

Bachelorthesis zur Erlangung des FH-Diploms als Bachelor of Science HES-SO in  
Physiotherapie

HES-SO Valais Wallis Bereich Gesundheit & Soziale Arbeit

---

**Systematische Review über neuroplastische Veränderungen  
durch Constraint-Induced Movement Therapy**

Erarbeitet von Tina Furrer und Corina Stucki

Studiengang Physiotherapie

Unter Betreuung von Martin Sattelmayer

Leukerbad, 08.07.2009

## **Zusammenfassung**

### **Hintergrund**

Viele Schlaganfallpatienten leiden noch Monate nach dem Ereignis an bedeutenden funktionellen Einschränkungen. Die Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT), die bisher vor allem bei chronischen Patienten eingesetzt wurde, verspricht funktionelle Verbesserungen der oberen Extremitäten. In diesem Zusammenhang werden neuroplastischen Veränderungen erwartet und erforscht.

### **Ziel**

Das Ziel dieser systematischen Review ist es, den Effekt der CIMT der oberen Extremitäten bei Patienten mit einer chronischen Hemiparese auf die Neuroplastizität zu analysieren.

### **Methode**

Es wurde eine systematische Literatursuche in den Datenbanken MEDLINE, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials und PEDro durchgeführt. Das Ein- und Ausschliessen von Studien und die Datenextraktion wurden von zwei Review-Autorinnen unabhängig durchgeführt. Die Resultate wurden qualitativ ausgewertet und anhand einer best-evidence Synthese analysiert.

### **Resultate**

Aus den sechs eingeschlossenen Studien kann eine Veränderung der Neuroplastizität durch die CIMT nicht nachgewiesen werden. Es gibt Hinweise dafür, dass zwei Messvariablen (motorische Schwelle und Schwerpunkt des Repräsentationsareals) über die Testsequenzen hinweg auf der betroffenen Hemisphäre konstant bleiben, während für die Veränderung des Repräsentationsareals aufgrund von widersprüchlichen Resultaten keine Evidenz festgestellt wurde.

### **Diskussion**

Obwohl viele Studien die neuroplastischen Veränderungen durch die CIMT messen, gibt es zu wenig Evidenz, um eine konstante Veränderung nachzuweisen. Dies liegt an der niedrigen methodologischen Qualität der vorhandenen Studien.

### **Konklusion**

Das hohe Biasrisiko der eingeschlossenen Studien erlaubt keine Schlussfolgerung über den Effekt der CIMT auf die Neuroplastizität. Es bedarf weiterer Forschung mittels qualitativ hochstehender Studien, um eine Aussage darüber zu machen.

**Schlüsselwörter:** Constraint-Induced Movement Therapy, Neuroplastizität, Schlaganfall

## Résumé

### Introduction

Des mois après un accident vasculaire cérébral, beaucoup de patients souffrent toujours de limitations fonctionnelles. La thérapie par contraintes (CIMT) propose une méthode améliorant la motricité des membres supérieurs chez les patients chroniques. Des changements neuroplastiques sont recherchés en lien avec la CIMT.

### Objectif

L'objectif de cette revue systématique est d'analyser l'effet de la CIMT des membres supérieurs sur la neuroplasticité chez les patients chroniques atteints d'une hémiparésie.

### Méthode

La recherche est effectuée systématiquement dans les bases de données MEDLINE, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials et PEDro. L'inclusion et l'exclusion des études ainsi que l'extraction des données sont menées indépendamment par deux auteurs. Enfin, les résultats sont exploités qualitativement avec une best-evidence synthesis.

### Résultats

D'après les six études incluses, aucune neuroplasticité n'était prouvée. Il y a des indications selon lesquelles deux variables (seuil moteur, centre de gravité) restent constantes lors des mesures effectuées sur le côté atteint. Aucune évidence n'est constatée sur les modifications des aires corticales à cause de résultats contradictoires.

### Discussion

Bien que beaucoup de recherches soient effectuées sur les changements neuroplastiques pendant la CIMT, il existe peu d'évidence pour constater une régularité, puisque la qualité méthodologique des études est basse.

### Conclusion

Le risque de biais élevé des études ne permet aucune conclusion sur l'effet de la CIMT sur la neuroplasticité. Il est donc nécessaire de mener plus de recherches avec des études de bonnes qualités afin d'établir une meilleure évidence.

**Mots clés:** Constraint-Induced Movement Therapy, neuroplasticité, accident vasculaire cérébral

## **Danksagung**

Unser Dank gilt Martin Sattelmayer, der uns während dem gesamten Arbeitsprozess unterstützte und bei Uneinigkeiten eine Drittmeinung lieferte. Zudem danken wir Matthias Stucki, Reto Häggi, Beat Furrer und Regula Furrer für die Hilfe bei der sprachlichen und inhaltlichen Überarbeitung der Review sowie Séverine Evéquo für die Korrektur der französischen Zusammenfassung.

# Inhaltsverzeichnis

<b>HINTERGRUND</b>	<b>1</b>
Schlaganfall	2
Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT)	3
Neuroplastizität	6
CIMT und Neuroplastizität	10
<b>ZIELE</b>	<b>11</b>
<b>METHODE</b>	<b>12</b>
Kriterien für die Auswahl der Studien	12
Suchmethoden zur Identifikation der Studien	13
Auswahl der Studien	15
Datenextraktion	15
Qualitätsbeurteilung	16
Datenanalyse	17
<b>RESULTATE</b>	<b>18</b>
Bestimmung der relevanten Studien	18
Methodologische Qualität der eingeschlossenen Studien	19
Neurophysiologische Outcomes	21
Funktionelle Outcomes	24
Korrelation zwischen neurophysiologischen und funktionellen Outcomes	26
<b>DISKUSSION</b>	<b>30</b>
<b>KONKLUSION</b>	<b>38</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>39</b>
<b>ANHANG</b>	<b>51</b>

## Hintergrund

Gemäss dem schweizerischen Krankenversicherungsgesetz (KVG) müssen die erbrachten medizinischen Leistungen wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich sein (Art. 32 KVG). Dadurch steigt der Druck auf die Physiotherapie, sich von der ursprünglich empirischen Arbeitsweise in Richtung einer auf Evidenz basierten Medizin zu entwickeln. Es wird dadurch immer wichtiger, die Effektivität der Behandlungsmethoden anhand von qualitativ hochstehenden Studien belegen zu können. Eine Therapieform, die im Rahmen der evidenzbasierten Medizin in den vergangenen Jahren häufig thematisiert wurde, ist die Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT). Über diese Methode wurde im Bereich der Neurorehabilitation hauptsächlich mit Schlaganfallpatienten schon viel geforscht, und es gibt mehrere Studien und Reviews, die diese Therapie als wirkungsvoll bezeichnen (Taub 2003; Taub 2006; Wolf 2006).

Die Behandlung von Schlaganfallpatienten ist ein aktuelles Thema. In der Schweiz wurden allein im Jahr 2005 15'695 zerebrovaskuläre Erkrankungen diagnostiziert, wobei es sich bei einem grossen Teil davon um Schlaganfälle handelte (Bundesamt 2007). In Europa erleiden jährlich 141.3 von 100'000 Männer und 94.6 von 100'000 Frauen einen ersten Schlaganfall, wobei die Inzidenzrate in östlichen Ländern grösser ist als in südlichen Ländern (EROS 2009). Die Folgen eines Schlaganfalles schränken viele Patienten trotz Therapiemassnahmen noch Monate oder Jahre nach dem Ereignis in ihren alltäglichen Verrichtungen ein (Kwakkel 2003; Langhammer 2002; Patel 2000). Die Lebensqualität dieser Patienten wird hauptsächlich durch das Ausmass der gestörten funktionellen Fähigkeiten, die Grösse des Infarkt Volumens und die Ausprägung der Aphasie negativ beeinflusst (Kwa 1996). Die lebenslänglichen Kosten pro Fall sind sehr hoch. Für Australien beispielsweise werden sie auf 57'000 bis 75'000 AUD\* bei einem ischämischen Schlaganfall und auf 50'000 bis 61'000 AUD bei einer intrazerebralen Blutung geschätzt (Cadilhac 2009).

---

\* Wechselkurs AUD vom 15.05.2009 (Quelle: UBS): 1 AUD entspricht 0.89 CHF. So belaufen sich die lebenslänglichen Kosten bei einem ischämischen Schlaganfall auf 50'445 bis 66'375 CHF, bei einer intrazerebralen Blutung auf 44'250 bis 53'985 CHF.

## **Schlaganfall**

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) definiert einen Schlaganfall als eine durch einen Durchblutungsunterbruch verursachte Verminderung der Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr des Gehirns, was zu dessen Beschädigung führt. Der Grund liegt meistens bei einer Gefässruptur oder bei einem Thrombus, der das Blutgefäss verstopft. Das häufigste Symptom eines Schlaganfalls ist eine plötzliche Schwäche oder ein Taubheitsgefühl von Gesicht, Arm oder Bein, das sich meist auf eine Körperhälfte beschränkt. Auch können unter anderem Sprachprobleme, Verwirrtheit, Sehschwierigkeiten, Gleichgewichtsstörungen oder eine verminderte Bewegungskoordination auftreten. Ein schwerwiegender Schlaganfall kann zum plötzlichen Tod führen. Die Auswirkungen des Schlaganfalls hängen vom Ort und vom Grad der Schädigung ab (WHO 2009).

Es ist bekannt, dass nach einer Ischämie die gesamte Organisation des Kortex verändert ist (Landers 2004). Dieses schockähnliche Phänomen wird als Diaschisis oder kortikaler Schock bezeichnet (Taub 1994). Die Zellen, die weniger Blut und dadurch weniger Sauerstoff erhalten, sterben ab. Das Gebiet, in dem diese Zellen absterben, wird ischämischer Kern genannt. Der Zelltod erfolgt innert Minuten nach dem Sauerstoffmangel und zieht andere schädigende biochemische Prozesse nach sich. Durch diese Prozesse sterben in den Folgetagen nach dem Infarkt noch weitere Neuronen ab, welche an den ischämischen Kern angrenzen (Peri-Infarktzone). Die Zerstörung von Neuronen innerhalb des motorischen Kortex resultiert kontralateral in einer motorischen Beeinträchtigung und dadurch in einer funktionellen Einschränkung. Die Grösse des ischämischen Kerns und der Peri-Infarktzone bestimmen die anfängliche Ausprägung des Defizits. Häufig kommt es in den anschliessenden Wochen und Monaten zu einer Verbesserung der Symptome. Es wird jedoch selten eine komplette Wiedererlangung der motorischen Funktion erreicht (Landers 2004).

Eine Studie zeigt, dass der Heilungsprozess innerhalb der ersten zwei Wochen nach dem Schlaganfall am grössten ist und mindestens 50% der Genesung in diesen beiden Wochen abläuft. Die Verbesserung der Funktion zieht sich danach noch über Monate hinweg (Wade 1985). Eine andere Studie analysierte akute Schlaganfallpatienten, welche an einer Hemiparese litten. Dabei wurde festgestellt, dass sich die Patienten nach rund sechs Monaten relativ gut erholt hatten. In der akuten Phase litten alle

Patienten an einer bedeutenden Hemiparese, verbunden mit der Unfähigkeit, die betroffene Hand zu bewegen. Daraus resultierte eine starke Verminderung der Kraft und Geschicklichkeit der hemiparetischen Seite. Nach der Regeneration konnten alle Patienten individuelle Bewegungen mit den paretischen Fingern durchführen. Im Vergleich zur nicht betroffenen Hand war die Betroffene jedoch immer noch etwas beeinträchtigt, was sich durch eine leichte Verminderung von Geschicklichkeit und Bewegungsgeschwindigkeit bemerkbar machte (Seitz 1999).

Es gibt zwei Modelle, um die Heilung der neurologischen und kognitiven Funktionen zu erklären. Es ist dabei zu erwähnen, dass sich diese Modelle gegenseitig nicht ausschliessen. Das erste Modell beschreibt die Heilung als Rückgang des temporären Funktionsstillstandes von Hirngewebe, welches nicht direkt zerstört wurde und dennoch von der Läsion und der darauffolgenden Diaschisis betroffen war. Das zweite Modell bezieht sich auf die vom Infarkt verschonten Hirnregionen, welche die Funktion der zerstörten Areale übernehmen. Das Phänomen des zweiten Modells wird als Neuroplastizität bezeichnet (Mountz 2003).

### **Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT)**

Die Constraint-Induced Movement Therapy basiert auf Erkenntnissen von Tierexperimenten. Eine Studie mit Affen zeigt zum Beispiel, dass die Tiere nach der Deafferenzierung einer vorderen Extremität den Versuch unterliessen, diese funktionell zu gebrauchen, da dieser in den Tagen nach der Intervention gescheitert war. Der Versuch, die betroffene Extremität zu benutzen wurde auch dann noch unterlassen, als diese potentiell wieder brauchbar war (Twitchell 1954). Die betroffene Seite wurde nur unter bestimmten Umständen wieder eingesetzt. Dies beispielsweise, wenn die nicht betroffene Extremität eingeschränkt wurde und der betroffene Arm ein gleichzeitiges Training erhielt (Taub 1977). Taub stellte nach solchen Erkenntnissen mit Affen die Hypothese des gelernten Nichtgebrauchs auf. Die Affen lernten direkt nach der Deafferenzierung den betroffenen Arm nicht mehr zu gebrauchen, da der anfängliche Versuch erfolglos blieb oder sogar zu Verletzungen führte. Taub bezog sich auf eine 1972 von ihm durchgeführte Studie, in der er bei zwei Affen die nicht betroffene Extremität während drei Tagen einschränkte (Taub 1972). Das Resultat zeigt, dass anschliessend der von der Deafferenzierung betroffene Arm vermehrt eingesetzt wurde.



Dieses Phänomen interpretierte Taub so, dass der gelernte Nichtgebrauch umgekehrt werden kann, indem die Motivation stark erhöht wird, den betroffenen Arm zu benutzen. Die Motivation kann gesteigert werden, indem die nicht betroffene Extremität eingeschränkt wird (Taub 1980).

Die Erkenntnisse der Affenstudien übertrug Taub anschliessend auf Menschen mit motorischen Defiziten nach einem Schlaganfall und machte einen Therapievorschlag. Das Training der betroffenen Hand sollte möglichst früh begonnen werden und durch Shaping-Übungen erfolgen (Taub 1980). Shaping ist ein funktionelles Training der betroffenen oberen Extremität, welches speziell den motorischen Defiziten entsprechende Übungen enthält. Die Schwierigkeit der Übungen wird bei Verbesserung schrittweise erhöht (Wu 2007). Gleichzeitig muss der nicht betroffene Arm eingeschränkt sein (Taub 1980).

Die in Studien mit Menschen durchgeführte Constraint-Induced Movement Therapy beinhaltet meist eine Einschränkung des nicht betroffenen Armes während 90% der Wachzeit an 14 Tagen und ein an den Wochentagen durchgeführtes sechstündiges funktionelles Training nach dem Shaping-Konzept (Taub 2006; Wolf 2006; Wolf 2008). Einschränkungen erfolgen üblicherweise durch einen Fausthandschuh (Boake 2007; Lin 2007; Wolf 2006; Wolf 2008; Wu 2007) oder durch eine Handschiene, kombiniert mit einer Schlinge (Page 2008; Taub 2006; Van der Lee 1999).

Um eine CIMT an Menschen effektiv durchführen zu können, muss ein Patient bestimmte Kriterien erfüllen. Er soll die Fähigkeit besitzen, das betroffene Handgelenk um mindestens 20° und die Finger um mindestens 10° zu strecken (Van der Lee 1999; Liepert 2000; Page 2008; Taub 2006; Wittenberg 2003; Wu 2007). Zudem muss er eine signifikante funktionelle Einschränkung haben, die sich in einer Bewegungshäufigkeit (AOU, amount of use), gemessen mittels Motor Activity Logs (MAL), von weniger als 2.5 zeigt (Lin 2007; Page 2008; Taub 2006; Wu 2007) sowie ein geringes Sturzrisiko trotz Einschränkung des besseren Armes (Van der Lee 1999; Lin 2007; Taub 2006). Hinzu kommen manchmal Anforderungen zur kognitiven Funktion (Langan 2007; Van der Lee 1999; Lin 2007; Page 2008; Taub 2006) oder zur Spastik (Lin 2007; Page 2008; Taub 2006). Diese Einschlusskriterien können nur wenige Schlaganfallpatienten erfüllen (Hakkennes 2005).

