor dem Training signifikant) mehr im Alltag ein, mehr Training (6 h) kann allerdings den Effekt vergrößern.

Wirksamkeitsnachweis

Der Wirksamkeitsnachweis der CIMT beruht

- ▶ auf einen standardisierten Bewegungstest (Wolf-Test),
- ▶ auf einer Selbst- und Fremdbeurteilung von Quantität und Qualität des Einsatzes der beeinträchtigen Extremität im Alltag und
- ▶ auf katamnestischen Erhebungen bis zu 2 Jahren.

Neben Verbesserungen im Wolf-Test führten alle genannten Verfahrensvarianten während der Behandlung dazu, dass der beeinträchtigte Arm im Alltag deutlich mehr eingesetzt wurde. Zwei Jahre nach Abschluss der Behandlung waren jeweils noch ungefähr 80% des ursprünglichen Behandlungseffektes erhalten (Abb. 2). Als zentrale Wirkfaktoren ließen sich aus vergleichenden Studien vor allem der wiederholte Gebrauch der beeinträchtigen Extremität (durch Shaping oder intensive physikalische Therapie) bestimmen. Dem Tragen einer Schlinge oder der Fixierung des nicht beeinträchtigen Arms allein scheint dagegen höchstens eine förderliche Funktion (als Erinnerungshilfe) zuzukommen. Das Tragen der Schlinge allein hat keinen oder deutlich reduzierten Effekt [77, 86]. Jegliche Technik, die den Patienten dazu bringt, die beeinträchtigte Extremität viele Stunden täglich an mehreren aufeinander folgenden Tagen einzusetzen, scheint therapeutisch effizient und vermutlich Grundlage langfristiger motorischer Rehabilitation zu sein [7, 29, 30, 65]. Die Bedeutung massierter Übung belegt der Vergleich mit Effekten eines reduzierten Behandlungsverfahrens, in dem die praktischen Übungen Hobbys nachempfunden und die Probanden in Vierergruppen mit jeweils einem oder zwei Therapeuten trainiert wurden. Diese Form der Intervention rief nicht die gleichen Behandlungseffekte hervor [82].

Wichtig erscheint für die Aufrechterhaltung des Erfolges, dass noch während der Therapie ein Mindestmaß an Funktionsfähigkeit wiederhergestellt wird.

Einschlusskriterien

Aufgrund der Literatur [3, 52, 81] und der klinischen Erfahrung, dass in der Regel ein Jahr nach dem Schlaganfall die motorische Erholung ein Plateau erreicht, wurden zunächst chronische Schlaganfallpatienten (Durchschnitt 4,4–4,5 Jahre) ausgewählt, die das minimale motorische Kriterium (MMC) nach Wolf [86] erfüll-

ten. Dieses verlangt eine Restbeweglichkeit in Fingern und Handgelenk der betroffenen Extremität (mindestens 20°-Extension im Handgelenk und 10°-Extension in den Fingergrundgelenken – gemessen aus dem fallenden Handgelenk). Da schätzungsweise 20–25% der Patienten mit chronischen zerebrovaskulären Schädigungen und verbleibenden motorischen Defiziten diese Kriterien erfüllen, werden diese Patienten als solche des „1. Quartils“, ihre Defizite als leicht bis mäßig bezeichnet. Weitere Studien mit Patienten, die demgegenüber als „lower-functioning“ bezeichnet werden, weil sie das minimale motorische Kriterium nicht erfüllen, weisen jedoch darauf hin, dass CI-Therapie möglicherweise bei bis zu 75% der zerebrovaskulär geschädigten Patienten mit chronischen unilateralen motorischen Defiziten erfolgreich ist, auch wenn die erzielten Verbesserungen etwas geringer ausfielen als bei den „Higher-functioning“-Patienten. Dabei ist Shaping bei Lower-functioning-Patienten wichtiger als bei Patienten des „1. Quartils“ [76]. Von 16 Patienten mit schweren motorischen Defiziten, die jedoch in der Lage waren, einen Waschlappen vom Tisch aufzunehmen und wieder fallenzulassen [79], zeigten 15 nachhaltige Verbesserungen.

