

Was können wir aus fMRT-Studien für die praktische Rehabilitation von chronischen Sprachstörungen lernen?

M. Meinzer¹, C. Breitenstein², St. Knecht^{2,3}

¹University of Florida, Department of Clinical & Health Psychology, Gainesville, Florida, USA;

²Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Münster, Münster; ³Neurocenter an der Schön-Klinik, Hamburg

Zusammenfassung

Hintergrund: Intensive Trainingsverfahren sind zurzeit die Therapie der Wahl bei chronischer Aphasie. Auch wenn im Gruppenmittel signifikante sprachliche Verbesserungen erzielt werden, profitieren nicht alle Patienten gleichermaßen von einer intensiven Intervention. Über Prädiktoren des Therapieerfolgs in der chronischen Phase eines Schlaganfalls ist bislang nur wenig bekannt. Funktionelle Magnetresonanztomographie leistet einen Beitrag zum Verständnis neuronaler Korrelate intensiver Sprachtherapie und könnte somit in Zukunft zur Vorhersage des Therapieerfolgs beitragen.

Methode: Im Folgenden wird eine vollständige Übersicht zu fMRT-Studien und intensiver Sprachtherapie bei chronischer Aphasie dargestellt.

Ergebnisse: Insgesamt 14 Studien untersuchten bisher neuronale Korrelate intensiver Trainingsmaßnahmen bei chronischer Aphasie (n=58 Patienten). Die Mehrzahl der Studien umfasst Fallstudien (n=11 Studien mit je 1–3 Patienten), die keine Generalisierung der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation chronischer Aphasiepatienten erlauben. Bisher wurden nur drei Gruppenstudien publiziert (n=10, 11 oder 16 Patienten). Die Mehrzahl der Studien berichtet bilaterale Aktivitätsveränderungen nach Therapieende. Insbesondere periläsionale Hirnregionen und rechtsfrontale Areale tragen zur therapieinduzierten Spracherholung bei. Da zehn der 14 Studien neuronale Korrelate der Verbesserung von Wortfindungsstörungen untersuchten, ist wenig über die Rehabilitation anderer sprachlicher Modalitäten wie Lesen, Sprachverständnis und syntaktische Verarbeitung bekannt. Außerdem wurden ausschließlich unmittelbare Therapieeffekte untersucht, so dass keine Aussagen über langfristige Trainingseffekte getroffen werden können.

Schlussfolgerung: In der Zukunft müssen vermehrte Anstrengungen unternommen werden, methodisch ausgereifte Gruppenstudien durchzuführen. Nur so können wir Prädiktoren des Therapieerfolgs im chronischen Stadium von Aphasie identifizieren. In Kombination mit anderen (strukturellen) Bildgebungstechniken könnte dies dazu beitragen, Patienten zukünftig zielgerichtet einer passenden Interventionsmethode zuzuweisen und somit die Effizienz therapeutischer Maßnahmen zu verbessern.

Schlüsselwörter: Chronische Aphasie, Rehabilitation, funktionelle Magnetresonanztomographie

Clinical implications of fMRI studies on treatment induced improvement in chronic aphasia

M. Meinzer, C. Breitenstein, St. Knecht

Abstract

Background: The reacquisition of language after stroke may profit from intense training with several hours of language exercises provided on each training day, especially in the chronic stage. However, few studies have examined which brain regions predict successful language recovery as a result of intense training. Functional imaging studies of treatment-induced recovery in chronic aphasia may provide answers to this question and may allow the target-oriented allocation of aphasia patients to (intense) training in the future.

Methods: We provide a comprehensive review of functional imaging studies that employed intervention paradigms to explore the neural substrate of the reacquisition of language functions in chronic aphasia.

Results: A total of 14 studies have been published so far, including a total of 58 chronic aphasia patients. Most of these studies comprised case reports (n=1–3 patients), which preclude generalization

of the results. To date, only three group studies (n=10/11/16) have been accomplished. The majority of studies reported treatment-induced changes of activity in both hemispheres, indicating that both perilesional as well as right (frontal) brain regions mediate intense training success. As ten of the studies reviewed were concerned with the remediation of word-retrieval difficulties, little is known how treatment impacts on other aspects of impaired language functions like reading, comprehension, or syntactic processing. Furthermore, only immediate training effects were examined, and brain regions related to the long-term retention of treatment effects may be different.

Conclusions: More methodologically sound group studies are required to determine the neural correlates of treatment-induced recovery in the chronic stage of aphasia. Supplemented by other imaging techniques, this knowledge may eventually contribute to the target-oriented allocation of treatment resources in aphasia patients and may increase treatment efficiency.

Key words: chronic aphasia, rehabilitation, functional magnetic resonance imaging

© Hippocampus Verlag 2009

Einleitung

Hintergrund: Aphasie und spontane Erholung von Sprache nach Schlaganfall

Aphasien sind erworbene Sprachstörungen, die aufgrund einer Hirnschädigung nach abgeschlossenem Spracherwerb auftreten. Linguistisch lassen sich Aphasien als Beeinträchtigung einer oder mehrerer Komponenten des Sprachsystems (Phonologie, Lexikon, Syntax und Semantik) beschreiben. Sowohl expressive als auch rezeptive sprachliche Modalitäten können betroffen sein. Die Beeinträchtigung sprachlicher Funktionen führt zumeist auch zu deutlichen Beeinträchtigungen des familiären und sozialen Lebens, und häufig treten in der Folge psychiatrische Komorbiditäten wie Depression und Angststörungen auf. Daneben stellt Aphasie häufig ein ausschlaggebendes Hindernis bei der beruflichen Wiedereingliederung dar [22].

Die Hauptursache für das Auftreten einer Aphasie ist ein Schlaganfall. Ungefähr 30% der 200.000 Patienten, die in Deutschland pro Jahr einen Schlaganfall erleiden, weisen in der Folge eine Aphasie auf [1]. Bei vaskulär bedingten Aphasien werden die ersten vier bis sechs Wochen nach einem Schlaganfall als Akutphase bezeichnet, und erst in der anschließenden subakuten Phase bilden sich stabile klinische Syndrome heraus. In dieser Zeit tritt bei den meisten Patienten auch ohne therapeutische Intervention eine Verbesserung sprachlicher Funktionen ein (Spontanremission). Die spontane Rückbildung der Symptomatik verringert sich jedoch im Verlauf des ersten Jahres zunehmend [38]. Nach etwa sechs bis zwölf Monaten ist die Spontanremission abgeschlossen, man spricht dann von einer chronischen Aphasie [43]. In diesem Stadium weisen etwa 60% der ursprünglich betroffenen Patienten noch eine Aphasie auf [36].

