

Neurol Rehabil 2010; 16 (4): 194–200

Neurologische Rehabilitation von Hemiparese und Aphasie: ein Plädoyer für multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studien

M. Rijntjes¹, F. Hamzei², J. Liepert³

¹Neurologische Klinik, Universität Freiburg, ²Moritz-Klinik, Bad Klosterlausnitz und Lehrstuhl für Neurologische Rehabilitation, Friedrich-Schiller-Universität Jena, ³Kliniken Schmieder, Allensbach

Zusammenfassung

Auch in der Neurorehabilitation wird immer mehr die Forderung nach der »evidence-based« Therapie gestellt. Bei Hemiparese und Aphasie nach einem Schlaganfall besteht aber eine erhebliche Diskrepanz zwischen wissenschaftlich bewiesenen Therapien und der täglichen Praxis. Darüber hinaus werden zurzeit neue Therapien, basierend auf individuellen Patientenkriterien, entwickelt, von denen viele monozentrisch und nicht randomisiert oder kontrolliert untersucht werden. Aus diesen zwei Gründen sind multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studien dringend notwendig. Solche Studien in der Rehabilitation stellen jedoch aufgrund der Aufwändigkeit, der Versorgungsstruktur und der jahrzehntelangen Erfahrung mit etablierten Therapien besondere Probleme dar. Hier wird versucht, diese Probleme zu identifizieren und dafür Lösungen anzubieten.

Schlüsselwörter: Neurorehabilitation, Hemiparese, Aphasie, randomisiert, kontrolliert

Neurological rehabilitation in hemiparesis and aphasia: a plea for multicentric, randomized and controlled trials

M. Rijntjes, F. Hamzei, J. Liepert

Abstract

As in many medical fields, the demand for evidence-based therapies increases also in neurorehabilitation. In post-stroke hemiparesis and aphasia however, there is a significant discrepancy between evidence-based therapies and daily experience. Adding to that, new therapies based on individual patient criteria are currently developed and examined in monocentric trials instead of randomized or controlled study designs. Therefore, multicentric, randomized, and controlled trials are urgently needed. In rehabilitation, such trials present specific problems because of their complex character, the structure of care and the often decade-long experience with well-established therapies. This publication aims to identify those problems and offer possible solutions.

Key words: neurorehabilitation, hemiparesis, aphasia, randomized, controlled

© Hippocampus Verlag 2010

Einleitung

Goldstandard für den Nachweis der Wirksamkeit eines Verfahrens sind randomisierte und kontrollierte Studien. Die Tendenz zur evidenzbasierten Medizin macht vor der Rehabilitation keinen Halt, und die Kostenträger, die eine stationäre oder ambulante Rehabilitation finanzieren,

verlangen zunehmend einen Beleg für ihre Wirksamkeit. In der neurologischen Rehabilitation von Hemiparese und Aphasie finden sich jedoch wenige Therapien, die mittels randomisierter und kontrollierter Studien untersucht worden sind und für die, ähnlich wie in pharmakologischen Studien, nach Evidenzklasse eine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Ähnlich wie Medikamentenstudien werden Studien nach der Wirksamkeit von Rehadtherapien in Evidenzklassen unterteilt. In den aktuellen Leitlinien (Stand: März 2010) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (www.dgn.org) werden folgende Therapien als empfehlenswert eingestuft:

- Für die Rehabilitation von sensomotorischen Störungen der oberen Extremität die Constraint-Induced-Movement-Therapie oder CIMT (nicht geklärt ist, ob eine andere Therapieform, z. B. traditionelle Physiotherapie, mit der gleichen Intensität eine ähnlich gute Wirksamkeit hätte), die elektrische Stimulation des Unterarms (wobei der Effekt in den ADLs fraglich ist) und die repetitive transkranielle Magnetstimulation (wobei noch unklar ist, wie lange der Effekt anhält).

Die Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR) hat in einer ausführlichen Übersicht (http://www.dgnr.de/media/165/cms_4a26368c73319.pdf) im Jahr 2009 insgesamt 25 unterschiedliche Therapien bei Armparese nach Schlaganfall bewertet mit der Frage, für welche Therapien gute Studien mit nachgewiesener hoher Wirksamkeit vorliegen, sodass dafür eine starke Empfehlung ausgesprochen werden kann. Das war nur bei der CIMT der Fall, zusätzlich gibt es eine starke Empfehlung für eine intensive Übungstherapie in der Frühphase.

- Für die Rehabilitation einer Aphasie nach Schlaganfall werden folgende Empfehlungen mit mittlerer Empfehlungsstärke gegeben: die Sprachtherapie sollte bereits in der frühen Phase der Spontanerholung beginnen und eine Sprachtherapie wird erst bei mindestens fünf bis zehn Stunden pro Woche wirksam (was in einer Rehabilitationseinrichtung nicht leicht umsetzbar ist und im ambulanten Bereich nicht vergütet wird). Bei intensiver Therapie kann eine zusätzliche medikamentöse Therapie mit Piracetam den Verlauf günstig beeinflussen, und für manche Patienten sind Intervallbehandlungen auch nach zwölf Monaten sinnvoll. In der Regel ist es aber schwierig, dafür eine Kostenübernahme zu bekommen.