Insgesamt ist zu folgern, dass mehr Hilfestellung und Führung durch die Therapeuten erforderlich ist, je höher die motorischen Defizite sind (2. und 3. Quartil). Dromerick und Kollegen [18] berichten jüngst sogar positive therapeutische Effekte der CI-Therapie bei akuten Schlaganfallpatienten, wenn 7–14 Tage nach dem Insult mit der Therapie begonnen wird.

Fazit

Zusammenfassend konnte der Erfolg der CI-Therapie bei Patienten mit *chronischen Beeinträchtigungen* nach zerebrovaskulären Erkrankungen mittlerweile in verschiedenen Labors aus den USA, Deutschland und Schweden nachgewiesen werden [38, 44, 65]. Insgesamt wurden dabei über 300 Patienten behandelt (die Klientel repräsentiert die oberen 75% an Schlaganfallpatienten in Bezug auf anfängliche motorische Defizite). Bei weniger als 5% der Patienten führte die CI-Therapie nicht zum gewünschten Erfolg, meist aufgrund von Behandlungsfehlern und mangelnder Motivation. Alle anderen zeigten deutliche Handlungs-

effekte mit Effektgrößen für den Alltags-einsatz der beeinträchtigten Extremität zwischen 2,1 und 4 (also relativ zu den Richtwerten nach Cohen [13] durchaus beachtliche Effektgrößen).

Ein entscheidender Vorteil der CIMT wird in dem erfolgreichen *Transfer* der Rehabilitation in den Alltag gesehen. Andrews und Stewart betonten in ihrem Artikel „Stroke Recovery: He Can But Does He?“ den Unterschied zwischen dem, was die Patienten in der Klinik beherrschen und dem, was sie auf den Alltag übertragen, mit dem Satz „Jede alltägliche Aktivität wurde Zuhause in 25–45% der Fälle schlechter ausgeführt“ ([1], S. 43). Die meisten Therapeuten werden diese Angaben bestätigen und die Leistung der Patienten außerhalb der Klinik gelegentlich als sehr frustrierend empfinden. Oft arbeiten Kliniker mit den Patienten intensiv über eine oder mehrere Therapieeinheiten zusammen und erzielen dabei substantielle Verbesserungen bei bestimmten Bewegungsaspekten. Schon bis zur nächsten Therapieeinheit gibt es unterschiedlich stark ausgeprägte Rückschritte. Manche Therapeuten berichten über abnehmende Bewegungsqualität, sobald der Patient den Therapieraum verlässt und die Schwelle zum Korridor überschreitet. Dieser Bruch zwischen den motorischen Leistungen in der Klinik, die spezifische Fähigkeiten erfordern, und tatsächlichen Leistungen im Alltag ließe sich als ein Hinweis auf den gelernten Nichtgebrauch deuten. Da CI-Therapie den Transfer motorischer Rehabilitation in den Alltag betont, bildet sie eine Brücke zwischen Klinik und Lebenssituation, so dass die in der Klinik erreichten Ziele ideal auf die funktionale Unabhängigkeit der Patienten im realen Leben übertragen werden können. Viele Patienten haben, obwohl sie nur eingeschränkte motorische Fähigkeiten zeigen, eine beträchtliche latente Kapazität für motorische Verbesserungen, die durch die CI-Therapie gefördert werden.

Ausdehnung des Einsatzbereiches

Der Einsatzbereich der CI-Therapie wurde z. B. bei einem Teenager mit zerebraler Lähmung [14] sowie bei Kindern im Alter von 8 Monaten bis 8 Jahren geprüft. Kinder erzielten sogar noch deutlichere Erfolge als Erwachsene, vermutlich aufgrund der erhöhten Plastizität des Ner-

