

Therapie-induzierte kortikale Reorganisation bei Schlaganfallpatienten

J. Liepert¹, H. Bauder², W. H. R. Miltner², E. Taub³, C. Weiller⁴

¹Klinik für Neurologie und ²Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie, Friedrich Schiller Universität Jena,

³Department of Psychology, University of Alabama at Birmingham, USA,

⁴Neurologische Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Zusammenfassung

Zahlreiche Studien belegen, daß nach einem Schlaganfall komplexe Reorganisationsvorgänge sowohl in der infarzierten als auch der läsionsfreien Hirnhälfte stattfinden. In den meisten Arbeiten konnte jedoch nicht unterschieden werden, ob diese Reorganisationen auf die Läsion selbst, auf spontane Remissionen oder (physio)therapeutische Interventionen zurückzuführen waren.

In dieser Studie wurde die Frage einer Therapie-induzierten Reorganisation nach Schlaganfall untersucht. Fünfzehn Patienten, deren Schlaganfall mehr als 6 Monate zurücklag, wurden mit der Constraint-Induced Movement Therapy (»Taub'sches Training«) über einen Zeitraum von 12 Tagen behandelt. Zum Nachweis von Reorganisationen wurden die kortikalen Repräsentationsareale des paretischen und des nicht-betroffenen M. abductor pollicis brevis (APB) mittels fokaler Transkranieller Magnetstimulation kartiert. Die elektrophysiologischen Messungen erfolgten zusammen mit der Erfassung motorischer Funktionen des paretischen Armes zu mehreren Zeitpunkten vor und bis zu 6 Monate nach dem Training.

Vor der Therapie war das kortikale Repräsentationsareal des paretischen M. APB kleiner als das der gesunden Gegenseite; nach Therapie hatte sich dieses Verhältnis umgekehrt. Parallel zu dieser ausgeprägten Zunahme der Exzitabilität in der betroffenen Hemisphäre waren die motorischen Funktionen nach Therapieende gebessert und blieben bis zum letzten Meßzeitpunkt unverändert. Verlagerungen des Arealsschwerpunktes in der betroffenen Hemisphäre deuteten auf eine Therapie-induzierte Rekrutierung zusätzlichen neuronalen Gewebes hin. Im weiteren Verlauf näherten sich die kortikalen Arealgrößen des gesunden und des paretischen M. APB einander an; diese Entwicklung ist mit einer Zunahme der effektiven Konnektivität der involvierten Neuronenverbände, die eine Reduktion der Exzitabilität bei gleichbleibender Funktion erlaubt, vereinbar.

Das Taub'sche Training erwies sich als ein geeignetes Verfahren, um auch bei Schlaganfallpatienten im chronischen Stadium eine langanhaltende Verbesserung motorischer Funktionen zu erzielen; mit Transkranieller Magnetstimulation war es möglich, Therapie-induzierte kurz- und langfristige Reorganisationen zu charakterisieren.

Schlüsselwörter: Schlaganfall, Rehabilitation, Reorganisation, Plastizität, transkranielle Magnetstimulation

Treatment-induced cortical reorganization in stroke patients

J. Liepert, H. Bauder, W. H. R. Miltner, E. Taub, C. Weiller

Abstract

Injury-induced cortical reorganization is a widely recognized phenomenon. In contrast, there is almost no information about treatment-induced plastic changes in the human brain. The aim of this study was to evaluate reorganization in the motor cortex of stroke patients induced by an efficacious rehabilitation treatment.

We used focal transcranial magnetic stimulation to map the cortical motor output area of a hand muscle on both sides in 15 stroke patients in the chronic stage of the disease before and after a 12-day-period of Constraint-Induced Movement Therapy.

Pre-treatment, the cortical representation area of the affected hand muscle was significantly smaller compared to the contralateral side. A second baseline measurement with almost identical results indicated the stability of clinical and electrophysiological parameters pre-treatment. Post-treatment, the size of the muscle output area of the affected hemisphere was significantly enlarged, corresponding to a significantly improved motor performance of the paretic limb. Shifts of the center of the output map in the affected hemisphere suggested the recruitment of adjacent brain areas. In follow-up examinations up to 6 months post-treatment, motor performance remained at a high level while the cortical area sizes in the two hemispheres became almost identical, representing a return of the balance of excitability between the two hemispheres towards a normal condition.

This is the first demonstration in humans of long-term alterations in brain functions associated with a therapy-induced improvement in the rehabilitation of movement after neurological injury.

Key words: stroke, constraint-induced movement therapy, reorganization, plasticity, transcranial magnetic stimulation

Neurol Rehabil 2000; 6 (4): 177-183

Einleitung

In den letzten 10 Jahren ergaben sich zunehmend Hinweise dafür, daß das adulte menschliche Gehirn zu Reorganisationsfähigkeiten fähig ist. Neben einer läsionsinduzierten Plastizität, wie sie u. a. bei Amputierten [13, 22], Phantomschmerzen [20], Tinnitus [40] und Dystonien [18] beschrieben wurde, ist eine aktivitätsabhängige Plastizität bekannt, bei der es je nach Intensität und Häufigkeit des Gebrauches einer Extremität zu einer Vergrößerung oder Verkleinerung ihrer kortikalen Repräsentation kommt. Als Beispiele seien blinde Braille-Leser [46, 49], professionelle Musiker [19] und einseitig Immobilisierte [33] genannt.