Die Bedingungen, unter welchen multizentrische Studien durchgeführt werden, sind jedoch durch verschiedene Entwicklungen erschwert worden.

- In den letzten Jahren wurden sehr viele innovative Therapieansätze erprobt (Übersicht: [16, 21]). Dabei wurden die meisten von diesen neuen Therapien jedoch monozentrisch und nur wenig kontrolliert untersucht. Neue Therapien werden sich nur dann durchsetzen können, wenn nachgewiesen wird, dass sie in anderen Zentren repliziert werden können und dass sie den traditionellen Therapien überlegen sind.

- Das Ziel der Neurorehabilitation sollte sein, jedem Patienten eine maßgeschneiderte Therapie anzubieten. Daher werden neue Therapien manchmal auf Basis von individuellen Kriterien wie Krankheitsdauer, Schweregrad der Symptome und Informationen aus Zusatzdiagnostik (anatomische Lokalisation der Schädigung, TMS oder fMRI) entwickelt. Die funktionelle Bildgebung hat dabei eine besondere Rolle gespielt. Sie hat gezeigt, dass auch das erwachsene Gehirn nach einer Hirnläsion noch eine sehr große Kapazität zur Reorganisation hat [31, 32, 33]. Es konnte auch gezeigt werden, dass die gleiche Therapie, abhängig vom Ort der Schädigung, unterschiedliche Auswirkungen auf diese Reorganisation hat [10, 11]. Hierdurch ist die Hoffnung entstanden, dass die klinische Besserung viel größer sein könnte,

als es bis jetzt bei vielen Patienten der Fall ist, wenn die individuell richtige Therapie gefunden wird.

Zum Beispiel ist es möglich, bei Patienten mit einer linkshemisphärischen Läsion mit rTMS über dem rechten Broca-homologen Areal die Sprachproduktion zu stören. Allerdings ist dies nur bei den Patienten möglich, bei denen an dieser Stelle in der PET-Untersuchung eine Aktivierung vorhanden ist [34]. Solche Studien sind für das Verständnis von den Mechanismen der Reorganisation nach Schlaganfall sehr wichtig, haben aber für die Praxis wenig Konsequenz. Erstens weil es unmöglich sein wird, bei jedem Patienten alle Untersuchungen durchzuführen. Zweitens können daraus noch keine Schlussfolgerungen gezogen werden, von welcher Therapie diese Patienten am besten profitieren würden. Wie ist z. B. bei der klinischen Untersuchung zu erkennen, ob ein Patient für eine Aufgabe die rechte oder linke Hemisphäre einsetzt? Es ist noch nicht bekannt, welches klinische Korrelat die Ergebnisse aus der funktionellen Bildgebung haben.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass die meisten Studien nach neuen Therapien monozentrisch sind und hausinterne Gegebenheiten, die zum Erfolg beigetragen haben, in der Regel nicht ausreichend beschreiben. Viele Studien berichten über eine Besserung nur der geübten Aufgabe, für einige Therapien wurden sogar eigene Scores entwickelt. Von den meisten Therapien wird nur der kurzfristige Effekt untersucht und nur bei wenigen, ob auch eine langfristige Wirksamkeit vorhanden ist. In bildgebenden Studien werden Patienten manchmal nach anatomischer Läsion oder Aktivierungsmuster im fMRI selektiert. Wenn alle diese Faktoren zusammenkommen, bedeutet ein positives Studienergebnis nur, dass wenige, aufgrund der Läsion oder Aktivierungsmuster ausgewählte Patienten sich in einem bestimmten Zentrum nach einer neuen Übung in einem speziell dafür entwickelten Test für die Dauer der Beobachtung bessern.

Um diesen Entwicklungen entgegenzutreten, wird es notwendig sein, multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studien (MRKS) durchzuführen. Ein rezentes Beispiel ist eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie, die nachwies, dass Patienten mit mäßiger Hemiparese von einer Constraint-Induced Movement Therapie (CIMT) profitieren können [35], wobei der Effekt auch zwei Jahre später noch nachweisbar ist [36]. Auch wenn einige Aspekte dieser Studie kritisch zu bewerten sind [23], hat sie gezeigt, dass mit allen individuellen Unterschieden, die Patienten bieten können, MRKS sinnvoll und möglich sind.

Trotzdem gibt es bei der Planung von MRKS in der neurologischen Rehabilitation von Hemiparese und Aphasie spezifische Probleme. Das betrifft vor allem die finanzielle Situation, u. a. sind für die Durchführung zusätzliches Personal und gegebenenfalls auch eine zusätzliche apparative Ausrüstung erforderlich. Es gibt aber auch eine Reihe von inhaltlichen Aspekten, die bei Studien in der neurologischen Rehabilitation bis jetzt unzureichend berücksichtigt wurden.

Die finanzielle Situation für MRKS in der neurologischen Rehabilitation

Aufwand und Finanzierung

Rehabilitationsstudien sind bei der Durchführung deutlich personalintensiver und damit teurer als Studien, bei denen ein Medikament oder Placebo verabreicht werden. Wegen des Aufwands sind daher nicht so große Patientenzahlen wie in Pharmastudien möglich. Es ist aber zu bezweifeln, ob das auch notwendig ist, weil Reha-Studien schon hochsignifikante Ergebnisse mit kleinen Patientenzahlen erbracht haben. Die Effekte von Logopädie und Physiotherapie sind vermutlich viel ausgeprägter als die einer pharmakologischen Substanz.

