

S3-Leitlinie „Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall“ der DGNER - Langversion

1. Literatursuche und Ergebnisse der methodischen Bewertung im Überblick.....	4
1.1. Originalartikel.....	4
1.2. Inhaltliche Fragestellung	4
1.3. Datenbanken und Suchalgorithmus.....	6
1.4. Selektionskriterien	7
1.5. Interventionsstudien - Zusammenfassung des Ergebnisses der PubMed- und Cochrane Library-Suchen	8
1.6. Methodische Bewertung der RKS-Referenzen (Originalpublikationen) im Überblick	9
1.7. Methodische Bewertung der systematischen Reviews und Metaanalysen im Überblick	11
2. Evidenzklassen, Beurteilung der Qualität der Evidenz und Empfehlungsstärken ..	12
3. Vorkommen/Relevanz	16
4. Symptome	16
5. Diagnostik.....	18
5.1. Klinische Diagnostik / Assessment.....	18
5.1.1. Assessment aktiver motorischer Funktionen	19
5.1.2. Assessment der Arm-Aktivitäten	21
5.1.3. Assessment von Spastizität	23
5.1.4. Selbstbeurteilung der Nützlichkeit des betroffenen Armes im Alltag.....	24
6. Therapie.....	25
6.1. Zeitpunkt, Dauer und Intensität der aktiven Übungstherapie.....	27
6.1.1. Zeitpunkt und Dauer der Behandlung	27
6.1.2. Intensität der aktiven Übungstherapie.....	29
6.2. Organisationsformen (Zirkeltraining, Eigentaining, Training mit einer pflegenden Person oder Angehörigen, Training zuhause, Telerehabilitation)	36
6.2.1. Zirkeltraining.....	36
6.2.2. Eigentaining mit intermittierender Supervision, auch zuhause	38
6.2.3. Training mit einer pflegenden Person oder Angehörigen	43
6.2.4. Telerehabilitation	44
6.3. Klassische Physiotherapie-Schulen und „hands on“-Therapien.....	45
6.4. Neuro- und sportwissenschaftliche sowie psychologische Strategien zum motorischen Lernen.....	47
6.5. Repetitives Üben einzelner selektiver Bewegungen	53
6.6. Bilaterales Training.....	55
6.7. Schädigungsorientiertes Training (Impairment-oriented training).....	61
6.8. Aufgabenorientiertes Training	63
6.9. Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT).....	68
6.10. Kognitiv sensorimotorisches Training (Perfetti).....	87
6.11. Funktionelles Kraft-Training	88
6.12. Spiegeltherapie.....	91
6.13. Mentales Training	98
6.14. Bewegungsbeobachtung („Action observation“).....	103
6.15. Musiktherapie und rhythmische auditorische Stimulation (RAS).....	106
6.16. Geräte-unterstützte Therapie (passive Therapiemittel)	108
6.16.1. BATRAC („bilateral arm training with rhythmic auditory cueing“)	108
6.16.2. Reha-Slide	110
6.16.3. Aktiv-passives bilaterales Priming	111
6.16.4. Arm-Ergometer.....	112
6.16.5. Upper limbs' encircling motion (ULEM)-Apparat.....	113
6.16.6. Dynamische Handorthesen zur Unterstützung der Fingerextension	113
6.16.7. Rumpfrestraktion („Trunc Restraint“) und Reich- und Greifbewegungen	115
6.17. Geräte-unterstützte Therapie mit virtueller Realitäts-(VR)-Anwendungen	118

6.18.	Biofeedback (elektromyographisch [EMG] oder Neurofeedback [cerebrale Aktivität])	128
6.19.	Neuromuskuläre, EMG-getriggerte und funktionelle Elektrostimulation (NMES, EMG-ES & FES) 132	
6.20.	Arm-Robot-Therapie (mechanische, aktive Therapiemittel)	149
6.21.	Akupunktur / Elektroakupunktur	165
6.22.	Sensible elektrische Stimulation, Vibrationsstimulation, thermische Stimulation und sensible Stimulation durch intermittierende pneumatische Kompression	168
6.23.	Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)	174
6.24.	Repetitive periphere Magnetstimulation (rpMS)	184
6.25.	Transkranielle Gleichstromtherapie („transcranial direct current stimulation, tDCS“).....	184
6.26.	Epidurale elektrische Stimulation des motorischen Kortex	191
6.27.	Nervus vagus-Stimulation (VNS)	193
6.28.	Medikation	194
	6.28.1. <i>Botulinumtoxin A (Btx)</i>	194
	6.28.2. <i>L-Dopa</i>	199
	6.28.3. <i>Fluoxetine</i>	200
	6.28.4. <i>Donepezil</i>	202
	6.28.5. <i>d-Amphetamin</i>	202
	6.28.6. <i>Cerebrolysin</i>	204
	6.28.7. <i>Intraartikuläre Injektionen (Schultergelenk des paretischen Armes)</i>	205
	6.28.8. <i>Triggerpunkt-Behandlung mit Lidocain-Infiltration</i>	207
	6.28.9. <i>Antihypertensive Medikation</i>	207
6.29.	Transplantation menschlicher neuraler Zellen	208
6.30.	Vermeidung von Komplikationen der Armparese - Lagerung, Taping und passives Bewegen.....	208
7.	Klinische Empfehlungen im Überblick.....	213
7.1.	Zeitpunkt, Dauer und Intensität der aktiven Übungstherapie.....	213
	7.1.1. <i>Zeitpunkt und Dauer der Behandlung</i>	213
	7.1.2. <i>Intensität der aktiven Übungstherapie</i>	214
7.2.	Organisationsformen.....	215
	7.2.1. <i>Zirkeltraining</i>	215
	7.2.2. <i>Training mit einer pflegenden Person oder Angehörigen</i>	216
	7.2.3. <i>Eigentraining</i>	215
	7.2.4. <i>Telerehabilitation</i>	216
7.3.	Klassische Physiotherapie-Schulen und „hands on“-Therapien.....	216
7.4.	Neuro- und sportwissenschaftliche sowie psychologische Strategien zum motorischen Lernen.....	217
7.5.	Repetitives Üben einzelner selektiver Bewegungen	217
7.6.	Bilaterales Training.....	217
7.7.	Schädigungsorientiertes Training (Impairment-oriented training, IOT)	218
7.8.	Aufgabenorientiertes Training	218
7.9.	Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) und modifizierte CIMT (mCIMT).....	219
7.10.	Kognitiv sensorimotorisches Training (Perfetti).....	219
7.11.	Funktionelles Kraft-Training	219
7.12.	Spiegeltherapie.....	220
7.13.	Mentales Training	220
7.14.	Bewegungsbeobachtung („Action observation“)	221
7.15.	Musiktherapie und rhythmische auditorische Stimulation (RAS).....	221
7.16.	Geräte-unterstützte Therapie (passive Therapiemittel)	221
	7.16.1. <i>BATRAC („bilateral arm training with rhythmic auditory cueing“)</i>	221
	7.16.2. <i>Reha-Slide</i>	222
	7.16.3. <i>Aktiv-passives bilaterales Priming</i>	222
	7.16.4. <i>Arm-Ergometer</i>	222
	7.16.5. <i>Upper limbs' encircling motion (ULEM)-Apparat</i>	222
	7.16.6. <i>Dynamische Handorthesen zur Unterstützung der Fingerextension</i>	223
	7.16.7. <i>Trunc Restraint und Reich- und Greifbewegungen</i>	223
7.17.	Geräte-unterstützte Therapie mit virtueller Realitäts-(VR)-Anwendungen	223
7.18.	Biofeedback (elektromyographisch [EMG] oder Neurofeedback [cerebrale Aktivität])	224
7.19.	Neuromuskuläre, EMG-getriggerte und funktionelle Elektrostimulation (NMES, EMG-ES & FES) 224	
7.20.	Arm-Robot-Therapie (mechanische, aktive Therapiemittel)	226
7.21.	Akupunktur / Elektroakupunktur	227

7.22.	Sensible elektrische Stimulation, Vibrationsstimulation, thermische Stimulation und sensible Stimulation durch intermittierende pneumatische Kompression	227
7.23.	Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)	228
7.24.	Repetitive periphere Magnetstimulation (rPMS)	228
7.25.	Transkranielle Gleichstromtherapie („transcranial direct current stimulation, tDCS“).....	229
7.26.	Epidurale elektrische Stimulation des motorischen Kortex	229
7.27.	Nervus vagus-Stimulation (VNS)	229
7.28.	Medikation	230
	7.28.1. <i>Botulinumtoxin A</i>	230
	7.28.2. <i>L-Dopa</i>	230
	7.28.3. <i>Fluoxetine</i>	231
	7.28.4. <i>Donepezil</i>	231
	7.28.5. <i>d-Amphetamin</i>	232
	7.28.6. <i>Cerebrolysin</i>	232
	7.28.7. <i>Intraartikuläre Injektionen (Schultergelenk des paretischen Armes)</i>	233
	7.28.8. <i>Triggerpunkt-Behandlung mit Lidocain-Infiltration</i>	233
	7.28.9. <i>Antihypertensive Medikation</i>	233
7.29.	Transplantation menschlicher neuraler Zellen	233
7.30.	Vermeidung von Komplikationen der Armparese - Lagerung, Taping und passives Bewegen.....	234
8.	Literaturverzeichnis	235
	a. Systematische Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RKS).....	235
	b. Suche nach RKS (2017), die jedoch nicht für das Critical Appraisal selektiert wurden (nicht priorisiert)	262
	c. Suche nach systematischen Reviews (einschl. Cochrane Reviews).....	265
	d. Weitere Literaturangaben.....	273
9.	Redaktionelle Angaben.....	276
	9.1. <i>Mitglieder der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe</i>	276
	9.2. <i>Korrespondenzadresse</i>	276
10.	Danksagungen und Anmerkungen	276
11.	Leitlinienreport	277
	11.1. Schlüsselwörter (Deutsch)	277
	11.2. Keywords (Englisch).....	277
	11.3. Geltungsbereich und Zweck.....	277
	11.4. Redaktionskomitee.....	278
	11.5. Entwicklungsstufe der Leitlinie: S3	278
	11.6. Finanzierung der Leitlinie	278
	11.7. Methodik der Leitlinienentwicklung.....	279
	11.8. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen.....	279
	11.9. Recherche, Auswahl und Bewertung der wissenschaftlichen Belege	279
	11.10. Erstellung der Leitlinie.....	280
	11.11. Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	280
	11.12. Konsensusfindung	281
	11.13. Autorisierung durch die beteiligten Fachgesellschaften und den patientenvertretenden Verband	282
	11.14. Verbreitung und Implementierung	282
	11.15. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	283

1. Literatursuche und Ergebnisse der methodischen Bewertung im Überblick

Eine Literaturrecherche war notwendig, um evidenzbasiert Therapie-Strategien (Auswahl von Therapien, Ableitungen von klinischen Entscheidungen) zu ermöglichen.

1.1. Originalartikel

Es wurden Originalpublikationen von Studien, systematische Cochrane-Reviews sowie sonstige systematische Reviews und Meta-Analysen berücksichtigt (s.u.).

Um einen möglichst umfassenden Überblick über die Literatur zu haben und dabei die gleichen Bewertungsmaßstäbe für die Synthese der besten Evidenz anzuwenden, wurde eine Suche nach Originalliteratur als Hauptstrategie für die Erstellung der Therapie-Leitlinie (LL) gewählt.

Dafür wurden die Interventionsstudien gesucht, die Therapien für die Armmotorik (Schädigung, Aktivitätslimitierung) evaluieren und damit auch in diese Therapie-LL Eingang finden. Besonders relevant für die klinische Entscheidung sind dabei die Studien, die einen Therapieerfolg (Verbesserung) dokumentieren, davon wieder insbesondere diejenigen, die einen differentiellen Therapieeffekt dokumentieren.

Wegen der geringsten Gefahr der systematischen Verzerrung („Bias“) der Abschätzung der Therapieeffekte wurden für die Entwicklung dieser Leitlinie nur randomisierte kontrollierte Studien (English „RCT“, Deutsch „RKS“) verwendet bzw. systematische Reviews, die auf RKS basieren.

Systematische Reviews (SR) sind Übersichtsarbeiten, die systematisch entsprechend ihrer expliziten Fragestellung alle zur Verfügung stehenden klinischen Studien suchen und einbeziehen, eine methodische Bewertung der Studien vornehmen und über Studien hinweg mit den Daten dieser Studien die Fragestellungen des systematischen Reviews beantworten. Werden Daten über mehrere Studien hinweg einer gemeinsamen statistischen Analyse unterzogen, spricht man von einer Metaanalyse der Daten.

1.2. Inhaltliche Fragestellung

Textdarstellung

Führt bei Patienten mit einem Schlaganfall und einer Armparese die rehabilitative Therapie (z.B. Physiotherapie, Ergotherapie, Akupunktur, Elektrostimulation, Robot-assistierte

Therapie, Biofeedback-Therapie, Medikation) in unterschiedlicher „Dosierung“ (z.B. unterschiedliche Therapiedauer) oder bei unterschiedlichen Inhalten zu einer (differenten) Reduktion der Parese, einer Verbesserung der aktiven Bewegungsfähigkeit und Kraft sowie der Armaktivitäten?

Bei der Bewertung der Literatur wurde neben der skizzierten „Kernfrage“ auch berücksichtigt, ob die rehabilitative Therapie unerwünschte Nebenwirkungen (z.B. Schmerz) hat oder einen Einfluss auf Komplikationen der Parese wie z.B. passive Motilität hat, die im Sinne der Voraussetzungen für den Erfolg einer Therapie, die auf aktive Funktion ausgerichtet ist, relevant sind.

PICO-Darstellung (Tabelle 1a)

P Patientencharakteristika	Führt bei Patienten mit einem Schlaganfall und einer Armparese
I Intervention	die eine spezifische rehabilitative Therapie (Physiotherapie, Ergotherapie, Akupunktur, Elektrostimulation, Robot-assistierte Therapie, Biofeedback-Therapie, Medikation)
C Comparison	Im Vergleich zu keiner Therapie , in unterschiedlicher „Dosierung“ oder bei unterschiedlichen Inhalten
O Outcome	zu einer Reduktion der Parese , einer Verbesserung der aktiven Bewegungsfähigkeit und Kraft sowie der Armaktivitäten ?

Die Bewertung der Qualität der Evidenz in der Leitlinie bezieht sich auf diese abhängigen Größen (Outcomes).

1.3. Datenbanken und Suchalgorithmus

Datenbanken, Zeitpunkte

In die Leitlinienerstellung wurden alle bewerteten Referenzen der Vorgängerleitlinie (Platz, 2009) einbezogen.

Ferner erfolgten folgende elektronische Suchen nach randomisierten kontrollierten Studien (RKS) und systematischen Reviews (SR):

Suche nach RKS in PubMed in 03.2009, 11.2013 und zuletzt 07.2017; Suchen nach SR in PubMed und der Cochrane Library in 03.2009, 05.2016 und zuletzt 07.2017.

PICO-Darstellung (Tabelle 1b)

Aus der inhaltlichen Fragestellung (vgl. Tabelle 1a), wurde der Suchalgorithmus (siehe Tabelle 1b) abgeleitet. Der Suchalgorithmus benutzte die hierarchisch höchsten relevanten Kategoriebegriffe („medical Subject Heading, MeSH“), um möglichst sensitiv zu sein.

P Patientencharakteristika	(Cerebrovascular Accident OR Stroke OR cerebrovascular disorders) AND (Upper Extremity OR arm)
I Intervention	AND (Rehabilitation OR Physical Therapy Modalities OR Biofeedback OR Durable Medical Equipment OR Occupational therapy OR exercise therapy OR physiotherapy OR therapy)
C Comparison	
O Outcome	

Textdarstellung

(Cerebrovascular Accident OR Stroke OR cerebrovascular disorders) AND (Upper Extremity OR arm) AND (Rehabilitation OR Physical Therapy Modalities OR Biofeedback OR Durable Medical Equipment OR Occupational therapy OR exercise therapy OR physiotherapy OR therapy)

Fields: All fields, limits: Human, Meta-Analysis

Fields: All fields, limits: Human, Randomized Controlled Trial

1.4. Selektionskriterien

Als Ausschlussgründe gegen die Einbeziehung von randomisierten kontrollierten Studien wurden a priori folgende Kriterien festgelegt:

- Sprache der Publikation weder Englisch noch Deutsch
- Keine Untersuchung beim Menschen (z.B. Tierexperiment)
- Keine Untersuchung, die Schlaganfallpatienten einschließt (Ausschließlichkeit ist nicht gefordert)
- Keine Untersuchung, die Schlaganfallpatienten mit Armparese einschließt (Ausschließlichkeit ist nicht gefordert)
- Keine rehabilitative Therapie (*wie* Physiotherapie, Ergotherapie, Akupunktur, Elektrostimulation, Robot-assistierte Therapie, Biofeedback-Therapie, Medikation) mit dem Ziel einer – evtl. auch mittelbaren – Verbesserung der Armparese, der aktiven Bewegungsfähigkeit, Kraft und/oder Armfunktion oder keine gesonderte Analyse derselben
- Interventionsstudie mit einer einmaligen Intervention, es sei denn ein anhaltender Effekt wäre nachgewiesen
- Studien mit einer Studienpopulation von weniger als 10 Personen (Fallserien)
- Keine randomisierte, kontrollierte Studie
- nur Studienprotokoll, keine Ergebnisse

Ergänzende Ausschlusskriterien für systematische Reviews (SR) / Metaanalysen

- Review basiert nicht auf einer systematischen Literatursuche
- Review untersucht ein Zeitfenster von < 5 Jahren (es sei denn er sucht auch nach systematischen Reviews)
- Review schließt keine randomisierte, kontrollierte Studien ein
- Review enthält keine separate Analyse randomisierte, kontrollierte Studien
- Review enthält keine separate Analyse von rehabilitativen Effekten auf Armparese, aktive Bewegungsfähigkeit, Kraft und/oder Armfunktion aus randomisierten, kontrollierten Studien
- Wenn es systematische Reviews / Metaanalysen mit Updates gibt, wird für die Leitlinie die aktuellste Version genutzt

Priorisierungskriterium (RKS-Suche ab 2017)

- randomisierte, kontrollierte Studie, die einen Effekt untersucht (Intervention-Outcome Assoziation), der klinisch relevant ist und wozu es noch keine umfängliche Datenlage gibt z.B. aus für die LL bereits bewerteten RKS bzw. SR. Dies kann sich auch auf Langzeit-Ergebnisse beziehen.

1.5. Interventionsstudien - Zusammenfassung des Ergebnisses der PubMed- und Cochrane Library-Suchen

Von den 2179 ab 2009 elektronisch gefundenen Referenzen wurden diejenigen ergänzend zu den Referenzen der Vorgängerleitlinie (Platz, 2009) selektiert, die inhaltlich zur Fragestellung relevante Aspekte untersuchten. Falls keine Entscheidung anhand der Abstracts gefällt werden konnte, wurde die Entscheidung anhand des Volltextes getroffen.

Inklusive der Referenzen der Vorgängerleitlinie (Platz, 2009) wurden 515 elektronisch gefundene Referenzen für die systematische Literaturbewertung und Evidenzbasierung der Leitlinie selektiert. Eine zusätzliche Handsuche nach relevanten Studien identifizierte 10 zusätzliche Referenzen (3 RKS, 6 SR). Eine Übersicht gibt Tabelle 2.

Insgesamt hatten die Suchen (mehrere von 2006 bis Juli 2017) 455 Publikationen zu RKS ergeben, von denen 44 aus der Suche 2017 nicht priorisiert wurden. Somit wurden insgesamt 411 Publikationen zu RKS für die Leitlinienentwicklung genutzt und systematisch bewertet.