Der Effekt der CIMT wird anhand von zwei Lernmechanismen erklärt. Man nimmt an, dass nach einem Schlaganfall eine Bewegungshemmung auftritt, welche sich in einer Hemiparese äussert. Während der Constraint-Induced Movement Therapy wird der Patient durch die Einschränkung des nicht betroffenen Armes in eine Situation versetzt, in der er die betroffene Seite benutzen muss, um nicht hilflos zu sein. Diese Situation bezwingt den gelernten Nichtgebrauch. Massives Üben der paretischen Extremität in Kombination mit der Bewegungseinschränkung des nicht betroffenen Armes führt zur Gewohnheit, die betroffene Extremität erneut im Alltag einzusetzen. Durch Shaping entwickelt der Patient neue Möglichkeiten, um Aktivitäten effektiv durchzuführen (Mark 2002).

Mehrere kontrollierte Studien haben bereits die Verbesserung der Motorik durch die CIMT festgestellt (Van der Lee 1999; Lin 2007; Page 2008; Taub 2006; Wolf 2006; Wu 2007). Auch Studien, die keinen Vergleich mit einer konventionellen Therapie machten, fanden vielversprechende Resultate in der Analyse von Reich- und Greiffunktionen durch CIMT (Gautier 2008; Hamzei 2006; Könönen 2005; Liepert 2004; Liepert 2006b; Tarkka 2008). Eine systematische Review folgte ebenfalls, dass die Aktivität der oberen Extremitäten durch die CIMT im Vergleich zu einer Kontrolltherapie verbessert werden kann (Hakkennes 2005).

### **Methoden zur Messung funktioneller Veränderungen**

Um eine Veränderung der Aktivität der betroffenen oberen Extremität durch die CIMT zu messen, wird meist das Motor Activity Log (MAL) und der Wolf Motor Function Test (WMFT) gewählt.

Das Motor Activity Log ist eine Patientenbefragung, welche die paretische obere Extremität beurteilt. Für jede Aktivität werden zwei Faktoren berücksichtigt: die Bewegungshäufigkeit (AOU, amount of use) und die Bewegungsqualität (QOM, quality of movement) der betroffenen Extremität. Der Patient muss beurteilen, ob eine Aktivität in einem bestimmten Zeitraum durchgeführt wurde. Dann muss er abschätzen, wie häufig der betroffene Arm bei dieser Aktivität mitgeholfen hat (AOU). Punkte gehen dabei von null (bei dieser Aktivität wurde der betroffene Arm nie gebraucht) bis fünf

(der betroffene Arm wurde bei dieser Aktivität immer eingesetzt). Der Patient muss auch angeben, wie gut die betroffene Extremität bei der befragten Aktivität mithelfen konnte (QOM). Die Punkteskala dafür geht von null (unfähig, den betroffenen Arm bei dieser Aktivität einzusetzen) bis fünf (betroffener Arm ist bei dieser Aktivität gleich gut wie vor dem Schlaganfall) (Van der Lee 2004). Eine Studie zeigt, dass das MAL in einer Population von chronischen Schlaganfallpatienten intern konsistent und relativ stabil ist. Die Reproduzierbarkeit des Tests ist ausreichend, um eine individuelle Veränderung von mindestens 12 bis 15% festzustellen (Van der Lee 2004).

Der Wolf Motor Function Test besteht, je nach Version, aus 17 oder 21 funktionellen Aufgaben, welche nach Bewegungssegment und Schwierigkeitsgrad eingeteilt sind. Bei 15 beziehungsweise 18 Aktivitäten wird die Ausführungsdauer (performance time) und die funktionelle Fähigkeit (functional ability), bei zwei beziehungsweise drei Aufgaben die Greif- und Hubkraft gemessen (Morris 2001; Wolf 1989). Der WMFT weist eine hohe interrater und test-retest Reliabilität auf (Morris 2001; Wolf 2001).

## **Neuroplastizität**

In den siebziger und achtziger Jahren wurden erste Tierstudien zur Reorganisation des somatosensorischen Kortex publiziert (Kaas 1983; Killackey 1978; Merzenich 1983; Wall 1986). Diese neuroplastischen Veränderungen waren die Folge einer Modifikation der sensorischen Inputs, die durch eine Entfernung von Vibrissen (Tasthaare) (Killackey 1978) oder durch eine Schädigung von Nerven (Merzenich 1983; Wall 1986) ausgelöst wurden. Es fanden auch anatomische Veränderungen im Gehirn nach der operativen Wiederherstellung eines Nervs statt, wobei das entsprechende Kortexareal nicht identisch war mit jenem vor der Läsion (Wall 1986). Es gab Vermutungen, dass bei Menschen ähnliche neuroplastische Veränderungen stattfinden, wie sie laut Studienergebnisse bei Affen vorkommen (Wall 1986).

Studien an Menschen zeigen, dass sich Gehirnstrukturen durch den veränderten Gebrauch eines Körperteils nach einer Amputation oder nach einem Schlaganfall modifizieren. Bei Patienten mit einer Armamputation fand man beispielsweise einen Zusammenhang zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und dem Ausmass an kortikaler Reorganisation (Flor 1995). Auch bei Braille-Lesern konnten zum Teil

vergrösserte und miteinander verbundene Kortexareale der für das Lesen gebrauchten Finger erkannt werden, was sich in einer veränderten Wahrnehmung zeigte (Sterr 1998). Bei Schlaganfallpatienten fand man heraus, dass bei Fingerbewegungen, zusätzlich zu den üblichen Hirnarealen auch andere Gebiete aktiviert werden. Dieses Phänomen normalisiert sich im Verlauf der Zeit etwas (Marshall 2000).

### **Messgrössen der Neuroplastizität**

Die Kenntnis von drei Messgrössen der Neuroplastizität ist wesentlich für das Verständnis der vorliegenden Review: die motorische Schwelle, das Repräsentationsareal und der Schwerpunkt des Repräsentationsareals.

Die motorische Schwelle (MT, motor threshold) ist ein Mass für die Erregbarkeit des motorischen Weges (Weber 2002). Sie kann definiert werden als minimale Stimulationsintensität, die in mindestens fünf von zehn Versuchen ein motorisch evoziertes Potential (MEP) von über 50µV auslösen kann (Liepert 2000). MEPs werden von Elektroden erkannt, die auf dem Zielmuskel platziert sind (Wolf 2005). Unterschiede der MT zwischen den einzelnen Messungen können eine Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit anzeigen. Ein solcher Effekt kann durch eine veränderte Position der Magnetspule vorgetäuscht werden (Malcolm 2006). Es ist zu beachten, dass eine Veränderung der MT zwischen den Testmomenten die Messung des Repräsentationsfeldes beeinflussen und somit zu einer Verfälschung dieser Resultate führen kann (Malcolm 2006). Deshalb ist es wichtig, Kenntnisse über die motorische Schwelle bei der Interpretation von Studienergebnissen zur Veränderung von Repräsentationsarealen zu berücksichtigen.

Die MT ist bei Patienten nach einem Schlaganfall auf der ipsiläsionalen Seite im Vergleich zur kontraläsionalen Hemisphäre leicht erhöht (Chouinard 2006; Liepert 1998; Liepert 2006a). Einige Studien sprechen sogar von einer signifikant höheren motorischen Schwelle auf der betroffenen Seite (Brouwer 2006; Liepert 2001; Wittenberg 2003). Die MT ist zudem auf beiden Seiten bei Schlaganfallpatienten höher als bei gesunden Personen (Brouwer 2006). Es wurde erkannt, dass Patienten mit einer tiefen MT der ipsiläsionalen Seite und somit geringerem Unterschied zur

kontraläsionalen Seite, bessere Leistungen in Tests für Handfunktionen zeigen (Brouwer 2006).

Die Grösse des Repräsentationsareals kann entweder als die Anzahl von erregbaren Positionen (map area) oder als die Summe der MEP-Amplituden aller Positionen (map volume) definiert werden (Koski 2005). Das Repräsentationsfeld ist abhängig von der Grösse des Kortexareals, aus welchem Stimulationen zum Zielmuskel gelangen. Es wird zudem beeinflusst durch die Intensität der Stimulation, die zur Bestimmung des Repräsentationsfeldes eingesetzt wird. So können bei entsprechenden Messungen zuverlässige Werte weniger über die absolute Grösse erfasst werden, sondern viel mehr über Veränderungen, die durch eine Läsion oder eine Intervention hervorgerufen werden (Wolf 2005).

Laut einer Studie von Delvaux et al. ist das Repräsentationsareal des Musculus interosseus dorsalis I der nicht betroffenen Hand von Schlaganfallpatienten am ersten Tag nach der Läsion etwas, jedoch statistisch nicht signifikant, grösser als ein Jahr später. Im Vergleich zu gesunden Personen ist das repräsentative Kortexareal nicht signifikant verändert, das erregbare Kortexvolumen (map volume) hingegen schon. Das Repräsentationsareal der ipsiläsionalen Seite ist am ersten Tag nach dem Schlaganfall etwas kleiner als jenes der kontraläsionalen Seite. Im Verlauf des ersten Jahres nach der Läsion vergrössert sich das Areal der betroffenen Hemisphäre leicht, jedoch nicht signifikant (Delvaux 2003). Andere Studien zeigen ein bedeutend kleineres Repräsentationsareal der betroffenen gegenüber der nicht betroffenen Seite bei subakuten (Liepert 2001) und chronischen (Liepert 1998) Patienten. Wittenberg et al. sprechen von einer erhöhten kortikalen Aktivierung der betroffenen Hemisphäre von Schlaganfallpatienten im Vergleich zu jener von gesunden Personen (Wittenberg 2003).

Unter dem Schwerpunkt des Repräsentationsareals (CoG, center of gravity) versteht man das Zentrum, das sich aus der Resultierenden aller MEP-Amplituden eines motorischen Areals ergibt (Liepert 1998). Der CoG ist häufig identisch oder befindet sich in der Nähe des Punktes mit den erregbarsten Neuronen des Zielmuskels (Wolf 2005). Der CoG gibt Auskunft über die somatotopie Lage des Repräsentationsfeldes eines Muskels (Malcolm 2006).

Bei Schlaganfallpatienten unterscheidet sich der CoG der betroffenen Seite am ersten Tag nach der Hirnschädigung nicht wesentlich von gesunden Menschen. Im Verlauf der nächsten drei Monate verschiebt es sich jedoch signifikant. Beim CoG der kontralateralen Seite ist keine signifikante Verschiebung im Verlauf der Zeit erkennbar (Delvaux 2003). Eine therapieinduzierte Verschiebung des CoG bei chronischen Schlaganfallpatienten kann auf eine Rekrutierung zusätzlicher Kortexareale hindeuten (Liepert 1998; Liepert 2004).

### **Methoden zur Messung neuroplastischer Veränderungen**

Neuroplastische Veränderungen im motorischen Kortex können durch unterschiedliche Messarten wie transkranielle Magnetstimulation (TMS, transcranial magnetic stimulation), funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI, functional magnetic resonance imaging) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erforscht werden (Wolf 2005). Wir stellen hier die TMS und das fMRI vor, da die in der vorliegenden Review besprochenen Resultate hauptsächlich mit diesen beiden Messmethoden erforscht wurden.

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein nicht invasives Messinstrument. Bei dieser Messmethode wird mittels Kreis oder Spule ein magnetisches Feld erzeugt, das den Hirnschädel passieren kann und ein elektrisches Feld im darunter liegenden Hirnareal auslöst. Mit Hilfe von motorisch evozierten Potentialen eines Zielmuskels können neurophysiologische Erkenntnisse gemacht werden. So können unter anderem die motorische Schwelle, die Grösse und der Schwerpunkt des Repräsentationsareals eines Muskels evaluiert werden (Wolf 2005).

Die test-retest Reliabilität für das Messen von Repräsentationsarealen mittels TMS ist je nach Zielmuskel mittelmässig (Musculus abductor policis brevis und Musculus interosseus dorsalis I) oder gut (Musculus extensor digitorum communis und Musculus flexor carpi radialis). Die Messungen der motorischen Schwelle zeigen eine hohe test-retest Reliabilität. Die Messungen des Schwerpunktes des Repräsentationsareals sind in der lateralen Ebene genau, nicht aber in der anteroposterioren Lokalisation (Malcolm 2006).

Durch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) können aktivierte Hirnregionen lokalisiert werden, indem die Wechselbeziehung zwischen Funktion, Energiemetabolismus und lokalem Blutbestand analysiert wird. Es gibt verschiedene Möglichkeiten die unterschiedlichen hämodynamischen Veränderungen zu messen, wobei die BOLD-Technik (BOLD: blood oxygen level dependency) in fMRI-Studien dank ihrer hohen Sensitivität und einer weiten Zugänglichkeit häufig eingesetzt wird (Logothetis 2002). Mittels BOLD werden hämodynamische Veränderungen im Gehirn gemessen. Es handelt sich dabei um Änderungen von Fluss, Menge und magnetischer Empfindlichkeit des Blutes (Logothetis 2001). Eine Veränderung der magnetischen Empfindlichkeit des Blutes kann anhand einer veränderten Deoxyhämoglobin-Konzentration identifiziert werden. Die magnetische Empfindlichkeit von Deoxyhämoglobin enthaltenden Teilen unterscheidet sich von der Umgebung, was an den Grenzen ein Gefälle des magnetischen Feldes auslöst. Bei einer Veränderung der Deoxyhämoglobin-Konzentration entsteht ein verändertes Signal (Logothetis 2002). Eine lokale Erhöhung des BOLD-Signals zeigt eine erhöhte neuronale Aktivität an (Logothetis 2001). Bei vermehrter neuronaler Aktivität steigt die regionale Durchblutung deutlich stärker an als der Sauerstoffverbrauch (Fox 1986). Das führt zu einer verminderten Konzentration an Deoxyhämoglobin und somit zu einer Erhöhung des BOLD-Signals (Logothetis 2002).

Die Sensitivität von fMRI-Messungen des primären motorischen Kortex beläuft sich auf 71% verglichen mit Messungen durch elektrische kortikale Stimulation (Bartos 2009).

## **CIMT und Neuroplastizität**

Mehrere nicht kontrollierte Studien erkannten bereits, dass durch die Constraint-Induced Movement Therapy neuroplastische Vorgänge ausgelöst werden. So waren nach der genannten Therapieform bei chronischen Schlaganfallpatienten statistisch signifikante Vergrößerungen des Repräsentationsareals ersichtlich (Hamzei 2006; Kim 2004; Langan 2008; Liepert 1998; Liepert 2000; Liepert 2004; Liepert 2006b). Des Weiteren konnte bei solchen Patienten eine Verschiebung des CoG festgestellt werden (Liepert 1998; Liepert 2004; Liepert 2006b).

Einige Studien haben zusätzlich zu den neurophysiologischen Veränderungen erkannt, dass diese mit den funktionellen Fähigkeiten teilweise übereinstimmten. So korrelieren in einer Studie die Arealgrösse und die MAL-Werte signifikant (Gauthier 2008). In einer anderen Studie konnte eine Korrelation zwischen der Verschiebung des CoG und der Veränderung des WMFT gefunden werden (Liepert 2006b). Anderen Studien zeigen eine Übereinstimmung der kortikalen Reorganisation mit einem allgemein vermehrten Armgebrauch (Szaflarski 2006) oder mit funktionellen Verbesserungen (Kim 2004; Liepert 2006b) auf. Eine Studie konnte hingegen keine Korrelation zwischen der Vergrösserung des Areals und dem Ausmass an MAL-Verbesserung erkennen (Liepert 1998).

Diverse Reviews haben sich schon mit dem Einfluss von der CIMT auf die Neuroplastizität auseinandergesetzt und fanden Hinweise darauf, dass sich solche neurophysiologischen Vorgänge dank dieser Behandlungsmethode abspielten (Elbert 2003; Landers 2004; Mark 2006; Taub 1999; Taub 2003). Mark et al. beispielsweise fanden durch die CIMT eine Ausbreitung von kortikalen Gebieten, wie auch Veränderungen von kortikaler Reizung und Hemmung. Sie bedauerten jedoch, dass keine neurophysiologische Studie aufzufinden war, welche die CIMT mit einer anderen scheinbar effektiven Behandlungsmethode vergleicht (Mark 2006).

Bei der Suche nach Reviews zur Neuroplastizität im Zusammenhang mit der CIMT war keine systematisch durchgeführte Review auffindbar. Die gefundenen und oben erwähnten Reviews beziehen sich grösstenteils auf nicht kontrollierte Studien.

## **Ziele**

Mit der vorliegenden systematischen Review wollten wir den Einfluss der Constraint-Induced Movement Therapy der oberen Extremitäten auf die Neuroplastizität bei Patienten mit einer chronischen Hemiparese analysieren. Zusätzlich interessierten uns Veränderungen der Reich- und Greiffunktionen durch die CIMT und deren Korrelation mit den neurophysiologischen Resultaten.