vensystems [53]. Positive Ergebnisse lieferten Pilotstudien (in Vorbereitung auf die derzeit laufende, vom NIH geförderte klinische Testphase der CI-Therapie an 6 Forschungseinrichtungen in den USA) bei Patienten mit *subakuten* zerebrovaskulären Schädigungen und Lähmung einer oberen Extremität. Erfolgreich behandelt wurden ferner unilaterale motorische Dysfunktionen einer oberen Extremität nach *traumatischen Hirnverletzungen* ([63], Shaw, unveröffentlicht). Bei zwei Patienten war die motorische Funktionstüchtigkeit derjenigen zerebrovaskulärer Patienten des oberen Quartils vergleichbar; die anderen Patienten erfüllten das Einschlusskriterium für das 2. und 3. Quartil. Bei Patienten mit traumatischen Hirnverletzungen sind allerdings Einschränkungen aufgrund kognitiver Defizite, Gedächtnisprobleme und Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit und Motivation zu berücksichtigen. Patienten mit geringer Compliance erzielen keine guten Behandlungseffekte. Können Patienten den Therapieanweisungen folgen, so zeigen sie vergleichbare Erfolge wie Schlaganfallpatienten.

Untere Extremitäten

Eine Abwandlung des Trainings mit abschließlicher Fokussierung auf das Shaping-Element ließ sich inzwischen auch erfolgreich zur Rehabilitation der unteren Extremitäten bei chronischen Schlaganfall-Patienten einsetzen [74]. Ungefähr 90% der Patienten mit chronischen zerebrovaskulären Schädigungen erreichen wieder ausreichende Gehfähigkeit, auch wenn eventuelle Einschränkungen zurückbleiben².

² Diese gestörten Bewegungsabläufe sind zum Teil kurz nach dem Schlaganfall erlernt worden und erhalten geblieben, bevor die einsetzende Spontanremission eine verbesserte Bewegungsform zugelassen hätte. Es handelt sich hierbei also eher um „falsch gelernten Gebrauch“ als um „gelernten Nichtgebrauch“. Falsches Lernen kann potenziell schwerer verändert werden als gelernter Nichtgebrauch, denn dabei müssen dysfunktionale Bewegungsmuster abgelegt werden, bevor sie durch angemessenere ersetzt werden können. Offenbar stellt es jedoch kein grundsätzliches Problem dar, inadäquate Bewegungsmuster zu überwinden, denn die Erwartung, dass bei der Behandlung der unteren Extremitäten nur ein begrenzter Rehabilitationserfolg zu erzielen ist, hat sich nicht bestätigt.

Ferner erfuhren 6 Patienten mit *Rückenmarksverletzung*, die nicht zu vollständiger Lähmung geführt hatte, die gleiche Behandlung wie die Schlaganfallpatienten (King, unveröffentlichte Daten). Alle Patienten waren gehfähig, verbrachten jedoch die meiste Zeit im Rollstuhl und berichteten, nur ca. 3 m weit gehen zu können (was sich im Test bestätigen ließ). Bei allen Personen waren die Ergebnisse der CI-Therapie nachhaltig und annähernd so gut wie bei den zuvor beschriebenen Patienten mit Gehbehinderung aufgrund zerebrovaskulärer Schädigungen. Alle Probanden wurden vom Rollstuhl unabhängiger und konnten am Ende der Behandlung im Test innerhalb von 3 min durchschnittlich circa 27 m überwinden [54].

Fokale Dystonie der Hand

Fokale Dystonie der Hand (auch Musikerkrampf oder Schreibkrampf) kennzeichnet eine Koordinationsstörung der Finger und tritt vor allem in der Folge anhaltender, intensiver und kraftvoller Fingeraktivität auf. Bis Mitte der 90er Jahre hatte sich keine Behandlungsform als dauerhaft erfolgreich erwiesen. Mittels magnetoenzephalographischer Quellenlokalisation konnten wir zeigen, dass es bei fokaler Dystonie der Hand zu einer Überlappung der Repräsentationsareale angrenzender Finger im somatosensorischen Kortex kommt [2, 8, 20]. Dies bestätigte einen tierexperimentellen Befund eines ähnlichen Phänomens nach Überbeanspruchung der Finger [9, 10]. Betrachtet man die Veränderungen der somatosensorischen Handorganisation als gebrauchsbedingte Reorganisation (infolge anhaltender gleichzeitiger Afferenzen bei häufiger, schneller, fast gleichzeitiger Bewegung und Stimulation benachbarter Finger), so sollten sich diese Veränderungen entsprechend den genannten Prinzipien beeinflussen lassen – mit entsprechenden Auswirkungen auf die Fingerkoordination. Das SMR-Verfahren (Sensorimotor Retuning) zur Behandlung der fokalen Dystonie der Hand [11, 12] wurde zwar zunächst unabhängig von der CI-Therapie entwickelt, die wirksamen Prinzipien gleichen sich jedoch so weitgehend, dass die Weiterentwicklung beider Verfahren sich gegenseitig befruchtete.