Nach einem Schlaganfall wurden komplexe Reorganisationsmuster beschrieben: In der subakuten Phase dominierten eine Verminderung der Exzitabilität des motorischen Kortex und eine Verkleinerung der Repräsentationen paretischer Muskeln in der betroffenen Hemisphäre [7, 12, 67]. Diese potentiell negative Reorganisation kann sowohl mit der strukturellen neuronalen Schädigung als auch mit dem verminderten Gebrauch der paretischen Extremität zusammenhängen. Im weiteren Verlauf kam es parallel zur klinischen Besserung zu einer Vergrößerung der Repräsentation paretischer Muskeln [12, 67] und zu Blutflußanstiegen in den motorischen Arealen der betroffenen, aber auch der gesunden Hemisphäre [41]. Bei klinisch gut remittierten Patienten wurden Expansionen der motorischen Areale in der betroffenen [53, 72, 73], aber auch in der nicht-betroffenen Hemisphäre [8, 10, 15] beobachtet. In jenen Studien konnte jedoch nicht diskriminiert werden, ob die Reorganisationen auf einer spontanen Remission beruhten oder das Resultat physiotherapeutischer Interventionen darstellten. Diese Studie diente der Untersuchung Therapie-induzierter Plastizität bei Schlaganfallpatienten. Es wurden Patienten mit einem mehr als sechs Monate zurückliegenden Schlaganfall rekrutiert, für die eine spontane Besserung der Hemiparese weitestgehend auszuschließen war. Als physiotherapeutische Behandlung verwandten wir die von Taub und Mitarbeitern entwickelte »Constraint-Induced Movement Therapy«, die hier im weiteren als Taub'sches Training bezeichnet wird. Dieses Therapieverfahren wurde auf der Grundlage von tierexperimentellen Untersuchungen an Affen mit deafferentiertem Arm entwickelt [60, 61]. Es fußt auf der Annahme, daß Schlaganfallpatienten in der chronischen Phase ihrer Erkrankung aufgrund einer erlernten Verhaltensunterdrückung dazu tendieren, ihren paretischen Arm im Alltag weniger häufig einzusetzen, und deshalb schlechtere motorische Leistungen aufweisen, als ihnen aufgrund der strukturellen neuronalen Schädigung möglich wäre. Durch eine 12-tägige Behandlungsphase mit maximalem motorischen Training des paretischen Armes bei gleichzeitiger Immobilisation des gesunden Armes mittels einer Schlinge wird versucht, diesen »erworbenen Nicht-Gebrauch« dauerhaft umzukehren [37, 62, 63, 64, 65, 76]. Das Taub'sche Training zeichnet sich durch seine auch zwei Jahre später noch nachweisbare Verbesserung motorischer Funktionen in Alltagsaktivitäten aus [63].

Zum Nachweis von Reorganisationsvorgängen im motorischen Kortex setzten wir die fokale transkranielle Magnetstimulation (TMS) ein. Dieses Verfahren ermöglicht die nicht-invasive, schmerzlose Kartierung von kortikalen Repräsentationsarealen einzelner Muskeln [70, 75]. Die Methode weist eine gute Reproduzierbarkeit auf [38, 39, 75] und ist insbesondere für den intraindividuellen Vergleich der beiden Hemisphären geeignet [11]. Sie wurde zur Untersuchung kortikaler Plastizität bei Schädigungen im peripheren [3, 4, 13, 14, 22, 31, 36, 51, 52, 54] und zentralen [12, 30, 32, 53, 66] Nervensystem sowie zum Nachweis übungs- bzw. aktivitätsabhängiger plastischer Modulationen [33, 34, 46, 47, 48, 49] eingesetzt. Der Schwerpunkt des Repräsentationsareals stimmt lokalisiert sehr gut mit dem mittels funktioneller Kernspintomographie identifizierten Handareal des primär motorischen Kortex überein [1, 2, 26, 57]. Im Gegensatz zu den klassischen fMRT- und PET-Studien ist die Kartierung mit TMS unabhängig von der aktuellen motorischen Funktion und daher als Instrument für Verlaufsuntersuchungen besonders geeignet.

In dieser Studie wurden gleichzeitig klinische und elektrophysiologische Daten zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach dem Taub'schen Training erhoben, um Kurzzeit- und Langzeiteffekte der Therapie hinsichtlich der funktionellen Organisation des motorischen Kortex sowie Veränderungen motorischer Fähigkeiten zu erfassen.

Methodik

Fünfzehn Patienten (12 Männer) mit einem mehr als sechs Monate zurückliegenden Schlaganfall wurden untersucht. Die mittlere Dauer der Hemiparese betrug 4,7 Jahre (Spanne: 0,6–17 Jahre), das mittlere Lebensalter 55,5 Jahre (Spanne: 33–73 Jahre). Dreizehn Patienten wiesen eine rechtsseitige Parese auf. Vier Patienten hatten kortikale Läsionen (3 Ischämien, 1 Blutung), die übrigen 11 Patienten wiesen lakunäre subkortikale Läsionen, die die Capsula interna involvierten, auf.

Als Einschlusskriterien wurden definiert: 1. Fähigkeit zur Dorsalexension von mindestens 10° im Handgelenk und 10° in den Fingergrundgelenken, 2. ausreichende Gangsicherheit bei immobilisiertem gesunden Arm. Als Ausschlusskriterien bestanden: 1. globale Aphasie oder andere kognitive Störung, die die Therapiedurchführung erschweren würde, 2. metallische Gegenstände im Kopf, 3. Schwangerschaft, 4. Epilepsie, 5. Herzschrittmacher, 6. andere neurologische Erkrankung oder schwerwiegende nicht-neurologische Erkrankung.