## **Methode**

### **Kriterien für die Auswahl der Studien**

#### **Grundform der Studien**

Für diese Review wählten wir Studien mit einer Kontrollgruppe aus. Damit waren randomisierte kontrollierte Studien (RCT, randomized controlled trial) und kontrollierte klinische Studien (CCT, clinical controlled trial) vorgesehen. Wegen Mangel an genannten Studien schlossen wir jedoch auch selbstkontrollierte Studien (SCT, self controlled trial) in die Review ein. Es handelt sich dabei um Studien, die dieselben Patienten als Interventions- und Kontrollgruppe benutzen (Dawson 2004). Vor Therapiebeginn findet bereits eine Messperiode statt, in welcher gezeigt wird, dass sich ohne die analysierte Intervention keine signifikanten Veränderungen abspielen.

#### **Eigenschaften der Teilnehmer**

Es wurden Studien eingeschlossen, die erwachsene Patienten mit einer Hemiparese als Population aufweisen. Damit wurden Personen berücksichtigt, die eine Körperhälfte infolge einer zentralen Läsion inkomplett gelähmt haben (Bach 2007). Zudem sollte die Läsion mindestens drei Monate zurückliegen, in der Annahme, dass so der kortikale Schock zum Zeitpunkt der Therapie überwunden war.

#### **Art der Intervention**

Als Intervention musste die Constraint-Induced Movement Therapy der oberen Extremitäten angewendet werden. Wir berücksichtigten dabei jede Form der Ruhigstellung des weniger betroffenen Armes während einer gewissen Zeit, wobei mit dem betroffenen Arm funktionelle angepasste Tätigkeiten, in diesem Zusammenhang auch als Shaping bekannt, aktiv geübt werden sollten.

#### **Art der Erfolgsmessung**

Als primäres Outcome untersuchten wir neuroplastische Veränderungen, die zum Beispiel anhand der Grössenveränderung von Repräsentationsarealen auf dem Kortex erkannt werden können. Uns interessierten Messungen, die innerhalb eines Monats nach

der CIMIT, nach 6 ( $\pm 1$ ) Monaten und nach 12 ( $\pm 1$ ) Monaten durchgeführt wurden. Als sekundäres Outcome analysierten wir Messungen des funktionellen Reichens und Greifens. Wir haben dafür jedoch nur die Daten jener Studien berücksichtigt, die auch neurophysiologische Messungen durchführten.

## Suchmethoden zur Identifikation der Studien

In folgenden elektronischen Datenbanken wurden Studien über Neuroplastizität im Zusammenhang mit der CIMIT gesucht: MEDLINE via PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) via *The Cochrane Library*, CINAHL und PEDro. Wir wählten die erwähnten Suchmaschinen aus, da sie für das Fachgebiet der vorliegenden Review relevant sind und wir kostenlosen Zugriff darauf hatten. In PubMed, *The Cochrane Library* und CINAHL suchten wir mit folgenden Schlagwörtern:

(stroke OR hemipleg\* OR hemipares\* OR "cerebrovascular disorder" OR "brain injury" OR infarct OR infarc\* OR haemorrhage OR hemorrhage OR "brain illness" OR haematoma OR hematoma OR CVI OR CVA OR ischemia OR "cerebral palsy" OR "brain trauma")

AND

(constraint-induced OR CIMIT OR "forced use" OR CIT OR restrain\* OR constrain\* OR "massed practice")

AND

("neural plasticity" OR neuroplast\* OR plasticity OR "cortical remapping" OR "brain plasticity" OR reorganization OR reorganisation OR re-organization OR re-organisation OR "brain change" OR representational OR representation\* OR representation OR "expanse of cortex" OR "motor map" OR "motor area" OR "intracortical connection" OR TMS OR "transcranial magnetic stimulation" OR fMRI OR "functional magnetic resonance imaging" OR PET OR "positron emission tomography" OR EEG OR "electroencephalography" OR MEG OR "magnetoencephalography" OR "evoked potential" OR SPECT OR "single photon emission computed tomography" OR NIRS OR "near infrared spectroscopy")

In PubMed integrierten wir zusätzlich folgende MeSH-Begriffe in die Suche: Stroke; Hemiplegia; Paresis; Cerebrovascular Disorders; Brain Injuries; Brain Infarction; Cerebral Hemorrhage; Hematoma; Brain Ischemia; Cerebral Palsy; Restraint, Physical; Neuronal Plasticity; Transcranial Magnetic Stimulation; Magnetic Resonance Imaging; Positron-Emission Tomography; Electroencephalography; Magnetoencephalography; Evoked Potentials; Tomography, Emission-Computed, Single Photon; Spectroscopy, Near-Infrared.

In *The Cochrane Library* wählten wir folgende MeSH-Begriffe für die Suche aus: Stroke; Hemiplegia; Paresis; Cerebrovascular Disorders; Brain Injuries; Brain Damage, Chronic; Restraining, Physical; Neuronal Plasticity; Transcranial Magnetic Stimulation; Magnetic Resonance Imaging; Evoked Potentials; Positron-Emission Tomography; Electroencephalography; Magnetoencephalography; Tomography, Emission-Computed, Single-Photon; Spectroscopy, Near-Infrared.

Für die Suche in CINAHL benutzten wir zusätzlich zu den Schlagwörtern folgende MeSH-Begriffe: Stroke; Hemiplegia; Cerebrovascular-Disorders; Brain-Injuries; Intracranial-Hemorrhage; Cerebral-Ischemia; Cerebral-Palsy; Restraining-Physical; Constraint-Induced-Therapy; Neuronal-Plasticity; Electroencephalography; Evoked-Potentials (motor, somatosensory); Tomography-Emission-Computed-Single-Photon; Spectroscopy-Near-Infrared.

In der Datenbank PEDro suchten wir mit den Schlagwörtern CIMIT OR constraint-induced nach passenden Studien.

Der letzte elektronische Suchvorgang fand Anfang Mai 2009 statt. Studien, die danach auf die elektronischen Suchmaschinen gestellt wurden, konnten für diese Review nicht berücksichtigt werden.

Die Referenzlisten der bestellten Volltexte wurden mittels Handsuche nach für die Review relevanten Studien durchsucht. Dasselbe führten wir auch bei mehreren Reviews durch, die sich mit den Themen CIMIT und Neuroplastizität beschäftigen. Zusätzlich führten wir eine Handsuche in den Zeitschriften *Stroke*, *Brain* und *Annals of Neurology* durch. Diese drei Zeitschriften wählten wir aus, da sie einen grossen Journal

Impact Factor aufweisen und wir auf alle Ausgaben seit 1980 kostenlos Zugriff hatten. Es wurden Ausgaben von 1980 bis April 2009 bei dieser Suche berücksichtigt.

## **Auswahl der Studien**

Die zwei Autorinnen untersuchten unabhängig voneinander die gefundenen Titel und Abstracts nach Ein- und Ausschlusskriterien. Anschliessend wurden die Resultate verglichen und bei Uneinigkeit wurde eine Drittmeinung eingeholt. Die aufgrund des Abstracts eingeschlossenen Artikel wurden sofern möglich als Volltext bestellt. Bei Unklarheit, ob eine Studie ein- oder ausgeschlossen werden soll, wurde der Artikel bestellt. Die zwei Autorinnen lasen daraufhin alle Volltexte durch und beurteilten sie unabhängig voneinander nach Ein- und Ausschlusskriterien. Bei Uneinigkeit wurde eine Drittperson zugezogen. Das hier beschriebene Auswahlverfahren ist bei den Resultaten schematisch dargestellt (siehe Abbildung 1).

Eingeschlossen wurden kontrollierte Studien, die in deutscher, englischer oder französischer Sprache abgefasst sind. Wir schlossen nur Studien ein, die bei Patienten mit einer Hemiparese neuroplastische Veränderungen nach einer CIMT der oberen Extremitäten massen. Ausgeschlossen wurden systematische Reviews, Tierstudien, Studien mit Kindern und Studien mit Patienten, deren zentrale Nervenläsion weniger als drei Monate zurücklag. Zudem schlossen wir alle Studien aus, die vor 1980 veröffentlicht wurden. Dieses letzte Ausschlusskriterium wurde gewählt, da Taub 1980 erstmals die CIMT als Therapieform für Menschen präsentierte und somit keine älteren Studien zu diesem Thema existieren (Taub 1980).

## **Datenextraktion**

Die Daten der eingeschlossenen Studien wurden von den zwei Autorinnen unabhängig in ein vorbereitetes Formular extrahiert und anschliessend verglichen. Von den Daten wurden, wenn möglich, der Mittelwert (mean) oder die durchschnittliche Differenz (MD, mean difference) und die Standardabweichung (SD, standard deviation) den Studien entnommen oder berechnet. Von manchen Studien konnte statt der SD nur der Standardfehler (SE, standard error) angegeben werden. Den p-Wert haben wir den Studien entnommen, um die statistische Signifikanz der Resultate zu bestimmen. Unklarheiten oder Uneinigkeiten wurden durch Diskussionen oder durch eine

Drittmeinung geregelt. Bei fehlenden Daten wurde der Erstautor der jeweiligen Studie per E-Mail kontaktiert.

Die ausgefüllten Datenextraktionsformulare der eingeschlossenen Studien sind im Anhang dieser Review vorzufinden (siehe Anhang 1).

## Qualitätsbeurteilung

Die Beurteilung der Studienqualität erfolgte unabhängig durch die zwei Autorinnen. Dazu wurde das von Cochrane empfohlene (Higgins 2008) und von uns angepasste ‚Risk of bias‘-Formular benutzt (siehe Anhang 2). Bei Uneinigkeit halfen Diskussionen oder eine Drittmeinung weiter.

Mit dem ‚Risk of bias‘-Formular bewerteten wir die Kriterien Adequate sequence generation, Allocation concealment, Incomplete outcome data addressed, Selective outcome reporting, Blinding (outcome assessor) und Free of other bias. Die in dem Bias-Formular von Cochrane zudem enthaltene Bewertung der Blindierung (Blinding) von Therapeut und Patient wurden nicht berücksichtigt, da diese Kriterien bei der CIMT nur schwer umsetzbar sind. Die Beurteilung der Wichtigkeit einzelner Punkte des ‚Risk of bias‘-Formulars durch die Autorinnen ist nach Cochrane legitim (Higgins 2008).

Für die Beurteilung der einzelnen Kriterien des ‚Risk of bias‘-Formulars hielten wir uns, wenn nicht anders erwähnt, an die Empfehlungen vom *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Die Frage „Was the sequence adequately generated?“ wurde positiv beantwortet, sofern die Zuteilung der Patienten zur Interventions- beziehungsweise Kontrollgruppe durch einen Zufallsprozess erfolgte, welcher in der Studie klar beschrieben wurde. Wenn angemessene Massnahmen eingesetzt wurden, den Zuteilungsprozess strikte auszuführen und ein Vorhersehen der Gruppenzuteilung für Patienten und Forscher zu verunmöglichen, wurde die Frage „Was allocation adequately concealed?“ positiv bewertet. „Were incomplete outcome data adequately addressed?“ wurde bejaht, wenn der Ausschluss von Patienten aus der Studie beziffert und begründet war und dieser für primäre Outcomes nicht die von PEDro empfohlenen 15% überstieg (PEDro 2009). Der Frage „Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?“ wurde zugestimmt, sofern alle in der

Methode angekündigten Resultate behandelt wurden und die Daten der für unsere Review wesentlichen Outcomes vollständig angegeben waren. Das Blinding outcome assessor („Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented during the study?“) wurde positiv bewertet, wenn die Schlüsselpersonen der Resultatemessung nicht über die Zuteilung informiert waren oder wenn die Studienautoren nachvollziehbar begründeten, warum eine solche Blindierung bei ihrer Studie die Resultate nicht beeinflusste. Die Frage „Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?“ wurde bejaht, wenn keine weiteren Biasquellen, wie zum Beispiel eine fehlende wash-out Periode bei SCTs, ersichtlich waren. Als unklar wurden alle Fragen eingestuft, für deren Beantwortung keine oder ungenügende Informationen zu Verfügung standen. Verneint wurden die Fragen, deren positive Beantwortung aufgrund der vorhandenen Informationen ausgeschlossen oder als unwahrscheinlich eingeschätzt werden konnte. Für detaillierte Angaben zur Beurteilung des Biasrisikos verweisen wir hier auf das *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2008).

Ein ‚Yes‘ im ‚Risk of bias‘-Formular steht für ein tiefes Biasrisiko, ein No für ein hohes Biasrisiko und ein ‚Unclear‘ für ein unklares Biasrisiko (Higgins 2008). Die methodologische Qualität von Studien mit einem ‚Yes‘ in jedem beurteilten Punkt des ‚Risk of bias‘-Formulars und somit niedrigem Biasrisiko wurde als hoch eingestuft. Die methodologische Qualität von Studien mit mindestens einem ‚No‘ und somit grossem Biasrisiko wurden als niedrig eingeschätzt.

## **Datenanalyse**

Da die unvollständige Angabe der Daten eingeschlossener Studien eine quantitative Auswertung der Resultate in Form eines Forest plots nicht erlaubte, entschieden wir uns für eine qualitative Analyse der Daten. Wir werteten jene neurophysiologischen und funktionellen Outcomes aus, über welche mehrere Studien, darunter mindestens eine RCT, berichteten. Nach Outcome geordnet wurden die Daten qualitativ zusammengefasst und jedem Resultat wurde ein Evidenzlevel zugewiesen. Diese Evidenzlevel bestimmten wir anhand der best-evidence Synthese von Streultjens et al. (siehe Anhang 3). Streultjens et al. haben ein bereits vorhandenes Evidenzbewertungssystem (Furlan

2005), das sich nur an Resultaten von RCTs orientiert, weiterentwickelt und für Reviews angepasst, die auch andere Studiendesigns einschliessen (Steultjens 2003).

## **Resultate**

### **Bestimmung der relevanten Studien**

Die im vorangehenden Kapitel genannte Suchstrategie in den Datenbanken lieferte uns 851 Abstracts. Nach dem Lesen der Abstracts durch die beiden Review-Autorinnen wurden 27 Volltexte bestellt. Fünf dieser Volltexte waren nicht erhältlich: zwei Studien waren noch nicht veröffentlicht und drei Dissertationen konnten weder elektronisch heruntergeladen, noch bestellt werden. Von den gelesenen Volltexten wurden neun Studien ausgeschlossen, weil sie keine Kontrolle vornahmen. Sechs weitere Studien schlossen wir wegen ungenügender Kontrolle aus. Als ungenügende Kontrolle wurde beispielsweise der Vergleich zweier unterschiedlicher Formen der CIMT oder die Kontrolle anhand von gesunden Personen bezeichnet. Bei drei ausgeschlossenen Volltexten handelte es sich um narrative Berichte. Zwei Studien wurden mit akuten Patienten durchgeführt, eine Studie untersuchte ein falsches Outcome und bei einem weiteren ausgeschlossenen Volltext handelte es sich um eine Review.

Die Handsuche lieferte keine Studie, die alle Einschlusskriterien erfüllte und nicht schon mittels elektronischer Suche gefunden wurde.

Sechs Studien wurden in diese Review eingeschlossen. Es handelt sich dabei um zwei RCTs (Sawaki 2008; Wittenberg 2003) und vier SCTs (Johansen-Berg 2002; Langan 2008; Liepert 2000; Schaechter 2002). Angaben zu Teilnehmern, Intervention, Kontrolle und Resultaten der eingeschlossenen Studien sind im Anhang aufgelistet (siehe Anhang 1).

Der Selektionsprozess zur Bestimmung der für diese Review relevanten Studien ist in der Abbildung 1 schematisch dargestellt.