An der ersten Studie [11] nahmen Berufsmusiker teil, die bereits seit mehreren Jahren an Symptomen der fokalen Dystonie litten und bereits verschiedene erfolglose Behandlungen hinter sich hatten. Die bei Koordinationsstörungen oft kompensatorischen Bewegungen der zum dystonen Finger benachbarten Finger wurden mittels einer kleinen Schiene fixiert und so an der Mitbewegung gehindert (constraint). Mit den fixierten Kompensationsfingern wurden dann systematisch Fingerübungen durchgeführt (induced), um einen systematisch getrennten afferenten Input in die kortikalen Repräsentationsareale benachbarter Finger zu gewährleisten. Die Übungen erstreckten sich über 1,5–2,5 h/Tag an 8 aufeinanderfolgenden Tagen. Nach Beendigung der ersten Behandlungsperiode führten die Patienten die Übungen mit der Schiene weiterhin für 1 h/Tag oder an jedem 2. Tag zu Hause durch und zwar in Kombination mit zunehmend länger werdenden Übungsperioden ohne die Schiene. Veränderungen wurden sowohl anhand einer Selbstbeurteilungsskala erfasst, welche die Bewegungsqualität bei ausgewählten Passagen des Repertoires und Bewegungssequenzen erfragte, als auch anhand der Messung der Koordination von Fingerbewegungen im Takt eines Metronoms. Die meisten Teilnehmer zeigten signifikante und nachhaltige Verbesserungen bis hin zu nahezu normaler Beweglichkeit beim Spielen. Ein Rückgang des Erfolges in Einzelfällen ließ sich auf nachlassende Motivation zurückführen [11, 12].

Sprachtraining bei Aphasien

Schließlich legt die Anwendung der CI-Prinzipien auf das Sprachtraining bei Aphasien eine Ausweitung auf kognitive Funktionserholung nahe. Aphasien treten in Folge einer fokalen Schädigung des Gehirns auf, häufig in Zusammenhang mit einem Schlaganfall. In einer laufenden Studie prüfen wir, inwieweit die kortikale Reorganisation durch ein Training, das „constraint“ im Sinne einer Einschränkung nichtsprachlicher Kommunikation (z. B. durch Gesten) und „shaping“ im Sinne intensiver, gestuften Übungen umfasst, die Rehabilitation der Sprachfunktionen fördert.

In einer ersten Studie [48, 57] nahmen 10 Patienten mit chronischen Apha-

sien nach Schlaganfall an einem an den Prinzipien der CI-Therapie gestalteten Sprachtraining teil, in dem im Rahmen von Sprachspielen [56, 58] 3 h täglich über 10 Tage hinweg sprachliche Kommunikation mit gestuften Anforderungen erzwungen und nichtsprachliche Kommunikation unterbunden wurde. Eine Trainingsgruppe bestand jeweils aus 3 Patienten und 3 Therapeuten. Verglichen mit Patienten, die in gleichem Zeitumfang eine Standardaphasietherapie erfuhren, verbesserten sich die Patienten sowohl in sprachlichen Leistungen gemessen an Untertests des Aachen Aphasietests als auch in Umfang und Qualität der Alltagssprache. Diese Ergebnisse konnten inzwischen bei weiteren 10 Aphasikern repliziert werden. Ferner wurde in einer weiteren Gruppe von 9 Patienten das CI-Sprachtraining um ein Schriftsprachmodul und ein Alltagstraining unter Einbeziehung der Angehörigen ergänzt. Vorläufige Ergebnisse bestätigen die Verbesserung von Sprachfunktionen in allen Erfolgsparametern und deren Stabilität während einer 6-monatigen Katamneseperiode.

Diese Erfolge stützen nicht nur die der CI-Therapie zugrunde liegenden Annahmen, sondern stellen für die Rehabilitation gerade chronisch beeinträchtigter aphasischer Patienten ein ergänzendes Therapiemodul in Aussicht, das in kurzer Zeit zu drastischen Verbesserungen der Alltagssprache führt.