Die elektronischen Suchen nach SR (mehrere von 2006 bis Juli 2017) hatte 128 Publikationen ergeben, von denen 14 nicht genutzt wurden; denn 2 SR waren nach ihrer Publikation wieder zurückgezogen worden, für 11 SR gab es zwischenzeitlich eine publizierte Aktualisierung („update“) und 1 SR war Ergebnis dieser Leitlinienarbeit. Somit wurden insgesamt 114 Publikationen zu SR für die Leitlinienentwicklung genutzt und systematisch bewertet.

Tabelle 2. Datenbanken, Zeitpunkte und Ergebnisse der systematischen Suchen

Randomisierte kontrollierte Studien	PubMed	Systematische Reviews	PubMed/Cochrane
RKS aus Leitlinienversion 2009 (Suche 2006/2009)	61	SR aus Leitlinienversion 2009 (Suche 2006/2009)	14
Neue RKS aus Suchen nach 2006 bis 2017 und Handsuche	394, davon 350 genutzt bzw. Priorisiert	Neue SR aus Suchen nach 2006 bis 2017 und Handsuche	128, davon 114 genutzt
Summe der eingeschlossenen RKS-Publikationen (letzte elektronische Suche 07.2017)	411	Summer der eingeschlossenen SR-Publikationen (letzte elektronische Suche 07.2017)	114

1.6. Methodische Bewertung der RKS-Referenzen (Originalpublikationen) im Überblick

Tabelle 3. Methodische Bewertungen der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien

Kriterien für die Bewertung der Validität	Anzahl der Bewertungen pro Kategorie			
	Ja	Nein/f.A.		
1. Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	404	7		
2. Waren die Probanden und/oder Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	336	75		
3. Wurde die Randomisierung geheim gehalten (allocation concealment)?	183	228		
4. Wurde ein prospektives Design verwendet?	411	0		
5. Wurden die Ein-/ und Ausschlusskriterien eindeutig definiert?	385	26		
6. Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	300	111		
7. Wurden die Zielkriterien der Studie eindeutig definiert und adäquat erhoben?	402	9		
8. Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Prüf-Intervention, gleich behandelt?	314	97		
9. Wurden Nebenwirkungen dokumentiert?	195	216		
10. Wurden alle Probanden in der Gruppe ausgewertet, der sie ursprünglich zugeordnet waren (intention-to-treat-Regel)	216	195		
11. Wurden adäquate Follow-Up Untersuchungen durchgeführt?	219	192		
12. Rechtfertigen die Ergebnisse die Schlussfolgerungen?	393	18		
Gesamtbeurteilung der Validität	++	+	-	--
Anzahl der Artikel pro Kategorie	34	314	62	1
Ableitbare Schlussfolgerungen für die Praxis	+2	+1	0	-1
Anzahl der Artikel pro Kategorie	7	192	160	28

Eine sehr hohe methodische Qualität „+++“ wurde beurteilt, wenn (fast) alle bewerteten Qualitätsaspekte dokumentiert vorhanden waren, eine gute methodische Qualität „+“, wenn dies überwiegend der Fall war. Eine schwache methodische Qualität „-“, wenn methodische Schwächen gesehen wurden, die das Vertrauen in die Zuverlässigkeit der Therapieeffektabschätzungen relevant beeinträchtigten, eine sehr schwache methodische Qualität „--“, wenn die methodischen Schwächen sehr ausgeprägt waren.

Eine positive Bewertung eines Einzelaspektes in Tabelle 3 schließt auch als „partiell ja“ beurteilte Angaben ein; eine negative Bewertung eines Einzelaspektes den Nachweis des Fehlens des Qualitätsaspektes oder aber fehlende Angaben (f.A.) hierzu.

Die Analyse der internen Validität bei 411 Berichten zu RKS zeigt Stärken und Schwächen der Evidenz. Oftmals war nicht dokumentiert, dass ein „Allocation concealment“ stattfand (in 56%), auch waren die Studiengruppen zu Beginn der Behandlung nur in 73% der Studien vergleichbar. Beides bedingt ein Risiko für Selektionsbias. Der Sachverhalt, dass die Gleichbehandlung außerhalb des experimentellen Kontrastes nur bei 76% der RKS als gesichert gelten konnte, deutet auf ein Risiko für Performanzbias hin. Eine intention-to-treat-Analyse und die Untersuchung von andauernden Effekten fehlte bei fast der Hälfte der RKS. Nebenwirkungen wurden in nur knapp der Hälfte (47%) der Studien dokumentiert.

Dennoch war überwiegend eine zumindest ausreichende Validität bewertet worden (85% der Studien).

Aus etwa der Hälfte der Studien (48%) konnten nützliche Therapieaspekte abgeleitet werden, bei 39% der Studien ließ die Evidenz keine klaren Rückschlüsse, aber doch mögliche Hinweise auf Nützlichkeit für die klinische Praxis zu (Bewertung „0“), bei 7% Hinweise, dass eine Behandlungsform oder Dosierung nicht angewendet werden soll. Bei 24 bewerteten Studienberichten (6%) konnten keinerlei Rückschlüsse für die klinische Praxis abgeleitet werden.

1.7. Methodische Bewertung der systematischen Reviews und Metaanalysen im Überblick

Tabelle 4. Methodische Bewertungen der eingeschlossenen systematischen Reviews

Kriterien für die Bewertung der Validität	Anzahl der Bewertungen pro Kategorie	
	Ja	Nein
1. Ist die Fragestellung angemessen und klar eingegrenzt?	113	1
2. Ist die Literatursuche angemessen beschrieben?	109	5
3. Wurde die Qualität der gefundenen Studien ermittelt?	107	7
4. Wurden Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien für die Bewertung im Review definiert?	109	5
5. Berücksichtigt der Review alle relevanten positiven und negativen Effekte der untersuchten Intervention/en?	105	9
6. War es sinnvoll, die für diesen Review ausgewählten Studien miteinander zu kombinieren?	111	3
7. Wurden adäquate follow-up Untersuchungen berücksichtigt?	75	39
8. Rechtfertigen die Ergebnisse die Schlussfolgerungen?	109	5

Gesamtbeurteilung der Validität	++	+	-	--
Anzahl der Artikel pro Kategorie	58	49	7	0

Ableitbare Schlussfolgerungen für die Praxis	+2	+1	0	-1
Anzahl der Artikel pro Kategorie	3	43	51	5

Ein positives Validitätsurteil in Tabelle 4 schließt auch als „partiell ja“ beurteilte Angaben ein; ein negatives Validitätsurteil der Nachweis des Fehlens des Qualitätsaspektes oder aber fehlende Angaben (f.A.) hierzu.

Insgesamt wurde die interne Validität der eingeschlossenen SR bezüglich der einzelnen beurteilten Aspekte positiv bewertet. Ein Mangel stellt sich jedoch bezüglich der Berücksichtigung von Langzeiteffekten dar, die bei 34% der SR nicht nachvollziehbar war.

Die Gesamtbeurteilung der Validität war ganz überwiegend gut („+“) oder sehr gut („++“) beurteilt worden (94%).

Dennoch konnten aus der SR-Evidenz nur in 45% der SR positive Schlussfolgerungen für die klinische Praxis gezogen werden („+1“ oder „+2“), in 50% nur fraglich positive Schlussfolgerungen („0“, „kann“), in 5% resultierte aus den Daten eine ablehnende Empfehlung für die klinische Praxis („-1“). In weiteren 11% der SR (12 von 114 SR) konnte keinerlei Empfehlung für die klinische Praxis aus dem SR abgeleitet werden.

Somit wird deutlich, dass die SR zum Teil wertvolle ergänzende Informationen für die Leitlinienentwicklung erbrachten, aber häufig auch keine eindeutigen Hinweise für die klinische Entscheidungssituation, so dass die qualitative Synopsis der Ergebnisse des „Critical Appraisal“ der RKS trotz hoher Anzahl an SR bedeutsam blieb.

2. Evidenzklassen, Beurteilung der Qualität der Evidenz und Empfehlungsstärken

Ziel der S2e- bzw. S3-Leitlinien-Entwicklung ist es, basierend auf einer umfassenden, systematischen Suche nach und einer kritischen Bewertung der verfügbaren Evidenz Empfehlungen für die klinische Praxis zu formulieren.

S2e-Leitlinien werden in der Regel innerhalb einer Fachgesellschaft entwickelt, S3-Leitlinien fachgesellschaftsübergreifend entsprechend der Konsensmethodik der S2k-Leitlinien (neben der systematischen Evidenzbasierung). Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um eine S3-Leitlinie. Die Methodik basiert auf dem Regelwerk der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften, AWMF (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>) und wurde im Kontext der DGNER-Leitlinienentwicklung ausführlicher in Platz und Quintern, 2009 sowie in Platz, 2017 beschrieben, sei hier im Wesentlichen skizziert. Damit soll dem Leser ermöglicht werden, die verschiedenen Bewertungsschritte und –klassifikationen, die den evidenzbasierten Empfehlungen zugrunde liegen, nachzuvollziehen. Von der Evidenzbewertung zur Empfehlung werden für die Leitlinienentwicklung folgende Arbeitsschritte unterschieden:

(I) für einzelne Quellen (Originalarbeiten, systematische Reviews und Metaanalysen)

1. die methodische Bewertung (der Validität) einzelner Quellen
2. die Evidenzklassifizierung einzelner Quellen (1a bis 5 gemäß „Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence“; Version aus März 2009; <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>)
3. die Ergebniszusammenfassung, inhaltlichen Ableitungen und Empfehlungen aus den einzelnen Quellen und

(II) zusammenfassend für alle Quellen zu einer Fragestellung (z.B. Therapiemethode) (Originalarbeiten, systematische Reviews und Metaanalysen)

4. die höchste Evidenzklasse nach der Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM)-Klassifikation benannt, die als Evidenzbasis für die Behandlungsempfehlung maßgeblich genutzt wurde,

5. die zusammenfassende inhaltliche Bewertung (Qualität der Evidenz) der eingeschlossenen Quellen im Sinne des daraus resultierenden Vertrauens in die Einschätzung der Effektstärke (einer Therapie) und

6. die Graduierung der abgeleiteten Empfehlung für die klinische Praxis.

Für jede Fragestellung bzw. jedes Zielkriterium wurde eine Zusammenfassung der Evidenzklassen der eingeschlossenen Studien / Arbeiten vorgenommen. Dabei wurde die höchste *Evidenzklasse* nach der CEBM-Klassifikation benannt, die als Evidenzbasis für die Behandlungsempfehlung maßgeblich genutzt wurde, d.h. von 1a (systematischer Review) bis 5 (keine Evidenz, Expertenmeinung).

Die *Qualität der Evidenz* für eine bestimmte Fragestellung oder einen Zielparameter einer Leitlinie wird zusammenfassend in Anlehnung an das „GRADE“-System („Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation, GRADE“; www.gradeworkinggroup.org) in 4 Kategorien eingeteilt (Balslem et al., 2011):

- Hohe Qualität – Wir sind sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
- Mittlere Qualität - Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
- Niedrige Qualität - Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
- Sehr niedrige Qualität – Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Die Bewertung der „Qualität“ in diesem Sinne (GRADE) soll deutlich machen, wie stabil die Datenlage für eine bestimmte therapeutische Option eingeschätzt wird. Eine „hohe Qualität“ liegt z.B. vor, wenn Metaanalysen über viele randomisierte, kontrollierte Studien mit hohen

Patientenzahlen bei geringer Variabilität (Heterogenität) der Ergebnisse über die Studien hinweg den therapeutischen Effekt in seiner Größe sehr sicher einschätzen lassen und davon ausgegangen werden kann, dass weitere Studien diese Einschätzung nicht wesentlich ändern werden. Am anderen Ende des Bewertungsspektrums stehen Situationen, in denen z.B. keine kontrollierten Studien vorliegen, die den Therapieeffekt mit einer gewissen Sicherheit einschätzen lassen; hier wird von einer „sehr niedrigen Qualität“ ausgegangen.

Die Bewertung der „Qualität“ in diesem Sinne ist erst möglich, wenn die gesamte Datenlage aus den klinischen Studien, systematischen Reviews und Metaanalysen bekannt und bewertet ist. Die abschließende Bewertung der Qualität ist dann für die klinische Entscheidung und damit die Formulierung einer Empfehlung ganz wesentlich. Die Bewertung der Qualität der Evidenz nach GRADE ist methodisch Outcome-orientiert. In dieser Leitlinie erfolgte die Bewertung in Bezug auf die therapeutischen Effekte auf die aktiven Armfunktionen (auf Schädigungs- oder Aktivitätsebene) bzw. die selbst beurteilte Einsatzfähigkeit des gelähmten Armes, nicht für die ggf. auch berichteten Effekte auf basale Alltagskompetenz, Teilhabe im breiten Sinne, Lebensqualität, die Erfassung von Akzeptabilität einer Therapie oder einem Therapiebedingten Schaden (Nebenwirkungen).

Die *Empfehlung* für oder gegen eine bestimmte Intervention / ein entsprechendes Zielkriterium wird erst nach der obengenannten Bestimmung der zusammenfassenden Qualität der Evidenz für eine Fragestellung festgelegt.

Die Methodik sieht dann die Vergabe von *Empfehlungsgraden* durch die Mitglieder der Leitliniengruppe im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens vor. Dabei werden explizit neben den GRADE-Kriterien zusätzliche Kriterien für die klinische Beurteilung von Anwendbarkeit und Übertragbarkeit der Evidenz vorgegeben (Guyatt et al., 2006; Andrews et al., 2013):

- die Nutzen-Risiko Abwägung
- die Effektstärke der Studienergebnisse und das Vertrauen in ihre Abschätzung
- die klinische Relevanz (Eignung der Effektivitätsmaße der Studie für die Versorgung, Angemessenheit der Kontrollgruppen und verwendeten Dosierungen)
- die Übereinstimmung mit Werten und Präferenzen von Betroffenen
- pathophysiologische und klinische Plausibilitäten

- die Umsetzbarkeit der LL in den therapeutischen Alltag (u.a. Ressourcenbedarf und –verbrauch etc., noch nicht vorhandene Strukturqualität)
- ethische Verpflichtungen (Handlungsnotwendigkeit)

Die Graduierung der Empfehlungen der Leitlinien entspricht gemäß des AWMF-Regelwerks (AWMF, 2012) den Kategorien „Soll“ (A), „Sollte“ (B) oder „Kann“ (0) bzw. bei negativer Empfehlung / Ablehnung „Soll nicht“ (A-), „Sollte nicht“ (B-) (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4. Graduierung von Evidenz-, Empfehlungs- und Konsensstärke in Leitlinien als Ausdruck des Maßes an Sicherheit/Unsicherheit der Wissensgrundlage für die jeweiligen Empfehlungen [nach Muche-Borowski und Kopp, 2015; und Platz, 2017]

<i>Qualität der Evidenz</i>	<i>Zugrunde liegende Studien</i>	<i>Symbole</i>
Hoch	Hochwertige systematische Übersichtsarbeiten (mit oder ohne Metaanalyse) von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RKS)	1a
	Einzelne RKS mit sehr geringem Verzerrungsrisiko und hoher Präzision des Effektschätzers (enges Konfidenzintervall)	1b
Moderat	Qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten von Kohortenstudien	2a
	Einzelne Kohortenstudien mit sehr geringem Verzerrungsrisiko bzw. einzelne RKS mit relevantem Verzerrungsrisiko oder geringer Präzision des Effektschätzers (weites Konfidenzintervall)	2b
Niedrig	Fall-Kontroll-Studien	3
Sehr niedrig	Fallserien, Fallberichte	4
<i>Empfehlungsgrad</i>	<i>Formulierung</i>	
Starke Empfehlung	soll / soll nicht	A/A-
Empfehlung	sollte / sollte nicht	B/B-
Offene Empfehlung	kann erwogen werden	0

Dabei führt eine hohe Qualität der Evidenz zunächst zu einer starken Empfehlung, mittlere zu einer Empfehlung und niedrige zu einer offenen Empfehlung. Die o.g. zusätzlichen Kriterien für die klinische Beurteilung von Anwendbarkeit und Übertragbarkeit der Evidenz können im Rahmen der Entwicklung der Empfehlungen zu einer Abweichung von dieser Regel führen: begründet können stärkere oder schwächere Empfehlungen formuliert werden als alleine auf Basis der Qualität der Evidenz erfolgen würde.

Bei den Empfehlungen ist auch zu bedenken, dass diese im Kontext der individuellen Rehabilitationsziele eines Patienten Gültigkeit haben. Sie treffen für Behandlungssituationen zu, bei denen eine Verbesserung der aktiven Armfunktionen (auf Schädigungs- oder Aktivitätsebene) bzw. der selbst beurteilten Einsatzfähigkeit des gelähmten Armes individuelles Behandlungsziel ist.

3. Vorkommen/Relevanz

Die Armparese gehört zu den häufigen Folgeschädigungen nach einer Hirnschädigung wie z.B. dem Schlaganfall. Die Hemiparese (Halbseitenlähmung) gehört zu den bedeutsamen Prädiktoren der längerfristigen Behinderung. Die motorische Funktion des betroffenen Armes kann bis zu 50% der Varianz (Mercier et al., 2001) in der funktionellen Autonomie von Schlaganfall-Patienten erklären. Das Ausmaß der Schädigung der Armfunktion wenige Wochen nach einem Schlaganfall ist mit der Stärke der Behinderung nach sechs Monaten assoziiert (Hankey et al., 2002; Meijer et al., 2003). Dies betrifft z.B. die Schwierigkeiten und den Hilfsbedarf bei Aktivitäten des täglichen Lebens sowie bei der Ausübung sozialer Rollen (Desrosiers et al., 2003). Die Armlähmung hat also einen signifikanten Einfluss darauf, ob Patienten nach einem Schlaganfall wieder in der Lage sein werden, ihren Alltag zu bewältigen.

4. Symptome

Die Schwere der Armlähmung nach einem Schlaganfall ist kein normal verteiltes Phänomen. Die Armparese zeigt vielmehr eine bimodale Verteilung mit vielen Patienten mit entweder

leichten oder schweren Armaktivitätslimitierungen (Nakayama et al., 1994; Wade et al., 1983). D.h., viele Patienten sind nicht in der Lage, ihren Arm funktionell einzusetzen, und eine gleich große Patientenzahl kann bereits viele manuelle Aufgaben ausführen, ist dabei aber noch ungeschickt.

Patienten mit schwerer Armparese können ihren Arm oftmals im Alltag nicht oder nur sehr eingeschränkt einsetzen. Sie haben ein substantielles Problem in der Willkürmotorik mit einer erheblichen Beeinträchtigung, einzelne Gliedmaßensegmente zu bewegen oder zu stabilisieren, diese einzeln bzw. auch mehrere Segmente zu koordinieren und dynamische Bewegungsaspekte und Halteaktivität dabei zu integrieren. Zu den Symptomen der gestörten Willkürbeweglichkeit gesellen sich oftmals Symptome aus dem Formenkreis der „Spastik“ mit einer pathologischen Reaktion der Muskeln auf eine Dehnung, erhöhtem Widerstand gegenüber passivem Bewegen, Fehlstellungen und Weichteilkontrakturen.

Patienten mit leichter Armparese haben einen fast vollen aktiven Bewegungsumfang und eine weitgehend normale Kraftproduktion und können entsprechend ihren Arm für viele Alltagsaufgaben benutzen. Sie sind dabei aber oftmals noch verlangsamt und wirken klinisch ungeschickt. Die motorischen Anforderungen im täglichen Leben erfordern komplexe und unterschiedliche sensomotorische Fähigkeiten wie Geschwindigkeit, Fraktionierung von Gliedmaßensegmentsbewegungen, Griffbildung und manuelle Geschicklichkeit bei der Manipulation von Objekten, Zielorientierung von Bewegungen oder präzise visuomotorische Kontrolle, die jeweils in unterschiedlichen Kombinationen bei Aufgaben des täglichen Lebens erfordert werden. Das funktionelle Defizit der Patienten mit leichter Armparese manifestiert sich in all diesen Bereichen und damit in vielen verschiedenen Alltagsaufgaben, die ein gewisses Maß an Geschwindigkeit und Präzision erfordern.