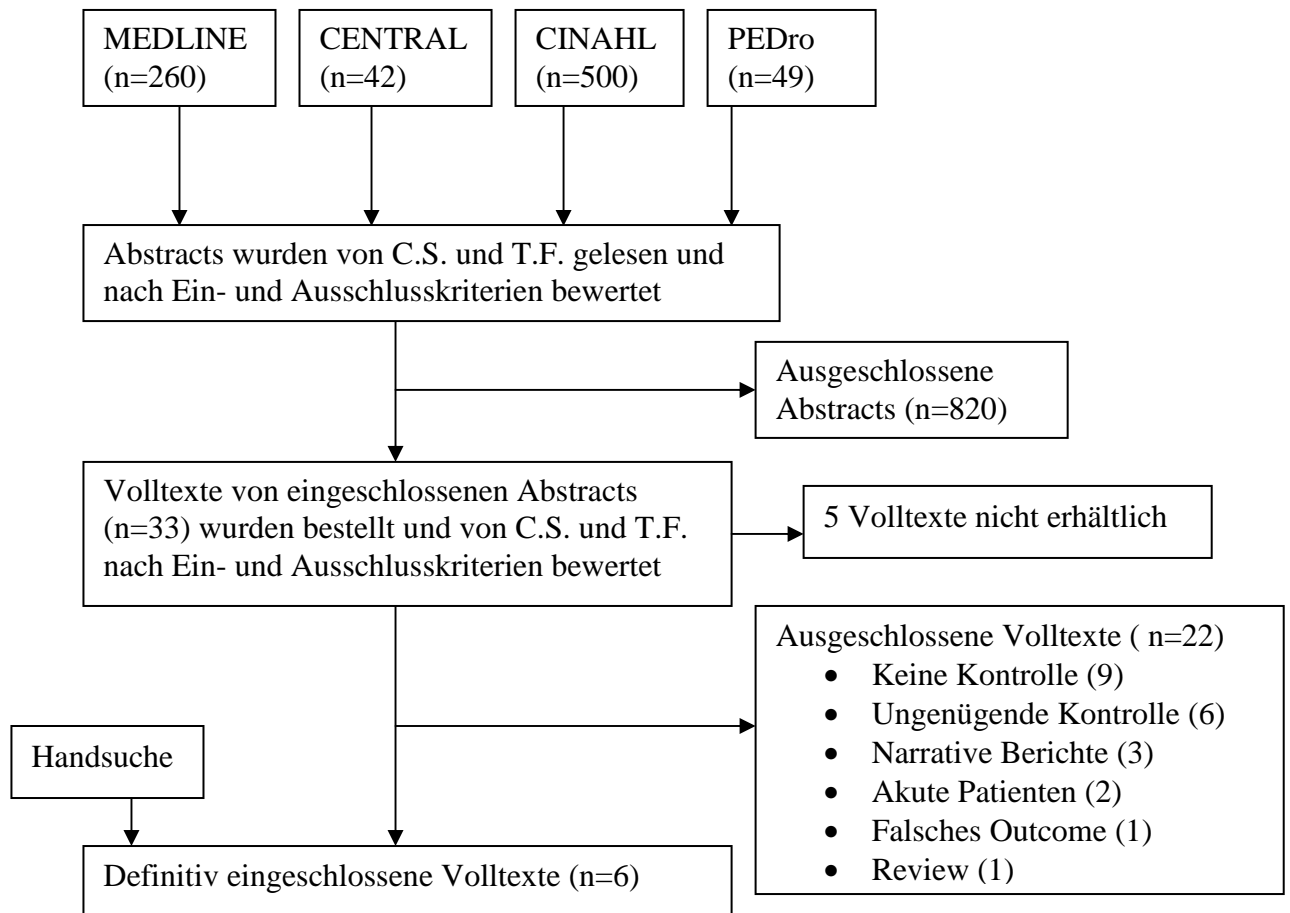


Abbildung 1: Selektion der Studien

## Methodologische Qualität der eingeschlossenen Studien

Von den sechs eingeschlossenen Studien hatten alle aus mehreren Gründen ein erhöhtes Biasrisiko. Die Form der vier selbstkontrollierten Studien gab diesen bereits in zwei Punkten keine Möglichkeit, eine positive Wertung zu erlangen. Es handelt sich dabei um die Fragen der Adequate sequence generation und des Allocation concealments. Die Einschätzung der einzelnen Fragen bei den eingeschlossenen Studien ist in Abbildung 2 zusammengefasst und in Abbildung 3 als Grafik dargestellt, in der die Antworten in Prozentzahlen beziffert sind.

Ein hohes Biasrisiko stellte bei allen Studien die unvollständige Datenangabe dar, welche unter der Frage Free of selective reporting beurteilt wurde. Zufriedenstellend war am häufigsten die Bezifferung der ausgeschlossenen Patienten (Incomplete outcome data addressed), wobei auch bei diesem Beurteilungskriterium die Hälfte der

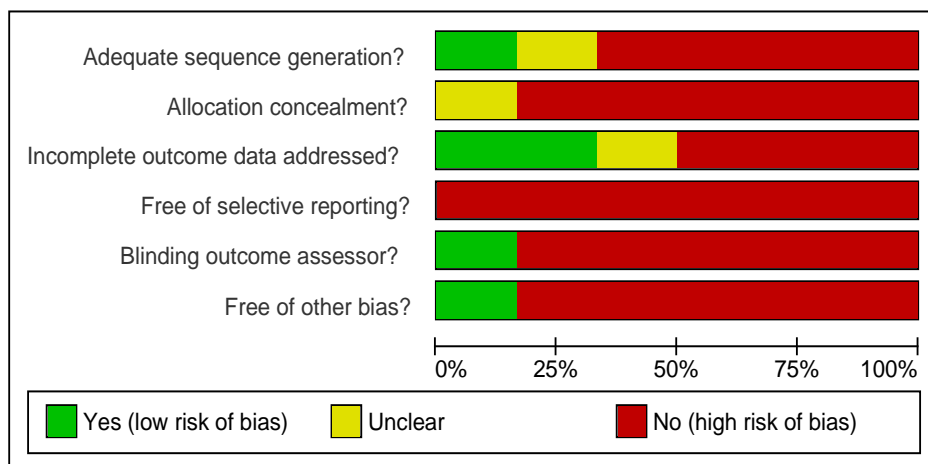


eingeschlossenen Studien schlecht abschnitt. Genaue Angaben über die verschiedenen Punkte werden für jede Studie im Anhang in Form eines ‚Risk of bias‘-Formulars dargestellt (siehe Anhang 2).

Durch die Einschätzung des Biasrisikos wurden die Studien nach ihrer Qualität eingestuft. Alle sechs eingeschlossenen Studien hatten ein hohes Biasrisiko, wodurch sie lediglich mit niedriger methodologischer Qualität ausgezeichnet wurden.

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Blinding outcome assessor?	Free of other bias?
Johansen-Berg 2002	-	-	+	-	-	-
Langan 2008	-	-	+	-	-	-
Liepert 2000	-	-	-	-	-	-
Sawaki 2008	?	-	?	-	+	-
Schaechter 2002	-	-	-	-	-	-
Wittenberg 2003	+	?	-	-	-	+

**Abbildung 2: Zusammenfassung der methodologischen Qualität**



**Abbildung 3: Grafik zum Biasrisiko der eingeschlossenen Studien**

## Neurophysiologische Outcomes

### Motorische Schwelle (MT, motor threshold)

Die Höhe der motorischen Schwelle wurde anhand von drei Studien niederer methodologischer Qualität, davon zwei RCTs (Sawaki 2008; Wittenberg 2003) und eine SCT (Liepert 2000), gemessen.

Die TMS-Angaben von Wittenberg et al. zeigen, dass weder durch die CIMT noch durch die Kontrolltherapie eine Veränderung der motorischen Schwelle auf der ipsi- oder auf der kontraläsionalen Seite statt fand (Wittenberg 2003).

Auch Sawaki et al. fanden mittels TMS heraus, dass sich die motorische Schwelle weder bei isometrischer Muskelkontraktion (aMT, active motor threshold) noch in Ruhe (rMT, resting motor threshold) während der Interventionsperiode signifikant veränderte. Dies galt für die ipsi- wie auch für die kontraläsionale Hemisphäre (Sawaki 2008).

Relativ konstant über die Testsequenzen hinweg blieben auch die TMS-Resultate von Liepert et al. zur motorischen Schwelle der ipsi- und der kontraläsionalen Seite (Liepert 2000).

Die Ergebnisse geben Hinweise für eine durch die CIMT unveränderte motorische Schwelle beider Hemisphären (indicative findings in der best-evidence Synthese).

### Repräsentationsareal

Zwei RCTs niederer methodologischer Qualität (Sawaki 2008; Wittenberg 2003) und vier SCTs niederer methodologischer Qualität (Johansen-Berg 2002; Langan 2008; Liepert 2000; Schaechter 2002) befassten sich mit dem Repräsentationsareal. Es wurden Daten von insgesamt 59 Patienten zusammengetragen.

Wittenberg et al. konnten anhand von PET-Messungen in der Interventionsgruppe nach der CIMT eine verminderte Aktivierung des motorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre während der Extension der paretischen Finger feststellen. Die Veränderung war relativ zur Kontrollgruppe nicht signifikant. Im sensomotorischen Kortex (SMC) zeigte die CIMT-Gruppe nach der Intervention eine Verminderung der Aktivierung um

2.4% MD ( $\pm 2.0\%$  SE), wobei in der Kontrollgruppe eine Erhöhung um 1.05% MD ( $\pm 1.67\%$  SE) gemessen wurde. Die Differenz zwischen den Gruppen war nicht signifikant (Wittenberg 2003).

In der Studie von Sawaki et al. wurde erkannt, dass das durch TMS gemessene motorische Repräsentationsareal des Musculus extensor digitorum communis auf der ipsiläsionalen Hemisphäre nach der Intervention bei den CIMIT-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe vergrößert war ( $P=0.53$ , nicht signifikant) (Sawaki 2008).

Die TMS-Messungen von Liepert et al. ergaben nach der Therapie eine höhere Anzahl an aktiven Positionen auf der ipsiläsionalen Hemisphäre als vor der Intervention: von 12 prä- auf 22 post-Intervention ( $P=0.002$ , signifikant). Dies weist auf eine massive Vergrößerung des Repräsentationsareals des Musculus abductor pollicis brevis durch die CIMIT hin. Nach vier Wochen war das motorische Areal immer noch signifikant grösser als vor der Therapie ( $P=0.036$ ). Die Anzahl aktiver Positionen auf der kontraläsionalen Hemisphäre verminderte sich von prä- zu post-Intervention, jedoch nicht signifikant. In den zwei Messungen vor Therapiebeginn waren nur geringe Unterschiede erkennbar (Liepert 2000).

fMRI-Messungen von Langan und van Donkelaar zeigen auf, dass beim Bewegen der betroffenen Hand nach der Constraint-Induced Movement Therapy signifikant mehr Hirnareale aktiviert waren als vor Therapiebeginn ( $P=0.02$ ). Diese traten bei den Studienteilnehmern an unterschiedlichen Regionen auf und konnten nicht auf ein Gebiet zusammengefasst werden. Beim Bewegen der nicht betroffenen Hand konnten keine signifikanten Veränderungen gefunden werden (Langan 2008).

Johansen-Berg et al. gaben in der Studie keine isolierten fMRI-Angaben zum Repräsentationsareal an, sondern nur in Korrelation mit funktionellen Outcomes (Johansen-Berg 2002).

Die fMRI-Daten von Schaechter et al. ergaben keine Veränderung der Aktivierungsgrösse des primären motorischen Kortex beim Bewegen der paretischen und der nicht paretischen Hand. Dies galt sowohl zwischen den zwei Präinterventionsmessungen als auch von prä- zu post-Intervention (Schaechter 2002).

Aufgrund von widersprüchlichen Resultaten gibt es keine Evidenz (no evidence in der best-evidence Synthese) dafür, dass sich ein Repräsentationsareal durch die CIMT vergrößert oder verkleinert.

### **Schwerpunkt des Repräsentationsareals (CoG, center of gravity)**

Drei Studien niedrigerer methodologischer Qualität, zwei RCTs (Sawaki 2008; Wittenberg 2003) und eine SCT (Liepert 2000), mit insgesamt 39 CIMT-Patienten untersuchten die Verschiebung des CoG anhand von TMS.

Wittenberg et al. fanden auf der betroffenen Seite keine signifikante Veränderung des CoG durch die Intervention. Auf der nicht betroffenen Hemisphäre zeigt diese Studie eine therapiebedingte mediale Verschiebung, sowohl bei der CIMT- (0.9 MD) als auch bei der Kontrollgruppe (1.4 MD) (Wittenberg 2003).

Sawaki et al. konnten weder auf der ipsi- noch auf der kontraläsionalen Hemisphäre eine signifikante Verschiebung des CoG feststellen (Sawaki 2008).

Liepert et al. erkannten einen signifikant grössere Verschiebung nach mediolateral in der betroffenen bezüglich der nicht betroffenen Hemisphäre von prä- zu post-Intervention ( $P < 0.01$ ). Neun Verschiebungen fanden nach lateral statt, vier nach medial. Nach vier Wochen zeigten sich in der Infarkthemisphäre weitere Verschiebungen. Zwischen den Messungen vor Therapiebeginn veränderte sich der CoG leicht (2mm). In anteroposteriorer Richtung gab es keine signifikanten Veränderungen (Liepert 2000).

Die Resultate weisen darauf hin, dass keine Verschiebung des CoG der betroffenen Seite durch die CIMT provoziert wird (indicative findings in der best-evidence Synthese). Die Verschiebung des CoG der nicht betroffenen Seite erwies sich im Vergleich zur Kontrollgruppe als nicht evident (no evidence in der best-evidence Synthese).

Eine Übersicht der neurophysiologischen Resultate der betroffenen Hemisphäre ist in Tabelle 1 dargestellt.

## Funktionelle Outcomes

### Motor Activity Log (MAL)

Vier Studien niedriger methodologischer Qualität, davon eine RCT (Wittenberg 2003) und drei SCTs (Langan 2008; Liepert 2000; Schaechter 2002), haben das MAL als Messinstrument eingesetzt. Insgesamt wurden bei 35 Patienten Daten zur Veränderung durch die Constraint-Induced Movement Therapy angegeben. In eine Studie wurde nur die Bewegungshäufigkeit durch das MAL beurteilt (Schaechter 2002).

Wittenberg et al. zeigen einen Anstieg des MAL-Werts in der Interventionsgruppe um 1.08 MD ( $\pm 0.42$  SD). In der Kontrollgruppe kam es zu einer Senkung um 0.01 MD ( $\pm 0.48$  SD). Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant ( $P < 0.001$ ) (Wittenberg 2003).

Liepert et al. fanden eine statistisch signifikante Verbesserung des Motor Activity Logs von 2.2 prä- zu 3.7 post-Intervention ( $P < 0.0001$ ). Diese hielt über vier Wochen und sechs Monate hinweg an. Zwischen den beiden Messungen vor Therapiebeginn konnte keine signifikante Veränderung des MAL festgestellt werden (Liepert 2000).

Langan und van Donkelaar fanden sowohl bei der AOU-Skala ( $P < 0.1$ ), als auch in der QOM-Skala ( $P < 0.01$ ) eine signifikante Erhöhung der Werte durch die CIMT. Das MAL wurde in der besprochenen Studie nicht zur Bestimmung der Veränderungen vor Therapiebeginn eingesetzt und somit liegt keine Kontrolle für dieses Outcome vor. (Langan 2008).

Schaechter et al. präsentieren eine signifikante Steigerung der Bewegungshäufigkeit ( $P < 0.01$ ), die über zwei Wochen und sechs Monate anhielt. Keine signifikanten Veränderungen wurden zwischen den beiden Messungen vor der Therapie erkannt (Schaechter 2002).

Alle Studien zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung der MAL-Werte nach der CIMT. Die Ergebnisse werden bei der best-evidence Synthese als indikativ (indicative findings) eingestuft.

### **Wolf Motor Function Test (WMFT)**

Veränderungen des WMFT durch die CIMT wurden von zwei RCTs niedriger methodologischer Qualität (Sawaki 2008; Wittenberg 2003) und zwei SCTs niedriger methodologischer Qualität (Langan 2008; Schaechter 2002) gemessen. Zwei Studien (Langan 2008; Schaechter 2002) behandelten nur die Aufgaben des Tests, bei welchen die Zeit gemessen wird. Insgesamt liegen Ergebnisse von 39 CIMT-Patienten vor.

In der Studie von Wittenberg et al. wurde sowohl in der Interventions- ( $0.85 \text{ MD} \pm 0.75 \text{ SD}$ ) als auch in der Kontrollgruppe ( $0.38 \text{ MD} \pm 0.66 \text{ SD}$ ) ein signifikanter Punkteanstieg ( $P < 0.01$ ) festgestellt. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (Wittenberg 2003).

Bei Sawaki et al. wies die CIMT-Gruppe nach der Therapieperiode einen signifikant höheren Wert der Greifkraft auf als die Kontrollgruppe ( $P = 0.49$ ). Keine signifikanten Veränderungen wurden zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe bei der Zeitmessung ( $P = 0.185$ ) und bei der Hubkraft ( $P = 0.311$ ) erkannt (Sawaki 2008).

Langan und van Donkelaar testeten nur acht Aufgaben des WMFT und konnten dabei keine signifikanten Veränderungen ( $P = 0.06$ ) von prä- zu post-Intervention aufzeigen. Es wurde keine Messung zur Bestimmung der Veränderungen vor der Therapie durchgeführt (Langan 2008).

Schaechter et al. fanden von prä- zu post-Intervention eine signifikante Verkürzung der Ausführungsdauer von Aktivitäten ( $P < 0.01$ ). Diese Verbesserung verminderte sich nach zwei Wochen und sechs Monaten leicht, blieb jedoch weiterhin signifikant ( $P < 0.05$ ). Keine bedeutende Veränderung wurde zwischen den beiden Messungen vor der Therapie erkannt (Schaechter 2002).

Es gibt keine Evidenz (no evidence in der best-evidence Synthese) dafür, dass sich der WMFT durch die CIMT stärker verbessert als durch eine Kontrolltherapie.