Schlussbemerkung: Ein Paradigmenwechsel in der Neurorehabilitation?

Diese Befunde zur lernbedingten Veränderbarkeit von Verhalten nach Verletzung des zentralen Nervensystems legen den Grundstein für die Entwicklung von neuen Therapiemöglichkeiten für die Rehabilitation von Funktionen bei neurologischen Erkrankungen. Die Verbindung von Grundlagenforschung in den Verhaltens- und Neurowissenschaften weckt Hoffnung auf ganz neue Ansätze, um die motorischen, sprachlichen, kognitiven und perzeptiven Fähigkeiten nach neurologischen Schädigungen zu verbessern. Neue, auf der Grundlage von Erkenntnissen zu kortikaler Reorganisation, Neurogenese, pharmakologischer und behavioraler Beeinflussbarkeit von motorischen und sprachlichen Funktionen

entwickelte Behandlungsansätze entstehen aus Verhaltens- und neurowissenschaftlicher Forschung. Sie beziehen Verhaltenstechniken in Kombination mit anderen Interventionsmethoden ein und machen sich lernpsychologische Erkenntnisse zu Nutze, um das Nervensystem systematisch zu modifizieren. Neu sind dabei nicht unbedingt die Ansätze, sondern eher der explizite Einbezug verhaltens- und neurowissenschaftlicher Prinzipien und der Nachweis ihrer Effektivität. Die gegenwärtige Situation im Bereich der Rehabilitation legt ein paradigmatisches Umdenken nahe und gibt den kognitiven und Verhaltensneurowissenschaften die Möglichkeit, eine Signalfunktion auszuüben.