Zentral wirksame Pharmaka können eine sinnvolle Unterstützung bei der Rehabilitation sein (Übersicht: [17]). Weil es sich hierbei aber meist um ältere Medikamente ohne Patentschutz handelt, wird eine Pharmafirma keinen Anreiz haben, damit Studien zu finanzieren.

Für Studien mit Physiotherapie und Sprachtherapie ist es nicht einfach, eine geeignete Finanzierungsquelle zu finden. Die Europäische Union und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützen meist Grundlagenforschung, vor allem mit dem Hintergrund, international konkurrenzfähig zu sein. Auch Stiftungen finanzieren meist Grundlagenforschung und sehen am liebsten, dass eine Stiftungsprofessur und ein Institut an einer Universität mit ihrem Namen verbunden sind. Die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe konzentriert sich auf die Aufklärung der Bevölkerung und auf die Förderung der Vernetzung von niedergelassenen Ärzten mit Kliniken. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat zwar als Schwerpunkt auch die Grundlagenforschung, aber es gibt hier durchaus Unterstützung von Kompetenznetzen und Förderbereichen, die sich mit der Rehabilitation nach Schlaganfall überlappen. Das Messen eines gesellschaftlichen Gewinns einer effektiveren Physiotherapie oder Sprachtherapie ist schwierig, jedoch nicht unmöglich.

Die Lage der Rehakliniken

Auch wenn einige Ideen zu neuen Therapien in Universitätskliniken entwickelt wurden, sollten die wichtigsten Impulse für die Beantragung und Durchführung von Studien aus den Rehakliniken kommen. Jedoch haben Rehakliniken, anders als Universitätskliniken, in der Regel keinen Auftrag in der Forschung oder ein für Forschung zur Verfügung stehendes Budget. Die personelle Situation ist in vielen Rehabilitationskliniken bekanntlich sehr angespannt. Während es an einer Universitätsklinik noch möglich ist, einen ärztlichen Mitarbeiter für einige Monate für eine Studie freizustellen, so ist der Chefarzt/die Chefarztin einer Rehaklinik in der Regel schon froh darüber, wenn die Planstellen besetzt werden. Die Einführung der DRGs in den Akutkrankenhäusern hat auch die Arbeitsbelastung sehr stark erhöht: Patienten werden schneller als

früher in die Rehabilitation weiterverlegt, zum Teil noch mit laufender Antibiotikatherapie. Die Konsequenz ist, dass kränkere Patienten die Reha bereits früher erreichen und eine intensive, defizitspezifische Therapie erst im Verlauf des Rehaaufenthaltes beginnen kann.

Die Frage der Vergütung

Im ambulanten Bereich wird über die Vergütung von therapeutischen Maßnahmen vom Bundesausschuss der Ärzte und Kostenträger entschieden. Ob eine neue Therapie dafür in Anmerkung kommt, wird nach drei Kriterien geprüft: Erstens, ob der Nutzen der Methode nachgewiesen wurde. Dafür sollten mindestens Studien mit einer Evidenzklasse Ia vorliegen, die nur mit MRKS oder mit Metaanalysen von Studien, die sich gut miteinander vergleichen lassen, erreicht werden. Zweitens wird die medizinische Notwendigkeit beurteilt, die aus dem Wirksamkeitsvergleich mit schon vorhandenen Therapien hervorgeht. Drittens werden die Kosten einer neuen Therapie aus Sicht der Gesamtheit der Versicherten eingeschätzt. Das könnte bedeuten, dass eine Therapie mit der Evidenzklasse Ia mit dem Argument, dass der Kostenträger es finanziell nicht leisten könnte, wenn alle Patienten diese Therapie bekommen würden, nicht vergütet wird. Ein Beispiel dafür wäre die CIMT in der klassischen Fassung [29] mit sechs Stunden Einzeltherapie über zwei Wochen. Nur wenn nachgewiesen wird, dass Patienten, die mit CIMT behandelt wurden, langfristig weniger Therapie brauchen oder ins Berufsleben zurückkehren, könnte ein Anspruch auf Vergütung erhoben werden. Dabei ist ein Unterschied zu der Vergütung von Medikamenten zu beachten: Medikamente werden für eine bestimmte Indikation zugelassen und sind dann erstattungspflichtig. Für Therapien bei Hemiparese gilt dies bis jetzt nur bedingt, mit der unspezifischen Formulierung »auf neurophysiologischer Basis«.

Fazit

Zusammenfassend sollte das Ziel sein, dass Unikliniken und Rehakliniken viel enger zusammenarbeiten und dass Anträge gemeinsam gestellt werden. In den Anträgen sollten Forscher sich auf Therapien konzentrieren, die im Alltag umsetzbar sind. Es sollte immer wieder betont werden, dass es sich um ein gesellschaftliches Problem handelt. Parallel dazu sollten die vorhandenen Kompetenznetze zusätzlich vermehrt politisch aktiv sein.