Jeder Patient wurde über 12 Tage mit dem Taub'schen Training behandelt. In dieser Zeit wurde der gesunde Arm für 90% der Wachphase in einer Schlinge immobilisiert. An den Werktagen erfolgte ein intensives Training des betroffenen Armes von mindestens sechs Stunden pro Tag [37, 63]. Die Übungen bestanden vorwiegend aus Bewegungsaufgaben, die Alltagsaktivitäten widerspiegeln. Der Behandlungserfolg wurde mit dem »Motor Activity Log« (MAL) [63] erfaßt. Dieser Fragebogen quantifiziert Arm-

funktionen bei 20 häufigen und wichtigen Alltagsaktivitäten. Die Skala umfaßt 0–5 Punkte; z. B. bedeuten »2 Punkte« einen geringen Gebrauch des paretischen Armes in Alltagssituationen, bei »3 Punkten« ist der Gebrauch um 50% niedriger als vor dem Schlaganfall, »4 Punkte« entsprechen 75% der Gebrauchshäufigkeit des Armes vor dem Insult. Der MAL wurde zwei Wochen vor Beginn der Therapie (n=11), einen Tag vor Therapiebeginn (n=15) sowie einen Tag (n=15), vier Wochen (n=12) und sechs Monate (n=10) nach Therapieende durchgeführt. Parallel zum MAL wurde das Repräsentationsareal des paretischen und des gesunden M. abductor pollicis brevis (APB) durch transkraniell magnetische Stimulation der jeweils kontralateralen Hemisphäre untersucht.

Für die TMS wurde eine Schmetterlingsspule (The Magstim Comp., Dyfed, UK) verwendet, die eine fokussierte Stimulation erlaubt. Die Spule wurde in einer anterior-posterioren Ausrichtung gehalten. Zur Kartierung des kortikalen Repräsentationsareals erfolgte die TMS in Abständen von 1 cm, um alle Skalpositionen zu identifizieren, deren Stimulation ein motorisches Antwortpotential (MEP) im M. APB hervorrief. Pro Skalposition wurden fünf Magnetreize appliziert. Als motorische Schwelle wurde die Stimulationsintensität definiert, mit welcher MEPs >0,05 mV in mindestens 5 von 10 Versuchen evoziert werden konnten. Die Kartierung wurde mit einer Reizstärke, die 10% oberhalb der individuellen motorischen Schwelle lag, durchgeführt. Die beiden Hemisphären wurden in einer pseudo-randomisierten Reihenfolge untersucht. Die Ableitung der MEPs erfolgte mit Oberflächen Elektroden.

Die Patienten saßen in einem bequemen Stuhl und trugen eine enganliegende Kappe, auf der ein Koordinatensystem in 1 cm-Abständen markiert war. Die Magnetstimulationen erfolgten bei vollständig entspannter Muskulatur. Dieses wurde über einen Lautsprecher, der die Aktivität des EMG-Kanals wiedergab, kontrolliert. Die folgenden elektrophysiologischen Parameter wurden ausgewertet: 1. motorische Schwelle, ausgedrückt in Prozent der maximalen Stimulatorleistung, 2. Größe des kortikalen Repräsentationsareals, definiert als die Anzahl von Skalpositionen, deren Stimulation mindestens ein MEP >0,05 mV erzeugt, 3. Lokalisation des Arealsschwerpunktes, der sich über die Verteilung der MEP-Amplituden innerhalb des Repräsentationsareals berechnen läßt [34]. Derjenige, der die Kartierung mittels TMS durchführte, war geblendet für die motorischen Funktionsdaten. Der Untersucher, der den MAL durchführte, war geblendet für die TMS-Daten.

Die statistische Auswertung der Funktionsergebnisse und der elektrophysiologischen Daten erfolgte mit einer Varianzanalyse für wiederholte Messungen und post hoc Tukey Tests. Das Signifikanzniveau wurde mit 5% angenommen.

Ergebnisse

Die MAL-Daten der motorischen Funktionen der einzelnen Patienten sind in Abb. 1 dargestellt. Im Mittelwert wiesen die beiden Baseline-Messungen vor Therapie keinen Unter-

schied auf (1. Baseline: $1,69 \pm 1,07$, 2. Baseline: $1,97 \pm 0,96$). Die nach Therapie erhobenen MAL-Werte waren hingegen signifikant different von denen vor Therapie ($p < 0,01$). Die an den verschiedenen posttherapeutischen Terminen getesteten motorischen Funktionen zeigten untereinander keine Unterschiede (1. Tag: $3,4 \pm 0,97$; vier Wochen: $3,38 \pm 0,99$, sechs Monate: $3,32 \pm 1,16$). Die klinischen und elektrophysiologischen Ergebnisse waren bei subkortikalen und kortikalen Läsionen gleich. Daher wurden die Daten beider Gruppen zusammengefaßt.

Die TMS-Daten zeigten die gleiche Entwicklung wie die klinischen Funktionsergebnisse: Vor Therapiebeginn war das kortikale Repräsentationsareal des paretischen M. APB signifikant kleiner als das der gesunden Gegenseite (Abb. 2). Nach der Therapie kehrte sich dieses Verhältnis um: Einen Tag nach Therapieende war das kortikale Areal des betroffenen APB signifikant größer als das der Gegenseite. Im weiteren Verlauf nahm die Zahl der aktiven Skalpositionen in der betroffenen Hemisphäre leicht ab, die Zahl der aktiven Positionen in der gesunden Hemisphäre hingegen leicht zu, so daß sich eine symmetrische Verteilung einstellen konnte (Abb. 2). Die über den Meßzeitraum (zwei Wochen vor Therapiebeginn bis sechs Monate nach Therapie) nachweisbaren Veränderungen der Arealgröße in der gesunden Hemisphäre waren nicht signifikant. Für die betroffene Hemisphäre ergab sich eine signifikante Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsareals von der zweiten Baseline-Messung zu der ersten Messung nach Therapieende ($p = 0,001$) und der Messung vier Wochen nach Therapieende ($p = 0,03$).