Nicht selten mit Lähmungen assoziiert sind somatosensible Defizite, die die Oberflächenqualitäten (z.B. Ästhesie, Algesie, Thermästhesie, Zwei-Punkte-Diskrimination) und/oder die Tiefensensibilität (Lagesinn, Pallästhesie) betreffen können und konsekutiv die Stereognosie. Verschiedene Formen von sensiblen Missempfindungen und neurogenen Schmerzsyndromen werden ebenfalls häufig beobachtet.

Die Armaktivität im Alltag kann auch aufgrund weiterer Defizite, welche nach einem Schlaganfall häufig auftreten, eingeschränkt sein. So kann nicht selten nach einem linkshemisphärischen Insult eine Apraxie zu einer bilateralen Einschränkung der Armaktivitäten führen (Walker et al., 2004). Ebenfalls kann die Nutzung des kontraläsioanlen Armes im Alltag durch einen Neglect nach rechtshemisphärischer Schädigung reduziert sein (Vanbellingen et al., 2017), was wiederum durch eine Neglect-Therapie verbessert werden kann (Nyffeler et al., 2019).

Die Behandlung der nicht paresebedingten Störungen wie der gestörten Sensibilität, Apraxie oder Neglect sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie, sind aber im Zusammenhang der Behandlung einer gestörten Armaktivität ebenfalls zu beachten.

5. Diagnostik

5.1. Klinische Diagnostik / Assessment

Aufgaben der motorischen Rehabilitation sind es, funktionelle Defizite zu erfassen, mit dem Patienten alltags- und ggf. berufsrelevant Therapieziele zu vereinbaren, geeignete therapeutische Methoden zu selektieren, im Verlauf die Therapieerfolge (oder auch deren Ausbleiben) zu erfassen und ggf. die Therapieziele zu modifizieren oder neu zu definieren und die entsprechenden therapeutischen Maßnahmen anzupassen. Den jeweiligen Stand der funktionellen Fähigkeiten kann man dabei mit Assessment-Verfahren, standardisierten klinischen Bewertungsmethoden (Skalen), erfassen.

Die Klassifikationsebenen der „Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit und Behinderung“ (ICF) der WHO (2001), mit Körperfunktionen (und Strukturen) des menschlichen Organismus (wie z.B. die Kraft einzelner Muskelgruppen) sowie Aktivitäten (wie z.B. Greifen oder Gehen) (und Teilhabe) sind hilfreich, um Assessmentverfahren inhaltlich zu gruppieren.

Aus dem großen Pool der im internationalen Schrifttum zur Verfügung stehenden Assessments werden im Folgenden einige häufiger genutzte Testverfahren kurz vorgestellt.

5.1.1. Assessment aktiver motorischer Funktionen

Motricity Index (MI)

Testbeschreibung: Der Motricity Index (MI) (Demeurisse et al., 1980) ist ein schneller und aussagekräftiger Indikator motorischer Fähigkeiten bzw. Einschränkungen (Grad der Parese). Er besteht aus je drei repräsentativen Bewegungen der Arme (Spitzgriff, Ellbogenflexion, Schulterabduktion) und Beine (Hüftflexion, Knieextension, Dorsalextension des Fußes), ausgewählt aus Messungen der Muskelkraft von 31 Bewegungen der oberen und unteren Extremitäten bei Schlaganfallpatienten. Der Bewertungsscore ist gewichtet nach Wertigkeit der motorischen Erholung der einzelnen Körperabschnitte. Ein Maximalscore von 100 Punkten pro Extremität entspricht voller grober Kraft. Für genaue Durchführungs- und Bewertungsrichtlinien s. Wade (1992).

Relevantes für die klinische Praxis: Wegen seiner schnellen Durchführbarkeit, der Erfassung aller Extremitäten und einem Messbereich von der Plegie bis zur normalen Kraft ist er als Routine-Verfahren für zentral paretische Patienten geeignet.

Der MI erfordert wenig Training, als Testmaterial lediglich einen 2,5 cm großen Würfel und ist mit ca. 5 Minuten sehr schnell durchführbar.

Fugl-Meyer Test (FM)

Testbeschreibung: Der FM (Fugl-Meyer et al., 1975), Synonym: Brunnstöm-Fugl-Meyer Test, misst die selektive motorische Kontrolle nach Schlaganfall, kann aber auch bei anderen Erkrankungen des ZNS, die mit zentraler Parese einhergehen, eingesetzt werden. Er wurde entwickelt auf Grundlage der sich hierarchisch entwickelnden Erholungsmuster der Motorik nach einer zentralen Läsion.

Zum FM gehören die Untertests ‚Motorik obere Extremität‘ (max. 66 Punkte), ‚Motorik untere Extremität‘ (max. 34 Punkte), ‚Balance‘ (max. 14 Punkte), ‚Sensibilität‘ (max. 24 Punkte) und

‚Bewegungsausmaß/Schmerz‘ (max. 44 Punkte). Bewertet wird jeder einzelne Aspekt des Tests mit einer 3-Punkt-Skala (0=nicht möglich, 1=teilweise, 2=vollständig/perfekt).

Relevantes für die klinische Praxis: Der FM zeigt sehr detailliert die paresebedingten Einschränkungen der aktiven Bewegungsfähigkeit auf und ist geeignet für Schlaganfall-Patienten aller Schweregrade, da er im klinischen Messbereich wenig Deckeneffekt hat. Der FM ist damit auch geeignet, bei mittel- bis schwerstgradigen Paresen differenzielle Therapieeffekte nachzuweisen. Im internationalen Schrifttum hat sich der FM (Armscore) deswegen als ein Standard in der Therapieeffektdokumentation der Armrehabilitation durchgesetzt. Die Untertests ‚Sensibilität‘ und ‚Bewegungsausmaß/Schmerz‘ können dabei sinnvoll begleitend eingesetzt werden.

Ein deutschsprachiges Manual mit einer Übersetzung der Englischen Originalversion des Tests mit den Bereichen ‚Motorik obere Extremität‘, ‚Sensibilität‘ und ‚Bewegungsausmaß/Schmerz‘, dessen Standardisierung bei der Durchführung und Bewertung durch Kommentierungen und Ergänzungen in einem Europäischen Projekt verbessert wurde, ist mit fotografischen Abbildungen der einzelnen Aufgaben erhältlich (Platz, 2006). Das benötigte Testmaterial ist einfach zu beschaffen: Tennisball, Bleistift, Papier, Fläschchen, Reflexhammer, Stoppuhr.

Rivermead Motor Assessment (RMA)

Testbeschreibung: Das RMA (Lincoln et al., 1979) misst die Rückgewinnung von Funktion bei Hemiparese nach Schlaganfall. Es besteht aus 3 Teilen: ‚Arm‘ (15 Aufgaben zur Bewegungskontrolle und -funktion) sowie ‚Bein und Rumpf‘ (10 Aufgaben zur Bewegungskontrolle) prüfen Funktionseinschränkungen ab, ‚Gross Function‘ (13 funktionelle Aufgaben) Aktivitätseinschränkungen. Die Durchführung der einzelnen Aktivitäten ist ausführlich beschrieben. Die Testaufgaben sind nach Schwierigkeitsgraden gesteigert hierarchisch aufgebaut, von einfachen eingelenkigen Bewegungen bis zu komplexen Aktivitäten. Am unteren Ende können sie auch von schwer betroffenen Patienten bewältigt werden, am oberen Ende nur von Patienten mit diskreter Symptomatik. Bewertet wird jede Aufgabe mit einer dichotomen Skala, d.h. nur ja/nein Antworten sind möglich. Pro Aufgabe

sind 3 Versuche erlaubt. Wenn 3 Aufgaben hintereinander nicht bewältigt werden, wird der jeweiligen Teilttest abgebrochen und die bis dahin vollendeten Aktivitäten bewertet. Maximaler Gesamtscore sind 38 Punkte. Die Höhe des Scores entspricht dem Funktionsstand des Patienten.

Relevantes für die klinische Praxis: Ähnlich wie dies für den Motricity Index formuliert wurde, kann man sagen, dass der RMA motorische Funktionen bei Hemiparese nach Schlaganfall von schwerer bis leichter Beeinträchtigung abbilden kann. Auch durch seine breite Erfassung von Armfunktion, Bein- und Rumpffunktion sowie Mobilität ist er als Routine-Verfahren für zentral paretische Patienten geeignet.

Das Testmaterial für den RMA ist leicht zu beschaffen: Tennisball, Bleistift, Papier, Messer, Gabel, Teller, Therapieknete, rutschfeste Folie, Schüssel, großer Ball, Kordel.

5.1.2. Assessment der Arm-Aktivitäten

Action Research Arm Test (ARAT)

Testbeschreibung: Der ARAT (Lyle, 1981) testet die Fähigkeit, unilaterale Armaktivitäten auszuführen. Er besteht aus 19 Aufgaben in 4 Untertests (Greifen, Festhalten, Präzisionsgriff, grobe Bewegungen), wobei der Arm auf unterschiedliche Höhen angehoben werden muss. Fast alle Aufgaben erfordern das Greifen, Transportieren und Loslassen von Objekten. Die Aufgaben sind hierarchisch angeordnet, so dass jeder Untertest abgekürzt werden kann. Van der Lee et al (2002) fanden allerdings heraus, dass bei der abgekürzten Version über 40 % der Patienten schlechter oder besser bewertet werden, als wenn alle Aufgaben untersucht wurden. Es ist daher ggf. sinnvoll, immer alle Aufgaben durchzuführen. Bewertet wird mit einer 4-Punkt-Skala. Im besten Fall können 57 Punkte pro Arm erreicht werden.

Relevantes für die klinische Praxis: Der ARAT benutzt zwar streng genommen nicht alltagsähnliche Aufgaben, er bildet aber alltagsrelevante Armfunktionen ab, ist relativ schnell durchführbar und für Patienten von einer mäßig schweren bis einer leichtgradigen Parese geeignet.

Der ARAT besteht aus einer Platte und einem erhöhten Regalbrett, verschieden großen Würfeln, Kugeln sowie Schalen, Becher, Röhren, Unterlegscheibe, Stein. Er ist nicht kommerziell erhältlich. Ein genaues bebildertes (englischsprachiges) Testmanual mit der Originalversion des Manuals sowie ergänzenden (er)klärenden Kommentaren für die Durchführung und Bewertung der einzelnen Aufgaben und fotografischen Abbildungen der Aufgaben ist erhältlich (Platz et al., 2005). Anhand der Testanleitung ist der ARAT schnell zu erfassen und anzuwenden. Die Durchführung dauert zwischen 8 und 15 Minuten.

Box-and-Block Test (BBT)

Testbeschreibung: Der BBT misst unilaterale grobe manuelle Geschicklichkeit. Er wurde in den fünfziger Jahren entwickelt und 1985 (a) durch Mathiowetz und Mitarbeiter standardisiert. Der Patient soll innerhalb von 1 Minute so viele einzelne Würfel wie möglich von einer Seite der Box über eine Trennwand auf die andere Seite transportieren. Bewertet wird die Anzahl der jeweils transportierten Würfel.

Relevantes für die klinische Praxis: Der BBT besteht aus einem rechteckigen Kasten geteilt durch eine Trennwand sowie 150 Würfeln (2,5 cm Kantenlänge). Er ist nicht kommerziell erhältlich. Benötigt wird zusätzlich eine Stoppuhr. Der BBT ist sehr schnell zu erlernen, und die Durchführung beträgt keine 5 Minuten. Der BBT ist geeignet für Patienten aller Altersgruppen. Für Patienten mit wenig Hand-Armfunktion besteht aber ein Bodeneffekt.

Nine-Hole-Peg-Test (NHPT)

Testbeschreibung: Der NHPT (Mathiowetz et al., 1985b) misst unilaterale Fingergeschicklichkeit. Aus einer Schale werden 9 kurze Stifte einzeln entnommen und in eine Lochplatte gesteckt. Empfohlen wird, den Test mind. 2x pro Seite durchzuführen, um sich zu vergewissern, dass der Patient die Aufgabenstellung gut verstanden hat und umsetzen kann. Gemessen wird die benötigte Zeit. Ggf. wird nach 50 Sekunden abgebrochen und die Anzahl der bewältigten Stifte gezählt. Diese Werte können für einen besseren Leistungsvergleich in die

Anzahl der Stifte pro Sekunde umgerechnet werden: bei einem Zeitbedarf von 18 Sekunden wären das 0,5 Stifte/Sekunde.

Relevantes für die klinische Praxis: Der NHPT besteht aus neun Stiften und einem flachen Brett mit integrierter Schale und Lochplatte. Er ist inklusive kurzer Testanleitung kommerziell erhältlich oder kann selbst gebaut werden. Benötigt wird zusätzlich eine Stoppuhr. Der NHPT kann sehr schnell erlernt werden, die Durchführung beträgt weniger als 5 Minuten.

Der NHPT ist einsetzbar bei Erwachsenen und Kindern mit Feinmotorikstörungen.

5.1.3. Assessment von Spastizität

Ashworth Scale

Testbeschreibung: Die Ashworth Skala (Ashworth, 1964), bzw. die modifizierte Ashworth Skala (Bohannon and Smith, 1987), ist die bekannteste und gebräuchlichste Skala zur Beurteilung von Muskeltonus bzw. des Widerstandes gegen passive Bewegung. Ein Extremitätenabschnitt wird in eine Richtung passiv bewegt und der gefühlte Widerstand nach einer 5-Punkt-Skala bewertet (von 0=kein erhöhter Muskeltonus bis zu 4=Gliedmaße ist in Flexion oder Extension (rigide) fixiert).

Relevantes für die klinische Praxis: Die Durchführung dauert pro Gelenkabschnitt nur etwa 1 Minute und ist schnell zu erlernen, wenn man Erfahrung mit Patienten mit Muskeltonusstörungen hat.

REPAS

Testbeschreibung: Basierend auf der Ashworth Skala wurde vom Autor (TP) eine Summenskala entwickelt, die REsistance to PASSive movement scale (REPAS) (Platz et al., 2008). Der REPAS stellt eine Weiterentwicklung des Ashworth-basierten Assessments dar, insofern, als der REPAS (a) Standardisierungen für die Durchführung von 13 verschiedenen

Gelenksbewegungen (auf jeder Körperseite) vorgibt, (b) die Beurteilungskriterien der Ashworth Skala kommentiert bzw. ergänzt und damit eine eindeutigere Zuordnung der Bewertungsstufen erlaubt und (c) eine Validierung der Bildung von Summenwerten für Arme, Beine, eine Körperseite, oder einen Summenwert für alle 4 Extremitäten erfolgt ist.

Relevantes für die klinische Praxis: Die Durchführung des kompletten REPAS dauert 5 bis maximal 15 Minuten und ist schnell zu erlernen, wenn man Erfahrung mit Patienten mit Muskeltonusstörungen hat. Die Standards für die Durchführung und Bewertung des REPAS können dazu beitragen, dass Untersuchungsergebnisse vergleichbar erhoben werden. Das hätte auch zur Folge, dass Therapieeffekte sicherer dokumentiert werden können.

5.1.4. Selbstbeurteilung der Nützlichkeit des betroffenen Armes im Alltag

Motor Activity Log (MAL)

Testbeschreibung: ist ein Fragebogen, der von Taub (Taub et al., 1993) entwickelt wurde. Er erfasst, inwieweit der Betroffene seinen Arm als funktionell im Alltag einsetzbar beurteilt und wie häufig er ihn einsetzt. Damit ist er ein wichtiges Instrument für die selbstbeurteilte Nützlichkeit des paretischen Armes im Alltag. Der Test wird als strukturiertes Interview durchgeführt, und die Patienten sollen anhand von Skalen die Funktionalität bzw. Bewegungsqualität (Quality of Movement, QOM) und Bewegungshäufigkeit (Amount of Use, AOU) bei der Verwendung des betroffenen Arms im Alltag innerhalb der letzten 7 Tage einschätzen. Die einzelnen Fragen beziehen sich auf uni- und bilaterale Tätigkeiten, die in der Regel von jedem Menschen täglich mehrmals ausgeübt werden (z. B. aus einem Glas trinken oder eine Hose anziehen). Es gibt verschiedene Formen des MAL mit 12 (MAL-12) bis 45 (MAL-45) Fragen; das original umfasst 30 Aktivitäten (MAL-30). Jeder Aspekt wird auf einer Ordinalskala von 0 bis 5 beurteilt, wobei durch Halbpunkt-Schritte (0,5 Punkte Abstände) für jeden beurteilten Aspekt eine 11-stufige Likert-Skala entsteht.

Relevantes für die klinische Praxis: Das strukturierte Interview kann von einer mit dem Test vertrauten Person durchgeführt werden, es dauert mehr als 10 Minuten.

6. Therapie

Es gibt eine Vielzahl möglicher Therapieformen für die Behandlung der Armlähmung und der daraus resultierenden Funktionsstörungen nach Schlaganfall, Hatem et al. (2016), berichten z.B. über 26 verschiedene Interventionen, die untersucht wurden.

Bei der Beurteilung der Literatur, ob und welche Therapie für die Wiederherstellung der Armmotorik nach Schlaganfall wirksam ist, sind folgende Aspekte besonders relevant:

Schwere und Chronizität der Lähmung

- Wurde eine Behandlung bei einer/m Patientin/en durchgeführt, die/der an einer schweren Armlähmung erkrankt ist und den Arm im Alltag noch nicht oder kaum einsetzen kann,
- die/der an einer leichten Armlähmung erkrankt ist und den Arm im Alltag einsetzen kann, dabei aber z.B. noch „ungeschickt“ ist (z.B. Störung der Fein- und/oder Zielmotorik),
- bei der/dem die Armlähmung erst kurze Zeit oder schon länger besteht ?

Art der Therapie

- Physio- oder ergotherapeutische Behandlung
- gerätegestützte motorische Rehabilitation, die evtl. nicht „überall“ angeboten werden kann (Verfügbarkeit, finanzieller Aufwand)

Effekte einer zusätzlichen Therapie oder verschiedener Therapieinhalte

- Therapieeffekte wurden (u.a. auch) dadurch erreicht, dass gegenüber der Vergleichsbehandlung mehr Therapiezeit angeboten wurde,
- oder hat die Therapie selbst bei gleicher Therapiezeit eine höhere Wirksamkeit erreicht und ist damit bezgl. ihrer spezifischen Inhalte überlegen gewesen?

Intensität, Dauer und Verteilung der Behandlungen

- Wurde die Therapie über eine längere Zeit durchgeführt (z.B. viele Wochen),
- erfolgte die Therapie in einer Intensität und Verteilung, die in unserem Gesundheitssystem entweder stationär, teilstationär oder ambulant bzw. als Eigentaining umsetzbar wäre?

Unmittelbare versus anhaltende Therapieeffekte

- Wurden die Therapieeffekte unmittelbar nach dem Therapiezeitraum (z.B. von einigen Wochen) beobachtet oder
- wurden auch langanhaltende Effekte längere Zeit (z.B. Monate) nach Beendigung der Therapie untersucht?

Alle diese Betrachtungen sind wichtig und spezifisch zu führen, um daraus valide Ableitungen für die klinische Praxis abzuleiten. Grobe Vereinfachungen führen nicht zu einer differenzierten und validen Therapieentscheidung. Beispielhaft sei erwähnt, dass ein systematischer Review (SR) über 41 randomisierte kontrollierte Studien (RKS) mit 1267 Teilnehmern, der die Therapieeffekte von Armrehabilitation nach Schlaganfall mit oder ohne „assistiver Technologie“ untersuchte, im Wesentlichen, d.h. bis auf wenige Ausnahmen, keine signifikanten Gruppenunterschiede (Effektgrößen wurden für jede Studie im SR kalkuliert) direkt nach der Behandlungsserie oder bei einem Follow-up zeigte (Farmer et al., 2014). Zu den untersuchten „assistiven Technologien“ gehörten mechanische oder elektrische Geräte; eingeschlossen wurden Studien zur Untersuchung der Constrained-induced movement Therapie, CIMT (Bewegungsinduktionstherapie), neuromuskuläre Elektrostimulation, stochastische Resonanztherapie, Biofeedback, Robottherapie und Hirnstimulation.