Therapeutische Intervention im chronischen Stadium der Erkrankung

Verbesserungen der Symptomatik können im chronischen Stadium einer Aphasie allein durch intensive und hochfrequente Sprachtherapie erzielt werden [1]. Je höher die Therapiefrequenz (d. h. Anzahl Therapiestunden pro Woche),

desto ausgeprägter sind die sprachlichen Verbesserungen. So schlussfolgerten Boghal et al. [4] in einer Übersichtsarbeit, dass signifikante sprachliche Verbesserungen nur bei Patienten nachweisbar waren, die wöchentlich fünf bis zehn Stunden (im Mittel 8,8 Stunden) Sprachtherapie erhalten hatten. Bei einer Therapieintensität von durchschnittlich zwei Stunden pro Woche war eine Behandlung nicht wirksam. Des Weiteren

- war eine intensive Sprachtherapie den nicht-intensiven Therapien mit vergleichbarer Gesamtstundenzahl, jedoch verteilt über einen längeren Zeitraum, überlegen [40],
- profitierten unterschiedliche theoretische Therapieansätze von einer Erhöhung der Therapiefrequenz [3] und
- blieben die erzielten Verbesserungen nach kurzfristigem intensiven Sprachtraining mehrere Monate nach Therapieende stabil [3, 27].

Eine hohe Trainingsintensität ist somit eine der wichtigsten Voraussetzungen für die therapieinduzierte Verbesserung sprachlicher Fähigkeiten bei chronischer Aphasie.

Die Notwendigkeit, Patienten mit intensiver Sprachtherapie zu versorgen, ist jedoch mit einer Reihe pragmatischer Probleme verbunden: Zunächst steht der Anspruch intensiver Versorgung begrenzten finanziellen und somit auch personellen Ressourcen des Gesundheitssystems gegenüber. Daneben zeigen bisherige Studien zu intensiver Sprachtherapie im Gruppenmittel zwar statistisch signifikante sprachliche Verbesserungen. Innerhalb der Patientengruppen sind die erreichten Verbesserungen jedoch variabel, im Einzelfall werden nur moderate oder gar keine Verbesserungen erreicht (z. B. [28]). Von klinischer Seite besteht somit die dringende Notwendigkeit, Prädiktoren des Erfolges intensiver Sprachtherapie zu identifizieren. Nur mit diesem Hintergrundwissen können Patienten in Zukunft zielgerichtet mit geeigneten Interventionsmaßnahmen versorgt und somit die Effizienz intensiver Therapieverfahren gesteigert werden.

Beitrag funktioneller Bildgebung zum Verständnis von Sprach-erholung nach Schlaganfall

Die neuronalen Mechanismen spontaner oder rehabilitationsbedingter Erholung von Sprache nach Schlaganfall sind

bisher nicht vollständig verstanden. Jedoch konnten in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte vor allem aufgrund der (Weiter-)Entwicklung moderner bildgebender Verfahren und Analysemethoden erzielt werden [13]. Als besonders einflussreich hat sich hierbei die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) erwiesen. fMRT erlaubt, funktionelle Zusammenhänge zwischen biologischen Strukturen (z.B. Stoffwechselaktivität von Hirnarealen) und Verhalten nicht-invasiv zu untersuchen. Bei der Aktivierung von Hirnarealen kommt es zu einer Steigerung des Stoffwechsels, und das aktivierte Areal reagiert mit einer überproportionalen Erhöhung des Blutflusses. Dadurch erhöht sich die Konzentration von oxigeniertem relativ zu desoxigeniertem Hämoglobin, was zu einer Veränderung der Signaleigenschaften des umgebenden Gewebes führt. Diese Signaländerung kann mittels fMRT gemessen werden. Die Ergebnisse stellen somit ein indirektes Maß für neuronale Aktivität dar. Aufnahmen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (z.B. Ruhezustand und Sprachaufgabe-Zustand oder der Vergleich vor versus nach Sprachtherapie) können durch statistische Testverfahren miteinander verglichen und die Unterschiede können räumlich zugeordnet werden [25]. Im Vergleich zu anderen Verfahren der funktionellen Bildgebung (Elektroenzephalographie, EEG; Positronenemissionstomographie, PET) weist die fMRT eine exzellente räumliche (Millimeter) und ausreichende zeitliche (Sekunden) Auflösung zur Untersuchung kognitiver Prozesse auf. Die Bedeutung der fMRT bei der Aufklärung der der Spracherholung bei Aphasie zugrundeliegenden Prozesse wird deutlich anhand des exponentiellen Anstiegs publizierter Arbeiten in jüngster Vergangenheit (2004 bis 2005: n=35 [39] vs. 2006 bis 2007: n=162 [10]).

Der Großteil publizierter Studien zu Spracherholung nach einem Schlaganfall beschränkt sich jedoch auf das erste Jahr nach Beginn der Erkrankung. Hier zeigte sich, dass Spracherholung hauptsächlich mit zwei Mechanismen assoziiert ist:

- Reaktivierung funktionell beeinträchtigter, aber morphologisch erhaltener Strukturen v. a. im Randbereich der strukturellen Läsion und in distalen Bereichen der kontralateralen Hemisphäre (Regression der Diachisis) und
- Reorganisation von Funktionen innerhalb des Sprachnetzwerks. Dabei übernehmen andere (benachbarte oder weiter entfernte) Hirnareale die Funktionen dauerhaft geschädigter Areale [20].

Der zeitliche Verlauf dieser beiden Mechanismen stellt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit überlappend dar [21]. Dabei herrscht Konsens darüber, dass in frühen Phasen der Spracherholung der Disinhibition in strukturell unbeeinträchtigten Bereichen in beiden Hemisphären eine Hauptfunktion zukommt [8]. Daneben sind Charakteristika und Prognose einer Aphasie nach Schlaganfall stark abhängig von der Lokalisation und Ausdehnung des Infarkts und der jeweiligen untersuchten sprachlichen Funktion [13].

Insbesondere für expressive Sprachfunktionen (z.B. Wortabruf) stellt die Aussparung oder die funktionelle

Reintegration links frontotemporaler primärer Sprachareale einen der wichtigsten Faktoren der Erholung dar [21]. Verschiedene Bildgebungsstudien konnten zeigen, dass die Reaktivierung dieser primären Sprachareale mit einer günstigen Prognose assoziiert ist. Die Aktivierung sekundärer linkshemisphärischer Sprachareale und kontralateraler Bereiche ging mit geringeren Verbesserungen einher [7, 18]. In einer aktuellen Studie von *Saur et al.* [44] konnte außerdem gezeigt werden, dass die Verbesserungen sprachlicher Funktionen innerhalb des ersten Jahres mit hochdynamischen neuronalen Veränderungen assoziiert sind: Unmittelbar nach dem Schlaganfall ist eine Aktivität in periläsionalen und zur Läsion homologen Hirnarealen weitgehend reduziert, in der subakuten Phase kann eine Überaktivierung vor allem in der rechten Hemisphäre beobachtet werden. Nach etwa einem Jahr hingegen war die beste Funktionserholung mit Reaktivierung linkshemisphärischer Hirnareale assoziiert.