Inhaltliche Aspekte bei MRKS zu Hemiparese und Aphasie

Therapie: Intensität und Zeitpunkt

Eine intensivere Therapie führt nach einigen Monaten zu einem besseren Ergebnis als eine weniger intensive Therapie [14, 28]. Aber die Frage sollte noch genauer gestellt werden: Wie viel Therapie wird ein Patient bei einem bestimmten neurologischen Ausfall brauchen? Macht es

zum Beispiel einen Unterschied, wenn ein Patient mit Hemiparese zusätzlich eine Sensibilitätsstörung hat? Gibt es einen Unterschied, wenn ein Patient mit einer Benennstörung zusätzlich eine Schreib-/Lesestörung hat? Und inwieweit spielt die Schwere der Ausprägung dieser Ausfälle dabei eine Rolle? Hiermit sollten Dosis-Response-Kurven entwickelt werden, ähnlich wie in Medikamentenstudien (Abb. 1) [7]. Wegen der vielen Kombinationsmöglichkeiten sind größere Patientenzahlen mit Subgruppen notwendig, was nur bei einer intensiven Zusammenarbeit mehrerer Rehakliniken möglich ist.

Ungeklärt ist auch die Frage, ob es sinnvoll wäre, einem Patienten eine andere Therapie anzubieten, wenn mit der ersten Therapie ein Plateau erreicht worden ist (Abb. 2) [7]. Leider ist in der heutigen Situation, in der vom Kostenträger manchmal nur mit Mühe eine Verlängerung der Reha-Maßnahme genehmigt wird, die Möglichkeit, eine andere Therapie anzuschließen, sehr eingeschränkt.

In einer Befragung neun Monate nach der Reha-Maßnahme gab nur ein Viertel der Patienten an, dass die Effekte bis dahin anhielten [9]. Möglicherweise wurde diese Zahl dadurch beeinflusst, dass die Patienten sich nach einer so langen Zeit mehr erhofft hatten, und jedes noch verbleibende Defizit im täglichen Leben verschärft wahrgenommen wird. Aber auch mit objektiven Messinstrumenten wurde mehrfach gezeigt, dass der Effekt der Reha-Maßnahme nach einem Jahr deutlich nachgelassen hat [2, 15, 27]. Daher stellt sich die Frage, ob wiederholte therapeutische Interventionen, ggf. modifiziert und auf ambulanter Basis, sinnvoll wären. Eine Studie bei zwölf Patienten mit chronischer Hemiparese, die vorher mit CIMT behandelt wurden, hat gezeigt, dass eine erneute Therapie nach zwei Jahren den Verlust der Besserung, der über die Zeit aufgetreten war, wieder kompensieren kann [22]. Für solche Fragen sollte eine Infrastruktur geschaffen werden, die Patienten in den verschiedenen Phasen vor, während und nach der Reha verfolgt. Die Berufsgenossenschaften haben mit dem sogenannten »Rehaberater« oder »Berufshelfer« dafür die ersten Schritte getan.

Als nächstes sollte die Frage gestellt werden, zu welchem Zeitpunkt welche Therapie angeboten wird. Aus der funktionellen Bildgebung ist bekannt, dass es nach einem Schlaganfall verschiedene Phasen der Reorganisation gibt (Abb. 3) (Übersicht: [25]). Vor allem für die Aphasie nach Ischämie ist dies gut belegt [26]. In der ersten Phase, die wenige Tage dauert, ist keine spezifische Aktivierung der relevanten Hirnareale möglich, sodass die Frage gerechtfertigt wäre, ob es sinnvoll ist, ab dem ersten Tag auf der Stroke-Unit das ganze Spektrum der Therapien (Logopädie, Ergotherapie, Physiotherapie) anzubieten. In einer zweiten Phase, nach wenigen Wochen, tritt eine bilaterale Überaktivierung aller verbleibenden Teile des jeweiligen motorischen oder sprachlichen Netzes auf. In einer dritten Phase, nach Wochen oder Monaten, tritt eine Konsolidierung der neu gewichteten Verbindungen auf, in der die Aktivität, vor allem in der nichtgeschädigten Hemisphäre, wieder heruntergefahren wird. Der Zeitpunkt des Übergangs von

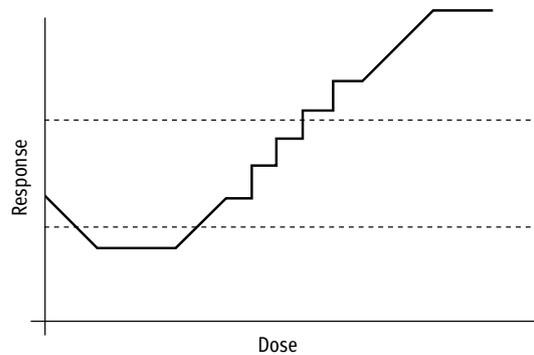


Abb. 1: Für Physiotherapie und Sprachtherapie sollten Dosis-Response-Kurven entwickelt werden, so wie aus pharmakologischen Studien bekannt (nach: [7])