Literatur

- Andrews K, Stewart J (1979) Stroke recovery: he can but does he? *Rheumatol Rehabil* 18:43–48
- Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C (1998) Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol* 44:828–831
- Bard G, Hirschberg GG (1965) Recovery of voluntary movement in upper extremity following hemiplegia. *Arch Physic Med Rehabil* 46:567–572
- Bauder H, Sommer M, Taub E, Miltner WHR (1999) Effect of CI Therapy on movement-related brain potentials. *Psychophysiology* 36:31
- Braun C, Schweizer R, Elbert T, Birbaumer N, Taub E (2000) Differential activation in somatosensory cortex for different discrimination tasks. *J Neurosci* 20(1): 446–450
- Broca P (1861) Nouvelle observation d'aphemie produite par une lesion de la motie posterieure des deuxieme et troisieme circonvolutions frontales [New observations on aphasia produced by a lesion of the posterior portion of the second and third frontal gyri]. *Bull Soc Anatom Paris* 6:398–407
- Butefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH (1995) Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci* 130(1): 59–68
- Butterworth S, Francis S, Kelly E, Dunseath R, Bowtell RW, McGlone F, Sawle GV (1999) Abnormal digital sensory representation in writer's cramp. *Neuroimage* 9:535
- Byl NN, Merzenich MM, Cheung S, Bedenbaugh, P Nagarajan SS, Jenkins WM (1997) A primate model for studying focal dystonia and repetitive strain injury: effects on the primary somatosensory cortex. *Physic Ther* 77:269–284
- Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM (1996) A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 47(2): 508–520
- Candia V, Elbert T, Altenmüller E, Rau H, Schafer T, Taub E. (1999) Constraint-Induced Movement Therapy for focal hand dystonia in musicians. *Lancet*, 353:42
- Candia V, Schäfer T, Taub E, Altenmüller E, Rau H, Rockstroh B, Elbert T (2002). Sensorimotor Retuning (SMR) A behavioral treatment for focal hand dystonia of pianists and guitarists. *Arch Physic Med Rehabil Med* 82:1342–1348
- Cohen J (1997) Statistical power analysis for the behavioral sciences. Acad Press, New York
- Crocker MD, MacKay-Lyons M, McDonnell E (1997) Forced use of the upper extremity in cerebral palsy: a single case design. *Am J Occupat Ther* 51:824–833
- de Pedro–Cuesta J, Widen–Holmquist L, Bach-y-Rita P (1992) Evaluation of stroke rehabilitation by randomized controlled studies: a review. *Acta Neurol Scand* 86:433–439
- Dobkin BH (1995) The economic impact of stroke. *Neurology* 45 [Suppl 1]: 6–9
- Dostrovsky JO, Millar J, Wall PD (1976) The immediate shift of afferent drive to dorsal column nucleus cells following deafferentation: a comparison of acute and chronic deafferentation in gracile nucleus and spinal cord. *Exp Neurol* 52:480–495
- Dromerick AW, Edwards DF, Hahn M (2001) Does the application of Constraint-Induced Movement therapy during acute rehabilitation reduce arm impairment after ischemic stroke. *Stroke* 32:2084–2088
- Duncan PW (1997) Synthesis of intervention trials to improve motor recovery following stroke. *Topics Stroke Rehabil* 3:1–20
- Elbert T, Candia B, Altenmüller E et al. (1998) Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *NeuroReport* 9:3571–3575
- Elbert T, Flor H, Birbaumer N, Knecht S, Hampson S, Larbig W, Taub E (1994) Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *NeuroReport* 5:2593–2597
- Elbert T, Heim S (2001) Cortical Reorganization, a light and a dark side. *Nature* 411:139
- Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E (1995) Increased use of the left hand in string players associated with increased cortical representation of the fingers. *Science* 220:21–23
- Elbert T, Sterr A, Flor H et al. (1997) Input-increase and input-decrease types of cortical reorganization after upper extremity amputation in humans. *Exp Brain Res* 117:161–164
- Elbert T, Rockstroh B (2002) Corticale Reorganisation: Von der Neuroplastizität zur Neurorehabilitation. In: Karnath O, Thier P (eds) *Neuropsychologie*, Springer, Heidelberg
- Ernst E (1990) A review of stroke rehabilitation and physiotherapy. *Stroke* 21:1081–1085
- Flor H, Elbert T, Knecht S et al. (1995) Phantom limb pain as a perceptual correlate of massive reorganization in upper limb amputees. *Nature* 375:482–484
- Fritsch G, Hitzig E (1870) Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns [On the electrical excitability of the cerebral cortex]. *Arch Anat Physiol* 37:300–332
- Hesse S, Bertelt C, Jahnke MT, Schaffrin A, Baake P, Malezic M, Mauritz KH (1995) Treadmill training with partial body weight support compared with physiotherapy in nonambulatory hemiparetic patients. *Stroke* 26(6): 976–981
- Hesse S, Bertelt C, Schaffrin A, Malezic M, Mauritz KH (1994) Restoration of gait in non-ambulatory hemiparetic patients by treadmill training with partial body-weight support. *Arch Phys Med Rehabil* 75(10): 1087–1093
- Humm JL, Kozlowski DA, Bland ST, James DC, Schallert T (1999) Use-dependent exaggeration of brain injury: is glutamate involved? *Exp Neurol* 157(2): 349–358
- Humm JL, Kozlowski DA, James DC, Gotts JE, Schallert, T (1998) Use–dependent exaggeration of brain damage occurs during and early post–lesion vulnerable period. *Brain Res* 783:286–292
- Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E (1990) Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 63:82–104
- Kaas JH, Merzenich MM, Killackey HP (1983) The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Annu Rev Neurosci* 6:325–356
- Knecht S, Henningsen H, Elbert T, Flor H, Hohling C, Pantev C, Taub E (1996) Reorganizational and perceptual changes after amputation. *Brain* 119 (Pt 4): 1213–1219
- Kopp B, Kunkel A, Mühlnickel W, Villringer K, Taub E, Flor H (1999) Plasticity in the motor system related to therapy-induced improvement of movement after stroke. *Neuroreport* 10(4): 807–810
- Kozlowski DA, James DC, Schallert T (1996) Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. *J Neurosci* 16:4776–4786
- Kunkel A, Kopp B, Müller G, Villringer K, Villringer A, Taub E, Flor H (1999) Constraint-Induced Movement Therapy: a powerful new technique to induce motor recovery in chronic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 80:624–628
- Lashley KS (1938) Factors limiting recovery after central nervous lesions. *J Nerv Ment Dis* 88:733–755
- Liepert J, Bauder H, Miltner WHR, Taub E, Weiller C (2000) Treatment–induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 31:1210–1216