Diese Studien zeigen somit, dass rechtshemisphärische kompensatorische Aktivierungen zur Erholung beitragen können, wenn linkshemisphärische Netzwerkanteile dauerhaft beeinträchtigt sind [8, 20, 37]. Für andere Sprachfunktionen, wie das Sprachverständnis, konnte eine effektive Kompensation durch rechtshemisphärische (temporale) Hirnregionen nachgewiesen werden [11].

Interventionsstudien bei chronischer Aphasie

Während die neuronalen Mechanismen von Spracherholung innerhalb des ersten Jahres nach einem Schlaganfall intensiv beforscht wurden, ist wenig über die neurobiologischen Grundlagen des Therapieerfolges im chronischen Stadium bei Aphasie bekannt. Dies mag historisch darin begründet sein, dass die Wirksamkeit therapeutischer Intervention bei chronischer Aphasie lange Zeit umstritten war. Aktuelle Studien konnten jedoch belegen, dass Verbesserungen der Symptomatik auch im chronischen Stadium durch intensive hochfrequente Interventionsmaßnahmen erreicht werden können [4]. Wir werden im Folgenden die Ergebnisse der bisher publizierten Arbeiten zusammenfassen und im Hinblick auf ihre klinischen Implikationen diskutieren.

Methoden

Insgesamt 13 Studien, die neuronale Korrelate intensiver Sprachtherapie mittels fMRT untersucht haben, wurden identifiziert (Tab. 1). Eine weitere aktuelle Studie, die PET verwendete, wurde ebenfalls berücksichtigt [41]. Bei elf dieser Studien handelt es sich um Fallstudien (ein bis drei Patienten) und erst in jüngster Zeit wurden die ersten drei Gruppenstudien veröffentlicht [32, 41, 42]. Die Mehrzahl der publizierten Studien untersuchte die Behandlung von Wortabrufstörungen (Wortgenerierung, Bildbenennen), und nur vier Studien untersuchten die Erholung anderer Sprachfunktionen (Lesen und Sprachverständnis [9, 42], syntaktische Verarbeitung [47] oder semantische und phonologische Verarbeitung [17]). In der folgenden Über-

Studie	Aufgabe im Scanner *	Anzahl der Patienten	Dauer der Aphasie **	Patientencharakteristika ***	Interventionstechnik
Fallstudien					
Leger et al., 2002 [26]	Bildbenennen vs. Reimen	n = 1	chronisch	Schwere expressive Aphasie und Sprechapraxie	Lexikalisches Training
Peck et al., 2004 [35]	Wortgenerierung (semantisch)	n = 3	alle > 8 Monate	Nicht-flüssige Aphasie	Intentions- vs. Aufmerksamkeitstraining
Crosson et al., 2005 [13]	Wortgenerierung (semantisch)	n = 2	chronisch	Moderate Anomie	Intentionstraining
Meinzer et al., 2006 [29]	Bildbenennen	n = 1	chronisch	Wernicke Aphasie	Constraint-Induced Aphasia Therapy
Fridriksson et al., 2006 [14]	Bildbenennen	n = 3	chronisch	2 Broca Aphasie 1 Wernicke Aphasie	Hierarchisches Benenn-training
Meinzer et al., 2007 [30]	Bildbenennen	n = 1	chronisch	Moderate amnestische Aphasie, bilingualer Patient	Constraint-Induced Aphasia Therapy
Fridriksson et al., 2007 [15]	Bildbenennen	n = 3	chronisch	Broca Aphasie	Phonologische vs. semantische Therapie
Vitali et al. 2007 [45]	Bildbenennen	n = 2	chronisch	Phonologische Anomie	Phonologische Therapie
Wierenga et al., 2006 [47]	Stille Satzgenerierung	n = 2	58 und 8 Monate	Nicht-flüssige Aphasie (transkortikal)	Syntaktisches Training
Cherney & Small, 2006 [9]	Lautes Lesen und Sprachverständnis	n = 2	chronisch	Broca Aphasie	Multisensorische visuell-verbale Fazilitierung
Harnish et al., 2008 [17]	Semantische vs. phonologische Aufgabe	n = 1	chronisch	Leitungsaphasie	Defizitorientiertes Training
Gruppenstudien					
Raboyeau et al., 2008 [41]	Bildbenennen	n = 10	7 – 102 Monate	Heterogene Gruppe	Lexikalisches Training
Meinzer et al., 2008 [32]	Bildbenennen	n = 11	6 – 480 Monate	Heterogene Gruppe	Constraint-Induced Aphasia Therapy
Richter et al., 2008 [42]	Lesen und Wortstammvollständigung	n = 16	alle > 12 Monate	Heterogene Gruppe	Constraint-Induced Aphasia Therapy

Tab. 1: Übersicht: Studien, die funktionelle Bildgebungstechniken im Rahmen von Interventionsstudien im chronischen Stadium von Aphasie verwendeten
 * alle Studien verwendeten funktionelle Magnetresonanztomographie (außer Raboyeau et al., [41] Positronenemissionstomographie (PET))

** chronisch: definiert als >12 Monate seit Schlaganfall

*** aufgrund verschiedener Terminologien hinsichtlich der Syndromklassifikation werden die jeweiligen Beschreibungen der Autoren verwendet

sicht der Studienlage werden wir die jeweiligen Studien nach Art der mittels fMRT untersuchten Sprachfunktion unterteilen.

Ergebnisse und Diskussion

Studien zur Behandlung des Wortabrufs

Beeinträchtigungen des Wortabrufs (Anomie) stellen eines der Kernsymptome von Aphasie dar und sind bei fast allen Patienten auch im chronischen Stadium in unterschiedlichem Ausmaß zu beobachten [24]. Daneben existiert eine Vielfalt effektiver Interventionsparadigmen zur Verbesserung des Wortabrufs [34]. Tabelle 2 fasst die Hauptergebnisse und Interpretation von acht Fallstudien zu neuronalen Korrelaten verbesserten Wortabrufs zusammen (für eine detaillierte Darstellung der einzelnen Studien siehe [33]). Aufgrund der unterschiedlichen Therapieansätze, Syndrome und Läsionstypen ist es schwierig, zu einer abschließenden Bewertung der Relevanz publizierten Fallstudien

für die Rehabilitation chronischer Anomie zu gelangen. Generell finden zwar alle Studien Veränderungen der Aktivität nach Abschluss des Trainings in periläsionalen Arealen, in zur Läsion homologen Arealen und auch außerhalb der klassischen Sprachareale. Jedoch bleibt die Interpretation veränderter Hirnaktivität unklar, da keine Zusammenhänge zwischen Gehirnaktivitätsänderungen und Verhaltensänderungen untersucht wurden. Insbesondere lässt sich anhand der Datenlage nicht klären, ob Veränderungen tatsächlich eine Reorganisation innerhalb des Sprachsystems darstellen oder eine Aktivitätsänderung in funktional relevanten Aufmerksamkeits- oder Gedächtnisarealen widerspiegeln. Daneben wurden in den meisten Studien nur geringe sprachliche Verbesserungen durch das Training erzielt, so dass ein Anstieg von Aktivität nach Training nicht grundsätzlich als effektive (vs. suboptimale) funktionale Kompensation verstanden werden kann. Ein Großteil der Studien war hauptsächlich mit methodischen Fragestellungen beschäftigt, wie der Untersuchung spezifischer Verlaufcharakteristika der hämodynamischen