## **Greifkraft**

Vier Studien niederer methodologischer Qualität, davon eine RCT (Sawaki 2008) und drei SCTs (Johansen-Berg 2002; Langan 2008; Schaechter 2002) untersuchten die Greifkraft der betroffenen Hand von Schlaganfallpatienten. Insgesamt wurde bei 37 Personen der Effekt der CIMT auf die Greifkraft gemessen.

Sawaki et al. analysierten die beiden Aufgaben des WMFT, welche die Greifkraft messen, separat. Sie fanden in der CIMT-Gruppe direkt nach der Intervention eine signifikante Verbesserung der maximalen Greifkraft verglichen mit der Kontrollgruppe ( $P=0.049$ ). Auch nach Therapieabschluss fanden noch Verbesserungen statt, die bei der Messung vier Monate nach Therapiebeginn erkannt wurden (Sawaki 2008).

Langan und van Donkelaar fanden eine signifikante Verbesserung ( $P=0.02$ ) der Greifkraft durch die CIMT (Langan 2008).

Auch Johansen-Berg et al. fanden eine signifikante Erhöhung der Greifkraft der betroffenen Hand, verglichen mit der nicht Betroffenen ( $P=0.04$ ) (Johansen-Berg 2002).

In der Studie von Schaechter et al. wurde erst sechs Wochen nach der CIMT eine signifikante Verbesserung der Greifkraft festgestellt ( $P<0.05$ ) (Schaechter 2002).

Alle Studien, die die Greifkraft der betroffenen Hand massen, fanden einen Effekt der CIMT auf dieses Outcome. Es liegen Hinweise vor (indicative findings auf der best-evidence Synthese), dass sich die Greifkraft der betroffenen Hand durch die CIMT kurz- und mittelfristig verbessert.

Eine Übersicht der Resultate der Reich- und Greiffunktionen der paretischen Hand ist in Tabelle 1 dargestellt.

## **Korrelation zwischen neurophysiologischen und funktionellen Outcomes**

Zwei RCTs niederer methodologischer Qualität (Sawaki 2008; Wittenberg 2003) und drei SCTs niederer methodologischer Qualität (Johansen-Berg 2002; Langan 2008;

Liepert 2000) analysierten die Korrelation zwischen neurophysiologischen und funktionellen Resultaten.

Wittenberg et al. erkannten keine signifikante Korrelation zwischen neurophysiologischen und funktionellen Outcomes (Wittenberg 2003).

Sawaki et al. geben an, dass bei der Interventionsgruppe die Grösse des Repräsentationsareals mit der Hubkraft ( $P=0.3$ ) und mit der Greifkraft ( $P=0.01$ ) des WMFT übereinstimmte. Bei der Kontrollgruppe wurde keine solche Korrelation gefunden. In der Interventionsgruppe korrelierten auch die Veränderungen der Arealgrösse und der Hubkraft signifikant ( $P=0.03$ ). In der Kontrollgruppe war diese Übereinstimmung ebenfalls zu sehen, jedoch nicht signifikant ( $P=0.11$ ) (Sawaki 2008).

In der Studie von Liepert et al. wird eine Korrelation der Resultate von TMS und MAL nach der CIMT aufgezeigt (Liepert 2000).

In der Studie von Langan und van Donkelaar gab es keine signifikante Korrelation zwischen den funktionellen Resultaten und dem Ausmass an kortikaler Aktivierung (Langan 2008).

In der Studie von Johansen-Berg et al. stimmte die Verbesserung der Aktivität der betroffenen oberen Extremität mit der vergrösserten fMRI-Aktivität im ipsiläsionalen prämotorischen und im sekundären somatosensorischen Kortex sowie bilateral im Zerebellum überein (Johansen-Berg 2002).

Die grosse Heterogenität der Resultate zur Korrelation der neurophysiologischen und der funktionellen Outcomes erlaubt keine Zusammenfassung der Daten anhand der best-evidence Synthese.



**Tabelle 1:** Übersicht über die Veränderungen der betroffenen Hemisphäre und des paretischen Armes

Referenz	Design	Anzahl Patienten	Qualität der Studie	Mess-instrument	MT	Repräsentations-areal	CoG	MAL	WMFT	Greifkraft
Johansen-Berg 2002	SCT	7	niedrig	fMRI		Keine isolierten Angaben				Signifikante Verbesserung der betroffenen Hand im Vergleich zur nicht Betroffenen (P=0.04)
Langan 2008	SCT	9	niedrig	fMRI		Signifikante Vergrößerung (P=0.02)		Signifikante Verbesserung des AOU (P<0.1) und der QOM (P<0.01)	Keine signifikante Veränderung der getesteten 8 Aufgaben (P=0.06)	Signifikante Verbesserung (P=0.02)
Liepert 2000	SCT	13	niedrig	TMS	Keine signifikante Veränderung	Signifikante Erhöhung der Anzahl aktiver Positionen (P=0.002)	Verschiebung auf betroffener Seite signifikant grösser als auf nicht betroffener Seite (P<0.01). Nur leichte Veränderung des CoG vor Therapiebeginn	Signifikante Verbesserung (P<0.0001)		
Sawaki 2008	RCT	30 (17 I, 13 K)	niedrig	TMS	Keine signifikante Veränderung	Motorisches Areal auf ipsiläsionaler Seite bei I stärker vergrößert als bei K (P=0.53, nicht signifikant)	Keine signifikante Verschiebung		Signifikante Verbesserung der Greifkraft der I im Vergleich zur K (P=0.49). Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für Hubkraft (P=0.31) und Zeitmessung (P=0.19)	Signifikante Verbesserung verglichen mit Kontrollgruppe (P=0.049)

# Systematische Review über neuroplastische Veränderungen durch Constraint-Induced Movement Therapy

Schaechter 2002	SCT	4	niedrig	fMRI		Keine Veränderung		Signifikante Verbesserung der AOU ( $P<0.01$ )	Signifikante Verkürzung der Ausführungsdauer von Aktivitäten ( $P<0.01$ )	Signifikante Veränderung 6 Wochen nach CIMT ( $P<0.05$ )
Wittenberg 2003	RCT	16 (9 I, 7 K)	niedrig	PET, TMS	Keine signifikante Veränderung Zwischen den Gruppen	Verminderung der Aktivierung; nicht signifikanter Unterschied zur K	Keine signifikante Verschiebung	Signifikante Verbesserung der I verglichen mit der K ( $P<0.001$ )	Signifikante Verbesserung beider Gruppen; Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant	

MT, motor threshold; CoG, center of gravity; WMFT, Wolf Motor Function Test; MAL, Motor Activity Log; SCT, self controlled trial; fMRI, functional magnetic resonance imaging; AOU, amount of use; QOM, quality of movement; TMS, transcranial magnetic stimulation; RCT, randomized controlled trial; I, Interventionsgruppe; K, Kontrollgruppe; CIMT, Constraint-Induced Movement Therapy; PET, positron emission tomography

## Diskussion

Die Interpretation unserer Resultate zeigt keine signifikanten Veränderungen der untersuchten Messgrössen der Neuroplastizität. So kommen wir bei der Interpretation der Studien nicht zum selben Ergebnis wie andere Reviews, die feststellen, dass neuroplastische Veränderungen durch die Constraint-Induced Movement Therapy ausgelöst werden (Elbert 2003; Taub 1999; Taub 2003). Es ist jedoch zu betonen, dass sich die eben genannten Reviews auch auf nicht kontrollierte Studien beziehen. Zudem handelt es sich nicht um systematische Literaturrecherchen. Dadurch wird das Biasrisiko dieser Reviews erhöht. Systematisch durchgeführte Reviews, die den Effekt der CIMT auf die Neuroplastizität untersuchten, wurden nicht gefunden.

Wir haben uns bei der Analyse der neuroplastischen Vorgänge auf die Veränderungen der motorischen Schwelle (MT, motor threshold), der Grösse eines Repräsentationsareals und des Schwerpunktes eines Repräsentationsareals (CoG, center of gravity) beschränkt, da nur diese Messgrössen von mehreren unserer eingeschlossenen Studien untersucht wurden.

Aufgrund der widersprüchlichen Resultate zeigte die Dateninterpretation des Repräsentationsareals auf der best-evidence Synthese keine Evidenz für eine Veränderung durch die CIMT. Beide eingeschlossenen RCTs (Sawaki 2008; Wittenberg 2003) konnten keine signifikante Veränderung der Arealgrösse im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen. Die Resultate von Wittenberg et al. weisen auf eine Verkleinerung des Repräsentationsfeldes auf der betroffenen Seite hin, die Angaben von Sawaki et al. äusseren sich hingegen in einer nahezu signifikanten Vergrösserung des motorischen Areals des Zielmuskels. Beide Forschungsgruppen interpretieren ihre Ergebnisse positiv. Wittenberg et al. begründen ihre Interpretationsweise damit, dass sich das Repräsentationsfeld dank der Verkleinerung durch die CIMT der Norm nähert (Wittenberg 2003). Sawaki et al. erwähnen lediglich, dass die Vergrösserung des motorischen Areals für eine funktionelle kortikale Reorganisation spricht (Sawaki 2008). Eine Erklärung für diese widersprüchlichen Aussagen finden wir in der Studie von Hamzei et al., die zwei mögliche neuroplastische Anpassungen innerhalb der ipsiläsionalen Hemisphäre erkennen lässt. Je nach Lokalisation der Läsion geht eine verbesserte Handfunktion mit einer vergrösserten oder verminderten neuronalen

Aktivität einher. Die verminderte neuronale Aktivität könnte die Folge von verbesserter Kommunikation zwischen den Synapsen sein. Die verstärkte neuronale Aktivität weist hingegen eher auf eine Ausbreitung der Aktivierung im Kortex hin. Diese zweite Anpassung entsteht möglicherweise weil die Verbesserung der intersynaptischen Kommunikation durch die Läsion verhindert wird (Hamzei 2006). So bleibt die Frage offen, ob sich die Resultate von Sawaki et al. und Wittenberg et al. tatsächlich widersprechen, da nicht ausreichende Informationen zum Läsionsort zur Verfügung stehen. Es erscheint sinnvoll, Patienten mit vergleichbaren Hirnläsionen zu untersuchen, um Anpassungen des Kortex zu erkennen und richtig zu interpretieren.

Viele SCTs und Studien ohne Kontrollgruppe können bedeutende Vergrößerungen des motorischen Areals eines Handmuskels der paretischen Seite nachweisen (Kim 2004; Langan 2008; Liepert 1998; Liepert 2000; Liepert 2004; Liepert 2006b). In weiteren Studien wurde auch bei akuten (Grotta 2004) und subakuten (Liepert 2001) Patienten ein vergrößertes Kortexareal auf der geschädigten Seite nach Anwendung der Constraint-Induced Movement Therapy ersichtlich. Eine selbstkontrollierte Studie fand keine Veränderung des motorischen Kortexareals durch die CIMT (Schaechter 2002).

Wir entnehmen den Resultaten der eingeschlossenen und der oben genannten Studien, dass sich Repräsentationsareale möglicherweise durch die Constraint-Induced Movement Therapy leicht verändern, jedoch nicht signifikant stärker als durch konventionelle Physiotherapie.

Aus der Resultatanalyse der vorliegenden Review entnehmen wir, dass sich die motorische Schwelle durch die CIMT wahrscheinlich nicht verändert. Das Gleichbleiben der MT wird durch andere, nicht kontrollierte Studien bestätigt (Liepert 1998; Liepert 2006a; Liepert 2006b). Eine nicht kontrollierte Studie kam auch bei subakuten Patienten zu diesem Ergebnis (Liepert 2001). Wir fanden keine Studie, die eine Veränderung der MT durch die CIMT feststellen konnte. Dies deutet darauf hin, dass sich die kortikospinale Erregbarkeit durch die Therapie nicht verändert (Malcolm 2006). Zur Bestätigung dieser Tendenz wären jedoch RCTs mit hoher methodologischer Qualität wichtig.

Dadurch, dass die motorische Schwelle während den verschiedenen Messungen unverändert blieb, kann davon ausgegangen werden, dass die Messungen der Repräsentationsfelder nicht durch die MT verfälscht wurden (Malcolm 2006).

Mit der best-evidence Synthese als Anhaltspunkt konnten wir anhand der Resultate der eingeschlossenen Studien Hinweise für ein Gleichbleiben des Schwerpunktes des Repräsentationsareals auf der ipsiläsionalen Seite erkennen. Die Verschiebung des CoG der kontraläsionalen Hemisphäre zeigte sich als nicht evident. Von den analysierten Resultaten waren einzig in der selbstkontrollierten Studie von Liepert et al. signifikante Verschiebungen des CoG in der betroffenen im Vergleich zur nicht betroffenen Hemisphäre erkennbar (Liepert 2000). Auch nicht kontrollierte Studien (Liepert 1998; Liepert 2004; Liepert 2006b) und eine Studie mit subakuten Patienten (Liepert 2001) berichten von vergleichbaren Verschiebungen durch die Constraint-Induced Movement Therapy. Eine Verschiebung des CoG könnte darauf hinweisen, dass durch die Therapie zusätzliche Areale des motorischen Kortex rekrutiert wurden (Liepert 1998; Liepert 2004). So kann eine Verschiebung je nach Richtung für eine Inbetriebnahme unterschiedlicher zusätzlicher Hirnareale sprechen (Liepert 2006). In einer nicht kontrollierten Studie wiesen die Patienten, deren CoG sich nach lateral verschob, bessere Therapieeffekte auf als jene mit einer Verschiebung des CoG nach medial (Liepert 1998).

Bei den Resultaten zur Position des CoG fällt auf, dass das Erkennen einer möglichen Verschiebung je nach Studiendesign anders ausfällt. So wird die Verschiebung des CoG durch die CIMT, die von nicht kontrollierten Studien (Liepert 1998; Liepert 2001; Liepert 2004; Liepert 2006b) und einer SCT (Liepert 2000) aufgezeigt wird, durch die Ergebnisse von RCTs (Sawaki 2008; Wittenberg 2003) nicht belegt.

Zusammenfassend können wir feststellen, dass es Hinweise dafür gibt, dass auf der betroffenen Hemisphäre keine Positionsveränderung des CoG im Verlauf der CIMT stattfindet. Für oder gegen eine Verschiebung des CoG der nicht betroffenen Seite liegt keine Evidenz vor. So wird die Annahme, dass durch die Constraint-Induced Movement Therapy zusätzliche Hirnareale rekrutiert werden, durch unsere Review nicht bestätigt.

Aus den Resultaten zur Reich- und Greiffunktion, die im Verlauf dieser Arbeit als sekundäres Outcome analysiert wurden, schliessen wir, dass die eingeschlossenen Studien zu wenig Evidenz vorlegen, um Verbesserungen zu beweisen. Es wurde nur eine Analyse des Motor Activity Logs (MAL), des Wolf Motor Function Tests (WMFT) und der Greifkraft durchgeführt, da nur diese Messungen in mehreren eingeschlossenen Studien vorkommen.

Eine andere systematische Review über CIMT und eine modifizierte Form von CIMT (mCIMT) schloss 14 RCTs ein. Davon verglichen vier RCTs die CIMT mit einer konventionellen oder keiner Therapie bei chronischen Patienten. Die Schlussfolgerung der Review ist, dass zunehmend häufiger Studien einen Effekt der CIMT auf Aktivitäten der oberen Extremitäten erkennen. Es brauche jedoch mehr Studien mit einer hohen methodologischen Qualität und mit einer grösseren Anzahl Studienteilnehmer, um eine definitive Konklusion ziehen zu können (Hakkennes 2005).

Das Motor Activity Log zeigte in allen eingeschlossenen Studien eine signifikante Verbesserung durch die CIMT. Jedoch können diese Ergebnisse durch die niedere methodologische Qualität der Studien nur als indikativ eingestuft werden. Andere Studien, die sich nur mit funktionellen Veränderungen befassten, erkannten ebenfalls eine deutliche Verbesserung des MAL durch die CIMT. Vier RCTs stellen sowohl für die Bewegungshäufigkeit als auch für die Bewegungsqualität durch die CIMT eine signifikant grössere Verbesserung als durch eine Kontrolltherapie fest (Lin 2007; Page 2008; Wolf 2006; Wu 2007). Auch eine CCT erkannte eine signifikante Verbesserung des MAL durch die CIMT, verglichen mit einer Kontrolltherapie (Taub 2006). Eine RCT fand verglichen mit der Kontrollgruppe nur für die AOU-Skala des MAL direkt nach der Intervention eine signifikant grössere Verbesserung durch die CIMT. Für die QOM-Skala des MAL stellte sie keine signifikante Verbesserung zwischen den Gruppen fest (Van der Lee 1999). Auch eine CCT, die nur die Bewegungsqualität durch das MAL mass, erkannte keine Verbesserung durch die CIMT (Uswatte 2006). In einer selbstkontrollierten Studie (Liepert 1998) und mehreren Studien, die keine Kontrollgruppe mit konventioneller Therapie hatten (Gautier 2008; Hamzei 2006; Liepert 2004; Liepert 2006b), verbesserte sich das MAL signifikant.