41. Liepert J, Bauder H, Sommer M, Miltner WHR, Dettmers C, Taub E, Weiller C (1998) Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in chronic stroke patients. *Neurosci Lett* 250:5–8
42. Merzenich MM, Kaas JH, Wall J, Nelson RJ, Sur M, Felleman D (1983) Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience* 8:33–55
43. Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppman A., Zook JM (1984) Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Compar Neurol* 224:591–605
44. Miltner WHR, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E (1999) Effects of Constraint-Induced Movement Therapy on chronic stroke patients: a replication. *Stroke* 30:586–592
45. Morgan WG (1974) The shaping game: a teaching technique. *Behav Ther* 5:271–272
46. Mühlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H (1998) Reorganization of primary auditory cortex in tinnitus. *Proc Nat Acad Sci* 95:10340–10343
47. Munk H (1881) Über die Funktionen der Grosshirnrinde, gesammelte Mitteilungen aus den Jahren 1877–1880 [On the functions of the cerebral cortex, collected writing from the years 1877–1880]. Hirshwald, Berlin
48. Neininger B, Pulvermüller F, Elbert T et al. (2003) Massierte Übung und Verhinderung nicht-sprachlicher Kommunikation bei Patienten mit chronischer Aphasie. *Neuropsych* (in Revision)
49. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW (1996) Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery following ischemic infarct. *Science* 272:1791–1794
50. Ottenbacher KJ, Jannell S (1993) The results of clinical trials in stroke rehabilitation research. *Arch Neurol* 50:37–44
51. Panyan MV (1980) How to use shaping. H & H Enterprises, Lawrence KS
52. Parker VM, Wade DT, Langton Hewer R (1986) Loss of arm function after stroke: measurement, frequency, and recovery. *Int Rehabil Med* 8:69–73
53. Payne BR, Lomber SG (2001) Reconstructing functional systems after lesions of cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci* 2(12): 911–919
54. Peeters P, Mets T (1996) The 6-minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure. *J Gerontol* 51A: M147–M151
55. Pons TP, Garraghty AK, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M (1991) Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science* 252:1857–1860
56. Pulvermüller F (1990) Aphasische Kommunikation. Grundfragen ihrer Analyse und Therapie. Gunter Narr, Tübingen
57. Pulvermüller F, Genkinger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E (2001) Constraint-Induced therapy of chronic aphasia following stroke. *Stroke* 32:1621–1626
58. Pulvermüller F, Schönlé P (1993) Behavioral and neuronal changes during treatment of mixed transcortical aphasia. *Cognition* 48:139–161
59. Recanzone GH, Jenkins WM, Merzenich MM (1992) Progressive improvement in discriminative abilities in adult owl monkeys performing a tactile frequency discrimination task. *J Neurophysiol* 67:1015–1030
60. Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM (1992) Frequency discrimination training engaging a restricted skin surface results in an emergence of a cutaneous response zone in cortical area 3a. *J Neurophysiol* 67:1057–1070
61. Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM, Grajski A., Dinse HR (1992) Topographic reorganization of the hand representation in area 3b of owl monkeys trained in a frequency discrimination task. *J Neurophysiol* 67:1031–1056
62. Risley TR, Baer DM (1973) Operant behavior modification: the deliberate development of behavior. In: Caldwell M, Ricciuti HN (eds) *Review of child development research: vol. 3. Development and social action*. Univ Chicago Press, Chicago, pp 283–329
63. Shaw SE, Morris DM, Yakley SR, McKay SB, Taub E (2000) Constraint Induced Movement therapy to improve upper extremity function in subjects following traumatic brain injury: a case study. Paper presented at Physical Therapy 2000: APTA Scientific Meeting & Exposition, Indianapolis, IN
64. Skinner BF (1968) *The technology of teaching*. Appleton-Century-Crofts, New York