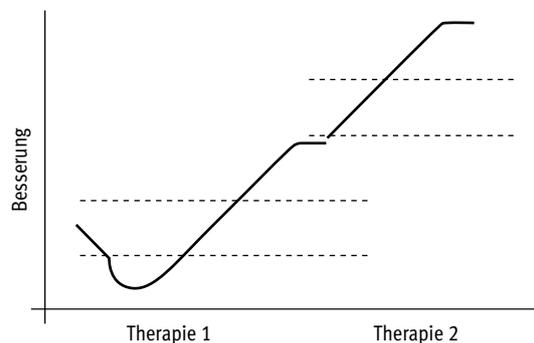


Abb. 2: Falls mit der ersten Therapie ein Plateau erreicht wird, sollte untersucht werden, ob mit einer anderen Therapie eine weitere Besserung zu erreichen ist (nach: [7])

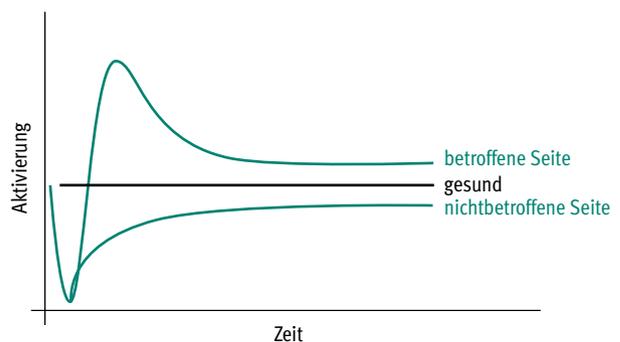


Abb. 3: Nach einer Hemisphärenläsion findet sich ein dynamischer Verlauf der Reorganisation in drei Phasen. In der ersten Phase ist im motorischen oder im sprachlichen System kaum spezifische Aktivierung möglich. In der zweiten Phase gibt es eine »überschießende« Aktivierung, vor allem in noch intakten, aufgabenspezifischen Arealen der nichtbetroffenen Hemisphäre. In der dritten Phase findet eine Konsolidierung des neu gefundenen Gleichgewichts statt (nach: [25])

der einen in die andere Phase ist bis jetzt nur annähernd bekannt. Es ist aber wahrscheinlich, dass viele Patienten sich bei Aufnahme in die Rehaklinik im Übergang zur zweiten Phase befinden. Es wäre wichtig herauszufinden, ob Patienten in der zweiten Phase eine andere Therapie als

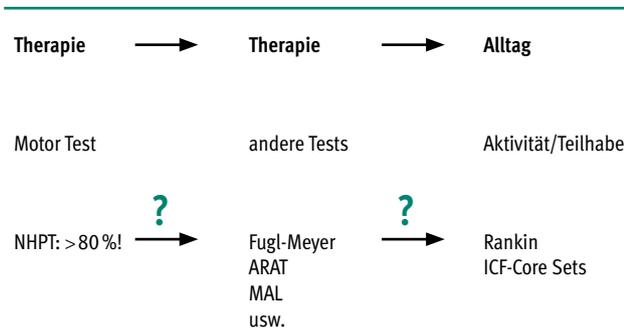


Abb. 4: Bei jeder Besserung in einem Test sollte die Frage gestellt werden, ob ein Transfer der Besserung auch in andere Testbereiche stattgefunden hat, und insbesondere, ob hierdurch eine alltagsrelevante Besserung aufgetreten ist. Hier: Beispiel bei Hemiparese.

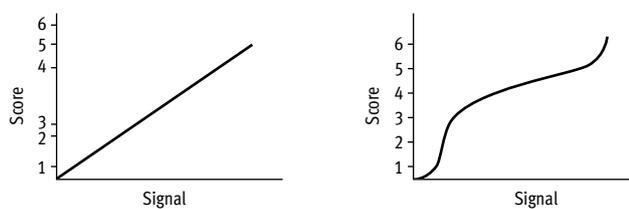


Abb. 5: Die Beziehung zwischen Hirnsignal und klinischer Besserung ist weitgehend unbekannt. *Links:* linearer Anstieg des Hirnsignals, nichtlineare Besserung der Testergebnisse. *Rechts:* Lineare Besserung der Testergebnisse, nichtlinearer Anstieg des Hirnsignals. Beide Kurven geben aber die gleichen Daten wieder.

in der dritten Phase brauchen. Der Zeitpunkt des Übergangs von der zweiten in die dritte Phase ist wahrscheinlich individuell sehr unterschiedlich, und es gibt zurzeit noch keine klinischen Parameter, um diesen Zeitpunkt zu definieren. Um herauszufinden wie Bildgebung und Klinik miteinander korrelieren, sollen Akutkliniken, die gerätetechnisch besser ausgestattet sind, und die Rehakliniken, in denen die Patienten sich aufhalten und therapiert werden, viel enger zusammenarbeiten.

Therapie und Scores

Fast alle Studien, die die Effektivität einer Therapie untersuchen, stellen die Funktionsrestitution in den Vordergrund, was keine Aussage über eventuelle Kompensationsmechanismen nach den ICF-Kriterien erlaubt. Nur wenn auch diese mit berücksichtigt werden, besteht die Hoffnung, dass Kostenträger die Finanzierung übernehmen werden.