Um für einzelne Studien (RKS) eine über Studien hinweg vergleichbare Therapieeffektstärkenabschätzung zu ermöglichen, wurden für kontinuierliche Variablen teilweise Effektstärken nach Cohen's d (Standardised mean difference) und ihre 95% Konfidenzintervalle berechnet. Dies erfolgte mit den Internet-basierten Algorithmen der Campbell Organisation (<https://campbellcollaboration.org/escalc/html/EffectSizeCalculator->

[SMD-main.php](#)). Im Text wird dies dadurch kenntlich gemacht, dass die Effektstärken als „berechnet“ bezeichnet werden.

6.1. Zeitpunkt, Dauer und Intensität der aktiven Übungstherapie

6.1.1. Zeitpunkt und Dauer der Behandlung

Randomisierte kontrollierte Studien

Wenn eine spezifische aktive Armrehabilitation wenige Tage nach einem akuten Schlaganfall begonnen wurde, dann zeigten sich für eine Behandlungsintensität von 30 Minuten werktäglich gegenüber einer Kontrollgruppe (Splinthherapie gleicher Dauer) Effekte der Beschleunigung der Erholung der Armaktivitäten (Kwakkel et al., 1999, 2002; n=101 bzw. 86 nach 1 Jahr).

Chronische Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer Armparese konnten ihre manuelle Geschicklichkeit (BBT) stetig verbessern, wenn sie innerhalb eines Jahres fünf kurze Behandlungsserien mit 4 Übungstagen in 2 Wochen mit je 90 Minuten (Cauraugh et al., 2008; n=16) oder innerhalb von 16 Monaten 10 kurze Behandlungsserien mit 4 Übungstagen in 4 Wochen (Cauraugh et al., 2011; n=17) mit je 90 Minuten repetitivem Training für Schulter-, Ellenbogen-, Handgelenks- und Fingerbewegungen (z.T. unterstützt mit EMG-getriggertem Elektrostimulation) ausführten. Verglichen mit einer Kontrollgruppe, die nur 1 kurze Behandlungsserie erhielt, zeigte nur das längerfristige Training einen weiteren Zuwachs an manueller Geschicklichkeit (Effektstärke $d=1.18$ [95% KI: 0,16 – 2,21]) (Cauraugh et al., 2011). Auch in einer weiteren Studie, bei der chronische Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer Armparese über 22 Wochen (2 x 10 Wochen) 3 Mal pro Woche 90 Minuten trainierten (in Einzelbehandlung als „funktionelles Aufgabentraining“ oder „dynamisches Widerstandstraining“) konnten über diesen Zeitraum moderate alltagsrelevante Verbesserungen der Armaktivitäten (CMHAI) (sowie auch der Armschädigung, FM-Arm) erreicht werden (Corti et al., 2012; n=14).

Empfehlungen

Soweit der klinische Zustand des Patienten es erlaubt, sollte ein früher Beginn der Rehabilitation der Armmotorik innerhalb weniger Tage nach dem Schlaganfall erfolgen (Evidenz niedrig [da kein RCT mit frühem vs. spätem Beginn], Einschätzung der Effekte: sehr niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B [klinische Plausibilität]; starker Konsens).

Wird bei subakuten Schlaganfallpatienten eine Beschleunigung der Armaktivitäten angestrebt, dann sollen werktägliche Behandlungsintensitäten von mindestens 30 Minuten zum Einsatz kommen (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: hohe Qualität; Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

Bei fortbestehenden funktionellen Defiziten (Kriterium 1) und der individuellen Dokumentation von funktionellen Verbesserungen unter Therapie (bzw. auch funktionellen Verschlechterungen nach deren Absetzung) (Kriterium 2) sollten zur Erreichung individueller Therapieziele auch im chronischen Stadium Maßnahmen spezifischer Armrehabilitation durchgeführt werden; wöchentlich 90 - 270 Minuten strukturiertes repetitives Training von Schulter-, Ellenbogen-, sowie Handgelenks- und Fingerbewegungen bei mittelschwerer bis schwerer Armlähmung, ggf. unterstützt durch (EMG-getriggerte) Elektrostimulation oder funktionelles aufgabenbezogenes Training mit wiederkehrenden Behandlungsphasen (und Pausen) sollten zur Verbesserung der Armaktivitäten im Alltag durchgeführt (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

Andererseits ist zu beachten, dass in der chronischen Phase sowohl kürzere intensivere als auch längere weniger intensive (nicht kontinuierliche) Behandlungsformen wirksam sind.

Zu den verschiedenen zur Anwendung kommenden Verfahren (Art, Dauer, Intensität) wird unten Näheres ausgeführt.

6.1.2. Intensität der aktiven Übungstherapie

Randomisierte kontrollierte Studien

Eine zusätzliche intensivere aktive (und aktivitätsorientierte) Armtherapie (30 Minuten, 5 x pro Woche, 20 Wochen) führt bei schwerer betroffenen hemiparetischen akuten Schlaganfall-Patienten (Beginn im Mittel 7 Tage nach MCA-Insult) zu einer anhaltend stärkeren Verbesserung der Armfunktion (signifikant bis Woche 26) als eine (passive) Splintbehandlung (Kwakkel et al., 1999; n=101); nach einem Jahr bestanden jedoch keine Gruppenunterschiede mehr (Kwakkel et al., 2002; n=86). Damit wurde auch gezeigt, dass eine spezifische Armrehabilitation, die wenige Tage nach einem akuten Schlaganfall begonnen wurde, die Erholung der Armaktivitäten beschleunigte.

Auch eine zusätzliche entweder aufgabenorientierte Therapie oder Krafttraining (20 Std. zusätzlich in 4 – 6 Wochen) führte im Vgl. zu einer Standardtherapie bei mittelschwer betroffenen subakuten Schlaganfall-Patienten (FIM 40 – 80) zu einer schnelleren Erholung der selektiven Beweglichkeit, der Kraft (sowie der Armfunktion bei leichter betroffenen Patienten) (Winstein et al., 2004; n=60).

Bei subakuten Schlaganfallpatienten mit leicht bis mäßiger Armparese (beginnende funktionelle Einsetzbarkeit, FAT) führte eine zeitliche Intensivierung der Behandlung (stationär ca. 2 Std. pro Woche, ambulant ca. 1 Std. pro Woche) bei auch anderen Therapieinhalten mit Betonung der Eigenaktivität zu einer schnelleren Erholung der Armfunktion (Parese, selektive Beweglichkeit, Fingergeschicklichkeit) (Sunderland et al., 1992 & 1994; n=132).

In einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie, die bei subakuten Schlaganfallpatienten mit Armfunktionsstörungen (nicht nur paresebedingt) über 6 Wochen entweder täglich 1, 2 oder 3 Stunden Armtraining (passive, assistive, aktive Bewegungen, Krafttraining, funktionelle Aufgaben) erhielten, zeigte sich ein Dosis-Wirkungsprofil, das u.a. nach 6 Wochen für die Vergleiche 3 oder 2 Stunden versus 1 Stunde statistisch abgesichert wurde (Effektgrößen kalkuliert: 3 vs. 1 Stunde FM $d=1,59$ [95%KI 0,59 – 2,60], ARAT $d=1,60$ [95%KI 0,59 – 2,61];

2 vs. 1 Stunde FM $d=0,99$ [95%KI 0,06 – 1,92], ARAT $d=0,83$ [95%KI -0,08 – 1,75]) (Han et al., 2013; $n=32$).

In einer kleinen RKS ($n=10$) mit subakuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armparese führte eine mehrfach täglich durchgeführtes repetitives Armtraining (4 x 45 Minuten pro Tag) gegenüber einem nicht repetitiven deutlich weniger intensiven Training (1 x 24 Minuten pro Tag) über 3 Wochen zu numerisch (aber nicht statistisch signifikant) besserer Erholung der selektiven Beweglichkeit (FM Arm) und zu einer stärkeren Veränderung (Zunahme) der bewegungsassoziierten cerebralen Aktivierung (Positron Emission Tomographie, PET) (Nelles et al., 2001).

Andererseits zeigte eine Nettodifferenz (Bobath-basierter) Physio- und Ergotherapie von 14 Minuten pro Werktag während stationärer Behandlung (über sechs Wochen) weder bei weniger schwerer (ARAT > 0) noch bei schwerer Armfunktionsstörung bei subakuten Schlaganfall-Patienten eine nachweisliche Wirkung auf die Erholung der Parese oder Armfunktion (Rodgers et al., 2003).

Gruppenunterschiede wurden auch nicht nachgewiesen für eine zusätzliche Armtherapie, die entweder Bobath-orientiert durch eine qualifizierte Physiotherapeutin (2 Std. / Woche) oder durch eine Physiotherapie-Assistentin (2 Std. / Woche) über 5 Wochen erfolgte (Lincoln et al., 1999).

In einer „Dosis-Findungs“-RKS mit 4 Gruppen wurden subakute Schlaganfallpatienten entweder einer Kontrollgruppe (erhielt konventionelle Physiotherapie) oder einer von drei Experimentalgruppen, die entweder tgl. zusätzlich 30 Minuten, 60, oder 120 Minuten Mobilisations- und taktile Stimulationstherapie („Mobilisation and Tactile Stimulation, MTS“) erhielten, zugeteilt (Hunter et al., 2011; $n=76$). MTS wurde für Schlaganfallpatienten entwickelt und umfasst taktile und propriozeptive Stimulation mittels geführter sensorischer Exploration, Massage, passive Gelenks- und Weichteil („soft tissue“-)Mobilisationstechniken, aktiv-assistierte Bewegungen und aktive Bewegungen, soweit möglich. Die Behandlung erfolgte über 14 Tage, tatsächlich wurden in den 3 experimentellen Gruppen im Mittel 23,1 Minuten, 37,3 bzw. 65,8 Minuten MTS pro Tag umgesetzt. Die 76 randomisierten subakuten Schlaganfallpatienten zeigten Verbesserungen bezüglich der Armkraft (Motricity Index) und

Armaktivitäten (ARAT), es fanden sich jedoch keine statistisch und/oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen und damit kein Nachweis eines Nutzens einer erhöhten Therapie-Dosis (der MTS) auf die motorische Erholung (bei der durchgeführten non-parametrischen statistischen Analyse). In einer sekundären Analyse in einem Health Technology Assessment-Report wurden jedoch bei parametrischer Analyse stärkere Effekte auf Armaktivitäten bei der höchsten Intensität nachgewiesen: mittlere Differenz in ARAT-Veränderungswert nach 15,4 vs. 8,7 Stunden Therapie in 2 Wochen 3,20 [95% KI 2,62 – 3,78] und nach 15,4 vs. 5,4 Stunden Therapie 3,00 [95% KI 2,50 – 3,50] (Sehatazadeh, 2015).

Bei chronischen Schlaganfallpatienten mit Armparese (n=85) wurde ein COPM-basiert individualisiertes progressives repetitives Aufgaben-spezifisches Training über 8 Wochen (4 einstündige Sitzungen pro Woche) angeboten und die Patienten in 4 Gruppen mit unterschiedlicher Dosis an Repetitionen der Übungsaufgaben randomisiert: in Gruppen mit 3200, 6400, 9600 Repetitionen, oder einem individualisierten Maximum (IM) an Repetitionen (Lang et al., 2016). (Anmerkung: Mit dem Canadian Occupational Performance Measure, COPM [<http://www.thecopm.ca/>], einem klientenzentrierten ergotherapeutischen Assessment können Aspekte aus dem Alltag identifiziert werden, bei denen eine Person Schwierigkeiten hat; die eigene Leistungseinschätzung [„performance“] und Zufriedenheit [„satisfaction“] damit können im Verlauf erneut beurteilt werden, um ggf. Behandlungseffekte zu erfassen.) Die 3200-, 9600- und IM-Gruppen verbesserten ihre Armaktivitäten über die Zeit nur leicht (Δ ARAT/Woche, Mittelwert \pm Standardfehler, MW \pm SE): $0,40 \pm 0,15$, $0,31 \pm 0,16$, und $0,66 \pm 0,14$ ($P < 0,05$); die Effekte waren 2 Monate später unverändert nachweisbar. Die Veränderungsrate der 6400-Gruppe war kleiner ($-0,05 \pm 0,15$; nicht signifikant) und unterschied sich signifikant von den Verbesserungen der 3200- und IM-Gruppen ($p < 0,001$). Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte damit für das Aufgaben-spezifische Training nicht nachgewiesen werden; gleiches galt auch für sekundäre Variablen (SIS: Hand function subscale und ADL subscale; COPM: Satisfaction und Performance subscale). Entsprechend sprachen die Ergebnisse dieser vergleichsweise großen Studie gegen einen Zusatznutzen durch eine höhere Intensität eines Aufgaben-spezifischen Trainings bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer Armbeeinträchtigung.

Auch zeigten Analysen des Einsatzes des betroffenen Armes im Alltag mittels Accelerometer am Handgelenk keine systematischen Effekte der Therapie über die 8 Wochen (und darüber hinaus) bei wöchentlichen Messungen; mehr noch, keiner der 78 Patienten mit Accelerometer-Daten zeigte (auch nur in einem von 6 Messparametern) eine stärkere Alltagsnutzung des betroffenen Armes nach dem Training (Waddel et al., 2017).

Akute Schlaganfall-Patienten die entweder die Standardbehandlung oder innerhalb des ersten Monats zusätzlich 30 Stunden Aufgaben-spezifisches Training erhielten, zeigten nach intensivierter Behandlung zwar kein besseres, aber in der Gruppe ähnlicheres motorisches Erholungsprofil (UL-MAS) und in der funktionellen Bildgebung eine stärkere Aktivierung im anterioren Gyrus cinguli (Aufmerksamkeit) und der ipsiläsionalen supplementär motorischen Area sowie eine stärkere Reduktion der Aktivierung im kontraläsionalen Cerebellum bei einem Finger-Tapping (Hubbard et al., 2015); Therapie-Dosis-Unterschiede können sich demnach auf die motorische cerebrale Re-Organisation auswirken, was nicht immer mit Mittelwertsveränderung von motorischen Skalen einhergehen muss.

Systematische Reviews

Im systematischen Review von Galvin et al. (2008), bei dem u.a. die Wirkung einer zusätzlichen Armbehandlung bei subakuten Schlaganfallpatienten untersucht wurde (dieser Aspekt: 8 RKS mit 863 Teilnehmern), zeigten Metanalysen für die Assessments Motricity Index (Parese), Fugl-Meyer Arm score (selektive Bewegungsfähigkeit) und ARAT (Armaktivitäten) über jeweils alle Studien mit diesen Assessments keine signifikanten Effekte von werktäglich 24 bis 60 Minuten zusätzlicher Therapie über 4 bis 20 Wochen auf das Behandlungsergebnis. Es stellte sich aber ein unterschiedliches Bild dar, wenn die Art der Therapie berücksichtigt wurde: 900 Minuten zusätzliches Schädigungs-orientiertes Training hatten einen signifikanten Effekt auf die selektive Bewegungsfähigkeit, 1200 Minuten „Disability“-fokussierte Armbehandlung führten zu Verbesserungen der „Disability“ und der Schädigung, während 600 bis 900 traditionelle bzw. konventionelle Therapie keinen zusätzlichen Effekt zeigten.

Langhorne et al. (2009) hatten in ihrem systematischen Review über verschiedene Trainingsinterventionen geschlussfolgert, dass Training mit höherer Intensität die Armfunktion

(oder Handfunktion) nach Schlaganfall nicht nachweislich verbessert (4 RKS, n=571: Armfunktion SMD=-0,11, 95%KI -0,38 bis 0,17).

Ein systematischer Review mit Metaanalysen, der 7 RKS mit 680 akuten und subakuten Schlaganfallpatienten mit leichter bis schwerer Armparese einschloss (Cooke et al., 2010), verglich bei „konventioneller Therapie“ (Bobath, „eklektisch“, Aufgaben-spezifisch) niedrige Dosierungen (9,2 bis 27,5 Stunden über maximal 20 Wochen) mit mittleren Dosierungen (13,8 bis 91,8 Stunden über maximal 20 Wochen). Während sich die grobe Kraft (MI) nach dem Training und nach 3 Monaten mit höherer Dosierung besser entwickelte, war dies für die Griffkraft und die Armaktivitäten (ARAT, RMA) mittelfristig umgekehrt. Es war also bei dieser Art der Therapie und diesen Therapie-Dosis-Umfängen und –Unterschieden kein klarer Vorteil der höheren Dosierung für die Erholung der Armfunktion nach Schlaganfall erkennbar.

In einem systematischen Review über verschiedene therapeutische Möglichkeiten, die Armfunktion nach Schlaganfall zu verbessern, der sich auf 56 RKS, 3 Meta-Analysen und 7 Literaturreviews bezog (Oujamaa et al., 2009), wurde u.a. geschlossen, dass objektive funktionelle Verbesserungen im allgemeinen nach 25 Stunden motorischem Training in der frühen (subakuten) Phase nach einem Schlaganfall dokumentiert werden konnten.

Ein weiterer systematischer Review, u.a. mit 4 RKS (241 Teilnehmer), untersuchte die Effekte einer Dosissteigerung einer auf die Armfunktion fokussierenden Physiotherapie bei subakuten Schlaganfall-Patienten (ohne Meta-Analyse) (Sehatazadeh et al., 2015). Dabei wurden 3 Studien analysiert, die jeweils bei höheren Dosierungen eine stärkere Verbesserung der Armfunktion (Schädigung und Aktivitätslimitierung) für (a) 6 (aber nicht 3) Stunden zusätzlicher Therapie in 2 Wochen (Hunter et al., 2011), (b) pro Woche 10 (aber nicht 5) Stunden zusätzliche Therapie über 6 Wochen (Han et al., 2013), oder (c) wöchentlich zusätzlich 7 Stunden Eigentraining über 4 Wochen (das Eigentraining war gut strukturiert und schweregradadaptiert: leicht, mittel schwer) dokumentierten (Harris et al., 2009). Alltagseffekte waren nur mit Assessments, die auf den Arm fokussierten, nachweisbar (MAL; Chedoke Arm and Hand Activity Inventory, CAHAI [<http://www.cahai.ca/>]), Effekte auf Lebensqualität waren nicht nachgewiesen.

In einem systematischen Cochrane Review über verschiedene Arminterventionen nach Schlaganfall, der primär auf Cochrane Reviews basiert, ergab sich ein statistisch absicherbarer

positiver Effekt nur bei einer höheren Dosis für Aufgaben-spezifisches Training (> 20 Stunden versus bis 20 Stunden) und virtuelle Realität-basiertes Training (> 15 Stunden versus bis 15 Stunden), jedoch nicht für die niedrigere Dosis, aber andererseits auch kein signifikanter Unterschied der Effekte beim direkten Vergleich dieser Subgruppen (Pollock et al., 2014). Dies könnte für eine nicht sehr ausgeprägte Wirksamkeit der Interventionen mit einem relativ hohen Schwelleneffekt für die Nachweisbarkeit einer Wirkung sprechen.

Ein systematischer Review mit Metaanalyse von Kwakkel et al., (2015) (systematische Suche bis 09.2013) schloss 51 RKS mit 1784 erwachsenen Schlaganfall-Patienten ein. Die Metaanalyse dokumentierte für CIMT und mCIMT, jedoch nicht für „foced use, FU“ (Restriktion der nicht betroffenen Hand über Stunden im Alltag), Wirksamkeit mit überwiegend mittleren Effektgrößen für die motorischen Funktionen, Arm-Hand-Aktivitäten, selbstbeurteilte Arm-Hand-Funktion im Alltag nach dem Training und Follow-up (Für weitere Details s.u. im Abschnitt (m)CIMT. Interessant an dieser Stelle ist festzuhalten, dass in dieser Metaanalyse keine systematischen Effekte für die Therapie-Dosis der CIMT (6 Stunden/Tag) versus mCIMT gefunden wurden.