Beim Vergleich der beiden Messungen vor Therapiebeginn (Baseline) zeigte die Lokalisation des Arealsschwerpunktes eine nahezu identische Schwankungsbreite von ca. 2 mm (Abb. 3). Diese geringen Unterschiede können auf technische Begrenzungen der Methode oder auch auf leichte spontane Fluktuationen der Lokalisation des Erregungsschwerpunktes innerhalb des Repräsentationsareals zurückzuführen sein. Zwischen der zweiten Baseline-Messung und der Messung einen Tag nach Therapieende war eine signifikante medio-laterale Verschiebung des Arealsschwerpunktes über der betroffenen Hemisphäre zu beobachten (Abb. 3, $p < 0,01$). Elf dieser Schwerpunktverlagerungen verliefen nach lateral, vier nach medial. In anterior-posteriore Richtung traten keine signifikanten Verschiebungen auf. Auch zwischen der ersten Messung nach Therapieende und der Messung vier Wochen später zeigten die Arealsschwerpunkte in der betroffenen Hemisphäre eine tendenziell stärkere medio-laterale Verschiebung als in der gesunden Hemisphäre: In 7 Fällen bewegte sich der Arealsschwerpunkt nach medial, in 2 Fällen blieb er unverändert, in 3 Fällen trat eine Verlagerung nach lateral auf.

Die motorische Schwelle war in der betroffenen Hemisphäre höher als in der gesunden Hemisphäre. Dieses Verhältnis blieb über den gesamten Untersuchungszeitraum unverändert (Abb. 4). Bonferroni-korrigierte t-Tests für verbundene Messungen wiesen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Hemisphären für die zweite

Baseline-Messung, die Post-Therapie-Messung und die Messung vier Wochen nach Therapie auf.

Diskussion

In dieser Studie wurde gezeigt, daß es bei Schlaganfallpatienten nach Teilnahme an einem 12-tägigen Taub'schen Training zu einer massiven Zunahme der Exzitabilität des motorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre kam. Parallel zu dieser Veränderung verbesserten sich auch die motorischen Funktionen und der alltägliche Gebrauch des paretischen Armes. Sowohl die elektrophysiologischen als auch die Verhaltensänderungen waren bei jedem einzelnen Patienten nachweisbar.

Die Ergebnisse der beiden Baseline-Messungen zeigen, daß die Patienten vor Beginn der Therapie tatsächlich ein stabiles motorisches Defizit aufwiesen. Daher sind die nach dem Training vorhandenen Funktionsbesserungen nicht auf spontane Remissionen zurückzuführen. Die TMS-Daten bestätigen die auch von anderen Gruppen [38, 39, 75] beschriebene gute Reproduzierbarkeit der Mapping-Ergebnisse.

Das vor Therapiebeginn verkleinerte kortikale Repräsentationsareal des paretischen M. abductor pollicis brevis und die höheren motorischen Schwellen weisen auf eine reduzierte Exzitabilität des motorischen Kortex in der betroffenen Hemisphäre hin. Dieses Phänomen kann sowohl auf den monatelang bestehenden verminderten Gebrauch des paretischen Armes als auch auf die strukturelle Hirnschädigung zurückzuführen sein. Die Arealverkleinerung war nach 12 Tagen Therapie vollständig reversibel. Als Mechanismen dieser kortikalen Reorganisation kommen eine Exzitabilitätszunahme von Neuronen, die schon zuvor die paretische Hand innerviert haben, oder eine Zunahme des durch TMS erregbaren Gewebes in der betroffenen Hemisphäre in Betracht. Der relativ kurze Zeitraum von 12 Tagen macht die Möglichkeit eines Auswachsens (»sprouting«) neuer anatomischer Verbindungen sehr unwahrscheinlich, da sichere Hinweise für axonale Sprossungen erst Monate nach einer Läsion gefunden wurden [16]. Ein wahrscheinlicher Mechanismus ist die Hemmung lokaler inhibitorischer Interneurone, wodurch eine Demaskierung vorbestehender exzitatorischer

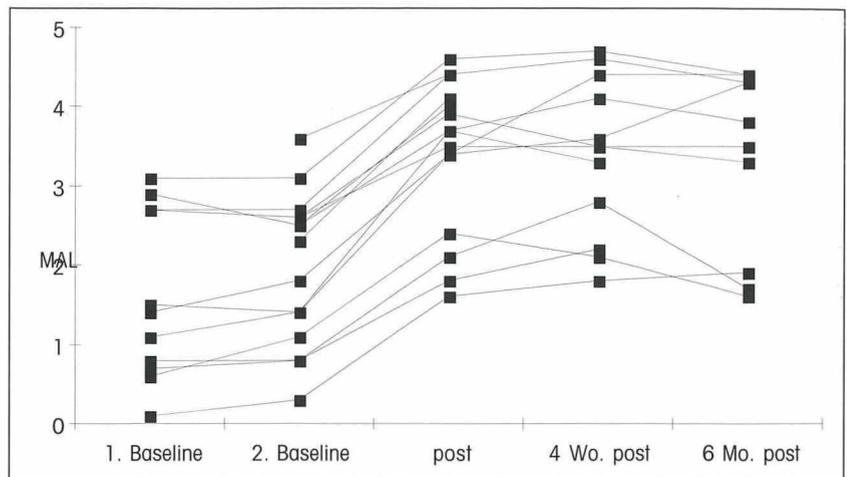


Abb. 1: Ergebnisse des Motor Activity Log zur Evaluation der motorischen Funktion des paretischen Armes für jeden einzelnen Patienten. Die Messungen erfolgten zwei Wochen und einen Tag vor Therapiebeginn sowie einen Tag, vier Wochen und sechs Monate nach Therapieende