Aber auch wenn nur die Funktionsrestitution betrachtet wird, sind zwei Probleme zu erkennen. Erstens werden zur Therapieevaluation bestimmte Tests herausgesucht, bei denen eine gleichmäßige Spreizung der Testergebnisse über die einzelnen Stufen erwartet und ein Deckeneffekt vermieden wird. Hochsignifikante Ergebnisse auf einer selektierten Motorskala müssen daher noch nicht bedeuten, dass Patienten sich z.B. auch im Barthel-Index gebessert haben.

Zweitens wird in der Regel fast nie untersucht, ob sich eine Besserung in einem Test auf andere Tests übertragen lässt. Wenn z.B. eine neu entwickelte Therapie bei Patienten mit Hemiparese eine 80%ige Besserung bei dem Nine-Hole-Peg-Test bewirkt, hat dies dann eine Auswirkung auf den Fugl-Meyer-Test oder den Motor-Activity-Log (Abb. 4)? Wenn ein Patient mit Aphasie durch eine neuartige, intensive Therapie eine 80%ige Besserung beim Benennen aufweist, welchen Effekt hat das auf die Spontansprache? Zukünftige Studien sollten daher auch die alltagsrelevanten Aspekte bei der Therapieevaluation mit berücksichtigen.

Therapie und Hirnsignal

In vielen Therapiestudien wird gleichzeitig zur klinischen Verlaufskontrolle ein Hirnsignal gemessen, und die klinischen Scores werden vor und nach der Therapie mit den Änderungen der Hirnsignale korreliert. Beispiele dafür sind eine Änderung im BOLD-Signal in der funktionellen Bildgebung, eine Änderung der Exzitabilität oder Schwerpunkt eines Areals in der Transkraniellen Magnetstimulation oder eine Änderung der Kohärenz von Signalen in zwei Hirnarealen im EEG. Klinische Skalen wurden jedoch für die Reliabilität zwischen Beobachter, Konsistenz über die Zeit oder für den Vergleich zwischen Patienten entwickelt und nicht für den Vergleich mit Hirnsignalen. Wenn sich ein Patient in einem Motor-Score von Stufe 2 auf Stufe 4 verbessert, und ein anderer Patient von Stufe 4 auf Stufe 6, sollte sich das Hirnsignal bei beiden Patienten gleich stark ändern (Abb. 5)? Es ist völlig unklar, wie Änderungen der neuronalen Aktivität mit Änderungen der klinischen Besserung zusammenhängen. Schon frühe bildgebende Studien haben gezeigt, dass es nicht unbedingt eine lineare Beziehung sein muss [4]. Der zusätzliche Einsatz von Geräten, die Hirnsignale messen, kann nur eine Konsequenz für die Praxis haben, wenn die Beziehung zu den klinischen Skalen geklärt ist.

Therapie und Studienaufbau

Metaanalysen zeigen, dass die stationäre Rehabilitationsbehandlung wirksam ist. Das heißt, die Rehabilitationsbehandlung war sonstiger stationärer Behandlung überlegen, wenn es darum geht, dass Patienten wieder alltagskompetent werden und in ihre häusliche Umgebung zurückkehren können [3]. Eine randomisierte Studie zur Evaluation einer neuen Therapie ist daher aus ethischen Gründen nur als Vergleichsstudie vertretbar. Bei einer neuen Physiotherapie oder Sprachtherapie im Vergleich zur »Standardtherapie« ist ein Therapeut selbst natürlich nicht für die Therapie verblindet. Nur wenn ein Gerät eingesetzt wird, bei dem weder der Therapeut noch der Patient wissen, ob und wann es angeschaltet ist, könnte ein doppelblinder Versuchsaufbau gemacht werden, was aber wahrscheinlich nur mit der transkraniellen Gleichstromstimulation möglich ist. Eine andere Möglichkeit ist ein Crossover-Design, bei dem Patienten in zwei Arme eingeschlossen werden, und nach

der ersten Therapie in den jeweils anderen Arm wechseln. Aber auch hierbei sind Verzerrungen möglich: Ein Therapeut könnte bei der Durchführung einer vielversprechenden neuen Therapie mehr motiviert sein. Die Möglichkeit eines Selektionsbias sollte auch nicht unterschätzt werden: Generell werden Patienten, die an Studien teilnehmen, stärker motiviert sein als diejenigen, die eine Teilnahme ablehnen.

Therapie und Theorie

Jede Therapie basiert auf einer Theorie, aus der die Bausteine für die Therapie entwickelt wurden. Man sollte sich dabei immer fragen, welche Teile der Therapie essentiell sind und welche nicht, sonst ist ein Therapeut gezwungen, wie bei einem Ritual, jedes Mal genau die gleichen Handlungen zu verrichten.