Die Ergebnisse der vorliegenden Review weisen darauf hin, dass durch die CIMT eine signifikante Verbesserung des MAL erfolgt. Die Interpretation der Resultate lässt jedoch keine Schlüsse über den Einfluss der CIMT auf das MAL ziehen, da zu wenige RCTs guter methodologischer Qualität untersucht werden konnten. In der Praxis bedeutet dies, dass Patienten dank der CIMT möglicherweise den betroffenen Arm im Alltag häufiger gebrauchen. Es ist jedoch wichtig darauf hinzuweisen, dass das MAL in dieser Review nur als sekundäres Outcome analysiert wurde und Studien, welche zwar das MAL massen, sich jedoch nicht mit der Neuroplastizität befassten, ausgeschlossen wurden.

Durch die Resultatanalyse des Wolf Motor Function Tests konnte in dieser Review keine Evidenz für eine grössere funktionelle Verbesserung durch die CIMT als durch eine Kontrolltherapie gefunden werden. Andere, hier nicht berücksichtigte Studien, zeigen ein verbessertes Reichen und Greifen der betroffenen Hand nach der CIMT auf. Eine RCT erkannte eine kurz- und langfristige Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten und der Ausführungsdauer von Aktivitäten des WMFT. Die Kraftmessungen zeigten nur eine langfristige Verbesserung durch die CIMT im Vergleich zur Kontrollgruppe (Wolf 2006). Auch nicht kontrollierte CIMT-Studien fanden therapiebedingte Verbesserungen sowohl der funktionellen Fähigkeiten, als auch der Ausführungsdauer von Aktivitäten (Hamzei 2006; Könönen 2005; Liepert 2006b; Tarkka 2008). Eine CCT mass in der Interventions- und auch in der Kontrollgruppe signifikante Verbesserungen der funktionellen Fähigkeiten und der Ausführungsdauer des WMFT. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant (Uswatte 2006).

Die Ergebnisse der vorliegenden Review deuten darauf hin, dass sich bei chronischen Schlaganfallpatienten der WMFT während der CIMT nicht mehr verbessert als während einer Kontrolltherapie. Beide RCTs, die in diese Review eingeschlossen wurde, kamen zu diesem Ergebnis (Sawaki 2008; Wittenberg 2003). Es müssten jedoch mehr und qualitativ hochstehende RCTs eingeschlossen werden, um genaueres über den Einfluss der CIMT auf den WMFT sagen zu können. Da unsere Review aber den WMFT nur als sekundäres Outcome berücksichtigte, wurden Studien ausgeschlossen, die keine neuroplastischen Veränderungen analysierten, auch wenn der WMFT behandelt wurde. Unsere Konklusion für diese Messmethode ist deshalb nur wenig aussagekräftig.

Die Greifkraft wurde in drei SCTs (Johansen-Berg 2002; Langan 2008; Schaechter 2002) und einer RCT (Sawaki 2008) als Outcome berücksichtigt, wobei sie bei der RCT im Rahmen des Wolf Motor Function Tests gemessen wurde. Die Studienresultate weisen auf eine Verbesserung der betroffenen oberen Extremität durch die CIMT hin, die nach Therapieabschluss weiter zunimmt. Um eine genauere Angabe über den Effekt der CIMT auf die Greifkraft zu erhalten, müssten mehr RCTs hoher methodologischer Qualität zu diesem Thema analysiert werden. Da die Greifkraft aber für unsere Review nur ein sekundäres Outcome bildete, wurden für diese Analyse relevante Studien ausgeschlossen, wenn sie keine Messungen zur Neuroplastizität durchführten.

Die eingeschlossenen Studien geben im Zusammenhang mit der Praxis Hinweise dafür, dass Patienten durch die Constraint-Induced Movement Therapy eine grössere Greifkraft der betroffenen Hand erlangen und sich diese sogar noch bis vier Monate nach Therapieabschluss verstärkt.

Zur Korrelation der Neuroplastizität mit funktionellen Messungen konnte wenig und nur sehr heterogene Information gefunden werden, wodurch das Zusammenfassen und Analysieren der Angaben nicht möglich war. Die beiden eingeschlossenen RCTs widersprechen sich bei ihren Angaben zur Korrelation der neurophysiologischen und funktionellen Outcomes. Aus den eingeschlossenen Studien lässt sich schliesslich nur ableiten, dass über eine eventuelle Korrelation von neuroplastischen und funktionellen Outcomes Unklarheit herrscht. Es muss noch viel Forschung betrieben werden, um festzustellen, ob eine verbesserte Funktion mit einer Neuroplastizität einhergeht. So ist zurzeit noch unklar, ob die Kenntnisse zu neuroplastischen Veränderungen die Effizienz von Therapiemethoden erklären können und damit eine wichtige Position in der Entwicklung von Rehabilitationsmassnahmen einnehmen.

Neben dieser Review, die ihren Schwerpunkt auf die Neuroplastizität legt, sind andere Abklärungen für die Wirksamkeit der Constraint-Induced Movement Therapy wesentlich, bevor diese Therapieform in den Rehabilitationsalltag integriert werden kann. Dabei ist vor allem der Einfluss auf die Reich- und Greiffunktion von Interesse. Die zeitliche und somit kostspielige Aufwändigkeit der CIMT verlangt ein Effizienzvergleich mit konventionellen Massnahmen.



Für die Neuroplastizität kann man schlussfolgernd sagen, dass noch zuwenige RCTs über den Effekt der CIMT auf diesbezügliche Messungen herausgegeben wurden. Das hätte bereits beim Erstellen des Protokolls dieser Review abgeklärt werden müssen, um spätere Abweichungen zu vermeiden.

Das Protokoll wurde im Verlauf der vorliegenden Review in dem Sinn abgeändert, dass auch Studien eingeschlossen wurden, welche Patienten bereits drei Monate nach dem Schlaganfall mit der CIMT behandelten. Im Protokoll war die Zeit seit dem schädigenden Ereignis auf mindestens sechs Monate festgelegt, um den Effekt der Funktionsverbesserung durch den Rückgang der Diaschisis zu umgehen. Der Grund für die Anpassung des Protokolls lieferte die RCT von Sawaki et al., die Patienten drei bis neun Monate nach einem Schlaganfall analysierte. Wegen Mangel an RCTs für die Review betrachteten wir das Einschliessen dieser Studie als sinnvoll. Es ist jedoch unklar, ob der Rückgang der Diaschisis bereits nach drei Monaten abgeschlossen ist. Eine Studie erkennt zum Beispiel, dass die bedeutungsvollste Erholungsphase innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Schlaganfall stattfindet (Seitz 1999). Das könnte darauf hinweisen, dass die Diaschisis nach drei Monaten noch nicht vollständig zurückgegangen ist. Somit wurden die Resultate von Sawaki et al. möglicherweise durch den Rückgang der Diaschisis beeinflusst. Das Risiko einer allfälligen Begünstigung von Resultaten wurde aufgrund der Randomisierung der Patienten in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe wahrscheinlich vermindert.

Eine zweite Änderung des Protokolls erfolgte dadurch, dass nicht nur RCTs und CCTs eingeschlossen wurden, sondern auch SCTs. Es ist unklar, ob selbstkontrollierte Studien wirklich ein geringeres Biasrisiko aufweisen als Studien mit keiner Kontrolle. Dies ist vor allem wegen der fehlenden wash-out Periode bei den eingeschlossenen selbstkontrollierten Studien fraglich. So wird die Frage aufgeworfen, ob wir besser alle Studien eingeschlossen hätten. Um dafür eine Antwort zu finden, müsste gründlicher erforscht werden, ob bei chronischen Schlaganfallpatienten ohne Therapie nur vernachlässigbare neuroplastische und funktionelle Veränderungen stattfinden und inwiefern der Placeboeffekt in der CIMT eine Rolle spielt. Der Placeboeffekt könnte in der CIMT eine wichtige Rolle spielen, da in Studien über diese Therapiemethode eine Blindierung von Personal und Patienten schwer umsetzbar ist.

Die Anpassungen des Protokolls mussten durchgeführt werden, da andernfalls für die Review nur eine Studie zur Verfügung gestanden wäre. Leider waren mehrere vielversprechende Volltexte nicht aufzutreiben. So konnten drei Dissertationen nicht bestellt werden und zwei Studien, die an Kongressen vorgestellt wurden, waren noch nicht veröffentlicht. Für die vorliegende Review standen nur sechs Studien zur Verfügung, die alle ein hohes Biasrisiko aufwiesen. Vier Studien machten nur eine Selbstkontrolle, und in keiner Studie waren die Daten vollständig erhältlich, was den Nachvollzug der Ergebnisse, wie auch deren quantitative Auswertung anhand eines Forest plots verunmöglichte.

Es ist zu beachten, dass die Studien, die den Effekt der CIMT auf die Neuroplastizität analysierten, auf wenige Forschungsgruppen zurückzuführen sind, wodurch wir ein erhöhtes Risiko für eine Verfälschung der Studienergebnisse sehen, als wenn die Daten von unterschiedlichen Forschern zusammengetragen worden wären.

Es ist zu kritisieren, dass erst nach der Auswahl der Studien bestimmt wurde, welche Messmethoden für die Outcomes dieser Review berücksichtigt würden. Dies war allerdings nicht anders durchführbar, da die Messarten der Neuroplastizität, wie auch jene der Arm- und Handaktivitäten zwischen den Studien sehr stark variieren. Somit konnte erst nach Einschluss der Studien festgestellt werden, welche Messungen zwischen den Studien vergleichbar sind.

Für weitere Forschungsarbeiten zur Neuroplastizität im Zusammenhang mit der Constraint-Induced Movement Therapy soll der Schwerpunkt auf randomisierte kontrollierte Studien mit hoher methodologischer Qualität gelegt werden. Die Aussagekraft weniger Studien mit tiefem Biasrisiko ist wesentlich grösser als jene von vielen Studien mit hohem Biasrisiko. Zudem soll bei zukünftigen Studien berücksichtigt werden, dass die Messdaten vollständig angegeben sind. Dies würde eine quantitative Auswertung der Resultate mehrerer Studien in einer Review möglich machen.

## **Konklusion**

Diese systematische Review fand indikative Resultate für ein Gleichbleiben der motorischen Schwelle beider Hemisphären sowie des CoG der ipsiläsionalen Hemisphäre im Rahmen der Constraint-Induced Movement Therapy. Grössenveränderungen des Repräsentationsareals und Verschiebungen des kontraläsionalen CoG konnten weder bekräftigt noch widerlegt werden. Das hohe Biasrisiko der eingeschlossenen Studien erlaubt keine gezielte Schlussfolgerung der Ergebnisse. Es bedarf weiterer Forschung mittels qualitativ hochstehender RCTs, um eine Aussage über neuroplastische Veränderungen durch die CIMT zu machen.

## Literaturverzeichnis

### **Bach 2007**

BACH, Martina [et al.]. *Psyhyrembel, klinisches Wörterbuch*. 261. Aufl. Berlin: 2007. 2132 S.

### **Bartos 2009**

BARTOS, Robert [et al.]. Validity of primary motor area localization with fMRI versus electric cortical stimulation: A comparative study. *Acta Neurochirurgica*, 2009 (in press)

### **Boake 2007**

BOAKE, Corwin [et al.]. Constraint-Induced Movement Therapy During Early Stroke Rehabilitation. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2007, Vol. 21, S. 14-24

### **Brouwer 2006**

BROUWER, Brenda J, SCHRYBURT-BROWN, Kim. Hand Function and Motor Cortical Output Poststroke: Are They Related? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2006, Vol. 87, S. 627-634

### **Bundesamt 2007**

BUNDESAMT FÜR STATISTIK. Medizinische Statistik der Krankenhäuser 2007. In: *Statistisches Lexikon der Schweiz* [online]. Abrufbar auf URL-Adresse: [www.bfs.admin.ch](http://www.bfs.admin.ch) (konsultiert am 10.07.2008)

### **Cadilhac 2009**

CADILHAC, Dominique A [et al.]. Estimating the Long-Term Costs of Ischemic and Hemorrhagic Stroke for Australia: New Evidence Derived From the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke*, 2009, Vol. 40, S. 915-921

**Chouinard 2006**

CHOUINARD, Philippe, LEONARD, Gabriel, PAUS, Thomas. Changes in effective connectivity of the primary motor cortex in stroke patients after rehabilitative therapy. *Experimental Neurology*, 2006, Vol. 201, S. 375-387

**Dawson 2004**

DAWSON, Beth, TRAPP, Robert G. *Basic & Clinical Biostatistics*. 4. Aufl. USA: McGraw-Hill Companies, 2004. 416 S.

**Delvaux 2003**

DELVAUX, Valérie [et al.]. Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 2003, Vol. 114, S. 1217-1225

**Elbert 2003**

ELBERT, Thomas [et al.]. Die Fortentwicklung der Neurorehabilitation auf verhaltensneurowissenschaftlicher Grundlagen, Beispiel Constraint-induced-Therapie. *Nervenarzt*, 2003, Vol. 74, Nr. 4, S. 334-342

**EROS 2009**

THE EUROPEAN REGISTERS OF STROKE INVESTIGATORS. Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century. *Stroke*, 2009, Vol. 40, S. 1557-1563

**Flor 1995**

FLOR, Herta [et al.]. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 1995, Vol. 375, S. 482-484

**Fox 1986**

FOX, Peter T, RAICHLE, Marcus E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 1986, Vol. 83, S. 1140-1144

**Furlan 2005**

FURLAN, Andrea D [et al.]. Acupuncture and dry needling for low back pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, Issue 1, Art. Nr. CD001351

**Gauthier 2008**

GAUTHIER, Lynne V [et al.]. Remodeling the Brain: Plastic Structural Brain Changes Produced by Different Motor Therapies After Stroke. *Stroke*, 2008, Vol. 39, S. 1520-1525

**Grotta 2004**

GROTTA, James C [et al.]. Constraint-Induced Movement Therapy. *Stroke*, 2004, Vol. 35, S. 2699-2701

**Hakkennes 2005**

HAKKENNES Sharon, KEATING Jennifer L. Constraint-induced movement therapy following stroke: A systematic review of randomised controlled trials. *Australian Journal of Physiotherapy*, 2005, Vol. 51, S. 221-231

**Hamzei 2006**

HAMZEI, Farsin [et al.]. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: An exploratory study with fMRI and TMS. *NeuroImage*, 2006, Vol. 31, S. 710-720

**Higgins 2008**

HIGGINS, Julian PT, GREEN, Sally (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

**Johansen-Berg 2002**

JOHANSEN-BERG, Heidi [et al.]. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain*, 2002, Vol. 125, S. 2731-2742

**Kaas 1983**

KAAS, Jon H, MERZENICH, Michael M, KILLACKY, Herbert P. The Reorganization of Somatosensory Cortex Following Peripheral Nerve Damage in Adult and Developing Mammals. *Annual Review of Neuroscience*, 1983, Vol. 6, S. 325-356

**Killackey 1978**

KILLACKEY, Herbert P, IVY, Gwen O, CUNNINGHAM, Timothy J. Anormalous organization of SMI somatotopic map consequent to vibrissae removal in newborn rat. *Brain Research*, 1978, Vol. 155, S. 136-140

**Kim 2004**

KIM, Yun-Hee [et al.]. Plastic Changes of Motor Network after Constraint-Induced Movement Therapy. *Yonsei Medical Journal*, 2004, Vol. 45, Nr. 2, S. 241-246

**Könönen 2005**

KÖNÖNEN, Mervi [et al.]. Increased perfusion in motor areas after constraint-induced movement therapy in chronic stroke: a single-photon emission computerized tomography study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2005, Vol. 25, S. 1668-1674

**Koski 2005**

KOSKI, Lisa, DOBKIN, Bruce H. Letter to the Editor, Standardizing and validation transcranial magnetic stimulation measures for use in stroke rehabilitation research. *Clinical Neurophysiology*, 2005, Vol. 116, S. 740-741

**Kwa 1996**

KWA, Vincent IH, LIMBURG, Martien, DE HAAN, Rob J. The role of cognitive impairment in the quality of life after ischaemic stroke. *Journal of Neurology*, 1996, Vol. 243, S. 599-604

**Kwakkel 2003**

KWAKKEL, Gert [et al.]. Probability of Regaining Dexterity in the Flaccid Upper Limb: Impact of Severity of Paresis and Time Since Onset in Acute Stroke. *Stroke*, 2003, Vol. 34, S. 2181-2186

**Landers 2004**

LANDERS, Merrill. Treatment-induced neuroplasticity following focal injury to the motor cortex. *International Journal of Rehabilitation Research*, 2004, Vol. 27, S. 1-5

**Langan 2008**

LANGAN, Jeanne, VAN DONKELAAR, Paul. The Influence of Hand Dominance on the Response to a Constraint-Induced Therapy Program Following Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2008, Vol. 22, Nr. 3, S. 298-304