Studie	Ziele der Studie	Dauer der Therapie	Hauptergebnisse: Trainings-effekte vor und nach Training	Hauptergebnisse: Bildgebung	Schlussfolgerungen
Leger et al., 2002 [26]	Untersuchung neuronaler Korrelate trainierter Funktion (Benennen); Vergleich mit Kontrollaufgabe (Reimen)	6 Wochen; täglich 1 Stunde	Benennen: 6 vs. 17/30 Reimen: 90 % korrekt vor und nach Training	Benennen: Aktivitätsanstieg periläsional (BA 40) und inferior frontaler Gyrus (BA44) Reimen: vor und nach Training vergleichbares Netzwerk wie gesunde Kontrollgruppe	Hochintensives Training verbessert spezifische Funktion Aktivitätsanstieg in linker Hemisphäre mit Verhaltensverbesserung assoziiert
Peck et al., 2004 [35]	Untersuchung des zeitlichen Verlaufs der hämodynamischen Reaktion ('time to peak' Analyse) vor und nach Training in rechter Hemisphäre	6 Wochen; täglich 1 Stunde	Korrekte Reaktionen: Pat. 1: 24 vs. 32/45 Pat. 2: 18 vs. 23/45 Pat. 3: 41 vs. 44/45 Verringerte Reaktionslatenz bei Wortgenerierung für Pat. 1 und 2	Reduktion der initial verzögerten hämodynamischen Latenz ('time to peak') in rechter Hemisphäre nach Training (Pat. 2 und 3), nach Training vergleichbare hämodynamische Reaktion wie gesunde Kontrollgruppe	Reduzierte hämodynamische Latenz ('time to peak') spiegelt a) effektive Kompensation durch rechte Hemisphäre oder b) Wiederherstellung normaler Inhibition durch linke Hemisphäre wider
Crosson et al., 2005 [13]	Faszilitierung rechtsfrontaler Kompensationsmechanismen durch Intentionstraining	6 Wochen; täglich 1 Stunde	Selektive Verbesserung von Wortabruf nach Intentionstraining, kontrolliert durch multiple Baseline-Untersuchungen, keine Verbesserung nach Kontrolltraining	Verbesserter Wortabruf ist assoziiert mit Aktivitätsanstieg in rechtsfrontalen Regionen	Faszilitierung rechtsfrontaler Areale kann Wortabruf verbessern und indiziert v. a. bei raumfordernden linksfrontalen Läsionen
Meinzer et al., 2006 [29]	Vergleich korrekter vs. inkorrekt Reaktionen Vergleich trainierter Bilder, die vor dem Training falsch benannt wurden, mit gleichen Bildern nach Training	2 Wochen; täglich 3 Stunden	Verbesserung Wortabruf nach Training (8 vs. 14 korrekte Reaktionen) und Reduktion von Neologismen und Auslassungen (18 vs. 7)	Korrekte Reaktionen sind mit zusätzlicher Aktivität in rechtsfrontalen Arealen assoziiert, Verbesserung nach Training führt zu Anstieg in rechtsfrontalen und subkortikalen Arealen	Vorgehensweise der Mittelung aller Reaktionen – wie bei Gesunden – problematisch bei Aphasie, da Fehler und korrekte Reaktionen unterschiedliche Areale aktivieren Erfolgreich trainierte Items zeigen Aktivierungsmuster wie Items, die vor Training gekannt wurden
Fridriksson et al., 2006 [14]	Multiple Messungen vor und nach Training – Untersuchung der Designstabilität	2 Wochen; 2 Stunden (4 Wochentage)	Verbesserung von 0 (Baseline) auf 4 – 7 korrekt benannte Bilder	Kein Unterschied für untrainiertes Kontrollset (Stabilität) über Messungen, für trainierte Objekte Aktivitätsanstieg bilateral in frontotemporalen Arealen	Nachweis für stabiler Aktivierungsmuster über wiederholte Messungen für untrainierte Trainingsinhalte, somit jedoch auch keine Generalisierungseffekte
Fridriksson et al., 2007 [15]	Vergleich neuronaler Korrelate zweier Trainingsansätze (semantisch vs. phonologisch)	Cross-over-Design: 2 x 5 Tage, 2 Stunden täglich	Deutlichere Verbesserungen nach semantischem Training (2/3 Patienten)	Bei erfolgreichem Training Aktivitätsanstieg bilateral in Präkuneus	Areale außerhalb klassischer Sprachareale können zu Sprachverbesserungen beitragen
Meinzer et al., 2007 [30]	Spezifische Trainingseffekte bei bilingualem Patienten (Deutsch) vs. Generalisierungseffekte für untrainierte Sprache (Französisch)	2 Wochen; täglich 3 Stunden	Ausschließlich Verbesserung des Wortabrufs für Deutsch (trainiert: 38 vs. 54/80) – kein Transfereffekt (Französisch)	Bilateraler Aktivitätsanstieg in frontotemporalen Arealen beschränkt auf deutsche Sprache	Spezifische Therapieeffekte (Deutsch) generalisieren nicht auf andere Sprache, interne Kontrolle der Designstabilität durch Stabilität in zweiter Sprache
Vitali et al., 2007 [45]	Effekte intensiven phonologischen Trainings auf Aktivierungsmuster	4 bzw. 8 Wochen, täglich 1 Stunde	Korrekte Reaktionen trainierte Objekte: Pat. 1: 0 vs. 75 % Pat. 2: 23 vs. 60 %	Pat. 1: periläsionale Aktivitätszunahme (frontotemporal) Pat. 2: rechts frontotemporale Zunahme	Patient mit deutlicherer Verbesserung zeigt vornehmlich links periläsionalen Aktivitätsanstieg, geringere Verbesserung bei Patient 2 mit Zunahme in rechtsfrontalen Arealen assoziiert

Tab. 2: Übersicht: Fragestellung und Hauptergebnisse der Fallstudien zum Wortabruf

Reaktion [35] oder der Untersuchung von Unterschieden zwischen korrekten und inkorrekten Reaktionen [29]. Mit Ausnahme weniger Studien wurde die Stabilität des fMRT-Designs nicht anhand multipler Voruntersuchungen oder anderer Stabilitätsmaße, wie einer von den Patienten gut beherrschten Kontrollaufgabe, sichergestellt [14, 17, 26, 30]. Ein weiterer konzeptueller Kritikpunkt stellt das weitgehende Fehlen von A-priori-Hypothesen dar, mit wenigen Ausnahmen [13] wurden Post-hoc-Interpretationen der Ergebnisse vorgenommen. Insofern sind die vorliegenden Fallstudien als explorativ zu werten und eher als wichtiger Beitrag zur Hypothesengenerierung und Methodenentwicklung zu würdigen. Sie liefern keinen Erkenntnisgewinn in Bezug auf eine zielgerichtete Patientenzuweisung zu (intensiver) Sprachtherapie.