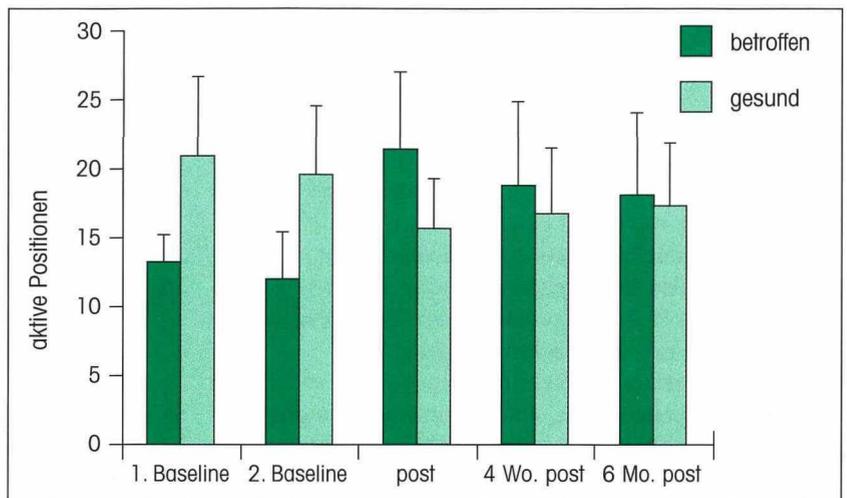


Abb. 2: Größe des kortikalen Repräsentationsareals des M. abductor pollicis brevis zwei Wochen und einen Tag vor Therapiebeginn sowie einen Tag, vier Wochen und sechs Monate nach Therapieende. Dargestellt ist die Anzahl durch TMS stimulierbarer Skalppositionen. Grüne Säulen: infarzierte Hemisphäre; hellgrüne Säulen: nicht-infarzierte Hemisphäre

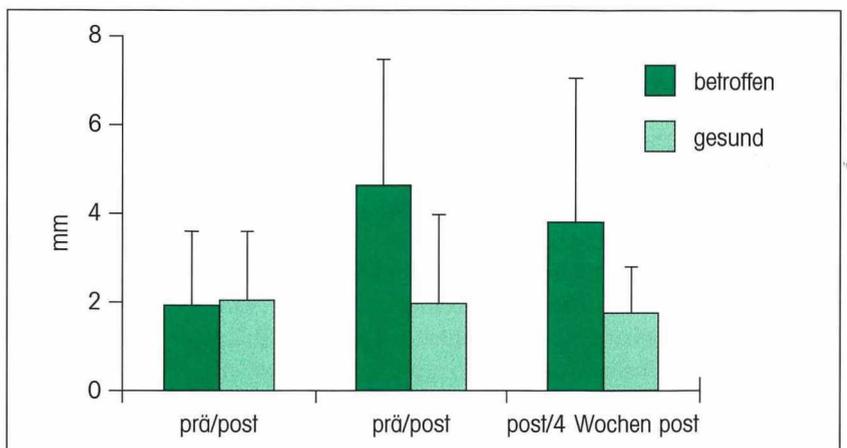


Abb. 3: Verschiebungen des Arealsschwerpunktes in der medio-lateralen Achse in der betroffenen (grüne Säulen) und der nicht-betroffenen (hellgrüne Säulen) Hemisphäre. Miteinander verglichen wurden die beiden Baseline-Messungen, die prä- und post-Therapie-Messungen und die post-Therapie-Messung mit der Messung vier Wochen nach Therapieende

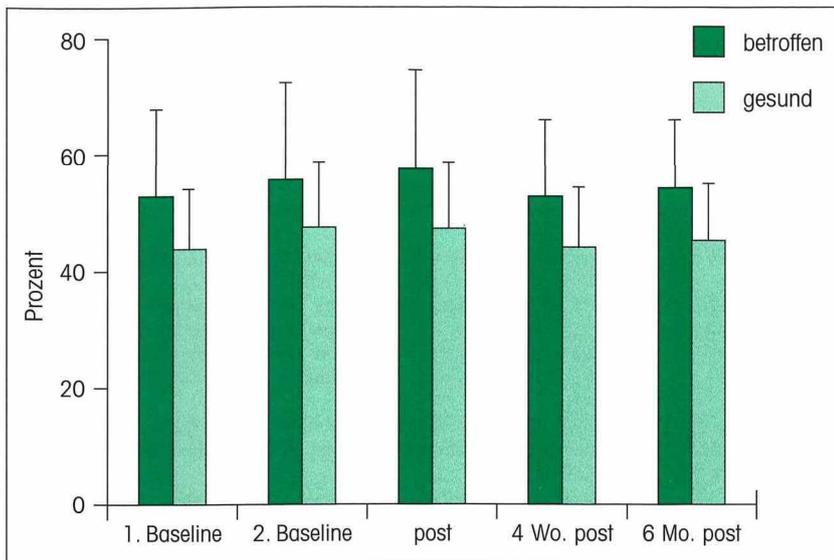


Abb. 4: Motorische Schwellen in der infarzierten (grüne Säulen) und der nicht-infarzierten (hellgrüne Säulen) Hemisphäre zwei Wochen und einen Tag vor Therapiebeginn sowie einen Tag, vier Wochen und sechs Monate nach Therapieende. Die Darstellung erfolgt in Prozent der maximalen Magnetstimulatorleistung

Verbindungen möglich wäre [24, 25, 56]. Eine alternative, eventuell komplementäre Erklärung ist die Stärkung synaptischer Effektivität in bestehenden synaptischen Verbindungen, wie sie schon von *D. Hepp* postuliert wurde [23]. Die nach der Therapie aufgetretenen Verlagerungen des Arealschwerpunktes in der betroffenen Hemisphäre lassen vermuten, daß es nicht nur eine therapie-assoziierte Exzitabilitätszunahme, sondern auch eine Rekrutierung zusätzlicher, der ursprünglichen Lokalisation benachbarter kortikaler Areale gibt. Eine solche Annahme wird durch tierexperimentelle Daten unterstützt: Durch intrakortikale Mikrostimulation wurde gezeigt, daß Affen mit einer Läsion im primär motorischen Kortex eine Reorganisation in Kortexarealen, die der Läsionsstelle benachbart sind, aufweisen. Eine solche Reorganisation konnte jedoch nur demonstriert werden, wenn die Läsion im juvenilen Alter durchgeführt wurde oder unmittelbar nach der Läsion ein intensives Training der paretischen Extremität stattfand [21, 44].