**Langhammer 2002**

LANGHAMMER, Birgitta, STANGHELLE, Johan K. Bobath or Motor Relearning Programme? A follow-up one and four years post stroke. *Clinical rehabilitation*, 2002, Vol. 17, S. 731-734

**Van der Lee 1999**

VAN DER LEE, Johanna H [et al.]. Forced Use of the Upper Extremity in Chronic Stroke Patients: Results From a Single-Blind Randomized Clinical Trial. *Stroke*, 1999, Vol. 30, S. 2369-2375

**Van der Lee 2004**

VAN DER LEE, Johanna H. [et al.]. Clinmetric Properties of the Motor Activity Log for the Assessment of Arm Use in Hemiparetic Patients. *Stroke*, 2004, Vol. 35, S. 1410-1414

**Liepert 1998**

LIEPERT, Joachim [et al.]. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neuroscience Letters*. 1998, Vol. 250, S. 5-8

**Liepert 2000**

LIEPERT, Joachim [et al.]. Treatment-Induced Cortical Reorganization After Stroke in Humans. *Stroke*, 2000, Vol. 31, S. 1210-1216



**Liepert 2001**

LIEPERT, Joachim [et al.]. Motor cortex plasticity during forced-use therapy in stroke patients: a preliminary study. *Journal of Neurology*, 2001, Vol. 248, S. 315-321

**Liepert 2004**

LIEPERT, Joachim, HAMZEI, Farsin, WEILLER, Cornelius. Lesion-induced and training-induced brain reorganization. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2004, Vol. 22, S. 269-277

**Liepert 2006a**

LIEPERT, Joachim. Motor Cortex Excitability in Stroke Before and After Constraint-induced Movement Therapy. *Cognitive and Behavioural Neurology*, 2006, Vol. 19, Nr. 1, S. 41-47

**Liepert 2006b**

LIEPERT, Joachim [et al.]. The surround inhibition determines therapy-induced cortical reorganization. *NeuroImage*, 2006, Vol. 32, S. 1216-1220

**Lin 2007**

LIN, Kuan-Chia [et al.]. Effects of modified constraint-induced movement therapy on reach-to-grasp movements and functional performance after chronic stroke: a randomized controlled study. *Clinical rehabilitation*, 2007, Vol. 21, Nr. 12, S. 1075-1086

**Logothetis 2001**

LOGOTHETIS, Nikos K [et al.]. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 2001, Vol. 412, S. 150-157

**Logothetis 2002**

LOGOTHETIS, Nikos K. The neuronal basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philosophical transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological sciences*, 2002, Vol. 357, S. 1003-1037

**Malcolm 2006**

MALCOLM, Matthew P [et al.]. Reliability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representations. *Clinical Neurophysiology*, 2006, Vol. 117, Nr. 5, S. 1037-1046

**Mark 2002**

MARK, Victor W, TAUB, Edward. Constraint-induced movement therapy for chronic stroke hemiparesis and other disabilities. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2002, Vol. 22, S. 317-336

**Marshall 2000**

MARSHALL, Randolph S [et al.]. Evolution of Cortical Activation During Recovery From Corticospinal Tract Infarction. *Stroke*, 2000, Vol. 31, S. 656-661

**Merzenich 1983**

MERZENICH, Michael M [et al.]. Topographic Reorganization of Somatosensory Cortical Areas 3b and 1 in Adult Monkeys Following Restricted Deafferentation. *Neuroscience*, 1983, Vol. 8, Nr. 1, S. 33-55

**Morris 2001**

MORRIS, David M [et al.]. The Reliability of the Wolf Motor Function Test for Assessing Upper Extremity Function After Stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2001, Vol. 82, S. 750-755

**Mountz 2003**

MOUNTZ, James M, LIU, Hui G, Deutsch, Gail. Neuroimaging in Cerebrovascular Disorders: Measurement of Cerebral Physiology After Stroke and Assessment of Stroke Recovery. *Seminars in Nuclear Medicine*, 2003, Vol. 33, S. 56-76

**Page 2008**

PAGE, Stephen J [et al.]. Modified Constraint-Induced Therapy in Chronic Stroke: Results of a Single-Blinded Randomized Controlled Trial. *Physical Therapy*, 2008, Vol. 88, Nr. 3, S. 333-340

**Patel 2000**

PATEL, Atul T. The Relation Between Impairments and Functional Outcomes Poststroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2000, Vol. 81, S. 1357-1363

**PEDro 2009**

PEDro, Physiotherapy Evidence Database. *PEDro scale* [online]. 03.2009. URL-Adresse: [http://www.pedro.org.au/scale\\_item.html](http://www.pedro.org.au/scale_item.html) (konsultiert am 06.07.2009)

**Sawaki 2008**

SAWAKI, Lumy [et al.]. Constraint-Induced Movement Therapy Results in Increased Motor Map Area in Subjects 3 to 9 Month After Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2008, Vol. 22, Nr. 5, S. 505-513

**Schaechter 2002**

SCHAECHTER, Judith D [et al.]. Motor Recovery and Cortical Reorganization after Constraint-Induced Movement Therapy in Stroke Patients: A Preliminary Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2002, Vol. 16, Nr. 4, S. 326-338

**Seitz 1999**

SEITZ, Rüdiger J [et al.]. The Role of Diaschisis in Stroke Recovery. *Stroke*, 1999, Vol. 30, S. 1844-1850

**Sterr 1998**

STERR, Annette [et al.]. Changed perceptions in Braille readers. *Nature*, 1998, Vol. 391, Nr. 6663, S. 134-135

**Steultjens 2003**

STEULTJENS, Esther MJ [et al.]. Occupational Therapy for Stroke Patients: A Systematic Review. *Stroke*, 2003, Vol. 34, Nr. 3, S. 676-686

**Szaflarski 2006**

SZAFLARSKI, Jerzy P [et al.]. Cortical Reorganization Following Modified Constraint-Induced Movement Therapy: A Study of 4 Patients With Chronic Stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2006, Vol. 87, Nr. 8, S. 1052-1058

**Tarkka 2008**

TARKKA, Ina M [et al.]. Alterations in cortical excitability in chronic stroke after constraint-induced movement therapy. *Neurological research*, 2008, Vol. 30, Nr. 5, S. 504-510

**Taub 1972**

TAUB, Edward [et al.]. Utility of a limb following unilateral deafferentation in monkeys. Paper read at Neuroscience Society Meeting, Houston, 1972

**Taub 1977**

TAUB, Edward, HEITMANN, Robert D, BARRO, Gilbert. Alertness, level of activity and purposive movement following somatosensory deafferentation in monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1977, Vol. 290, S. 348-365

**Taub 1980**

TAUB, Edward. Somatosensory Deafferentation Research with Monkeys: Implications for Rehabilitation Medicine. In: INCE, LP (Editor). *Behavioral Psychology in Rehabilitation Medicine: Clinical Applications*. New York: Williams & Wilkins, 1980, S. 371-401

**Taub 1994**

TAUB, Edward [et al.]. An operant approach to rehabilitation medicine: Overcoming learned nonuse by shaping. *Journal of the experimental analysis of behaviour*, 1994, Vol. 61, Nr. 2, S. 281-293

**Taub 1999**

TAUB, Edward, USWATTE, Gitendra, PIDIKITI Ravindernath. Constraint-Induced Movement Therapy: A New Family of Techniques with Broad Application to Physical

Rehabilitation- A Clinical Review. *Journal Of Rehabilitation Research and Development*, 1999, Vol. 36, Nr. 3, S. 137-251

**Taub 2003**

TAUB, Edward, USWATTE, Gitendra. Constraint-Induced Movement Therapy: Bridging from the Primate Laboratory to the Stroke Rehabilitation Laboratory. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2003, Vol. 41, S. 34-40

**Taub 2006**

TAUB, Edward [et al.]. A Placebo-Controlled Trial of Constraint-Induced Movement Therapy for Upper Extremity After Stroke. *Stroke*, 2006, Vol. 37, Nr. 4, S. 1045-1049

**Twitchell 1954**

TWITCHELL, Thomas E. Sensory factors in purposive movements. *Journal of Neurophysiology*, 1954, Vol. 17, Nr. 3, S. 239-252

**Uswatte 2006**

USWATTE, Gitendra [et al.]. Contribution of the shaping and restraint components of Constraint-Induced Movement therapy to Treatment Outcome. *NeuroRehabilitation*, 2006, Vol. 21, Nr. 2, S. 147-156

**Wade 1985**

WADE, Derick, WOOD, Victorine A, HEWER Richard L. Recovery after stroke--the first 3 months. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1985, Vol. 48, Nr. 1, S. 7-13

**Wall 1986**

WALL, John T [et al.]. Functional Reorganization in Somatosensory Cortical Areas 3b and 1 of Adult Monkeys After Median Nerve Repair: Possible Relationship to Sensory Recovery in Humans. *The Journal of Neuroscience*, 1986, Vol. 6, Nr. 1, S. 218-233

**Weber 2002**

WEBER, Markus, EISEN, Andrew A. Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems. *Muscle & Nerve*, 2002, Vol. 25, Nr. 2, S. 160-175

### **WHO 2009**

World Health Organization. *Stroke, Cerebrovascular accident* [online]. URL-Adresse: [http://www.who.int/topics/cerebrovascular\\_accident/en/](http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/) (konsultiert am 23.06.09)

### **Wittenberg 2003**

WITTENBERG, George [et al.]. Constraint-Induced Therapy in Stroke: Magnetic-Stimulation Motor Maps and Cerebral Activation. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2003, Vol. 17, Nr. 1, S. 48-57

### **Wolf 1989**

WOLF, Steven L [et al.]. Forced Use of Hemiplegic Upper Extremities to Reverse the Effect of Learned Nonuse among Chronic Stroke and Head-Injured Patients. *Experimental Neurology*, 1989, Vol. 104, Nr. 2, S. 125-132

### **Wolf 2001**

WOLF, Steven L [et al.]. Assessing Wolf Motor Function Test as Outcome Measure for Research in Patients After Stroke. *Stroke*, 2001, Vol. 32, Nr. 7, S. 1635-1639

### **Wolf 2005**

WOLF, Steven L [et al.]. Contemporary linkages between EMG, kinetics and stroke rehabilitation. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 2005, Vol. 15, Nr. 3, S. 229-239

### **Wolf 2006**

WOLF, Steven L [et al.]. Effect of Constraint-Induced Movement Therapy on Upper Extremity Function 3 to 9 Months After Stroke: The EXITE Randomized Clinical Trial. *The Journal of the American Medical Association*, 2006, Vol. 296, Nr. 17, S. 2095-2104

### **Wolf 2008**

WOLF, Steven L [et al.]. The EXCITE Trial: Retention of Improved Upper Extremity Function Among Stroke Survivors Receiving CI Movement Therapy. *The Lancet Neurology*, 2008, Vol. 7, Nr. 1, S. 33-40

**Wu 2007**

WU, Chin-yi [et al.]. Effects of Modified Constraint-Induced Movement Therapy on Movement Kinematics and Daily Function in Patients With Stroke: A Kinematic Study of Motor Control Mechanisms. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2007, Vol. 21, Nr. 5, S. 460-466

## Anhang

### Anhang 1: Datenextraktion

Studie	<b>Johansen-Berg 2002</b>
Methode	self controlled trial
Teilnehmer	<p>7 Patienten  Alter: 55.6 (<math>\pm 30.2</math> SD) Jahre  2 Frauen, 5 Männer  Zeit seit der Diagnose: 37.6 (<math>\pm 25.7</math> SD) Monate  3x rechte und 4x linke Hemisphäre betroffen  Ursache der Parese: ischämischer Schlaganfall  Einschlusskriterien: milde bis moderate Hemiparese <math>\geq 6</math> Monate nach erstem ischämischem Schlaganfall.  Bei allen betraf das Infarktgebiet weder das Handareal des primären motorischen Kortex, noch die Region anterior des primären Handareals des dorsal prämotorischen Kortex.</p>
Intervention	<p>Dauer: 14 Tage  90% der Wachzeit mit eingeschränktem Arm  Bewegungseinschränkung durch 3x Schlinge, 3x Fausthandschuh, 1x dicker Gartenhandschuh  Shapingübungen selbständig 2x pro Tag 30 Minuten</p>
Kontrolle	<p>2 Präinterventionsmessungen mit 2 Wochen Abstand unmittelbar vor CIMT-Beginn <math>\rightarrow</math> keine wash-out Periode  Keine Angaben zur Therapie zwischen 2 Präinterventionsmessungen</p>
Outcome	<p><b>Greifkraft:</b> Verbesserung der paretischen Hand von 31.3 (<math>\pm 12.3</math> SD) prä- zu 37.1 (<math>\pm 14.9</math> SD) post-Intervention. Signifikante Verbesserung (<math>P=0.04</math>) der betroffenen verglichen mit der nicht betroffenen Hand.</p> <p>Verbesserte Handfunktion nach CIMT korreliert mit vergrößerten fMRI-Aktivitäten im prämotorischen und sekundären somatosensorischen Kortex ipsiläional sowie bilateral im Zerebellum.</p>



Studie	<b>Langan 2008</b>
Methode	self controlled trial
Teilnehmer	<p>9 Patienten  Alter: 58.4 (<math>\pm</math>31.9 SD) Jahre  Zeit seit der Diagnose: &gt;6 Monate,  4x rechte und 5x linke Hemisphäre betroffen (alles Rechtshänder)  Ursache der Parese: Schlaganfall  Einschlusskriterien: medizinische Stabilität und Fähigkeit fMRI-Tests durchzuführen, Ausdauer für 6 h/Tag Therapie, einen Waschhandschuh aufheben und loslassen können, Handgelenksex. von 10°, aktive Ext. <math>\geq</math>2 Finger, Mini-Mental Status <math>\geq</math>23/30  Ausschlusskriterien: frühere bedeutende orthopädische Eingriffe, andere neurologische Pathologien oder signifikante medizinische Vorfälle (Sehausfall, Neglekt, psychologische Probleme)</p>
Intervention	<p>Dauer: 2 Wochen  90% der Wachzeit mit eingeschränktem Arm  Bewegungseinschränkung durch Schaumstofffausthandschuh  10 Tage à 6 h Shapingübungen</p>
Kontrolle	<p>2 Präinterventionsmessungen mit ca. 2 Wochen Abstand unmittelbar vor CIMT-Beginn →keine wash-out Periode  Keine Angaben zur Therapie zwischen 2 Präinterventionsmessungen</p>
Outcome	<p><b>fMRI:</b> <b>Repräsentationsareal:</b> signifikante Vergrößerung auf betroffener Hemisphäre von prä- zu post-Intervention (P=0.02). Keine signifikante Veränderung auf der nicht betroffenen Hemisphäre.  <b>MAL:</b> <b>AOU:</b> signifikante Verbesserung von prä- zu post-Intervention (P&lt;0.1)  <b>QOM:</b> signifikante Verbesserung von prä- zu post-Intervention (P&lt;0.01)  <b>Greifkraft:</b> signifikante Verbesserung von prä- zu post-Intervention (P=0.02)  <b>WMFT:</b> (8 Aufgaben) keine signifikante Veränderung von prä- zu post-Intervention (P=0.06)</p> <p>keine signifikante Korrelation von fMRI-Daten und funktionellen Tests</p> <p>Ausgeschlossene Patienten: 1 Patient rechtsparetsch für fMRI</p>