Gruppenstudien hingegen können direkte Hinweise auf Prädiktoren des Therapieerfolges liefern. Zwei Studien werden im Folgenden vorgestellt. Beide Studien untersuchten trainingsinduzierte Verbesserungen des Wortabrufs bei chronischer Aphasie [32, 41]:

In der ersten Studie von *Raboyeau et al.* [41] wurden zehn Patienten mit chronischer Anomie mittels eines lexikalischen Trainings behandelt. Im Rahmen der Therapie wurden 100 Objektnamen über den Zeitraum von vier Wochen täglich für jeweils 15 Minuten trainiert. Vor und nach dem Training wurden die Patienten mittels PET und einer Bildbenennungsaufgabe untersucht. Außerdem wurde eine Kontrollgruppe gesunder Probanden mit vergleichbarer Intensität darin trainiert, Bilder in einer Fremdsprache (Englisch oder Spanisch) zu benennen. Die zwei Hauptziele der Studien bestanden darin a) gemeinsame neuronale Korrelate von Sprachtherapie (Neulernen von Bildnamen bei Aphasie) und Fremdsprachlernen (Gesunde) zu identifizieren und b) mittels einer Regressionsanalyse Prädiktoren für erfolgreiches Lernen zu finden.

In beiden Gruppen konnten signifikante Verbesserungen der Bildbenennung nach Abschluss des Trainings im Vergleich zu vor Intervention nachgewiesen werden (Aphasie: 42 vs. 62% korrekte Benennungen; Gesunde: 5 vs. 85%). Im direkten Vergleich der beiden Messungen wurden bei Gesunden und Patienten eine Zunahme der Aktivität in rechtsfrontalen Arealen (BA 45/46/47) und der Insula berichtet. Bei den Schlaganfallpatienten waren außerdem linksfrontale periläsionale Areale stärker aktiviert. Mittels Regressionsanalyse wurden in der Folge Areale identifiziert, die für beide Gruppen den Trainingserfolg vorher sagten; diese umfassten in der Patientengruppe rechtehemisphärische Areale – präfrontaler Kortex (BA 10), anteriorer zingulärer Kortex (BA 24/32), Insula. In der gesunden Kontrollgruppe war nur der linke Präkuneus und der anteriore zinguläre Kortex mit Verbesserungen der Leistung korreliert. Die Studie verdeutlicht, dass Sprachlernen bei Gesunden und Aphasikern gemeinsame Areale rekrutiert – offen bleibt jedoch die funktionale Bedeutung dieses Anstiegs an Aktivität. So ist der anteriore zinguläre Kortex nicht Teil des klassischen Sprachnetzwerks, sondern ein domänen-unspezifisches Areal, das u. a. erfolgreiche Konflikt-

auflösung vermittelt [23]. Aktivität in diesem Areal könnte somit indikativ für eine suboptimale (nicht automatisierte) Aufgabenleistung sein und nur in frühen Lernphasen der Verhaltensleistung zuträglich sein. Da die Leistungssteigerung in der Patientengruppe gering war und kein weiteres (intensiveres) Training zur Konsolidierung und zur weiteren Verbesserung der Leistung angeschlossen wurde, kann diese Frage nicht geklärt werden.

In der zweiten Gruppenstudie von *Meinzer et al.* [32] wurde spezifisch die Rolle periläsionaler Areale untersucht. Die Überlappung von Läsionen in Gruppenstudien kann zu einer Reduzierung der statistischen Power führen [46]. Dieses Problem wurde berücksichtigt, indem vor Beginn der Therapie mittels Magnetenzephalographie (MEG) Muster pathologischer langsamer Wellenmuster im Deltafrequenzband lokalisiert wurden. In einer vorherigen Studie [31] war bereits gezeigt worden, dass Deltaaktivität im RuHEMEG vermehrt in periläsionalen Arealen auftritt und Veränderungen spontaner Deltaaktivität mit Verbesserungen nach zweiwöchiger Sprachtherapie korreliert waren. Somit wurden in einer Folgestudie [32] für jeden Patienten (n=11) basierend auf einer MEG-Messung individuell periläsionale Areale mit abnormaler Deltaaktivität lokalisiert. Diese Regionen wurden in der Folge als Suchregion für eine Analyse der fMRT-Daten vor und nach intensiver Sprachtherapie (Constraint-Induced Aphasia Therapy, CIAT, [27]) verwendet. Insgesamt 40 Bildnamen wurden hierbei täglich über einen Zeitraum von zwei Wochen trainiert. Die Zunahme der Aktivität in individuell definierten periläsionalen Arealen war positiv mit der Benennleistung korreliert. Keine Korrelationen wurden hingegen für Aktivitätsänderungen in homologen Arealen der Läsion oder anderen linkshemisphärischen Arealen gefunden. Vergleichbar zur postakuten Phase [44] kommt auch in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall der Re-Aktivierung periläsionaler Areale eine besondere Bedeutung zu. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass auch in dieser Studie unklar bleibt, ob es sich bei der gesteigerten Aktivität um eine Hochregulierung aufmerksamkeits- und gedächtnisrelevanter Areale handelte oder die Aktivitätsänderungen in sprachspezifischen Arealen stattfand.

Syntaktische Verarbeitung

Bisher wurde nur eine Studie zur Rehabilitation syntaktischer Verarbeitung publiziert. Hier untersuchten *Wierenga et al.* [47] zwei Patienten mit transkortikaler Aphasie und schweren Beeinträchtigungen beim Verständnis und der Produktion syntaktischer Strukturen (Morphologie, Wortstellung). Innerhalb eines dreiwöchigen Therapieprogramms (vier Tage/Woche, täglich 90 Minuten) wurden mittels syntaktischer Hinweisreize und Illustrationen Aktiv- und Passivsätze trainiert (für Details siehe [33]). Vor und nach dem Training wurden Hirnaktivitätsmuster mittels einer stillen Satzproduktionsaufgabe und fMRT untersucht.