Ein sicher substantiierbarer Effekt einer CIMT auf Lebensqualität konnte in einem systematischen Review nicht dokumentiert werden (4 RKS, 338 Teilnehmer) (Pulman et al., 2013).

In einer nicht-randomisierten monozentrischen Kohortenstudie mit akuten Schlaganfall-Patienten (n=192) wurde der Einfluss des Wissens um die individuelle Wahrscheinlichkeit der Armfunktionserholung (Kategorien exzellent, gut, begrenzt, keine) auf die Behandlung und deren Effekte untersucht (Stinear et al., 2017). Wegen der besonderen Relevanz der Betrachtung und einer guten Kontrolle möglicher modifizierender bzw. konfundierender Variablen wird die Studie für die Leitlinie berücksichtigt. Die eingeschlossenen Patienten stellten inhaltlich ein „breites“ Kollektiv dar mit ersten oder wiederholten ischämischen Insulten und intrazerebralen Blutungen, jedoch mit neuem Armfunktionsdefizit, monohemisphärischer Lokalisation und Einwilligungsfähigkeit. Die individuelle Vorhersage beruht auf dem „PREP“-Algorithmus („predict recovery potential“ – „sage das Erholungspotential voraus“), mit dem für ca. 80% der so untersuchten Patienten eine korrekte Vorhersage in eine Erholungskategorie (3-Monats-Perspektive) gegeben werden kann. Der Algorithmus beruht auf einer Kraftprüfung der Schulterabduktion und Fingerextension an Tag

3 nach dem Schlaganfall, falls erniedrigt einer ergänzenden transkraniellen Magnetstimulation (Frage: motorisch evoziertes Potential erhältlich?) und falls nein einer Untersuchung der Pyramidenbahn mittels Kernspintomographie (fraktionale Anisotropie des hinteren Schenkels der Capsula interna im Seitenvergleich). Für die Gruppe mit dem schlechtesten Erholungspotential wurde die Therapieempfehlung „Vermeidung von Sekundärkomplikationen und Kompensationstraining für den Alltag mit dem nicht-paretischen Arm“ gegeben, aber keine Beübung aktiver Funktionen des betroffenen Armes wie graduell für die Patienten der anderen Prognosekategorien. Zunächst wurde die Patientengruppe ohne diese Information rekrutiert, danach die Experimentalgruppe, bei der der PREP-Algorithmus angewendet und die Information von den Therapeuten unter Einbezug der Patienten und Angehörigen explizit genutzt werden sollte. In der Experimentalgruppe wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe für Patienten mit exzellenter Prognose weniger passive Übungen und für Patienten mit der schlechtesten Prognose weniger funktionelle Aufgaben trainiert, wobei die Gesamttherapiezeit gleich blieb und die Gesamtlänge der stationären Behandlung war in der Experimentalgruppe kürzer (im Mittel 11 versus 17 Tage). Alle klinischen Ergebnisse waren nach 3 (82% der Patienten untersucht) und 6 Monaten (74% untersucht) zwischen den Gruppen vergleichbar (u.a. Armfunktion (ARAT) und selektive Bewegungsfähigkeit (Fugl-Meyer Arm Score) sowie die Selbständigkeit im Alltag (Functional Independence Measure, motorische Subskala). Die Einbeziehung der individuellen Prognose führte in dieser Studie zu einer stärkeren Fokussierung auf Kompensation (schlechteste Prognose) versus Restitution und bewirkte auch eine Effizienzsteigerung (Länge des Aufenthaltes), ohne das Gesamtergebnis zu verändern. Zu beachten ist, dass die Studie zwar breit angelegt, aber nicht für alle Schlaganfall-Patienten repräsentativ ist, die Langzeitergebnisse durch inkomplette Nachuntersuchung der Kollektive („Attrition bias“) verzerrt sein können und auch die primäre individuelle Prädiktion nur eine 80%-ige Korrektheit hat; zudem besteht das Risiko von Selektions- und Performanzbias, da keine RKS und die Kontrollgruppe zuerst und erst danach die Experimentalgruppe rekrutiert wurde.

Empfehlungen

Für subakute Schlaganfallpatienten soll mehrwöchig mindestens 30 Minuten werktägliche zusätzliche spezifische an der aktiven Funktion orientierte Armrehabilitation erfolgen, wenn

eine zusätzliche Funktionsverbesserung oder zumindest Beschleunigung der Wiederherstellung der Armmotorik das Behandlungsziel ist (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: hohe Qualität; Empfehlungsgrad A; starker Konsens); spezifisches Armtraining bis zu 2-3 Stunden pro Tag über 2 bis 20 Wochen sollte zur Wirkverstärkung auf Bewegungsselektivität und Armaktivitäten erwogen werden, wenn dies umsetzbar ist und dies der Patientenpräferenz entspricht (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

Bei nachweislich sehr schlechter Erholungsprognose (Plegie des Armes, MEP-Verlust und MRI-Nachweis einer deutlichen Pyramidenbahnschädigung) können auch früh nach dem Schlaganfall die Therapieziele „Vermeidung von Sekundärkomplikationen“ und „Kompensationstraining mit dem nicht-paretischen Arm“ gegenüber aktiven Funktionsrestitutionsversuchen priorisiert werden (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität [Unsicherheiten der Repräsentativität und der individuellen Abschätzung]; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.2. Organisationsformen (Zirkeltraining, Eigentraining, Training mit einer pflegenden Person oder Angehörigen, Training zuhause, Telerehabilitation)

6.2.1. Zirkeltraining

Randomisierte kontrollierte Studien

Ein Zirkeltraining in der Gruppe mit Arm-Ergometer, funktionellen Aufgaben zur Förderung von Reich- und Greifbewegungen, Auge-Hand-Koordinationsaktivitäten, Dehnübungen und Kräftigung (20 Stationen á 5 Minuten, 5 x 1Std. / Woche für 4 Wochen), nicht jedoch ein zeitlich gleich gestaltetes Mobilitätstraining in der Gruppe führte bei subakuten, gehfähigen Schlaganfall-Patienten zu Verbesserungen der Armmotorik (MAS, obere Extremität) und der Fingergeschicklichkeit (JTHFT) (Blennerhassett und Dite, 2004; n=30).

Ein weiteres Zirkeltraining mit 1. Schulterübungen (Theraband), 2. passiven oder selbstassistierten Bewegungen und Ellenbogen-Handgelenks-Übungen und 3. Handmuskel-

und funktionellem Training (sowie z.T. NMES) führte bei chronischen gehfähigen Schlaganfallpatienten im Vgl. zu einem Mobilitätstraining (3 x 1 Std. ambulante Gruppentherapie für 19 Wochen) zu größeren Verbesserungen der Armfunktion (WMFT) und der selektiven Beweglichkeit des Armes (FM) (Pang et al., 2006; n=60).

Bei einem Zirkeltraining für die obere (3 Stationen mit den Geräten TheraDrive, Ness H200 und MOTomed viva 2) und untere Extremität im Gruppensetting bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit leichter bis schwerer Armparese (n=20) konnten im Vergleich zu einer zeitlich gleich gestalteten konventionellen 1:1-Therapie vergleichbare Verbesserungen (FM Arm, Rancho Los Amigos funktioneller Test für die obere Extremität, BBT [hier nur Experimentalgruppe numerisch im Mittel Verbesserung]) nach 24 mal 2 Stunden Therapie über 6 bis 8 Wochen erreichen (Bustamente Valles et al., 2016). Wegen des Gruppensettings war das Zirkeltraining - auch unter Berücksichtigung der Gerätekosten - kosteneffektiver.

In einer RKS, in der subakute Schlaganfall-Patienten mit funktionsloser Hand (n=50) über 4 Wochen 5 mal wöchentlich entweder 2 mal täglich 30 Minuten individualisierte Armtherapie (IAT; 1:1-Betreuung) oder 1 mal täglich IAT und 1 mal täglich Robot-assistierte Gruppentherapie (je 30 Minuten) erhielten, waren die Zugewinne an selektiver Beweglichkeit (FM-Arm) in beiden Gruppen vergleichbar (Hesse et al., 2014). Für die Gruppentherapie mit 6 Arbeitsstationen, die Finger-, Handgelenks-, Unterarm-, und Schulterbewegungen trainierten, wurden ein Kostensatz von 4,10 € angegeben, für die IAT von 10 €. Zumindest bei einem kombinierten Ansatz der Robot-assistierte Gruppentherapie mit IAT liegt damit Kosteneffektivität nahe.

Empfehlung

Für geeignete Patienten sollte, wenn eine Verbesserung der Armfunktion und -aktivität angestrebt wird, als Organisationsform der Behandlung ein mehrwöchiges Zirkeltraining ausreichender Intensität (z.B. 3 – 5 Stunden pro Woche für mehrere Wochen) bedacht werden, auch in späteren Krankheitsphasen (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

6.2.2. Eigentaining mit intermittierender Supervision, auch zuhause

Randomisierte kontrollierte Studien

Wenn subakute Schlaganfall-Patienten ein systematisches Eigentaining für zuhause bekamen, bei dem zunächst für 4 Wochen nach einem Übungsbuch (3 Versionen für entweder leichte, mittelschwere und schwere Parese; repetitive Übungen mit den Zielen Kräftigung, Bewegungsausmaß, grob- und feinmotorische Fertigkeiten; inklusive Übungsmaterial) („GRASP, Graded Repetitive Arm Supplementary Program“) täglich 60 Minuten bei einem Kontrolltermin pro Woche trainiert wurden (anschließend 3 Monate „freies weiteres Trainieren“/ohne Supervisionstermin), dann erreichten die (n=53) Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (n=50), die lediglich eine Studienbroschüre (4 Module) mit Informationen über die Erholung nach Schlaganfall und allgemeine Gesundheit und für 4 Wochen auch einen wöchentlichen Kontrolltermin erhielten sowie dabei „Hausaufgaben“ zu den Themen (pro Modul), deutlich stärkere Verbesserungen bezüglich ihrer Fähigkeit den betroffenen Arm im Alltag zu benutzen (Chedoke Arm and Hand Activity Inventory-9, CAHAI; Effektgröße $d=0,45$) sowie auch ihrer Armaktivitäten (ARAT), auch selbst beurteilt (MAL) (Effekte bei 60 von 103 Patienten auch nach weiteren 3 Monaten vorhanden, CAHAI) (Harris et al., 2009; n=103).

Eine RKS untersuchte die Umsetzbarkeit und Wirkung einer Spiegeltherapie als Eigentaining während der stationären Rehabilitation bei subakuten Schlaganfall (mit leichter bis schwerer aktivitätsrelevanter Hemiparese) früh nach ihrem Schlaganfall (≥ 1 Woche) (n=94) (Tyson et al., 2015). Die Patienten sollten über 28 Tage (danach auch weiter) bis zu 30 Minuten am Tag eigenständig trainieren (und die Dauer jeweils dokumentieren), wobei das Training individuell angepasst wurde. Bei einer 2:1-Randomisierung wurden sie entweder der Spiegeltherapie oder einer Kontrollgruppe zugeordnet, die Übungen mit dem paretischen Bein machen sollte (als „Aufmerksamkeit“-Kontrollgruppe ohne Armtraining). Im Mittel übten die Patienten tatsächlich allerdings nur an 14 Tagen (SD 10, Bereich 1 – 41), meist 5 bis 15 Minuten pro Übungseinheit. Es wurde also nur eine sehr begrenzte Adhärenz beobachtet. Für keine der erhobenen sensomotorischen Skalen wurde eine Gruppendifferenz der Veränderungswerte festgestellt, weder für den gelähmten Arm, noch das gelähmte Bein (Kraft, Funktion [BBT,

ARAT], Spastik, Sensibilität), weder nach dem Trainingszeitraum, noch 4 Wochen danach. Lediglich eine explorative Analyse bei Neglect-Patienten ergab, dass diese Subgruppe von der Spiegeltherapie (im Vergleich zur Beinübungsgruppe) in Bezug auf den Neglect stärker profitierte („star cancellation“-Test).

Supervidiertes Training zuhause (3 x 1,5 Stunden pro Woche für 8 Wochen) mit den Schwerpunkten Balance, Kraft, Ausdauer, das auch ein funktionelles Training für den Arm einschloss, und anschließend 4 Wochen Eigentaining führte bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit leichter bis moderater Hemiparese (n=20) im Vergleich zu üblicher poststationärer Nachsorge (deutlich weniger intensives Training) nicht zu einer besseren Erholung des Armes (FM Arm) (Duncan et al., 2003)

Ein komplexes therapeutisch supervidiertes häusliches Training für Kraft und Armfunktion (aber auch Ausdauer und Gleichgewicht), das 36 x für 1,5 Std über 12-14 Wochen durchgeführt wurde, führte nur bei subakuten Schlaganfall-Patienten, die den Arm bereits gut funktionell einsetzen konnten, zu einer leichten Verbesserung der Geschicklichkeit (Zeitbedarf für funktionelle Arm-Aufgaben; WMFT) (Duncan et al., 2003; n=100).

Supervidiertes Aufgaben-spezifisches Eigentaining zuhause (mindestens 5 mal wöchentliches 30 Minuten Eigentaining mit einem Trainingsset für die Häuslichkeit [„home care activity desk, H-CAD“] für 5 Wochen und wöchentlicher Supervision mit Videokonferenz) führte bei einer Gruppe von chronischen Schlaganfall- (n=16), Schädel-Hirn-Trauma- (n=30) und MS-Patienten (n=35) mit leichten (bis mittleren) Armfunktionsstörungen vergleichbar zur üblichen Therapie (durchschnittlich 3 x 45 Minuten pro Woche) nach der Therapiephase und 1 Monat später nur zu leichten / geringen Verbesserungen der Fingergeschicklichkeit (NHPT) und Armaktivitäten (ARAT); stärkere Effekte wurden für das Eigentaining im Vergleich zur üblichen Therapie nicht nachgewiesen (Hermens et al., 2008; Huijgen et al., 2008; n=81).

Ein tägliches komplexes sensibles oder motorisches häusliches Armtraining (Üben spezifischer Aufgaben, mentales Üben, Spiegeltherapie; 15-90 Minuten über 2 x 4 Wochen; in Kombination mit 7 Stunden täglich Restriktion der weniger betroffenen Hand (Handschuh)) in Verbindung mit 1,5 Stunden supervidiertem repetitivem sensorischen und motorischen Training pro Woche

fürte bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Armparese zu Verbesserungen der Arm- und Feinmotorik (Byl et al., 2003; n=18).

In einer kleineren Studie (n=21; RKS mit cross-over design mit Trainings- und Wartephase) mit Patienten im chronischen Stadium mit leichter bis schwerer, jedoch inkompletter Armparese (FM Arm MW 34,4, Range 15 – 58) konnten bei einem klientenzentrierten, individuellen Alltagsfunktion-orientierten Training im Vergleich zu einer Wartegruppe deutliche und anhaltende (6 Wochen) Verbesserungen bei der Performanz und Zufriedenheit mit individuell als wichtig beurteilten funktionellen Zielen (COPM-Veränderungswerte nach 6 Wochen: 2,83 und 3,46 Einheiten größer; Cohen's d = 1,66 bzw. d = 1,59; P<0.001) sowie ein verbesserter Einsatz des betroffenen Armes im Alltag (MAL-AOU- und MAL-QoM-Veränderungen: 1,11 and 0,87 Einheiten größer; d = 1,41 bzw. d = 1,34; P<0.001) erzielt werden (Almhdawi et al., 2016). Schädigungsmaße (aktiver Bewegungsradius und Handkraft) waren nicht signifikant beeinflusst. In der 6-wöchigen Interventionsphase erhielten die Teilnehmer 2 mal 1,5 Stunden Therapie pro Woche, ergänzt durch Logbuch-dokumentiertes, täglich 1 bis 1,5 Stunden dauerndes häusliches Eigentraining, wobei > 70% der Zeit für das Training individuell relevanter funktioneller Ziele (nach COPM) mit schrittweiser Steigerung der Anforderungen genutzt wurde.

Supervidiertes Eigentraining von Reich- und Greifbewegungen (wöchentlich 60 Minuten Therapie, und zweimal täglich häusliches Training an 4 Tagen pro Woche) mit oder ohne Einsatz einer dynamischen Hand-Handgelenksorthese (Fingeröffnen mit passiver Federtechnik; Orthese „SaeboFlex“) über 6 Wochen bei fraglicher Compliance erreichte bei chronischen Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer Parese nur geringe Effekte auf die Armaktivität (insbesondere ARAT) (Barry et al., 2012; n=19).

Eine kleine RKS untersuchte, ob chronische Schlaganfall-Patienten (n=16) mit schwerer Armparese von einem 3-wöchigen häuslichen (Eigen-)Training profitieren können (Zondervan et al., 2015). Die Teilnehmer der Studie sollten innerhalb von 3 Wochen jeweils 3 Stunden pro Woche (aufgeteilt auf mindestens 3 Trainingseinheiten) mit ihrem paretischen Arm üben. Dabei wurden zwei Gruppen (randomisiert) verglichen, danach gab es für die Kontrollgruppe noch eine „cross over“-Phase (über die hier nicht berichtet wird). Die Experimentalgruppe trainierte mit einem einfachen mechanischen Gerät, dem so genannten „Resonating Arm Exerciser,

RAE“. Dabei handelt es sich um einen am Rollstuhlrad (auf der Seite des paretischen Armes) befestigten Stab (und einem mit dem Rollstuhl verbundenen elastischen Seil, das dessen Bewegungsbereich einschränkt). Beim Training mit dem RAE soll der Teilnehmer mit seinem gelähmten Arm den Stab repetitiv vor- und zurückbewegen, wodurch sich der Rollstuhl 20 – 30 cm bewegt. Die Kontrollgruppe erhielt eine schriftliche Übungsanleitung mit Übungen für den gelähmten Arm, die Gewichtsaufnahme, passive Bewegungen und aktive Schulter- und Ellenbogenbewegungen einschlossen. Insgesamt wurden bei der RAE mehr Wiederholungen praktiziert, aber ein inhaltlich weniger komplexes Training. Soweit aus dem Manuskript entnehmbar, war die Therapieadhärenz gut. Nach 3 Wochen (aber nicht mehr 1 Monat später) wurden in beiden Gruppen kleine (statistisch signifikante) Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM Arm) beobachtet, die in der Experimentalgruppe nach einem Monat distal (FM Arm distal) nachweisbar waren (und dann statistisch signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe bei einseitiger Testung; Veränderungswerte $MW \pm SD$ im FM Arm distal 1 Monat nach Ende des Trainings: RAE $1,88 \pm 1,89$, Kontrolle $-0,44 \pm 2,09$; $P=0,02$). Für alle anderen Messparameter gab es keine signifikanten Therapieeffekte (aktiver Bewegungsumfang (aROM) Schulter und Ellenbogen, BBT, MAL, MAS, Visuelle Analogskala (VAS) Schulterschmerzen). Bei einer Fragebogenerhebung beurteilten die RAE-Nutzer das Training als weniger „stressig“ als die Kontrollgruppe. Nebenwirkungen gab es nicht.

In einer RKS ($n=93$) mit subakuten Schlaganfallpatienten mit mäßiger Armparese zeigte sich bei supervidiertem allgemeinen motorischen Eigentaining zuhause (36 Stunden in 12 Wochen; Kraft-, Balance-, Ausdauertraining, Ermutigung den betroffenen Arm einzusetzen) im Vergleich zur sonstigen konventionellen Therapie über 12 Wochen zwar eine bessere Lebensqualität (SF-36) gegenüber der Kontrollgruppe, aber lediglich ein statistischer Trend für die subjektive Armfunktion (SIS, Armfunktion: $SMD 0,27$; $P = 0.079$) (Studencki et al., 2005).