Studie	<b>Liepert 2000</b>
Methode	self controlled trial
Teilnehmer	<p>13 Patienten  Alter: 56.7 (<math>\pm 10.3</math> SD) Jahre  3 Frauen, 10 Männer  Zeit seit der Diagnose: 4.9 (<math>\pm 4.7</math> SD) Jahre, alle &gt;6 Monate  2x rechte und 11x linke Hemisphäre betroffen  Ursache der Parese: Schlaganfall  Einschlusskriterien: Ext. Handgelenk <math>\geq 20^\circ</math>, Ext. Finger <math>\geq 10^\circ</math>, Gangfähigkeit bei eingeschränktem nicht betroffenem Arm  Ausschlusskriterien: ernsthafte medizinisch unkontrollierte Umstände, globale Aphasie oder kognitive Einschränkungen, metallische Gegenstände im Kopf, Schwangerschaft, Epilepsie, Herzschrittmacher.</p>
Intervention	<p>Dauer: 12 Tage  90% der Wachzeit mit eingeschränktem Arm  Bewegungseinschränkung durch Handschiene und Schlinge  8 Tage à 6h Shapingübungen</p>
Kontrolle	<p>2 Präinterventionsmessungen mit 2 Wochen Abstand unmittelbar vor CIMT-Beginn → keine wash-out Periode  Keine Angaben zur Therapie zwischen 2 Präinterventionsmessungen</p>
Outcome	<p><b>TMS:</b> <b>Repräsentationseareal</b> (Musculus abduktor pollicis) prä- Intervention gab es ipsiläsional 40% weniger aktive Positionen als kontraläsional. Post-Intervention gab es ipsiläsional 37.5% mehr aktive Positionen als kontraläsional. Aktive Positionen auf ipsiläsionaler Hemisphäre von 12 prä- zu 22 post-Intervention erhöht (<math>P=0.002</math>). Nach 4 W war das motorische Kortexareal immer noch signifikant grösser als vor der Therapie (<math>P=0.036</math>). Die Anzahl aktiver Positionen auf kontraläsionaler Hemisphäre verminderte sich durch CIMT nicht signifikant.</p> <p><b>MT</b> blieb über die Messungen hinweg relativ unverändert (ipsiläsional: von -55.3 (<math>\pm 13.7</math> SD) prä- zu -54.7 (<math>\pm 13.5</math> SD) post-Intervention und -53.7 (<math>\pm 12.8</math> SD) nach 4 W post Intervention; kontraläsional: von -45.7 (<math>\pm 10.3</math> SD) prä- zu 44.9 (<math>\pm 10.1</math> SD) post-Intervention und - 44.8 (<math>\pm 10.3</math>SD) nach 4 W post-Intervention)</p> <p><b>CoG</b> veränderte sich zwischen den 2 Präinterventionsmessungen nur leicht (2mm). CoG zeigte eine signifikant grössere Verschiebung nach mediolateral in der betroffenen bezüglich der nicht betroffenen Hemisphäre von prä- zu post Intervention. 9 Verschiebungen nach lateral, 4 nach medial. In anteroposteriorer Richtung keine signifikanten Veränderungen. Nach 4 W zeigten sich in der Infarkthemisphäre weitere Verschiebungen, bei 7 Patienten nach medial, bei 1 nach lateral und bei 2 keine Verschiebung</p>

**MAL:** keine signifikante Veränderung zwischen den Präinterventionsmessungen. Signifikante Verbesserung von 2.2 prä- zu 3.7 post-Intervention ( $P < 0.0001$ ), die sich über 4 W und 6 M. hinweg nicht gross veränderte

Korrelation der Veränderungen von TMS mit MAL durch CIMT

Ausgeschlossene Patienten: 3 Patienten für Baselinemessung (2 W prä-Intervention), 3 Patienten für 4 W post-Intervention (2 tot, 1 Epilepsie), 5 Patienten für 6 M. post-Intervention

Studie	<b>Sawaki 2008</b>
Methode	randomized controlled trial
Teilnehmer	30 Patienten (17 Intervention, 13 Kontrolle) Alter: 54.4 ( $\pm 15.67$ SD) Jahre Intervention, 58.4 ( $\pm 12.62$ SD) Jahre Kontrolle Zeit seit der Diagnose: 3-9 Monate Ursache der Parese: Schlaganfall Einschlusskriterien: $>20^\circ$ Handgelenkext., $>10^\circ$ Ext. Daumen oder 2 andere Finger
Intervention	Dauer: 14 Tage CIMT davon 10 Tage mit Shaping $\geq 90\%$ der Wachzeit mit eingeschränktem Arm Bewegungseinschränkung durch gepolsterten Fausthandschuh
Kontrolle	Kontrollgruppe führte übliche Therapie fort (keine Therapie, mechanische Intervention, Beschäftigungs- oder Physiotherapie)
Outcome	<p><b>TMS:</b> <b>Repräsentationsareal</b> (Musculus extensor digitorum communis) ipsiläsional bei I im Vergleich zur K stärker vergrößert (<math>P=0.53</math>) Keine signifikanten Veränderungen von <b>CoG</b>, <b>rMT</b> &amp; <b>aMT</b> der ipsi- und kontraläsionalen Hemisphäre.</p> <p><b>WMFT:</b> <b>Greifkraft</b> der I signifikant grösser als der K (<math>P=0.49</math>). Weitere Verbesserungen nach Therapieabschluss (4 M. nach Therapiebeginn) <b>Ausführungsdauer</b> der I nicht signifikant stärker verbessert als der K (<math>P=0.19</math>) <b>Hubkraft</b> der I nicht signifikant grösser als der K (<math>P=0.31</math>)</p> <p>Korrelation von Vergrößerung des Repräsentationsareals mit Hubkraft (<math>P=-0.3</math>) und mit Greifkraft in I (<math>P=0.01</math>), jedoch nicht in der K Korrelation zwischen Vergrößerung des Repräsentationsareals und Veränderung der Hubkraft (<math>P=0.03</math>) in der I und in der K (<math>P=0.11</math>)</p>

Studie	<b>Schaechter 2002</b>
Methode	self controlled trial
Teilnehmer	<p>4 Patienten  Alter: 57 (<math>\pm 34</math> SD) Jahre  1 Frau, 3 Männer  Zeit seit der Diagnose: 12.5 (<math>\pm 7.7</math> SD) Monate, alle <math>\geq 6</math> Monate  1x rechte und 3x linke Hemisphäre betroffen  Ursache der Parese: ischämischer Schlaganfall  Einschlusskriterien: einzelner unilateraler Schlaganfall mit akuter Hemiplegie oder schwerer Hemiparese, was zum Verlust von individuellen Fingerbewegungen führte. Willkürliche 4-Fingerflex.und -ext. mit <math>\geq 50\%</math> der gesamten ROM. Ursprüngliche Rechtshänder.</p>
Intervention	<p>Dauer: 14 Tage  Meiste Wachzeit mit eingeschränktem Arm  Bewegungseinschränkung durch Handschiene  10 Tage à 4h Shaping</p>
Kontrolle	<p>2 Präinterventionsmessungen mit 2 Wochen Abstand unmittelbar vor CIMT-Beginn → keine wash-out Periode  Keine Angaben zur Therapie zwischen 2 Präinterventionsmessungen</p>
Outcome	<p><b>fMRI: Repräsentationsareal:</b> Kein Unterschied während den 3 fMRI-Sessionen bezüglich des Ausmasses an Aktivierung des kontralateralen primären motorischen Kortex bei Bewegung mit paretischer und nicht paretischer Hand.</p> <p><b>WMFT: Ausführungsdauer</b> verbesserte sich signifikant von prä- zu post-Intervention (<math>P &lt; 0.01</math>) und verminderte sich leicht nach 2 W (<math>P &lt; 0.05</math>) und 6 M. (<math>P &lt; 0.05</math>)</p> <p><b>MAL AOU-Skala:</b> Die Werte erhöhten sich signifikant prä- zu post-Intervention (<math>P &lt; 0.01</math>) und hielten während 2 W (<math>P &lt; 0.01</math>) und 6 M. (<math>P &lt; 0.01</math>) an.</p> <p><b>Maximale Greifkraft</b> erhöhte sich erst nach 6 W signifikant (<math>P &lt; 0.05</math>)</p> <p>Ausgeschlossene Patienten: 1 Patient prä-Intervention für alle fMRI Messungen (Daten nicht interpretierbar), 1 Patient post-Intervention für fMRI Messung bei Bewegung der betroffenen Hand (Daten nicht interpretierbar), 1 Patient 6 M. post-Intervention für alle Messungen (Abwesenheit)</p>

Studie	<b>Wittenberg 2003</b>
Methode	randomized controlled trial
Teilnehmer	<p>16 Patienten (9 Intervention, 7 Kontrolle)</p> <p>Alter: 65 Jahre Intervention, 63 Jahre Kontrolle</p> <p>Intervention: 1 Frau, 8 Männer. Kontrolle: 2 Frauen, 5 Männer</p> <p>Zeit seit der Diagnose: 34 Monate Intervention, 28 Monate Kontrolle, alle &gt;12 Monate</p> <p>14x dominante und 2x nicht dominante Seite paretisch</p> <p>Ursache der Parese: subkortikaler Infarkt</p> <p>Ausschlusskriterien: aktive Ext. Finger &lt;10° oder Handgelenk &lt;20°</p> <p>Alle mit MAL Wert &lt;2.7 (=signifikante funktionelle Einschränkung)</p>
Intervention	<p>Dauer: 10 Tage</p> <p>100% der Wachzeit mit eingeschränktem Arm</p> <p>Bewegungseinschränkung durch Handschiene und Schlinge</p> <p>8 Tage à 6h Shaping und 2 Tage à 4h Shaping</p>
Kontrolle	Kontrolltherapie durch täglich 1h passive Therapie (Dehnen, Wärme) und an 10 Tagen 2h Aufgaben orientierte Übungen für die weniger betroffene Seite
Outcome	<p><b>PET:</b> <b>Repräsentationsareal</b> bei Bewegung der paretischen Hand in der I auf der betroffenen und in der K auf der nicht betroffenen Hemisphäre post-Intervention vermindert. Veränderungen zwischen I und K sind nicht signifikant.</p> <p><b>SMC activation</b> post-Intervention der I um 2.4% (<math>\pm 2\%</math> SE) vermindert, der K um 1.05% (<math>\pm 1.67\%</math> SE) erhöht, nicht signifikante Differenz.</p> <p><b>TMS:</b> <b>Motor Threshold</b> zeigt keinen Unterschied der Veränderungen zwischen den Gruppen</p> <p><b>CoG</b> zeigt in keiner Gruppe eine signifikante Änderung auf betroffener Seite. Signifikante mediale Verschiebung (I 0.9cm MD, K 1.4cm MD) auf nicht betroffener Seite beider Gruppen.</p> <p><b>WMFT:</b> Punkteanstieg war in der I (0.85 MD <math>\pm 0.75</math> SD) und in der K (0.34 MD <math>\pm 0.66</math> SD) signifikant, der Unterschied zwischen den Gruppen nicht.</p> <p><b>MAL:</b> Anstieg um 1.08 MD (<math>\pm 0.42</math> SD) in der I, in der K Senkung um 0.01 MD (<math>\pm 0.48</math> SD), signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (P&lt;0.001)</p> <p>Die Korrelation von klinischen und neurophysiologischen Outcomes war nicht signifikant</p>

**Anhang 2: ‚Risk of bias‘-Formulare****Johansen-Berg 2002**

<b>Kriterium</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>+/-/?</b>
Adequate sequence generation	Keine Randomisierung	No
Allocation concealment	Keine Randomisierung	No
Incomplete outcome data addressed	Aus Tabelle 3 (Greifkraft) ist ersichtlich, dass alle Patienten bei den Messungen anwesend waren (S. 2735)	Yes
Selective outcome reporting	Daten sind nicht vollständig angegeben	No
Blinding (outcome assessor)	Nicht beschrieben	No
Free of other bias	Keine Kontrolltherapie und keine wash-out Periode	No

**Langan 2008**

<b>Kriterium</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>+/-/?</b>
Adequate sequence generation	Keine Randomisierung	No
Allocation concealment	Keine Randomisierung	No
Incomplete outcome data addressed	“One subject... was removed from the analysis secondary to artefacts in the functional data leaving a total of 4 subjects in each group.” (S. 302)	Yes
Selective outcome reporting	Daten sind nicht vollständig angegeben	No
Blinding (outcome assessor)	Nicht beschrieben	No
Free of other bias	Keine Kontrolltherapie und keine wash-out Periode	No

**Liepert 2000**

<b>Kriterium</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>+/-/?</b>
Adequate sequence generation	Keine Randomisierung	No
Allocation concealment	Keine Randomisierung	No
Incomplete outcome data addressed	3 Patienten für 4 W post-Intervention (begründet), 3 Patienten für erste prä-Intervention (nicht begründet) (S.1211) Ausgeschlossene Patienten >15%	No
Selective outcome reporting	Daten sind nicht vollständig angegeben	No
Blinding (outcome assessor)	Nicht beschrieben	No
Free of other bias	Keine Kontrolltherapie und keine wash-out Periode	No

**Sawaki 2008**

Kriterium	Beschreibung	+/-/?
Adequate sequence generation	"Subjects were randomized into ..." (S.506)	Unclear
Allocation concealment	Nicht beschrieben	No
Incomplete outcome data addressed	Keine Angaben darüber	Unclear
Selective outcome reporting	Daten sind nicht vollständig angegeben	No
Blinding (outcome assessor)	"WMFT as the clinical outcome measure was performed by blinded evaluators" (S.507) "All neurophysiological testing was conducted by trained staff blinded to group assignment" (S.507)	Yes
Free of other bias	Einige Patienten der Kontrollgruppe erhielten keine Therapie (S.506)	No

**Schaechter 2002**

Kriterium	Beschreibung	+/-/?
Adequate sequence generation	Keine Randomisierung	No
Allocation concealment	Keine Randomisierung	No
Incomplete outcome data addressed	"Patient 2 was not available for testing at 6 month post-intervention." (S.5) "fMRI data sets acquired from patient 3 at the 1 <sup>st</sup> pre-intervention scanning session and patient 2 during affected hand movement at the immediate post-intervention scanning session were uninterpretable because of excessive head motion." (S.6) Ausgeschlossene Patienten >15%	No
Selective outcome reporting	Daten sind nicht vollständig angegeben	No
Blinding (outcome assessor)	Nicht beschrieben	No
Free of other bias	Keine Kontrolltherapie und keine wash-out Periode	No

**Wittenberg 2003**

Kriterium	Beschreibung	+/-/?
Adequate sequence generation	"Using a random number table, patients were randomized into 2 groups..." (S.49)	Yes
Allocation concealment	"Allocation was performed only after the subjects were admitted to the clinical center." (S.49)	Unclear
Incomplete outcome data addressed	Nur von 6 Patienten der Interventionsgruppe und von 2 der Kontrollgruppe sind TMS- und PET-Messungen komplett (S.54) Ausgeschlossene Patienten >15%	No
Selective outcome reporting	Daten sind nicht vollständig angegeben	No
Blinding (outcome assessor)	Bei AMPS Yes, sonst nicht beschrieben	No
Free of other bias	Kein anderer Bias wurde erkannt	Yes

### Anhang 3: Best-evidence Synthese

Strong evidence	provided by consistent, statistically significant findings in outcome measures in at least two high quality RCTs*
Moderate evidence	provided by consistent, statistically significant findings in outcome measures in at least one high quality RCT and at least one low quality RCT or high quality CCT*
Limited evidence	provided by statistically significant findings in outcome measures in at least one high quality RCT* or provided by consistent, statistically significant findings in outcome measures in at least two high quality CCTs* (in absence of high quality RCTs)
Indicative findings	provided by statistically significant findings in outcome and/or process measures in at least one high-quality CCT or low-quality RCT* (in the absence of high-quality RCTs) or provided by consistent, statistically significant findings in outcome and/or process measures in at least two ODs with sufficient quality (in the absence of RCTs and CCTs)*
No or insufficient evidence	in the case that results of eligible studies do not meet the criteria for the above stated levels of evidence or in the case of conflicting results (statistically significant positive and statistically significant negative) among RCTs and CCTs or in the case of no eligible studies

---

\* If the number of studies that show evidence is <50% of the total number of studies found within the same category of methodological quality and study design (RCTs, CCTs or noncontrolled studies), no evidence will be stated.

**Abkürzungen:** RCT steht für randomized controlled trial, CCT für clinical controlled trial und OD für “design other than controlled designs”. Self controlled trials fallen bei dieser Tabelle unter die Kategorie der CCTs.



## Anhang 4: Abkürzungsverzeichnis

**aMT:** active motor threshold (aktive motorische Schwelle)

**AOU:** amount of use (Bewegungshäufigkeit)

**AUD:** Australian dollar (australischer Dollar)

**CCT:** clinical controlled trial (kontrollierte klinische Studie)

**CENTRAL:** Cochrane Central Register of Controlled Trials

**CIMT:** constraint-induced movement therapy

**CoG:** center of gravity (Schwerpunkt des Repräsentationsareals)

**Ext.:** Extension

**Flex.:** Flexion

**fMRI:** functional magnetic resonance imaging (funktionelle  
Magnetresonanztomographie)

**h:** hour (Stunde)

**I:** Interventionsgruppe

**K:** Kontrollgruppe

**KVG:** Krankenversicherungsgesetz

**M.:** Monat

**MAL:** Motor Activity Log

**MD:** mean difference

**MEP:** motor evoked potential (motorisch evoziertes Potential)

**MT:** motor threshold (motorische Schwelle)

**PET:** positron emission tomography (Positronen-Emissions-Tomographie)

**QOM:** quality of movement (Bewegungsqualität)

**RCT:** randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

**rMT:** resting motor threshold (motorische Ruheschwelle)

**ROM:** range of motion (Bewegungsamplitude)

**SCT:** self controlled trial (selbstkontrollierte Studie)

**SD:** standard deviation (Standardabweichung)

**SE:** standard error (Standardfehler)

**SMC:** sensomotorischer Kortex

**TMS:** transcranial magnetic stimulation (transkranielle Magnetstimulation)

**W:** Woche

**WHO:** World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

**WMFT:** Wolf Motor Function Test (motorischer Funktionstest nach Wolf)