Bei einem der Patienten ließen sich v. a. Aktivitätszunahmen im linken inferioren frontalen Kortex nachweisen. Nur

bei diesem Patienten konnten neben spezifischen Effekten für trainierte Materialien im Rahmen der Nachuntersuchung (außerhalb des Scanners) auch Generalisierungseffekte auf untrainierte syntaktische Aufgaben nachgewiesen werden. Obwohl der zweite Patient auch spezifische Trainingseffekte aufwies (jedoch keine Generalisierungseffekte), konnte keine Aktivitätszunahme nach Therapieende nachgewiesen werden. Vielmehr trat eine deutliche Reduktion v. a. in linksfrontotemporalen Arealen auf, ähnlich wie sie bei wiederholter Durchführung derselben Aufgabe bei Gesunden beobachtet werden kann [47]. Obwohl dieser Befund nur auf zwei Patienten beruht, deckt er sich mit aktuellen Befunden zur Bedeutung linksfrontaler Areale bei der Verarbeitung syntaktischer Strukturen [2]. Die Autoren schlussfolgern, dass Patient 2 im Rahmen der Therapie ein spezifisches »syntaktisches Reaktionsmuster (template)« gelernt und automatisiert hat, was die reduzierte Aktivität in linksfrontalen Bereichen erklären könnte. Die zusätzliche Aktivität bei Patient 1 hingegen könnte eine therapieinduzierte Rekrutierung kritischer linksfrontaler Strukturen widerspiegeln.

Sprachverständnis, Lesen und phonologisch/semantische Verarbeitung

In einer weiteren Gruppenstudie wurde der Effekt von Sprachtraining (CIAT) mittels stiller Lese- und Wortstammkomplettierungsaufgaben untersucht [42]. In dieser bisher umfangreichsten Arbeit werden Ergebnisse von insgesamt 16 Patienten mit chronischer Aphasie berichtet. Im Rahmen der Datenanalyse wurde spezifisch der Beitrag der rechten Hemisphäre zum Therapieerfolg untersucht. Mittels Regressionsanalysen wurde sowohl die Aktivität vor Therapiebeginn als auch die Veränderung nach Therapieende mit Verbesserungen sprachlicher Leistungen korreliert. Der Grad der Aktivierung in rechtshemisphärischen frontotemporalen Arealen vor Therapiebeginn (inferior frontaler Gyrus, Insula, präzentraler und mittlerer temporaler Gyrus) und auch verringerte Aktivität dieser Areale nach Therapieende war positiv mit verbesserter Verhaltensleistung (in einer allerdings nicht therapielevanten Aufgabe) korreliert. Die Autoren interpretieren diesen Befund als Reduktion suboptimaler Reorganisation infolge des Schlaganfalls. Analog zu vorherigen Studien bleibt unklar, ob die Reduktion rechtshemisphärischer Aktivität sprachspezifisch ist (es wurde keine Korrelation vor und nach der Therapie in linkshemisphärischen Spracharealen gefunden) oder einfach verringerte kognitive Anstrengungen beim Bearbeiten der Aufgaben reflektiert.

In einer weiteren multiplen Fallstudie [9] wurden zwei Patienten mit unterschiedlichen Syndrommustern mittels zwei verschiedener Aufgaben untersucht (stilles Lesen, Sprachverständnis), um den Einfluss von Aufgabentyp und Läsionscharakteristika zu evaluieren. Die Läsion von Patient 1 umfasste frontotemporale (anteriore) Hirnareale und war assoziiert mit Sprachproduktionsbeeinträchtigungen (u. a. eingeschränkter Leseleistung) bei erhaltenem Sprach-

verständnis. Die Läsion von Patient 2 umfasste posteriore temporo-temporale Areale, symptomatisch präsentierte sich der Patient mit beeinträchtigtem Sprachverständnis. Die Therapie war defizitorientiert (neun bis zwölf Wochen, drei Tage/Woche; Pat. 1: Verbesserung sprech-motorischer Planung; Pat. 2: phonologische Verarbeitung und Arbeitsgedächtnis) und führte zu einer spezifischen Verbesserung der jeweiligen trainierten Funktionen.

Hinsichtlich der Aktivierungsmuster ergab sich im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe für Patient 1 eine deutlich reduzierte Aktivität in beiden Hemisphären während der Leseaufgabe (beeinträchtigte Funktion). Nach Therapieende erfolgte ein bilateraler Anstieg in Arealen, die auch von der Kontrollgruppe aktiviert waren. Da die Aktivität in der rechten Hemisphäre stärker ausgeprägt war, wurde dieses Muster von den Autoren als effektive Kompensation interpretiert. Hinsichtlich des (weniger beeinträchtigten) Sprachverständnisses ergaben sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein vergleichbares Muster an aktiven Arealen und eine generelle Reduktion von Aktivität bei der zweiten Messung, was als Aufgabenwiederholungseffekt interpretiert wurde.

Die Aktivitätsmuster von Patient 2 wiesen bei der Nachmessung für die beeinträchtigte Funktion (Verständnis) einen bilateralen Anstieg der Aktivierung in superior temporalen Arealen auf – da diese Areale in der Kontrollgruppe nicht aktiviert waren, bleibt ihre funktionale Bedeutung unklar. Die Leseleistung des Patienten war weitgehend unbeeinträchtigt und im Vergleich zur Kontrollgruppe mit verstärkter Aktivität in linksfrontalen und rechtshemisphärischen posterioren Arealen assoziiert, was von den Autoren als effektive Kompensation interpretiert wurde.

In der letzten Studie [17] wurde im Rahmen eines Crossover-Designs der Effekt hochfrequenten vs. verteilten Trainings evaluiert. Untersucht wurde ein Patient mit chronischer Leitungsaphasie und vornehmlich Wortfindungsstörungen und phonematischen Paraphasien. fMRT wurde vor dem Training (baseline), nach einem hochfrequenten defizit-orientierten Training (zwei Wochen tägliches Training, 75 Minuten) und nach einem verteilten Training (7,5 Wochen, zwei Tage/Woche, eine Stunde) anhand zweier Sprachaufgaben erhoben (unbeeinträchtigte Funktion: semantische Entscheidungsaufgabe; beeinträchtigte Funktion: phonologische Entscheidungsaufgabe – z. B.: Welches Bild beginnt mit Buchstabe D?). Während der semantischen Kontrollaufgabe (Deckeneffekt auf Verhaltensebene) ergaben sich keine Veränderungen hinsichtlich der Aktivitätsmuster. Bei der phonologischen Aufgabe wurden Verbesserungen der Leistung erzielt (baseline: 77% korrekte Reaktionen; nach massierter Therapie: 87%; nach verteilter Therapie: 93%). Hirnfunktionale Korrelate umfassten Aktivitätszunahmen in linkshemisphärischen periläsionalen Arealen (Insula, Thalamus, Basalganglien), bilateral im zingulären Kortex und Präkuneus und in rechts temporalen Arealen. Im Rahmen der nachfolgenden verteilten Therapie kam es zu weiteren (diskreten) Verbesserungen der Symptomatik. Es zeigten sich jedoch keine weiteren Veränderungen funk-

tionaler Hirnaktivität, wenn ein vergleichbarer statistischer Schwellenwert wie für den Vergleich von Baseline und massierter Therapie für die Analyse verwendet wurde.