Systematische Reviews

Information zur Lebensqualität ist insofern interessant, als ein systematischer Review, der Wirkungen von Armrehabilitationstherapien auf Lebensqualität untersucht (Pulman und Buckley, 2013), nur wenig positive Evidenz für diese Effekte fand (u.a. für multidisziplinär supervidierten Gruppentherapie in der Gemeinde), was aber auch daran liegt, dass der Aspekt nicht sehr umfangreich untersucht ist. Bei einem Vergleich einer multidisziplinär supervidierten

Gruppentherapie in der Gemeinde waren im Vergleich zum selbst gemonitorten Training zu Hause bei chronischen Schlaganfallpatienten nach 24 Wochen die Lebensqualität höher (1 RKS, 28 Teilnehmer).

In einem systematischen Cochrane Review (4 RKS, 166 Teilnehmer) (Coupar et al., 2012) wurde untersucht, ob häusliches Training (mit einem Armrehabilitationsprogramm, das mehr als eine einzelne Intervention einschloss) verglichen mit üblicher ambulant verordneter Therapie (inklusive „keine Therapie“) oder Therapie in der Klinik bezgl. Alltagskompetenz und Armfunktion unterschiedlich wirksam war. In einer Studie wurde eine virtuelle Realität-basierte Behandlung mit der gleichen Therapie bei stationärer Behandlung verglichen. Die Therapien wurden 3 – 5 Mal pro Woche für 60 bis 90 Minuten über 1 bis 3 Monate durchgeführt. Es zeigten sich keine klaren Unterschiede bezüglich der erzielten Fortschritte zwischen häuslichem Training und sonstiger Therapie (primärer Outcome des systematischen Reviews waren ADL-Kompetenz und Armaktivitäten, sekundäre iADL und Armschädigung). Der Ressourceneinsatz war bei der strukturierten Therapie zuhause gleich oder höher als in den Vergleichsgruppen.

Empfehlungen

Wenn bei subakuten oder chronischen Schlaganfallpatienten der Arm nicht komplett plegisch ist und Verbesserungen der Arm- Handaktivitäten das Behandlungsziel sind, sollte ein an die Armlähmungsschwere adaptiertes tägliches Eigentraining (60 - 90 Minuten/Tag; auch als Training zuhause) mit intermittierender Supervision (1 – 2 Therapeuten-Patienten-Kontakte pro Woche) bedacht werden.

Dazu sollen spezifische individuell adaptierte Übungsempfehlungen eingesetzt werden:

- In der subakuten Phase für entweder leichte, mittelschwere oder schwere Parese mit repetitiven Übungen mit den Zielen Kräftigung, aktives Bewegungsausmaß, grob- und feinmotorische Aufgaben, inklusive Übungsmaterial;
- in der chronischen Phase ein Training für einige Wochen mit überwiegender Orientierung an individuell spezifisch relevanten funktionellen Alltagszielen;
- für Patienten mit schweren Lähmungen ist auch ein Spiegeltraining eine Option [subakut und chronisch].

Die Adhärenz sollte dabei zur Motivationssteigerung kontinuierlich erfasst und bewertet werden, z.B. durch Nutzung eines Logbuchs oder gerätegestützter Dokumentation (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B, starker Konsens).

6.2.3. Training mit einer pflegenden Person oder Angehörigen

Systematische Reviews

In einem systematischen Cochrane Review zur „Caregiver-mediated exercise“ (übersetzt: Übungen durch pflegende Kräfte vermittelt) (Vloothuis et al., 2016) fand sich nur wenig Evidenz (2 RKS mit 18 Schlaganfallpatienten mit schwerer bis leichter bzw. 156 Schlaganfallpatienten mit leichter bis mäßiger Armparese). Für die selektive Beweglichkeit (n=18) und Armfunktion, Fingergeschicklichkeit bzw. selbstbeurteilte Einsatzfähigkeit des Armes im Alltag (n=174) konnte keine differentielle Wirksamkeit des Trainings mit einer pflegenden Person oder Angehörigen nachgewiesen werden; bzgl. eines Maßes (WMFT, Zeit) war es der konventionellen Therapie (ohne obligates Training zuhause) unterlegen. Die Anleitung der Angehörigen oder Pflegepersonen erfolgte durch Therapeuten und wurde supervidiert.

Empfehlung

Wenn keine andere Therapie in ausreichender Intensität möglich ist, kann ein Training mit einer pflegenden Person oder Angehörigen unter therapeutischer Anleitung und Supervision als Therapieoption erwogen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.2.4. Telerehabilitation

Randomisierte kontrollierte Studien

In einer Multizenter-RKS, die subakute Schlaganfall-Patienten (n=99) mit mäßiger bis schwerer Armparese einschloss, erfolgte über 8 Wochen eine telemedizinisch betreutes Eigentaining (3 Stunden Training pro Tag an 5 Tagen in der Woche) (Wolf et al., 2015). Das telemedizinisch betreute Training zuhause wurde (mit Randomisierung) entweder als Heimübungsprogramm mit spezifischen motorischen Übungen (proximal und distal) (2 Stunden) und funktionellem Training (1 Stunde) (Kontrollgruppe) oder kombiniert als Robot-Therapie (2 Stunden) und funktionelles Training (1 Stunde) (Experimentalgruppe). Als Robot-System wurde der Hand Mentor™ (Kinetic Muscles Inc.) genutzt, der Daten speichert und Internet-basiert übertragen kann. Nach einer Eingangsschulung hatte die Studientherapeutin wöchentlich Kontakt (< 15 Minuten), um für Fragen und Empfehlungen zur Verfügung zu stehen und das Training ggf. anzupassen. Bei Verwendung des Robot-Systems wurden dessen Daten auch zwischendurch bewertet. Beide Gruppen zeigten nach der Intervention relevante Verbesserungen der selektiven Bewegungsfähigkeit (FM Arm) und ihrer Armaktivitäten (ARAT, WMFT); signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden (lediglich) für die Zeit beim WMFT festgestellt, die Kontrollgruppe zeigte dabei stärkere Verbesserungen nach 8 Wochen Training (Veränderungswerte WMFT log performance time, MW [95% KI]: -0,26 [-0,49 - -0,03] (EXP), -0,68 [-0,91 - -0,45] (CON), P=0,012). Ohne dass dies direkt aus den Daten ableitbar wäre, könnte eine mögliche Erklärung sein, dass hier relativ unselektiv auch höher funktionelle Patienten mit dem Robot trainiert wurden, der wahrscheinlich eher für schwerer betroffenen Patienten geeignet ist.

Systematische Reviews

Laver et al (2013) untersuchten in Ihrem Cochrane Review für Schlaganfallpatienten, ob Telerehabilitation im Vergleich zur Rehabilitation in einer Einrichtung oder keiner Rehabilitation die ADL-Kompetenz stärker verbessert. Als sekundärer Outcome wurden auch Armfunktionen betrachtet. Zur Behandlung der Armfunktion wurden 2 RKS (n=46; Piron et al., 2008 und 2009; s. auch unten unter „virtueller Realität“) eingeschlossen. Die Effekte der Telerehabilitation auf Armfunktion (FM Arm) waren gegenüber der Kontrolle (in einer Studie

gleiches Training in der Einrichtung; in der anderen Armrehabilitation ohne virtuelle Realität-Anwendung) vergleichbar.

Empfehlung

Armtherapie kann als Telerehabilitation durchgeführt werden, ob präferierbar oder nicht hängt von den spezifischen Umständen ab wie z.B. die Therapieinhalte, technische Umsetzbarkeit und die Patientenpräferenz (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.3. Klassische Physiotherapie-Schulen und „hands on“-Therapien

Randomisierte kontrollierte Studien

Der Vgl. dreier Behandlungen bei postakuten geriatrischen Schlaganfall-Patienten mit entweder „konventioneller“ Behandlung, einer Behandlung nach Bobath oder PNF (5 x 30 – 45 Minuten pro Woche über sechs Wochen; umfassende motorische Therapie, nicht nur Armbehandlung) führte u.a. auch bezgl. der aktiven Handgelenksbeweglichkeit nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen (Dickstein et al., 1986; n=131).

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit Hemiparese führten eine fazilitative Behandlung nach Bobath oder Rood im Vgl. zu „traditionellen“ Techniken nach Kendall, Clayton und Coulter (1- 1,5 Std. pro Tag) zu keiner unterschiedlichen Verbesserung der Arm- und Handkraft und Selbstständigkeit im Alltag (Logigian et al., 1983; n=42).

Auch bei einem Vgl. einer Bobath-Behandlung vs. einer „traditionellen“ Behandlung mit frühem Üben funktioneller Aufgaben während der Rehabilitationsbehandlung postakuter („pure motor“) Schlaganfallpatienten und bis zu einem Jahr nach Entlassung waren keine Unterschiede bzgl. der groben manuellen Geschicklichkeit (BBT), der Fingergeschicklichkeit (NHPT) oder der Selbstversorgungskompetenz (FIM) beobachtbar (Gelber et al., 1995; n=27).

Subakute Schlaganfall-Patienten mit leichter bis schwerer Armfunktionsstörung profitierten nicht nachweislich von einer zusätzlichen qualifizierten Physiotherapie mit überwiegender „Bobath-Ausrichtung“ und Schwerpunktsetzung auf die Erarbeitung eines Eigenübungsprogrammes (Parry et al., 1999; n=282).

Für eine zusätzliche Armrehabilitation mit 45 Minuten pro Werktag über 4 Wochen bei Schlaganfallpatienten mit schwerer Armparese konnte, wenn die zusätzliche Behandlung nach Bobath erfolgte, keine nachweisliche Wirkung auf die Erholung der selektiven Armbeweglichkeit dokumentiert werden, während dies für die andere Experimentaltherapie gelang (Platz et al., 2005; n=60).

Auch in anderen Studien erwies sich eine Behandlung nach Bobath („neurodevelopmental technique, NDT“) für die Armrehabilitation im Vergleich zu anderen Therapieformen nicht als überlegen (Basmajian et al., 1987; van Vliet et al., 2005) oder als unterlegen (Lin et al., 2009; Lum et al., 2002; Langhammer et al., 2000).

In einer kleineren RKS (22 subakute Schlaganfall-Patienten mit Rumpffunktionseinschränkungen bei erhaltener Gehfähigkeit mit Hilfsmitteln) konnte bei einem 12-wöchigen mit 3 x 1 Stunde Therapie pro Woche bei einer individualisierten Bobath-Behandlung mit Fokus auf Rumpfkontrolle im Vergleich zu einer anderen Therapie (Kräftigung, Dehnung, ROM-Übungen, funktionelle Aktivitäten) gleicher Dauer keine Intergruppenunterschiede abgesichert werden, auch nicht für die Armfunktion (STREAM, upper extremity) (Kilinc et al., 2016).#

Systematische Reviews

Langhorne et al. (2009) hatten in ihrem systematischen Review über verschiedene Trainingsinterventionen geschlussfolgert, dass Bobath-Therapie die Armfunktion (oder Handfunktion) nach Schlaganfall nicht nachweislich verbessert (5 RKS, n=248: Armfunktion SMD=0,11, 95%KI -0,14 bis 0,36).

Ein Cochrane Review untersuchte, ob Studien, die „hands on“-Therapien untersuchten, einen Nachweis der Wirksamkeit für die Armrehabilitation nach Schlaganfall belegen können

(Winter et al., 2011). Eingeschlossen wurden Studien, die nicht eine Behandlung nach einer „Schule“ durchführten, sondern bei denen die Interventionen im Sinne einer manuellen Therapie bzw. die einzelnen Komponenten klar beschrieben wurden. Lediglich 3 RKS mit insgesamt 86 Teilnehmern erfüllten die Kriterien. Dabei kamen eine Gelenkmobilisation und ein langsames Dehnen und Halten von Finger- und Handgelenksflexoren, bzw. auch der Ellenbogenextensoren des gelähmten Armes zum Einsatz, in einer Studie auch Akupressur; in einer der 3 Studien war eine neuromuskuläre Elektrostimulation der experimentelle Ansatz und die „hands on“-Therapie alleine diente als Kontrollgruppe. Eine Meta-Analyse zur „hands on“-Therapie war nicht möglich; die Autoren des Reviews beschrieben eine begrenzte Evidenz für positive Effekte in den Studien, die eine weitere Forschung rechtfertigt: Gelenkmobilisation, passive Übungen und Dehnen der Flexoren am Arm zeigte in den kleineren Studien bedingt positive Effekte auf die aktive motorischen Funktionen.

Empfehlungen

Eine überlegene Wirksamkeit einer der länger bekannten therapeutischen Schulen gegenüber einer anderen lässt sich für die Armrehabilitation aus der beurteilten Literatur nicht ableiten. Gegenüber anderen spezifischen Therapieformen waren sie – soweit untersucht – hinsichtlich ihrer Wirksamkeit entweder vergleichbar oder unterlegen. Eine Empfehlung für eine der Schulen (Bobath, PNF, „traditionelle Techniken“) kann nicht gegeben werden. (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: hohe Qualität; Konsens).

Die Evidenz zu „hands on“-Therapien (ohne o.g. „Schulen“) mit Gelenkmobilisation, passiven Übungen und Dehnen der Flexoren am Arm ist zu gering, um darauf eine Empfehlung zu basieren (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Konsens).

6.4. Neuro- und sportwissenschaftliche sowie psychologische Strategien zum motorischen Lernen

Aus dem Bereich der experimentellen Neurowissenschaften, Psychologie und der Sportwissenschaften gibt es eine große Zahl von Bemühungen, die Bedingungen des motorischen Lernens zu optimieren und diese Erkenntnisse ggf. für Schlaganfallpatienten

nutzbar zu machen (Winstein, 2003). Dies betrifft z. B. den Aufmerksamkeitsfokus (intern oder extern), das Üben in Zweiergruppen, selbstkontrolliertes Üben, unterschiedliche Belohnungssysteme, den Wert der Pausen und des Schlafes zur Konsolidierung von Bewegungsmustern, die Variabilität der Übungen um Generalisierbarkeit zu gewährleisten usw. Diese Konzepte haben potentiell Bedeutung für die motorische Rehabilitation, wurden jedoch bisher wenig für den Einsatz in der Schlaganfall-Rehabilitation evaluiert. Die begrenzt vorliegende Evidenz wird nachfolgend skizziert.

Randomisierte kontrollierte Studien

Die Übertragung unterschiedlicher Strategien zum motorischen Lernen wie etwa (a.) die Berücksichtigung einer zufälligen Abfolge verschiedener geübter Armbewegungen im Vergleich zu einer „geblockten“ Beübung pro Bewegung (Cauraugh et al., 2003) oder (b.) die Art einer Rückmeldung zu Bewegungen beim Training, d.h. entweder über die qualitative Ausführung der (Gelenks-)Bewegungen („knowledge of performance“, KP) oder über das Ergebnis einer Bewegung (z.B. Dauer und Präzision) („knowledge of result“, KR) (Cirstea et al., 2006; Cirstea and Levin, 2007) haben sich in den wenigen Untersuchungen hierzu bislang nicht in dem Maße als unterschiedlich wirksam gezeigt, wie dies aufgrund von Untersuchungen bei Gesunden zu erwarten gewesen wäre. So verbesserten sich chronische Schlaganfall-Patienten, die über 2 Wochen 1 Stunde täglich Zielbewegungen übten bzgl. ihrer selektiven Bewegungsfähigkeit (FMA) und Armaktivitäten (TEMPA) nur leicht und vergleichbar in zwei Gruppen, die entweder Feedback nur als KP oder als KR erhielten (Cirstea and Levin, 2007; n=28), auch wenn bei kinematischen Untersuchungen Effekte auf die aktiven Gelenkbewegungen bei Zielbewegungen nach dem Training mit KP deutlicher waren. Das apparativ Feedback-gestützte („knowledge of result, KR“ und „knowledge of performance, KP“) alleinige Üben von „Tracking“-Bewegungen (Vorgabe: unterschiedliche Hin- und Herbewegungen auf dem Bildschirm) mit Zeigefinger und Handgelenk verbesserte zwar die Präzision bei der Durchführung der Trainingsaufgabe, aber erzielte nur eine geringere Verbesserung der manuellen Geschicklichkeit (BBT) bei chronischen Schlaganfall-Patienten als das einfache repetitive Üben von Finger- und Handgelenkbewegungen (Carey et al, 2007; n=25).

In einer kleineren RKS mit (subakuten bzw. überwiegend) chronischen Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer Armparese (n=20), die 5x pro Woche über 3 Wochen planare Armbewegungen trainierten (< 30 Minuten pro Sitzung), entweder mit Papier und Stift, oder mit einem digitalen planaren System (passives End-Effektor-System) mit „Spielen“, visuellem Feedback auf einem Bildschirm („Feedback-mediated exercise“ in Form von „knowledge of result“) und kompetitiven Elementen (eigene Leistung im Verlauf, Vergleich zu anderen Rehabilitanden) zeigten sich in der Experimentalgruppe nach den 3 Wochen stärkere Verbesserungen der Bewegungsleistung (Glätte, Geschwindigkeit stärker verbessert, Präzision vergleichbar) bei einer Transferaufgabe (Zeichnen), eine höhere selbst eingeschätzte Motivation für das Training (spezifisch Aspekte Interesse/Vergnügen und wahrgenommene Kompetenz betreffend) und zeigten im Trainingsverlauf ein besseres „Durchhalten“ in den Therapiesitzungen (Popovic et al., 2014). Die kleine Probandenzahl und das Fehlen eines standardisierten Assessment erschweren die Interpretation der klinischen Relevanz der Ergebnisse.

In einer Studie zur Wirksamkeit des Arm-Fähigkeits-Training erbrachte eine zusätzliche intermittierende Ergebnisrückmeldung („knowledge of result“) keine nachweislich höhere Wirksamkeit (Platz et al., 2001; n=60).

Bei einem Vergleich serieller Zielbewegungen wurde für die geübten Aufgaben ein Effekt wiederholter versus randomisierter Abfolgen auf die Trainingsaufgaben bei hemiparetischen Patienten gesehen, aber keine Relevanz für klinische Messgrößen (Assessment) gezeigt (Boyd et al., 2010; n=18).

Die Integration von Lernen am Modell, Knowledge of Performance und Knowledge of Result in einer für die Armrehabilitation entwickelten virtuellen Realität-basierten Therapie (siehe auch diesbezgl. Kapitel weiter unten), zeigte teilweise einen verstärkenden Effekt auf motorisches Lernen und selektive Bewegungsfähigkeit: Wenn das „Reinforced feedback in virtual environment“-Training (RFVE: 4 Wochen, 5 x 1 Std. RFVE plus 5 x 1 Stunde traditionelle Armrehabilitation) bei subakuten bis chronischen Schlaganfallpatienten (n=44) mit leichter bis mittelschwerer Armparese mit traditioneller Therapie (4 Wochen, 5 x 2 Stunden traditionelle Armrehabilitation) verglichen wurde (Kiper et al., 2014), erreichten die Patienten mit RFVE etwas stärkere Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit, der motorischen

Kontrolle (Zeitbedarf, Bewegungsgeschwindigkeit) und Alltagskompetenz (Unterschied der Zuwächse der Mittelwerte zwischen den Gruppen: FM Arm 3,6 Punkte, FIM 7,7 Punkte).