Ein Beispiel einer Therapie, die sehr gut in Einzelteile zerlegt werden kann, ist die CIMT [29]. Die klassische Version basiert auf einer Lerntheorie, die besagt, dass viele Patienten den betroffenen Arm viel mehr einsetzen könnten, als sie das im täglichen Leben tun. Nur haben Patienten bei jedem Einsatz, der fehlerhaft verlief, eine negative Rückkoppelung bekommen, und haben so im Laufe der Zeit »gelernt«, den betroffenen Arm noch weniger einzusetzen und stattdessen erfolgreicher mit dem nichtgelähmten Arm zu agieren. Die Theorie spricht von einem »gelernten Nichtgebrauch«. Damit der Patient bei der Therapie veranlasst wird, die betroffene Seite einzusetzen, wird der nichtbetroffene Arm immobilisiert. Die Dauer der Therapie beträgt zwei Wochen (= zehn Arbeitstage). In einer Einzeltherapie wird sechs Stunden am Tag mit dem Patienten gearbeitet. Wichtiger Teil der Therapie ist das sogenannte »shaping«: Hierbei wird von dem individuellen Niveau des Patienten ausgegangen und es werden stufenweise schwierigere Aufgaben mit kontinuierlicher Rückkoppelung des Therapeuten gegeben.

Da die klassische CIMT-Anwendung in der von den Entwicklern propagierten Form wegen des hohen zeitlichen Aufwandes nicht praktikabel ist, wurden in den letzten Jahren Variationen der CIMT untersucht, die den vorhandenen Möglichkeiten besser gerecht werden. Drei Stunden Therapie täglich über vier Wochen scheinen ähnlich wirksam zu sein wie die klassische CIMT von sechs Stunden täglich über zwei Wochen [5], eine Immobilisierung allein aber war weniger wirksam als mit aktiver Therapie kombiniert [18]. In einer Pilotstudie wurde dem Partner des Patienten beigebracht, zu Hause die Rolle des Therapeuten zu übernehmen. Insbesondere sollten die Partner über zwei Wochen zu Hause ein »shaping« bei dem Patienten durchführen. Die Ergebnisse waren, verglichen mit einer historischen Kontrollgruppe, die mit Standard-CIMT behandelt wurde, nicht schlechter [1]. In einer anderen Studie gab es keinen Unterschied, ob Patienten allein oder zu zweit behandelt wurden [24], was den Arbeitsaufwand halbieren würde. Alle diese Variationen wurden aber bis jetzt in monozentrischen Studien untersucht. MRKS sollten jetzt zeigen, ob diese Ergebnisse in anderen Zentren reproduziert werden können.

Wichtig sind Studien, in denen Faktoren untersucht werden, bei denen man aufgrund der Theorie von dem »gelernten Nichtgebrauch« vermuten würde, dass sie einen Einfluss auf die Wirksamkeit haben. In einer monozentrischen, kontrollierten Studie wurde in den ersten Wochen nach dem Schlaganfall entweder mit CIMT oder bei einer Kontrollgruppe in der gleichen Intensität mit traditioneller Physiotherapie angefangen. Nach 90 Tagen fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen [8]. Das zeigt erst einmal, dass traditionelle Physiotherapie nicht schlechter sein muss als CIMT, wenn sie in der gleichen Dosis verabreicht wird. Aber es stellt sich die Frage, warum CIMT in der frühen Phase gewirkt hat: Wurde so dem »gelernten Nichtgebrauch« vorgebeugt, oder ist dieser Teil der Theorie nicht so wesentlich? Auch in einer anderen Studie gab es keine Korrelation zwischen Ausmaß der Verbesserung nach CIMT und der Zeit, die seit dem Schlaganfall vergangen war [24]. Eine interessante Beobachtung ist, dass die Besserung durch eine sehr früh angefangene CIMT-Therapie weniger ausgeprägt ist, wenn die Intensität der CIMT-Therapie erhöht wird [8]. Vielleicht brauchen Patienten in der Akutphase viele unterschiedliche Stimuli (»distributed practice«, [13, 19]), um das noch verbleibende kortikale Netz zu aktivieren, und vielleicht ist die CIMT mit der Betonung der Aktivität im primärmotorischen Kortex der geschädigten Hemisphäre in dieser Phase nicht geeignet. Durch eine kritische Betrachtung von Studienergebnissen sind Theorien, die hinter einer Therapie stehen, neu zu überdenken, damit eine nachweisbar wirksame Therapie sich auch weiterentwickeln kann.

Fazit

Insgesamt lässt sich feststellen, dass zwischen Therapien, die in der gleichen Intensität verabreicht werden, kein großer Unterschied in der Effektivität gemessen wird (z. B. [6, 8, 12, 20, 30]). Sollte man daraus schließen, dass die Theorien hinter den Therapien nur eine untergeordnete Rolle spielen? Nur MRKS können darauf eine Antwort geben.

Literatur

1. Barzel A, Liepert J, Haevernick K, Eisele M, Ketels G, Rijntjes M et al. Comparison of two types of Constraint-Induced Movement Therapy in chronic stroke patients: A pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2009; 27 (6): 673-680.
2. Broeks JG, Lankhorst GJ, Rumping K, Prevo AJ. The long-term outcome of arm function after stroke: results of a follow-up study. *Disabil Rehabil* 1999; 21 (8): 357-364.
3. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *Stroke Unit Trialists' Collaboration*. *Bmj* 1997; 314 (7088): 1151-1159.
4. Dettmers C, Fink GR, Lemon RN, Stephan KM, Passingham RE, Silbersweig D et al. Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. *J Neurophysiol* 1995; 74 (2): 802-815.
5. Dettmers C, Teske U, Hamzei F, Uswatte G, Taub E, Weiller C. Distributed form of constraint-induced movement therapy improves functional outcome and quality of life after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86 (2): 204-209.
6. Dickstein R, Hocherman S, Pillar T, Shaham R. Stroke rehabilitation. Three exercise therapy approaches. *Phys Ther* 1986; 66 (8): 1233-1238.