Schlussfolgerung

Die Studienlage zu neuronalen Korrelaten intensiver Sprachtherapie und fMRT beschränkt sich aktuell auf 14 Studien. Der Großteil (n=11) sind Fallstudien, die keine Generalisierung der Ergebnisse zulassen und sehr heterogene Methoden, Therapieverfahren und Patientenpopulationen umfassen. In zehn der 14 Studien wurden Wortgenerierungs- oder Bildbenennaufgaben verwendet, so dass wenig über die Therapie anderer Sprachfunktionen bekannt ist. Andererseits weisen die publizierten Fall- und Gruppenstudien einige konvergierende Ergebnisse auf, die wir im Folgenden zusammenfassen.

Generell bestätigen die vorliegenden Ergebnisse bisherige Therapiestudien dahingehend, dass auch im chronischen Stadium von Aphasie Verbesserungen durch intensives Sprachtraining möglich sind. Daneben wurden in allen Studien Veränderungen funktioneller Aktivierungsmuster nachgewiesen, die vor allem periläsionale und zur Läsion homologe Areale umfassen. Dies weist darauf hin, dass beide Hemisphären zur Verbesserung von Sprachfunktionen beitragen. Die konkrete Funktion dieser Aktivitätsveränderungen bleibt insgesamt unklar. Die Interpretation hirnfunktioneller Veränderungen als »durch Training induziert« wird jedoch durch Studien gestützt, die multiple Voruntersuchungen [14] oder Kontrollaufgaben (untrainierte, nicht beeinträchtigte) verwendeten, welche im Allgemeinen eine bemerkenswerte Stabilität der Aktivierungsmuster aufwiesen [17, 26].

In der Mehrzahl der Studien wurden darüber hinaus Aktivitätsveränderungen in nicht-sprachspezifischen Arealen nachgewiesen. Dies legt eine Modulation von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisarealen und motorischen Arealen durch Training nahe. Da in den wenigen publizierten Gruppenstudien [32, 41, 42] Zusammenhänge hirnfunktionaler Veränderungen mit Verbesserungen der Symptomatik assoziiert waren, liegen erste Befunde zur Bedeutung dieser Areale für die unmittelbare Verbesserung nach Therapie vor.

Dies ist ebenfalls im Einklang mit früheren Studien, die zeigten, dass die Integrität nicht-sprachspezifischer kognitiver Basisfunktionen eine Grundvoraussetzung für Funktionserholung darstellt. So kann ein Training dieser Funktionen zu einer Verbesserung von Sprache bei chronischer Aphasie (zum Überblick siehe [5]) und zu Beeinträchtigungen von klassischen Gedächtnisstrukturen führen, wie dem medialen Temporallappen, Sprachtherapieerfolge (aber nicht Spontanerholung) [16].

Obwohl Therapiestudien zu intensiver Sprachtherapie darauf hinweisen, dass die erzielten Verbesserungen auf Verhaltensebene weitgehend stabil bleiben [3, 27], wurden die neuronalen Korrelate der Langzeitkonsolidierung therapeutischer Verbesserungen von Sprache bislang nicht untersucht. Dabei ist es vorstellbar, dass sich – ana-

log zur Dynamik sprachlicher Repräsentationen im ersten Jahr nach Schlaganfall [44] – die unmittelbaren Veränderungen nach Therapieende von denen der Stabilisierung der erzielten Verbesserungen über längere Zeiträume unterscheiden. Hinweise darauf ergeben sich aus Studien zum Sprachlernen bei Gesunden, die zeigen, dass der initiale Spracherwerb durch Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsareale vermittelt wird, die Langzeitkonsolidierung von Lerninhalten jedoch von sekundären Assoziationsarealen (z. B. [6]).

Zusammenfassend muss gesagt werden, dass sich der aktuelle Wissensstand zur therapieinduzierten Spracherholung nach intensiver Therapie im chronischen Stadium noch im Anfangsstadium befindet und zurzeit vor allem methodische Probleme im Vordergrund stehen (siehe [12]). In Zukunft könnten jedoch weitere Fortschritte insbesondere durch die Kombination verschiedener struktureller und funktioneller Bildgebungsverfahren erreicht werden, die zu einem besseren Verständnis neuronaler Korrelate von Sprachtherapie beitragen werden und in der Folge zu einer verbesserten Versorgung von Patienten führen könnten.

Literatur

1. Ackermann H, Goldenberg G, Huber W, Sedlmaier C, Schupp W, Springer L, Willmes K, Ziegler W. Rehabilitation aphasischer Störungen nach Schlaganfall. In: Diener HC, Putzki N (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Thieme, Stuttgart 2008: 920-928.
2. Assadollahi R, Meinzer M, Flaisch T, Obleser J, Rockstroh B. The representation of the verb's argument structure as disclosed by fMRI. *BMC Neurosci* 2009; 10.
3. Barthel G, Meinzer M, Djundja D, Rockstroh B. Intensive language therapy in chronic aphasia: Which aspects contribute most? *Aphasiology* 2008; 22: 408-421.
4. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy: Impact on recovery. *Stroke* 2003; 34: 987-993.
5. Breitenstein C, Kramer K, Meinzer M, Baumgartner A, Floel A, Knecht S. Intense language training for aphasia: Contribution of cognitive factors. *Nervenarzt* 2009; 80: 149-154.
6. Breitenstein C, Jansen A, Deppe M, Foerster AF, Sommer J, Wolbers T, Knecht S. Hippocampus activity differentiates good from poor learners of a novel lexicon. *Neuroimage* 2005; 25: 958-968.
7. Cao Y, Vikingstad EM, George KP, Johnson AF, Welch KM. Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke* 1999; 30: 2331-2340.
8. Cappa SF. Neuroimaging of recovery from aphasia. *Neuropsychol Rehabil* 2000; 10: 365-376.
9. Cherney LR, Small SL. Task-dependent changes in brain activation following therapy for nonfluent aphasia: discussion of two individual cases. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 828-842.
10. Crinion JT, Leff AP. Recovery and treatment of aphasia after stroke: functional imaging studies. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 667-673.
11. Crinion J, Price CJ. Right anterior superior temporal activation predicts auditory sentence comprehension following aphasic stroke. *Brain* 2005; 128: 2858-2871.
12. Crosson B, McGregor K, Gopinath KS, Conway TW, Benjamin M, Chang YL, Moore AB, Raymer AM, Briggs RW, Sherod MG et al. Functional MRI of language in aphasia: a review of the literature and the methodological challenges. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 157-177.
13. Crosson B, Moore AB, Gopinath K, White KD, Wierenga CE, Gaiefsky ME, Fabrizio KS, Peck KK, Soltysik D, Milsted C et al. Role of the right and left hemispheres in recovery of function during treatment of intention in aphasia. *J Cogn Neurosci* 2005; 17: 392-406.
14. Fridriksson J, Morrow-Odom L, Moser D, Fridriksson A, Baylis G. Neural recruitment associated with anomia treatment in aphasia. *Neuroimage* 2006; 32: 1403-1412.
15. Fridriksson J, Moser D, Bonilha L, Morrow-Odom KL, Shaw H, Fridriksson A, Baylis GC, Rorden C. Neural correlates of phonologi-