Ein weiterer Ansatz ist der einer technischen Verstärkung von Fehlern beim Bewegungsverhalten, um Bewegungslernen zu verstärken. So wurden z.B. haptisches und visuelles extrinsisches Feedback („error augmentation, EA“) über die Abweichungen von der idealen Bewegungsspur (KP) bei einem Arm-Robot-Training gegeben. Der Therapeut gibt eine Bewegungsspur (Zielbewegung in der virtuellen Realität) vor, der Patient hat die Aufgabe diese mit seinem gelähmten Arm möglichst genau nachzufahren. Seine Abweichungen können optisch in der virtuellen Realität vergrößert werden, aber auch haptisch, indem der Robot ihn noch etwas stärker von der Bewegungsspur wegdrückt als er sich ohnehin schon bewegt. In einer kleinen randomisierten, doppelt verblindeten Studie bei chronischen Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer Armparese (FM Arm 15 – 50) ohne schwere Tiefensensibilitätsstörung oder sensiblen Neglect (n=26) konnten nach 2 Wochen Training (6 x 45 Minuten Zielbewegungen) im Vergleich zum gleichen Training ohne EA eine geringere Verbesserung der selektiver Bewegungsfähigkeit (FM Arm Experimentalgruppe 2,08 +- 2,25; Kontrollgruppe 0,69 +-2,90) und auch des Zeitbedarfs im WMFT (Exp -1,48s +-8,86s, Kontrollgruppe 0,53s +- 5,19s), aber kein Effekt auf aktiven Bewegungsumfang oder manuelle Geschicklichkeit (BBT) gezeigt werden (Abdollahi et al., 2014). Validitätsaspekte und die geringen Effekte lassen keine Schlussfolgerungen für die Praxis zu.

Ein anderer Ansatz ist es, den visuomotorischen Fehler zu verringern: eine tatsächliche Bewegung des Patienten mit dem betroffenen Arm wird in der virtuellen Realität in Bezug auf Distanz und Richtung fehlerkorrigiert, wodurch das beabsichtigte Bewegungsergebnis häufiger erreicht wird (in der virtuellen Realität) und die Anstrengung („Bewegungskosten“) reduziert wird. Dadurch soll die Nutzung des betroffenen Armes verstärkt werden (die unter natürlichen Bedingungen aufgrund von Misserfolgen und Anstrengung eher vermieden wird). Dieses Konzept wurde „Reinforcement-Induced Movement Therapy, RIMT“ (Verstärkungsinduzierte Bewegungstherapie) genannt. Eine kleineren RKS mit 23 chronischen Schlaganfallpatienten (n=23, drop out 5) mit leichter bis mäßiger Armparese die mit VR-Anwendung entweder mit RIMT oder ohne RIMT über 6 Wochen trainierten (30 Sitzungen a 30 Minuten), zeigten sich bei der selektiven Bewegungsfähigkeit (FM Arm) nach den 6 Wochen

in beiden Gruppen vergleichbare Effekte, dann aber in einer 6-wöchigen Nachbeobachtungszeit nur in der Experimentalgruppe weitere Verbesserungen (FM Arm Veränderungswerte Baseline – 12 Wochen, MW, 95% KI: RIMT 13,89 [6,29 – 21,48], Kontrolle 4,89 [1,57 – 8,20]) (Ballester et al., 2016). Bezüglich der anderen Assessments (CAHAI, Barthel Index, Hamilton Depression) gab es insgesamt keine signifikanten Veränderungen. Es könnte also sein, dass sich tatsächlich das Selektionsverhalten für Bewegung in der RIMT-Gruppe verändert hatte, was zu weiteren Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit führte. Das Fehlen eines unmittelbaren differentiellen Effektes nach der Therapie und die kleine Fallzahl bei größerer Drop out-rate schwächen die interpretatorische Sicherheit.

Beim „interlimb force coupling training“ (Kraftkopplungstraining zwischen den Armen) trainieren Patienten eine kontinuierliche Griffkraftmodulation simultan mit beiden Händen gemäß einer visuellen (Bildschirm-)Vorgabe: Die erwartete Kraft wird auf dem Bildschirm als Trajektorie veränderlich vorgegeben, die Patienten sollen durch Handkraft auf einen Dynamometer mit beiden Händen diese Kraftänderungen kontinuierlich bds. simultan nachvollziehen und erhalten dazu (für beide Hände getrennt) auch ein visuelles Feedback (auf dem Bildschirm). In einer RKS mit 33 chronischen Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer Armparese erhielten Teilnehmer entweder das experimentelle Training zusätzlich (12 Sitzungen à 30 Minuten, 3 Sitzungen pro Woche über 4 Wochen) oder führten lediglich ihre Routine-Behandlung fort (Lin et al., 2015). Nach der zusätzlichen Therapie zeigten sich in der Experimentalgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe stärkere Verbesserungen (Gruppenunterschied der Veränderungswerte im Mittel [95% KI]) der selektiven Beweglichkeit (FM Arm 9,36 [6,03 – 12,69]), der Armmotorik (MAS 2,17 [0,75 – 3,58]) und -funktion (WMFT 6,35 [3,40 – 9,30]) sowie der Alltagskompetenz (BI 9,60 [0,64 – 18,56]).

Auch gibt es die Überlegung, dass beide Arme auf gleiche Ressourcen der Sensomotorik (Effektor-unabhängig) zurückgreifen und sensomotorisches Lernen mit einer Hand auch die Leistung der nicht-trainierten Hand verbessert (Platz et al., 2012a & b). Entsprechend gibt es erste noch eher experimentelle Ansätze, die auch einen Übertrag verbesserter Feimotorik bei Training der nicht-paretischen Hand bei Schlaganfall-Patienten auf die gelähmte Hand zeigen (Ausenda et al., 2011; n=20).

In einer RKS, in der 44 akute Schlaganfall-Patienten in einer Woche 5 ein-stündige Sitzungen, erhielten, in der sie (erweiterte) Alltagsaufgaben entweder im Sinne einer Selbstregulation („self regulation“) oder als adaptiertes funktionelles Training übten, zeigten sich in den motorischen FIM-Werten statistisch signifikante (+23 vs. +14 im Mittel; $P=0,002$), in den FM Arm-Werten nur numerische Unterschiede (+10 vs. +2 im Mittel; $P=0,211$) nach dem Training (Liu et al., 2014). In der Selbstregulationstherapie reflektierten die Patienten ihre Schwierigkeiten mit Video-Feedback, identifizierten Strategien, um diese zu überwinden und reflektierten wiederum den Erfolg der Strategie. In der Kontrollgruppe wurden die gleichen Alltagsaufgaben an das aktuelle Leistungsvermögen des Patienten von der Therapeutin angepasst und geübt. Es ist nicht verwunderlich, dass diese Kurzzeitintervention sich eher auf eine erfolgreiche Alltagsbewältigung als auch die Armschädigung auswirken konnte.

Systematische Reviews

In einem systematischen Review (ohne Metaanalyse), in dem auch RKS berücksichtigt wurden (6 Studien, 121 Teilnehmer), zeigten diese u.a., dass extrinsisches Feedback (KP stärker als KR) beim Trainieren des paretischen Armes Effekte auf die Bewegungskontrolle zeigt. Ein differentieller Effekt auf klinische Assessments war nicht nachgewiesen worden (Subramanian et al., 2010).

Auch ein systematischer Review zum Thema Aspekte (Art, zeitliche Verteilung, Häufigkeit) und Art (auditorisch, somatosensorisch, visuell) eines augmentierten extrinsischen Feedbacks in der Armrehabilitation nach Schlaganfall, der u.a. 8 RKS (insgesamt 168 Teilnehmer) einschloss, waren die Ergebnisse über die Studien hinweg heterogen, teilweise positiv (Molier et al., 2010). Neben der kleinen Anzahl der Studienpopulationen (10 bis 28) beschrieb der Review die Ergebnisse auch nur qualitativ (keine quantitative Therapieeffektabschätzung), so dass für die klinische Frage, ob und welches externe Feedback in der Armrehabilitation nach Schlaganfall eingesetzt werden sollte, wenig beigetragen werden konnte.

Weitere Ergebnisse zeigte ein systematischer Review über die Effekte von haptischem oder visuellem extrinsischem Feedback („error augmentation, EA“) über die Abweichungen von der idealen Bewegungsspur (KP) bei einem Arm-Robot-Training: kinematische, aber nicht klinische Assessments waren differentiell beeinflusst; die Aussage bezieht sich auf 4 kleinere

RKS mit insgesamt 66 Teilnehmern, 3 der Studien erfüllten nicht das Leitlinien-Kriterium „mindestens 10 Teilnehmer pro Gruppe“ (Israely und Carmeli, 2016).

In einem systematischen Review, der Effekte visuellen und auditorischen Feedbacks untersuchte (Parker et al., 2011), wurden 4 Studien, davon 2 RKS (50 Teilnehmer) eingeschlossen. Bei den eingeschlossenen RKS wurde einerseits der Effekt einer Spiegeltherapie (Yavuzer et al., 2008) und andererseits von Video-basiertem Feedback der Durchführung funktioneller Aufgaben nach dem Training untersucht (Gilmore und Spaulding, 2007). Die Spiegeltherapie ging mit stärkeren Verbesserungen der aktiven Armfunktionen und basalen Alltagskompetenz einher (siehe auch Abschnitt zur Spiegeltherapie unten), während das Video-Feedback keinen nachweislichen Zusatznutzen zeigte. Letztgenannte Studie war zudem zu klein, um für klinische Entscheidungen relevant zu sein (10 Teilnehmer).

Empfehlung

Extrinsisches Feedback über die qualitative Ausführung der (Gelenks-)Bewegungen („knowledge of performance“, KP) oder über das Ergebnis einer Bewegung (z.B. Dauer und Präzision) („knowledge of result“, KR) kann in der Armrehabilitation eingesetzt werden, da es eine Trainings-induzierte Verbesserung der motorischen Kontrolle unterstützen kann (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige bis mittlere Qualität, Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.5. Repetitives Üben einzelner selektiver Bewegungen

Randomisierte kontrollierte Studien

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Armparese (FM <46) führte eine repetitive sensomotorische Stimulation mit proximalen Armbewegungen („Rocking chair“ & Johnstone Splint) (30 Minuten Eigentaining, 5 x pro Woche für 6 Wochen) nicht unmittelbar, aber langfristig (6 Monate, 5 Jahre) insbesondere bei den schwerer betroffenen Patienten zu einer Verbesserung der selektiven Beweglichkeit (FM Arm) und nach 5 Jahren der Armfunktion (ARA) (Feys et al., 1998; n=100; Feys et al., 2004).

Das repetitive Üben von Zielbewegungen (5 x 60 Minuten pro Woche über 2 Wochen) führte bei Patienten mit chronischer Hemiparese mit erhaltener Reichfunktion zu Verbesserungen der Armfunktion (FM Arm, TEMPA) (Cirstea et al., 2006; n=37).

Bei einer kleineren Gruppe von Schlaganfallpatienten mit initialer Plegie und anschließender Erholung der Handfunktion mit Erreichen von selektiven Fingerbewegungen bewirkte die repetitive Beübung einer Fingerbewegungssequenz (Daumen-Finger-Opposition), die entweder tatsächlich ausgeführt wurde oder nur mental geübt wurde (5 x 30 Minuten pro Woche), jeweils im Vergleich zu einer gleich langen konventionellen Therapie (z.B. Greifen und Halten von Objekten, Fingerextension) bezüglich der Griffkraft und der Feinmotorik (Jebsen Handfunktionstest) zu stärkeren Verbesserungen (Müller et al., 2007; n=17).

Gegenüber einer EMG-getriggerten neuromuskulären Elektrostimulation war die alleinige repetitive Handgelenks- und Fingerextension (6 Stunden in 2 Wochen) bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit mäßiger Parese bezüglich der Verbesserungen in der groben manuellen Geschicklichkeit (BBT) unterlegen (Cauraugh et al., 2002; n=25).

Andere repetitive Übungstherapieformen werden weiter unten in den jeweiligen spezifischen Abschnitten thematisiert (Schädigungs-orientiertes Training, IOT[®]; neuromuskuläre Elektrostimulation [NMES, EMG-ES]; Arm-Robot-Therapie).

Empfehlungen

Ein an das individuelle Leistungsvermögen angepasstes repetitives Üben selektierter Bewegungen (z.B. nur Schulterbewegungen, Zielbewegungen oder Fingerbewegungssequenz) ausreichender Intensität (30 Minuten werktäglich) kann erwogen werden, wenn Verbesserungen der Armfunktion und –aktivität angestrebt werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Eine allgemeine Empfehlung für das repetitive Üben einzelner selektiver Bewegungen kann wegen der Inkonsistenz der Ergebnisse nicht gegeben werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.6. Bilaterales Training

Randomisierte kontrollierte Studien

Ein repetitives Alltagsaufgaben-orientiertes mit Betonung bilateraler, insbesondere symmetrischer Bewegungen, dessen Repetition systematisch geblockt und randomisiert strukturiert war (4 x 45 Minuten pro Woche über 5 Wochen) war bei subakuten Schlaganfall-Patienten weder bezgl. der Kraft, der selektiven Beweglichkeit, der groben manuellen und der Fingergeschicklichkeit noch für die Selbständigkeit im Alltag wirksamer als eine zeitlich gleich intensive sonstige Ergotherapie (ohne systematische Repetition bilateraler [aber auch unilateraler] Bewegungen) (Desrosiers et al., 2005).

Beim Vergleich chronischer Schlaganfallpatienten mit mäßiger Armparese und erlerntem Nichtgebrauch des betroffenen Armes (n=60), die an 5 Tagen in der Woche entweder (a) modifizierte „Constraint-induced movement therapy, mCIMT“ (2 Stunden „Shaping“ und 6 Stunden Restriktion), oder (b) 2 Stunden bilaterales Armtraining, oder (c) 2 Stunden konventionelle Therapie erhielten, zeigten die mCIMT-therapierten Patienten nach den 3 Wochen stärkere Verbesserungen bezüglich ihrem Armeinsatz (MAL AOU) und dessen Bewegungsqualität (MAL QOM), bezüglich der Lokomotion (FIM Item) und Lebensqualität (SIS) sowohl gegenüber der bilateralen als auch gegenüber der konventionellen Therapiegruppe (Lin et al., 2009a). mCIMT und bilaterales Training zeigten zudem gegenüber der konventionellen Therapie stärkere Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM Arm gesamt und distal), bilateral gegenüber der konventionellen Therapie auch spezifisch bezüglich der proximalen Armbewegungen (FM proximal).

In einer sehr vergleichbaren Studie mit 66 Patienten (Wu et al., 2011) erreichten die Patienten mit CIMT eine bessere Alltagsnutzung ihre gelähmten Armes (MAL AOU und QOM) als die bilaterale und Kontrollgruppe (Bobath-Therapie); gegenüber der Kontrollgruppe hatte die CIMT-Gruppe auch verbesserte Arm-Aktivitäten (WMFT). Bei einer kinematischen Analyse erreichten die CIMT- und die bilaterale Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine „glattere“ Bewegungsspur, die bilaterale Gruppe auch eine höhere Maximalgeschwindigkeit bei Reichbewegungen.

Bei einem symmetrischen Aufgaben-bezogenen bilateralen Training (2 Stunden pro Werktag für 3 Wochen) zeigten chronische Schlaganfall-Patienten mit leicht bis mäßiger Armparese stärkere Verbesserung der motorischen Kontrolle (kinematische Analyse, FM Arm) als eine Kontrollgruppe mit gleicher Behandlungszeit unter Einschluss von Bobath-Therapie (Lin et al., 2010).

Wenn subakute Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer Armparese über 6 Wochen 5 x wöchentlich 20 Minuten (4 Aufgaben repetitiv) entweder bilateral symmetrisch oder unilateral üben, so fanden sich nach 6 und 18 Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (ARAT, RMA, 9HPT, MBI, NHP, HADS) mit Ausnahme einer Überlegenheit für das unilaterale Training für Fingerfertigkeit (ARAT-pinch; 9HPT) bei den Veränderungsraten von der Baseline- zur 18-Wochen Follow up-Messung (Morris et al., 2008). (Nur) Für die ersten 6 Wochen waren Verbesserungen der Fingergeschicklichkeit des nicht-betroffenen Armes nach dem bilateralen Training stärker als nach dem unilateralen Training, bei dem der nicht betroffene Arm nicht trainiert wurde (Morris and van Wijck, 2012).

Subakute Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer Armparese, die für 4 Wochen pro Woche 4 Stunden Armtraining erhielten, zeigten bei unimanueller Beübung mit funktioneller Restriktion der anderen Hand oder bei einem Training mit Fokus auf bimanuellen Aufgaben vergleichbare Verbesserungen bei Arm-Aktivitäten, manueller Geschicklichkeit und (selbstbeurteiltem) Gebrauch des Armes im Alltag (Brunner et al., 2012).

Chronische Schlaganfallpatienten mit leichter bis mäßiger Parese und ohne starke Spastik (n=42), die entweder Therapeuten-unterstützt ein bilaterales repetitives Armtraining durchführten (TBAT) oder robot-gestützt (RBAT, Bi-Manu-Track) oder sonstige Therapie (90-105 Minuten Therapie, 5 Mal pro Woche, 4 Wochen; weniger systematisch, repetitiv) zeigten bzgl. der selektiven Armbeweglichkeit des Armes insgesamt (FM Arm) und proximal (FM Arm-proximal) und dem tatsächlichen Gebrauch des Armes im Alltag (MAL) keine signifikanten Unterschiede nach dem Training (Wu et al., 2012c); die distale Bewegungsfähigkeit (FM Arm-distal) war nach TBAT etwas besser als nach der Kontrolltherapie, Lebensqualitätsaspekte (SIS gesamt, Kraft, physische Funktion) besser nach RBAT als nach der Kontrolltherapie; nach TBAT zeigte eine kinematische Analyse im

Vergleich zu RBAT und Kontrolltherapie mehr zeitlich-räumliche Effizienz, glattere Bewegungsabläufe und weniger Rumpfkompensation, nach RBAT mehr Schulterflexion.

Chronische Schlaganfallpatienten mit schwerer Armlähmung, die über 4 Wochen entweder dreimal tgl. für 10 Minuten ein motorisches Training (Würfel greifen, transportieren, in die richtige Form geben) oder dies machten und zusätzlich davor für 10 – 15 Minuten mit einem Gerät über Handgelenksbewegungen der gesunden Hand Handgelenksbewegungen der kranken Hand erzeugten (im Verlauf sollten diese mit der betroffene Hand aktiv gemacht werden) („Active-Passive Bilateral Therapy, APBT“), zeigten nach dem Training und 1 Monat später (trotz deutlich unterschiedlicher Trainingsdosis) insgesamt sehr geringe und weitgehend vergleichbare Fortschritte (FM Arm Median-Zuwachs nach dem Training beide Gruppen 2 Punkte; Kontrollgruppe 1 Monat später Median 1,5 seit Baseline), Experimentalgruppe 2,0 seit Baseline, $P < 0,05$) (Stinear et al., 2008). Die APBT-Gruppe zeigte zudem eine Zunahme der ipsiläsionalen M1-Exzitabilität, der transcallosalen Inhibition von ipsi- nach kontraläsional, und eine Zunahme der intrakortikalen Inhibition kontraläsional.

In einer Gruppe chronischer Schlaganfallpatienten mit leicht bis mäßiger Armparese ($n=12$) praktizierten repetitiv Greif- und Transportbewegungen (50 Bewegungen pro Sitzung, 6 Tage) entweder bilateral synchron oder unilateral. Die motorische Armfunktion (Motor Assessment Scale, MAS) war nach bilateralem Training stärker verbessert (MAS Summenscore bilateral im Schnitt $+0,55$, unilateral $-0,16$; kalkulierte Effektgröße $d=2,62$ [$0,44 - 4,80$]) (Summers et al., 2007). Nur in 6 der 12 Patienten (bilateral:3, unilateral: 3) konnte ein TMS-Mapping durchgeführt werden, die MAS-Zuwächse waren mit einer Abnahme der Größe der kontraläsionalen M1-Map korreliert ($\rho=-0,88$); Intergruppenunterschied konnte statistisch nicht analysiert werden.