Bei funktionell gut remittierten Schlaganfallpatienten wurde eine ausgedehnte Lateralextension des Hirnareals, das bei Fingerbewegungen aktiviert wurde, gefunden [53, 73]. Unsere Daten deuten auf eine Therapie-induzierte Reorganisation auf kortikaler Ebene hin; weitere plastische Veränderungen im subkortikalen Bereich oder auf spinaler Ebene können allerdings nicht ausgeschlossen werden. Auch besteht die Möglichkeit, daß sekundäre motorische Hirnareale, die mit TMS in der hier angewandten Stärke nicht überprüft werden können, eine bedeutende Rolle für die Verbesserung der motorischen Funktionen spielen [35]. Zur Klärung solcher Fragen sind Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren wie der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) oder der Positronenemissionstomographie (PET) erforderlich. Einige Studien [9, 10, 15, 17, 70] bei remittierten Schlaganfallpatienten haben nahegelegt, daß

plastische Veränderungen in der nicht-betroffenen Hemisphäre die Restitution motorischer Funktionen wesentlich unterstützen können. In unserer Patientengruppe konnten keine MEPs durch TMS des zur paretischen Körperhälfte ipsilateralen motorischen Kortex evoziert werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit Erfahrungen anderer Gruppen [42, 45, 68, 73] und spricht zunächst gegen eine relevante Beteiligung des ipsilateralen Kortex an der therapie-induzierten Funktionsrestitution. Reorganisationsvorgänge auch im ipsilateralen Kortex können jedoch nicht prinzipiell ausgeschlossen werden, da verschiedene Faktoren (submaximale Intensität der Magnetstimulation, Ableitung von entspannter Muskulatur, Patientenkollektiv) für unser Ergebnis verantwortlich sein können.

Die Nachuntersuchungen vier Wochen und sechs Monate nach Therapie zeigen,

daß die therapie-induzierte Restitution motorischer Funktionen unverändert bleibt. Nach Therapie hatten sich hingegen die Repräsentationsareale hinsichtlich ihrer Größe einander angenähert. Diese diskrepante Entwicklung kann darauf hindeuten, daß durch den kontinuierlichen Gebrauch des paretischen Armes eine Verbesserung der effektiven Konnektivität der neuronalen Verbindungen, die die motorischen Funktionen steuern, eingetreten ist. Eine solche plastische Veränderung würde eine Reduktion der Exzitabilität ohne Funktionsverschlechterung erlauben [5, 74]. *Pascual-Leone et al.* [48] zeigten, daß das explizite Verstehen einer Aufgabe die Erregbarkeit des motorischen Kortex reduzierte. Ein ähnlicher Prozeß kann sich auch bei unseren Patienten abgespielt haben, indem es im Laufe der Zeit zu einer zunehmenden Automatisierung des Gebrauches der paretischen Hand kam. Eine alternative Erklärung wäre, daß Hirnareale, die durch TMS nicht untersuchbar sind, die Durchführung motorischer Funktionen übernommen haben. Diese Möglichkeit läßt sich mit bildgebenden Verfahren untersuchen.

Das Taub'sche Training hat sich als ein in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall wirksames rehabilitatives Verfahren erwiesen, welches auch noch Jahre nach einem Schlaganfall zu einer langanhaltenden Restitution der motorischen Funktion der paretischen Extremität führen kann. Der wichtigste therapeutische Faktor scheint die massive Intensivierung des Gebrauches der paretischen Extremität zu sein. Auch in den meisten anderen Studien, die den Effekt intensiver Physiotherapie untersuchten, wurden zusätzliche Funktionsbesserungen bei erhöhter Therapieintensität beschrieben [6, 27, 28, 29, 50, 58, 59, 69]. Wir nehmen an, daß die hier nachgewiesenen Therapie-induzierten kortikalen Reorganisationen auch bei anderen Therapieverfahren prinzipiell möglich sind, sofern sie ein intensives motorisches Training über längere Zeiträume einschließen.