- cal and semantic-based anomia treatment in aphasia. *Neuropsychologia* 2007; 45: 1812-1822.
16. Goldenberg G, Spatt J. Influence of size and site of cerebral lesions on spontaneous recovery of aphasia and on success of language therapy. *Brain Lang* 1994; 47: 684-698.
 17. Harnish SM, Neils-Strunjas J, Lamy M, Eliassen JC. Use of fMRI in the study of chronic aphasia recovery after therapy: a case study. *Top Stroke Rehabil* 2008; 15: 468-483.
 18. Heiss WD, Kessler J, Thiel A, Ghaemi M, Karbe H. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Ann Neurol* 1999; 45: 430-438.
 19. Heiss WD, Thiel A, Winhuisen L, Muhlberger B, Kessler J, Herholz K. Functional imaging in the assessment of capability for recovery after stroke. *J Rehabil Med* 2003; 20: 27-33.
 20. Heiss WD, Thiel A. A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. *Brain Lang* 2006; 98: 118-123.
 21. Hillis AE, Heidler J. Mechanisms of early aphasia recovery. *Aphasiology* 2002; 16: 885-895.
 22. Huber W, Poeck K, Weniger D. Aphasie. In: *Klinische Neuropsychologie*. Hartje W, Poeck K (Hrsg.): Thieme, Stuttgart 2000, 80-138.
 23. Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, Cho RY, Stenger VA, Carter CS. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 2004; 303: 1023-1026.
 24. Kohn SE, Goodglass H. Picture-naming in aphasia. *Brain Lang* 1985; 24: 266-283.
 25. Lee A, Kannan V, Hillis AE. The contribution of neuroimaging to the study of language and aphasia. *Neuropsychol Rev* 2006; 16: 171-183.
 26. Leger A, Demonet JF, Ruff S, Aithamon B, Touyeras B, Puel M, Boulanouar K, Cardebat D. Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: an fMRI study. *Neuroimage* 2002; 17: 174-183.
 27. Meinzer M, Djundja D, Barthel G, Elbert T, Rockstroh B. Long-term stability of improved language functions in chronic aphasia after constraint-induced aphasia therapy. *Stroke* 2005; 36: 1462-1466.
 28. Meinzer M, Elbert T, Djundja D, Taub E, Rockstroh B. Extending the Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) approach to cognitive functions: Constraint-Induced Aphasia Therapy (CIAT) of chronic aphasia. *NeuroRehabilitation* 2007; 22: 311-318.
 29. Meinzer M, Fleisch T, Obleser J, Assadollahi R, Djundja D, Barthel G, Rockstroh B. Brain regions essential for improved lexical access in an aged aphasic patient: A case report. *BMC Neurol* 2006; 6.
 30. Meinzer M, Obleser J, Fleisch T, Eulitz C, Rockstroh B. Recovery from aphasia as a function of language therapy in an early bilingual patient demonstrated by fMRI. *Neuropsychologia* 2007; 45: 1247-1256.
 31. Meinzer M, Elbert T, Wienbruch C, Djundja D, Barthel G, Rockstroh B. Intensive language training enhances brain plasticity in chronic aphasia. *BMC Biol* 2004; 2.
 32. Meinzer M, Fleisch T, Breitenstein C, Wienbruch C, Elbert T, Rockstroh B. Functional re-recruitment of dysfunctional brain areas predicts language recovery in chronic aphasia. *Neuroimage* 2008; 39: 2038-2046.
 33. Meinzer M, Breitenstein C. Functional imaging studies of treatment-induced recovery in chronic aphasia. *Aphasiology* 2008; 22: 1251-1268.
 34. Nickels N. Therapy for naming disorders. Revisiting, revising and reviewing. *Aphasiology* 2002; 16: 935-979.
 35. Peck KK, Moore AB, Crosson BA, Gaiefsky M, Gopinath KS, White K, Briggs RW. Functional magnetic resonance imaging before and after aphasia therapy: shifts in hemodynamic time to peak during an overt language task. *Stroke* 2004; 35: 554-559.
 36. Pedersen PM, Vinter K, Olsen TS. Aphasia after stroke: type, severity and prognosis. The Copenhagen aphasia study. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17: 35-43.
 37. Pizzamiglio L, Galati G, Comitteri G. The contribution of functional neuroimaging to recovery after brain damage: a review. *Cortex* 2001; 37: 11-31.
 38. Poeck K, Huber W, Willmes K. Outcome of intensive language treatment in aphasia. *J Speech Hear Dis* 1989; 54: 471-479.
 39. Price CJ, Crinion J. The latest on functional imaging studies of aphasic stroke. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 429-434.
 40. Pulvermüller F, Neining B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E. Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001; 32: 1621-1626.
 41. Raboyeau G, De Boissezon X, Marie N, Baldyck S, Puel M, Bezy C, Demonet JF, Cardebat D. Right hemisphere activation in recovery from aphasia: lesion effect or function recruitment? *Neurology* 2008; 70: 290-298.
 42. Richter M, Miltner WH, Straube T. Association between therapy outcome and right-hemispheric activation in chronic aphasia. *Brain* 2008; 131: 1391-1401.
 43. Robey RR. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998; 41: 172-187.
 44. Saur D, Lange R, Baumgaertner A, Schraknepper V, Willmes K, Rijntjes M, Weiller C. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain* 2006; 129: 1371-1384.
 45. Vitali P, Abutalebi J, Tettamanti M, Danna M, Ansaldo AI, Perani D, Joannette Y, Cappa SF. Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair* 2007; 21: 152-160.
 46. Warburton E, Price CJ, Swinburn K, Wise RJ. Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 155-161.
 47. Wierenga CE, Maher LM, Moore AB, White KD, McGregor K, Soltysik DA, Peck KK, Gopinath KS, Singletary F, Gonzalez-Rothi LJ, Briggs RW, Crosson B. Neural substrates of syntactic mapping treatment: an fMRI study of two cases. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 132-146.

Danksagung:

Die Arbeit wurde unterstützt durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF-01GW0520), der Volkswagen Stiftung (I/80 708) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, ME 3161/2-1).

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse:

Dr. Marcus Meinzer
University of Florida
Department of Clinical and Health Psychology & Malcolm Randall VAMC,
Brain Research and Rehabilitation Center
1601 Archer Rd, Gainesville, FL-32608
E-Mail: mmeinzer@ufl.edu