7. Dobkin BH. Rehabilitation and functional neuroimaging dose-response trajectories for clinical trials. *Neurorehabil Neural Repair* 2005; 19 (4): 276-282.
8. Dromerick AW, Lang CE, Birkenmeier RL, Wagner JM, Miller JP, Videon TO et al. Very Early Constraint-Induced Movement during Stroke Rehabilitation (VECTORS): A single-center RCT. *Neurology* 2009; 73 (3): 195-201.
9. Gerdes NB, Lichtenberg S, Jäckel WH. Rehabilitationsnachsorge. Analyse der Nachsorgeempfehlungen und ihre Umsetzung. S. Roderer Verlag, Regensburg 2005.
10. Hamzei F, Dettmers C, Rijntjes M, Weiller C. The effect of cortico-spinal tract damage on primary sensorimotor cortex activation after rehabilitation therapy. *Exp Brain Res* 2008; 190 (3): 329-336.
11. Hamzei F, Liepert J, Dettmers C, Weiller C, Rijntjes M. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: An exploratory study with fMRI and TMS. *Neuroimage* 2006.
12. Kollen BJ, Lennon S, Lyons B, Wheatley-Smith L, Scheper M, Buurke JH et al. The effectiveness of the Bobath concept in stroke rehabilitation: what is the evidence? *Stroke* 2009; 40 (4): e89-97.
13. Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol* 2006; 19 (1): 84-90.
14. Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9174): 191-6.
15. Langhammer B, Stanghelle JK. Bobath or motor relearning programme? A follow-up one and four years post stroke. *Clin Rehabil* 2003; 17 (7): 731-734.
16. Liepert J. Evidenzbasierte Verfahren in der motorischen Rehabilitation. *Neurol Rehabil* 2009; 15 (4): 228-233.
17. Liepert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Curr Opin Neurol* 2008; 21 (6): 639-643.
18. Lin KC, Wu CY, Liu JS, Chen YT, Hsu CJ. Constraint-induced therapy versus dose-matched control intervention to improve motor ability, basic/extended daily functions, and quality of life in stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23 (2): 160-165.
19. Memmert D. Long-term effects of type of practice on the learning and transfer of a complex motor skill. *Percept Mot Skills* 2006; 103 (3): 912-916.
20. Paci M. Physiotherapy based on the Bobath concept for adults with post-stroke hemiplegia: a review of effectiveness studies. *J Rehabil Med* 2003; 35 (1): 2-7.
21. Platz T. Evidence-based arm rehabilitation – a systematic review of the literature. *Nervenarzt* 2003; 74 (10): 841-9.
22. Rijntjes M, Haevernick K, Barzel A, van den Bussche H, Ketels G, Weiller C. Repeat therapy for chronic motor stroke: a pilot study for feasibility and efficacy. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23 (3): 275-280.
23. Rijntjes M, Hamzei F, Weiller C. Neurorehabilitation: no more constraint for large randomised trials. *Lancet Neurol* 2007; 6 (2): 99-101.
24. Rijntjes M, Hobbeling V, Hamzei F, Dohse S, Ketels G, Liepert J et al. Individual factors in constraint-induced movement therapy after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2005; 19 (3): 238-249.
25. Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies. *Curr Opin Neurol* 2006; 19 (1): 76-83.
26. Saur D, Lange R, Baumgaertner A, Schraknepper V, Willmes K, Rijntjes M et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain* 2006; 129 (Pt 6): 1371-1384.
27. Sunderland A, Fletcher D, Bradley L, Tinson D, Hower RL, Wade DT. Enhanced physical therapy for arm function after stroke: a one year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57 (7): 856-858.
28. Sunderland A, Tinson DJ, Bradley EL, Fletcher D, Langton Hower R, Wade DT. Enhanced physical therapy improves recovery of arm function after stroke. A randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55 (7): 530-535.
29. Taub E, Uswatte G, Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3 (3): 228-236.
30. van Vliet PM, Lincoln NB, Foxall A. Comparison of Bobath based and movement science based treatment for stroke: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (4): 503-508.
31. Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 1992; 31 (5): 463-472.
32. Weiller C, Isensee C, Rijntjes M, Huber W, Muller S, Bier D et al. Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1995; 37 (6): 723-732.
33. Weiller C, Ramsay SC, Wise RJ, Friston KJ, Frackowiak RS. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 1993; 33 (2): 181-189.
34. Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, Kessler J, Rudolf J, Haupt WF et al. Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke* 2005; 36 (8): 1759-1763.
35. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *Jama* 2006; 296 (17): 2095-2104.
36. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Thompson PA, Taub E, Uswatte G et al. Retention of upper limb function in stroke survivors who have received constraint-induced movement therapy: the EXCITE randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7 (1): 33-40.

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse:

Dr. M. Rijntjes
Neurologische Klinik
Universität Freiburg
Breisacher-Straße 64
79106 Freiburg i. B.
E-Mail: michel.rijntjes@uniklinik-freiburg.de