Danksagungen

J. Liepert und C. Weiller werden vom BMBF Mednet und der EU unterstützt, W. H. R. Miltner vom Kuratorium ZNS.

Literatur

- Bastings EP, Gage HD, Greenberg JP, Hammond G, Hernandez L, Santiago P, Hamilton CA, Moody DM, Singh KD, Ricci PE, Pons TP, Good DC: Co-registration of cortical magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport* 1998; 9: 1941-1946
- Borojerd B, Foltys H, Krings T, Spetzger U, Thron A, Töpper R: Localization of the motor hand area using transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 699-704
- Brasil-Neto JP, Cohen LG, Pascual-Leone A, Jabir FK, Wall RT, Hallett M: Rapid reversible modulation of human cortical motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992; 42: 1302-1306
- Brasil-Neto JP, Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Cammarota A, Amassian VE, Cracco R, Maccabee P, Cracco J, Hallett M, Cohen LG: Rapid modulation of human cortical motor outputs following ischaemic nerve block. *Brain* 1993; 116: 511-525
- Büchel C, Coull JT, Friston KJ: The predictive value of changes in effective connectivity for human learning. *Science* 1999; 283: 1538-1541
- Bütefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH: Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci* 1995; 130: 59-68
- Byrnes ML, Thickbroom GW, Phillips BA, Wilson SA, Mastaglia FL: Physiological studies of the corticomotor projection to the hand after subcortical stroke. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 487-98
- Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, Levine SR, Welch KM: Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke* 1998; 29: 112-122
- Caramia MD, Iani C, Bernardi G: Cerebral plasticity after stroke as revealed by ipsilateral responses to magnetic stimulation. *Neuroreport* 1996; 7: 1756-1760
- Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS: The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991; 29: 63-71
- Cicinelli P, Traversa R, Bassi A, Scivoletto G, Rossini PM: Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. *Muscle Nerve* 1997; 20: 535-542
- Cicinelli P, Traversa R, Rossini PM: Post-stroke reorganization of brain motor output to the hand: a 2-4 month follow-up with focal magnetic transcranial stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1997; 105: 438-450
- Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, Hallett M: Motor reorganization after upper limb amputation in man. *Brain* 1991; 114: 615-627
- Cohen LG, Roth BJ, Wassermann EM, Topka H, Fuhr P, Schultz J, Hallett M: Magnetic stimulation of the human cerebral cortex, an indicator of reorganization in motor pathways in certain pathological conditions. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 56-65
- Cramer SC, Nelles G, Benson RR, Kaplan JD, Parker RA, Kwong KK, Kennedy DN, Finklestein SP, Rosen BR: A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2518-2527
- Darian-Smith C, Gilbert CD: Topographic reorganization in the striate cortex of the adult cat and monkey is cortically mediated. *J Neurosci* 1995; 15: 1631-1647
- Dettmers C, Stephan KM, Lemon RN, Frackowiak RSJ: Reorganization of the executive motor system after stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 187-200
- Elbert T, Candia V, Altenmüller E, Rau H, Sterr A, Rockstroh B, Pantev C, Taub E: Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport* 1998; 9: 3571-3575
- Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E: Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 1995; 270: 305-307
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E: Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 375: 482-484
- Friel KM, Nudo RJ: Recovery of motor function after focal cortical injury in primates: compensatory movement patterns used during rehabilitative training. *Somatosens Mot Res* 1998; 15: 173-189
- Fuhr P, Cohen LG, Dang N, Findley TW, Haghghi S, Oro J, Hallett M: Physiological analysis of motor reorganization following lower limb amputation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1992; 85: 53-60
- Hebb DO: Organization of behaviour. Wiley, New York 1949
- Jacobs KM, Donoghue JP: Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 1991; 251: 944-947
- Jones EG: GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates. *Cereb Cortex* 1993; 3: 361-372
- Krings T, Buchbinder BR, Bultner WE, Chiappa KH, Jiang HJ, Cosgrove GR, Rosen BR: Functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation: complementary approaches in the evaluation of cortical motor function. *Neurology* 1997; 48: 1406-1416
- Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, Lankhorst GJ, Koetsier JC: Effects of intensity of rehabilitation after stroke. *Stroke* 1997; 28: 1550-1556
- Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, Lankhorst GJ, Koetsier JC: Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 191-196
- Langhorne P, Wagenaar RC, Partridge C: Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiotherapy Res Int* 1996; 1: 75-88
- Levy Jr WJ, Amassian VE, Traad M, Cadwell J: Focal magnetic coil stimulation reveals motor cortical system reorganized in humans after traumatic quadriplegia. *Brain Res* 1990; 510: 130-134
- Liepert J: TMS mapping studies in peripheral and central lesions. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1999, Suppl 51: 151-156
- Liepert J, Miltner WHR, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, Weiller C: Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett* 1998; 250: 5-8
- Liepert J, Tegenthoff M, Malin J-P: Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1995; 97: 382-386
- Liepert J, Terborg C, Weiller C: Motor plasticity induced by synchronized thumb and foot movements. *Exp Brain Res* 1999; 125: 435-439
- Liu Y, Rouiller E: Mechanisms of recovery of dexterity following unilateral lesion of the sensorimotor cortex in adult monkeys. *Exp Brain Res* 1999; 128: 149-159
- Mano Y, Nakamuro T, Tamura R, Takayanagi T, Kawanishi K, Tamai S, Mayer RF: Central motor reorganization after anastomosis of the musculocutaneous and intercostal nerves following cervical root avulsion. *Ann Neurol* 1995; 38: 15-20
- Miltner WHR, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E: Effects of Constraint-Induced Movement Therapy on patients with chronic motor deficits after stroke: a replication. *Stroke* 1999; 30: 586-592
- Miranda PC, de Carvalho M, Conceicao I, Luis MLS, Ducla-Soares E: A new method for reproducible coil positioning in transcranial magnetic stimulation mapping. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1997; 105: 116-123
- Mortifee P, Steward H, Schuler M, Eisen A: Reliability of transcranial magnetic stimulation for mapping the human motor cortex. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994; 93: 131-137
- Mühlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H: Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10340-10343
- Nelles G, Spiekermann G, Jueptner M, Leonhardt G, Müller S, Gerhard H, Diener HC: Evolution of functional reorganization in hemiplegic stroke: a serial positron emission tomographic activation study. *Ann Neurol* 1999; 46: 901-909
- Netz J, Lammers T, Hömberg V: Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. *Brain* 1997; 120: 1579-1586
- Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM: Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1996; 16: 785-807
- Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW: Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996; 272: 1791-1794
- Palmer E, Ashby P, Hajek VE: Ipsilateral fast corticospinal pathways do not account for recovery in stroke. *Ann Neurol* 1992; 32: 519-525
- Pascual-Leone A, Cammarota A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M: Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of Braille readers. *Ann Neurol* 1993; 34: 33-37
- Pascual-Leone A, Dang N, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M: Modulation of muscle responses evoked by transcranial

- magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol* 1995; 74: 1037-1045
48. Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M: Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994; 263: 1287-1289
 49. Pascual-Leone A, Wassermann EM, Sadato N, Hallett M: The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in Braille readers. *Ann. Neurol.* 1995; 38: 910-915
 50. Peter C, Leidner O: Forced use therapy in the rehabilitation of hemiparetic patients – a modification for clinical practice. *Neurol Rehabil* 1997; 3: 137-144
 51. Ridding MC, Rothwell JC: Reorganisation in human motor cortex. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 218-222
 52. Rijntjes M, Tegenthoff M, Liepert J, Leonhardt G, Kotterba S, Müller S, Kiebel S, Malin J-P, Diener H-C, Weiller C: Cortical reorganization in patients with facial palsy. *Ann Neurol* 1997; 41: 621-630
 53. Rossini PM, Caltagirone C, Castriota-Scanderbeg A, Cicinelli P, Del Gratta C, Demartin M, Pizzella V, Traversa R, Romani GL: Hand motor cortical area reorganization in stroke: a study with fMRI, MEG and TCS maps. *Neuroreport* 1998; 9: 2141-2146
 54. Rossini PM, Rossi S, Tecchio F, Pasqualetti P, Finazzi-Agro A, Sabato A: Focal brain stimulation in healthy humans: motor maps changes following partial hand sensory deprivation. *Neurosci Lett* 1996; 214: 191-195
 55. Rouiller EM, Yu XH, Moret V, Tempini A, Wiesendanger M, Liang F: Dexterity in adult monkeys following early lesion of the motor cortical hand area: the role of cortex adjacent to the lesion. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 729-740
 56. Schiene K, Staiger JF, Bruehl C, Witte OW: Enlargement of cortical vibrissa representation in the surround of an ischemic cortical lesion. *J Neurol Sci* 1999; 162: 6-13
 57. Singh KD, Hamdy S, Aziz Q, Thompson DG: Topographic mapping of trans-cranial magnetic stimulation data on surface rendered MR images of the brain. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1997; 105: 345-351
 58. Sunderland A, Fletcher D, Bradley L, Tinson D, Langton Hewer R, Wade DT: Enhanced physical therapy for arm function after stroke: a one year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 856-858
 59. Sunderland A, Tinson DJ, Bradley EL, Fletcher D, Langton Hewer R, Wade DT: Enhanced physical therapy improves recovery of arm function after stroke. A randomized controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 530-535
 60. Taub E: Movement in nonhuman primates deprived of somatosensory feedback. In: *Exercise and Sports Science Reviews* (Vol. 4) Santa Barbara, CA 1977: 335-374
 61. Taub E: Somatosensory deafferentation research with monkeys: implications for rehabilitation medicine. In: Ince LP (ed) *Behavioral psychology in rehabilitation medicine: clinical applications*. Williams & Wilkins, New York 1980: 371-401
 62. Taub E, Crago JE, Uswatte G: Constraint-Induced Movement Therapy: a new approach to treatment in physical rehabilitation. *Rehab Psychol* 1998; 43: 152-170
 63. Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW III, Fleming WC, Nepomuceno CS, Connell JS, Crago JE: Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 347-354
 64. Taub E, Pidikiti RD, DeLuca SC, Crago JE: Effects of motor restriction on an unimpaired upper extremity and training on improving functional tasks and altering brain behaviors. In: Toole JF, Good DC (eds) *Imaging in neurologic rehabilitation*. Demos Vermande, New York 1996; 133-154
 65. Taub E, Uswatte G, Pidikiti RD: Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation—a clinical review. *J Rehab Res Devel* 1999; 36: 237-251
 66. Topka H, Cohen LG, Cole RA, Hallett M: Reorganization of corticospinal pathways following spinal cord injury. *Neurology* 1991; 41: 1276-1283
 67. Traversa R, Cicinelli P, Bassi A, Rossini PM, Bernardi G: Mapping of motor cortical reorganization after stroke. *Stroke* 1997; 28: 110-117
 68. Turton A, Wroe S, Trepte N, Fraser C, Lemon RN: Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 316-328
 69. Volpe BT, Krebs HI, Hogan N, Edelstein L, Diels CM, Aisen ML: Robot training enhanced motor outcome in patients with stroke maintained over 3 years. *Neurology* 1999; 53: 1874-1876
 70. Wassermann EM, McShane LM, Hallett M, Cohen LG: Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1992; 85: 1-8
 71. Weder B, Seitz RJ: Deficient cerebral activation pattern in stroke recovery. *Neuroreport* 1994; 5: 457-460
 72. Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJS, Frackowiak RSJ: Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 1992; 31: 463-472
 73. Weiller C, Ramsay SC, Wise RJS, Friston KJ, Frackowiak RSJ: Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 1993; 33: 181-189
 74. Weiller C, Rijntjes M: Learning, plasticity, and recovery in the central nervous system. *Exp Brain Res* 1999; 128: 134-138
 75. Wilson SA, Thickbroom GW, Mastaglia FL: Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects. The representation of two intrinsic hand muscles. *J Neurol Sci* 1993; 118: 134-144
 76. Wolf SL, Lecraw DE, Barton LA, Jann BB: Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. *Exper Neurol* 1989; 104: 125-132

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. J. Liepert
 Neurologische Klinik
 Uni-Kliniken Eppendorf
 Martinstraße 52
 20246 Hamburg
 E-mail: liepert@uke.uni-hamburg.de