65. Sterr A, Schmalohr D, Kölbl S, Freivogel S (2001) Functional reorganization of motor areas following forced-use rehabilitation training in hemiparetic patients: A TMS study. *Biomed Enginee*
66. Sterr A., Elbert T, Tuderou I, Kölbl S, Taub E (2002) Longer vs shorter daily constraint induced movement therapy of chronic hemiparesis: an exploratory study. *Arch Phys Med Rehabil* 83:1374–1377
67. Taub E (1976) Motor behavior following deafferentation in the developing and motorically mature monkey. In: Herman R, Grillner S, Ralston HJ, Stein PSG, Stuart D (eds) *Neural control of locomotion*. Plenum, New York, pp 675–705
68. Taub E (1977) Movement in nonhuman primates deprived of somatosensory feedback. In: *Exercise and sports science reviews (Vol 4)* J Publish Affiliates, Santa Barbara, pp 335–374
69. Taub E (1980) Somatosensory deafferentation research with monkeys: implications for rehabilitation medicine. In: Ince LP (ed) *Behavioral psychology in rehabilitation medicine: clinical applications*. Williams & Wilkins, New York, pp 371–401
70. Taub E (1994) Overcoming learned nonuse: a new behavioral medicine approach to physical medicine. In: Carlson JG, Seifert SR, Birbaumer N (eds) *Clinical applied psychophysiology*. Plenum, New York, pp 185–220
71. Taub E, Burgio L, Miller NE, Cook EW, III, Groomes T, DeLuca S, Crago J (1994) An operant approach to overcoming learned nonuse after CNS damage in monkeys and man: the role of shaping. *J Experim Analysis Behav* 61:281–93
72. Taub E, Crago JE, Uswatte G (1998) Constraint-Induced Movement Therapy: a new approach to treatment in physical rehabilitation. *Rehabil Psychol* 43:152–170
73. Taub E, Miller NE, Novack TA et al. (1993) Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 74:347–354
74. Taub E, Pidikiti RD, Chatterjee A et al. (1999) CI therapy extended from upper to lower extremity in stroke patients. *Soc Neurosci Abstr* 25:320
75. Taub E, Pidikiti RD, DeLuca SC, Crago JE (1996) Effects of motor restriction of an unimpaired upper extremity and training on improving functional tasks and altering brain/behaviors. In: Toole J (ed) *Imaging and neurologic rehabilitation*. Demos, New York, pp 133–154
76. Taub E, Pidikiti RD, Uswatte G, Shaw S, Yakley S (1998) Constraint-Induced (CI) Movement Therapy: application to lower functioning stroke patients. *Soc Neurosci Abstr* 24:1769
77. Taub E, Uswatte G (2000) Constraint-Induced Movement Therapy: rehabilitation based on behavioral neuroscience. In: Frank RG, Elliott TR (eds) *Handbook of rehabilitation psychology*. Am Psychol Assoc, Washington DC, pp 475–496
78. Taub E, Uswatte G, Elbert T (2002) New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat Neurosci* 3:228–236.
79. Taub E, Uswatte G, Pidikiti R (1999) Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation – a clinical review. *J Rehabil Res Develop* 36:237–251
80. Taub E, Wolf SL (1997) Constraint-Induced (CI) Movement techniques to facilitate upper extremity use in stroke patients. *Topics Stroke Rehabil* 3:38–61
81. Twitchell TE (1951) The restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain* 74:443–480
82. van der Lee JH, Wagenaar RC, Lankhorst GJ, Vogelaar TW, Deville WL, Bouter LM (1999) Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: results from a single-blind randomized clinical trial. *Stroke* (30): 2369–2375
83. Wall PD, Egger MD (1971) Formation of new connections in adult rat brains following partial deafferentation. *Nature* 232:542–545
84. Wittenberg GF, Chan R, Ishii K et al. (1999) Effect of Constraint-Induced Movement Therapy on motor function and cortical physiology in chronic stroke. Paper presented at the Second World Congress on Neurological Rehabilitation, Toronto, Canada
85. Wittenberg GF, Chen R, Ishii K et al. (2000) Task-related and resting regional cerebral blood flow changes after constraint-induced rehabilitation therapy. Paper presented at the American Academy of Neurology meeting. San Diego, CA.
86. Wolf SL, Lecraw DE, Barton LA, Jann, BB (1989) Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. *Exp Neurol* 104:125–132