In einer Gruppe chronischer Schlaganfallpatienten mit mäßiger Armparese ($n=24$), die über 8 Wochen 3 Mal pro Woche für 60 Minuten repetitive diskrete und zyklische Bewegungen entweder bilateral symmetrisch oder unilateral trainierten, ergab sich unmittelbar nach dem Training (nur) bei einer von 7 Analysen (primäre abhängige Variablen) (und in keiner sekundären Variablen) eine Überlegenheit des bilateralen Trainings (nicht Bonferroni adjustiert $P < 0,05$), nämlich für die proximale Armkontrolle (MAS, Upper Arm Function) mit einem

Intergruppenunterschied der Prä-Post-Veränderungen von im Mittel ca. 0,5 Punkten auf einer Skala von 0 – 6 (Stoykov et al., 2009).

Systematische Reviews

Ob bilaterales Training für die Armrehabilitation nach Schlaganfall effektiv ist, untersuchte ein systematischer Review mit Metaanalyse von Stewart et al., 2006. 11 Studien mit insgesamt 171 Patienten wurden berücksichtigt, davon 9 mit Randomisierung und 9 mit blinder Evaluation. Die Autoren berichten – wenn eine Analyse über alle [verschiedene] Outcome-Parameter (Fugl-Meyer, Box and Block-Test, kinematische Analyse) gerechnet wird - über eine moderate Effektgröße des bilateralen Trainierens (ES=0,732, S.D.=0,13). Insofern chronische Patienten eingeschlossen wurden, kann auf einen Effekt aktiven Übens geschlossen werden. Der Nachweis einer spezifischen Wirksamkeit / Überlegenheit bilateralen Übens, d.h. einer von der Therapieintensität unabhängigen Überlegenheit gegenüber anderen Therapieformen ist damit nicht belegt. Auch ist die gemeinsame Analyse über sehr verschiedene motorische Aspekte (Assessment) zu bedenken.

Ein systematischer Review von McCombe Waller und Whittall (2008) schloss nicht nur RKS ein. Wenn man deren (RKS) Ergebnisse berücksichtigt, ergibt sich keine klare Wirksamkeit oder Überlegenheit für die bilaterale Behandlung. Zwar zeigten Studien teilweise eine differentielle Verbesserung von Schädigung oder Aktivitätslimitierung verglichen gleicher oder weniger Therapiezeit in den Kontrollgruppen. Aber die Gruppen unterschieden sich nicht nur im Faktor uni- versus bilateral, sondern auch darin, ob eine Robot-Therapie (bilateral) eingesetzt wurde oder nicht (unilateral).

Die Berücksichtigung von RKS aus einem systematischen Review zum bilateralen Training (Latimer et al., 2010) ergab nur 3 kleinere Studien (insgesamt 59 Teilnehmer) und dabei keine klare differentielle Wirksamkeit gegenüber einem Kontrolltraining: In einer RKS wurde assistive-passives bilaterales Training (3 x 20 Minuten pro Woche über 6 Wochen) als „add on“ zu motorischem Eigentaining durchgeführt; nicht nach der Intervention, aber 1 Monat später zeigte sich eine Überlegenheit des bilateralen Trainings (Fugl-Meyer Arm Score). Beim BATRAC-Training fand sich gegenüber der Vergleichstherapie (gleiche Therapiezeit) keine

Überlegenheit; bei einer kleinen RKS mit bilateralem versus unilateralem Aufgabenspezifischen Training eine kleine Überlegenheit nach dem Training (MMAS).

In einem systematischen Review der Daten aus 9 RKS mit 452 Teilnehmern mit Armparese nach Schlaganfall einschloss (van Delden et al., 2012), wurden auf Ebene der Armsschädigung (4 Studien, 218 Teilnehmer) keine Unterschiede zwischen uni- und bilateralem Training gefunden (für Subgruppen mit leichter oder mäßiger Parese). Auf der Ebene der Armaktivitäten (4 Studien, 180 Teilnehmer; SMD 0,34, 95% KI 0,04-0,63) und selbst beurteiltem Einsatz des Armes im Alltag (3 Studien, 146 Teilnehmer; MAL AOU ; MD 0,42, 95% KI 0,09-0,76; MAL QoM MD 0,45, 95% KI 0,12-0,78) wurden für Patienten mit leichter Parese Vorteile nach unilateralem Training (meist mCIMT) dokumentiert; da in diesen Studien meist außerhalb der vergleichbaren Therapiezeit bei mCIMT auch eine Restriktion des nicht-betroffenen Armes erfolgte und damit ein forcierter Gebrauch des gelähmten Armes, sind die Therapiearme bezgl. der Trainingszeit nicht vergleichbar und eine Bewertung der Unterschiede damit nicht leicht.

In einem systematischen Cochrane Review (18 Studien mit 549 Teilnehmern, 14 RKS mit 421 Teilnehmern) (Coupar et al., 2010) wurde beim Vergleich von simultanem bilateralem Arm-Training mit unilateralem Training, sowohl für „übliche Behandlung“ vergleichbarer Dosis als auch andere spezifische Armbehandlungen mit unilateralem Ansatz, keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. der Alltagskompetenz, Arm- oder Handaktivitäten, oder auf Schädigungsebene gefunden, mit einer Ausnahme: in einer Studie (40 Teilnehmer) wurde für erweiterete ADLs eine Überlegenheit nach unilateraler Therapie (mCIMT + Restriktion) festgestellt (SMD -0,65, 95KI -1,2 - -0,01).

In ihrem systematischen Review (11 Studien, davon 9 RKS mit 483 Teilnehmern) über die Wirksamkeit und strukturellen Aufbau von bilateralem Armtraining für Schlaganfallpatienten schlussfolgern die Autoren Wolf et al. (2014), dass 8 von 9 RKS zeigen, dass bilaterales Training vergleichbar wirksam ist wie konventionelles Training oder (m)CIMT, wenn es darum geht, auf Schädigungs- und Aktivitätsebene Verbesserungen zu erzielen. Bilaterales Training konnte als funktionelles Aufgaben-Training, bilaterales Training mit rhythmisch auditorische Taktung („cueing“) (BATRAC), oder Robot-assistierte Training gestaltet sein. Vier dieser Studien (n=183) legten nahe, dass bimanuelles Training Vorteile für die proximale Armkontrolle hatte, während unilaterales Training (einschl. (m)CIMT) für die distale Kontrolle

und Wahrnehmung der Einsetzbarkeit des Armes Vorteile hatte (3 Studien, n=232). Dabei ist zu bedenken, dass das bilaterale Training oftmals auf proximale Bewegungen fokussierte, was den Unterschied erklären kann.

In einem systematischen Review, der den Zusammenhang zwischen Verbesserung der Armmotorik und der cerebralen Organisation der Motorik (TMS, fMRT) untersuchte, konnte kein klares Muster einer Assoziation gefunden werden (Choo et al., 2015). Auch waren bei den eingeschlossenen RKS keine klare differente Wirksamkeit von bilateralem Training (3 – 6 Mal pro Woche bis zu 6 Wochen) im Vergleich zu anderen Therapien dokumentiert (3 RKS positiv, 2 RKS keine Differenz).

Langhorne et al. (2009) hatten in ihrem systematischen Review über verschiedene Trainingsinterventionen geschlussfolgert, dass bilaterales Training die Armfunktion (oder Handfunktion) nach Schlaganfall nicht nachweislich verbessert (2 RKS, n=111: Armfunktion SMD=-0,05, 95%KI -0,42 bis 0,33).

Veerbeek et al. (2014) untersuchten in ihrem systematischen Review die Wirksamkeit verschiedener physiotherapeutischer Verfahren nach Schlaganfall und fanden für bilaterales Training keine signifikante Effekte auf motorische Armfunktionen (Schädigung) oder Arm-Hand-Aktivitäten.

In einem systematischen Cochrane Review über verschiedene Arminterventionen nach Schlaganfall (Pollock et al., 2014) wurde geschlussfolgert, dass unilaterales bessere Effekte für Armfunktion (6 Studien, 375 Teilnehmer; SMD 0,20, 95%KI 0,00 - 0,1) und ADLs (3 Studien, n=146) zeitigt als bilaterales Training, die Effekt auf Schädigungsebene jedoch nicht nachweislich different waren (4 Studien, n=228) (Evidenz als von moderater Qualität bewertet [GRADE]).

Auch bei einem systematischen Review, der 8 RKS mit 445 Teilnehmern in eine Metaanalyse einschloss (Lee et al., 2017), wurden bei einem Vergleich zwischen bilateralem und unilateralem Training, einerseits als unilateralem funktionellem Training (funktionelle oder Bobath-Therapie) oder andererseits als CIMT (inklusive mCIMT oder forced use therapy), (nur) für den Vergleich bilaterale Therapie versus CIMT eine Unterlegenheit des bilateralen

Trainings bezüglich der Verbesserungen von Armaktivitäten (ARAT, WMFT; SMD $g = -0,34$ [95% KI: $-0,59 - -0,08$]; $I^2 = 0\%$; 2 RKS, 234 Teilnehmer) festgestellt; auf Schädigungsebene und bzgl. ADL-Kompetenzen (allerdings „gemischt“ mit selbstbeurteilter Einsatzfähigkeit des Armes analysiert) bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Die Evidenz aus RKS und systematischen Reviews mit Metaanalysen lässt insgesamt keine Überlegenheit des bilateralen Ansatzes erkennen. Eine Unterlegenheit gegenüber unilateralem Training wurde am ehesten für weniger schwer betroffenen Patienten in der chronischen Phase gefunden.

Empfehlungen

Eine auf Funktions- oder Aktivitätsverbesserung zielende Armrehabilitationsbehandlung kann mit bilateralen Übungen gestaltet werden kann (Evidenz 1a, mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Für leichter betroffene Patienten im chronischen Stadium sollte bilaterales Training nicht bevorzugt angeboten werden, wenn Armaktivitäten und Einsatz des betroffenen Armes im Alltag verbessert werden sollen (Evidenz 1a, mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B-; Konsens).

6.7. Schädigungsorientiertes Training (Impairment-oriented training)

Das *Schädigungs-orientierte Training* (Impairment-oriented training, IOT) bietet zwei Therapieverfahren, das *Arm-Fähigkeits-Training (AFT)* für Patienten mit leichter Parese und das *Arm-BASIS-Training (ABT)* für Patienten mit schwerer Parese.

Randomisierte kontrollierte Studien

Ein zusätzliches Arm-Fähigkeits-Training (5 x pro Woche 45 Minuten über 3 Wochen), bei dem verschiedene sensomotorische Leistungen (z.B. Zielen, Handruhe, manuelle und Fingergeschicklichkeit, Visuomotorik) trainiert werden, verbesserte bei subakuten Schlaganfall-Patienten und subakuten und chronischen Schädel-Hirn-Trauma-Patienten die alltagsrelevante Arm- und Handmotorik (Zeitbedarf bei den TEMPA-Aufgaben); die Effekte waren auch nach 1 Jahr z.T. noch substantzierbar (Platz et al., 2001).

Eine einfach blinde randomisierte kontrollierte Studie untersuchte den Effekt einer zusätzlichen Therapiezeit für den schwergradig paretischen Arm bei subakuten Schlaganfall-Patienten (5 x pro Woche 45 Minuten über 4 Wochen), die inhaltlich entweder als Bobath-Therapie oder als Arm-Basis-Training gestaltet wurde, gegenüber einer Rehabilitationsbehandlung ohne diese Intensivierung der Armrehabilitation. Beim Arm-BASIS-Training werden alle Freiheitsgrade des Armes (Bewegungsmöglichkeiten) einzeln im Sinne der selektiven Innervation systematisch repetitiv beübt. Die Erholung der selektiven Beweglichkeit des Armes (FM) wurde durch das zusätzliche Arm-BASIS-Training gefördert, für die Bobath-Behandlung gelang der Nachweis nicht (Platz et al., 2005). Die Inhalte der Therapie waren demnach für die Erholung bedeutsamer als die Therapiezeit. Ein Mapping des motorischen Kortex ergab Hinweise für eine systematische Reorganisation bei den mit Arm-BASIS-Training behandelten Patienten (Platz et al., 2005).

Subakute Schlaganfall-Patienten (n=148) mit leichter bis schwerster (inkompletter) Armparese erhielten über 3 Wochen (leichte Parese) oder 4 Wochen (schwere Parese) werktäglich zur sonstigen Behandlung eine 45-minütige Armtherapie, entweder als Splint-Therapie (aufblase Arm-Splints) (nicht aktiv motorisch), oder als aktiv-motorische Therapieformen entweder beste konventionelle Therapie (vom Therapeuten individuell selektiert) oder schädigungsorientiertes Training (Arm-Basis-Training bei schwerer Parese oder Arm-Fähigkeits-Training bei leichter Parese) (Platz et al., 2009). Insgesamt zeigte die Studienpopulation Verbesserungen der aktiven motorischen Funktion nach dem Therapiezeitraum. Patienten, die IOT erhielten, hatten stärkere funktionelle Verbesserungen als Patienten, die beste konventionelle Therapie erhielten (selektive Beweglichkeit / FM Arm bei schwerer Parese, Armaktivitäten / TEMPA bei leichter Parese) (kalkulierte Effektstärke $d=0.43$ [95%KI 0,03-0,83]). Bei Patienten mit schwerer Parese zeigte sich nach Arm-Basis-Training eine stärkere Verbesserung der Spastik über den Therapiezeitraum. Patienten mit leichter Parese hatten auch bis zu einer Follow-Up-Untersuchung 4 Wochen nach dem Therapiezeitraum stärkere Verbesserungen ihrer Armaktivitäten (TEMPA) als die Patienten, die beste konventionelle Therapie erhielten.

Systematische Reviews

In einem systematischen Review zur Armrehabilitation nach Schlaganfall, der 8 RKS mit 229 Teilnehmern einschloss (Urton et al., 2007), war das Arm-Basis-Training die einzige

untersuchte Intervention, die den Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung) erhielt, da es als zusätzliche Therapie zur regulären Behandlung die selektive Bewegungsfähigkeit des Armes verbessert.

Empfehlungen

Ein Arm-BASIS-Training (ABT) sollte bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Parese durchgeführt werden, wenn das Behandlungsziel eine Verbesserung der selektiven Armbeweglichkeit ist (Evidenz 1b, mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

Ein Arm-Fähigkeits-Training (AFT) sollte bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit leichter Parese durchgeführt werden, wenn das Behandlungsziel die Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Sensomotorik (Fein- und Zielmotorik) ist (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

6.8. Aufgabenorientiertes Training

Ein Aufgaben-spezifisches Training beübt repetitiv Aufgaben, die ähnlich auch im Alltag vorkommen können, um funktionelle Fähigkeiten zu verbessern.

Randomisierte kontrollierte Studien

Eine zusätzliche entweder aufgabenorientierte Therapie oder Krafttraining (20 Std. zusätzlich in 4 – 6 Wochen) führte bei mittelschwer betroffenen subakuten Schlaganfall-Patienten (FIM 40 – 80) gleichermaßen zu einer schnelleren Erholung der selektiven Beweglichkeit und der Kraft (sowie der Armfunktion bei leichter betroffenen Patienten) im Vgl. zu einer Standardtherapie (Winstein et al., 2004). Bei einem 9-Monate Follow-up hatte die Subgruppe der weniger schwer betroffenen Patienten, die aufgabenorientiert beübt wurden, bei 2 von 11 „Outcome“-Parametern („isometric torque“ und „palmar pinch“) eine bessere Erholung als die Subgruppe, die ein Krafttraining erhielt.

Bei einem Vergleich der Wirksamkeit einer Behandlung nach dem Motor Relearning Programm und einer Behandlung nach dem Bobath-Konzept (Median 23 Minuten pro Tag, insgesamt Median 365 Minuten) während der stationären Behandlung von akuten/subakuten

Schlaganfallpatienten konnten keine unterschiedlichen Effekte abgesichert werden (RMA, MAS). (van Vliet et al., 2005).

Bei akuten Schlaganfall-Patienten hat eine Behandlung nach dem Motor Relearning Programm im Vgl. zu einer Behandlung nach dem Bobath-Konzept (5 x mindestens 40 Minuten pro Woche während der stationären Behandlung) initial, d.h. nach 2 Wochen Therapie, zu einer stärkeren Verbesserung der Armfunktion geführt (Langhammer et al., 2000; Langhammer und Stanghelle, 2011), aber langfristig (3 Monate, 1 Jahr und 4 Jahre nach Schlaganfall) keine unterschiedlichen Effekte bewirkt (Langhammer et al., 2000, Langhammer et al., 2003).

Schlaganfall-Patienten (< 1 Jahr nach Insult) mit leichter bis mäßiger Hemiparese, die entweder ein aufgabenorientiertes Training (an das Leistungsniveau angepasste funktionelle Alltagsaufgaben mit dem Ziel, die Armfunktion zu verbessern) oder ein Gangtraining erhielten (3 x 90 Minuten pro Woche für 6 Wochen & 15 Minuten tägl. Heimübungsprogramm), konnten keine unterschiedliche Verbesserung ihrer Armfunktion erreichen (Higgins et al., 2006).

Bei einer kleineren Studie mit 12 chronischen Schlaganfallpatienten mit inkompletter Armlähmung konnte eine sichere Überlegenheit eines Aufgaben-orientierten Trainings (Reichen nach und Greifen von Objekten) gegenüber progressiven Widerstandsbewegungen in ähnliche Richtungen und mit ähnlichen Entfernungen (12 x 35 Minuten in 4 Wochen) nicht nachgewiesen werden; schwerer betroffene könnten von ersterem, leichter betroffene Patienten mehr von letzterem Training profitiert haben, auch längerfristig (1 Jahr) (Thielman et al., 2004; Thielman, 2013).

Wenn ein Krafttraining („patient-customized training load“) in ein Aufgaben-orientiertes Training integriert wurde (2 x pro Woche 30 Minuten für 6 Wochen), erreichten chronische Schlaganfall-Patienten mit leichter Armparese (n=20) im Vergleich zu „reinem“ Aufgaben-orientiertes Training eine stärkere Verbesserung der Armaktivitäten (TEMPA), der Kraft und selektiven Beweglichkeit (FM Arm) (da Silva et al., 2015).

Auch in einer weiteren Studie, bei der chronische Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer Armparese über 22 Wochen (2 x 10 Wochen) 3 Mal pro Woche 90 Minuten trainierten (in Einzelbehandlung als „funktionelles Aufgabentraining“ oder „dynamisches

Widerstandstraining“) konnten über diesen Zeitraum moderate alltagsrelevante Verbesserungen der Armaktivitäten (CMHAI) (sowie auch der Armschädigung, FM-Arm) erreicht werden (Corti et al., 2012). Funktionelles Aufgabentraining war bezgl. der Alltagsaktivitäten in der Tendenz etwas wirksamer (Effektstärke, ES 1,13), während das dynamische Widerstandstraining die stärkeren Effekte auf die Bewegungsausführung und Kompensationsbewegungen des Rumpfes hatte (ES 2,05).

Im Vergleich zu einer „Brunnstrom Hand-Manipulations-Therapie, BHM“ war ein aufgabenspezifisches Training („motor relearning programme“) (jeweils 12 einstündige Sitzungen in 4 Wochen) bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit schwerer inkompletter Handlähmung für die selektive Armbeweglichkeit zwar wirksam, aber gegenüber der BHM unterlegen (kalkulierte Effektgröße für Gruppenunterschied $d=1,80$ [95%KI 0,60 – 3,00]) (Pandian et al., 2012).

Wenn überwiegend subakute und weniger chronische Schlaganfallpatienten (und in zu 10% SHT-Patienten) ($n=39$) über 6 Wochen zu einer proximalen Armtherapie (30 Min. tgl. Armtherapie für Schulter- und Ellenbogenbewegungen) entweder für entweder 10 Minuten dreimal wöchentlich oder täglich 60 Minuten ein aufgaben-spezifisches Handtraining erhielten, so ergab sich für das intensiviertere aufgaben-spezifische Handtraining trotz 10facher Therapiezeit (1800 vs. 180 Minuten) für keine untersuchte Arm- oder Hand-Funktion ein Zusatznutzen gegenüber dem wenig intensiven Handtraining (primär: ARAT, Summed Manual Muscle Testing; sekundär: WMFT, DASH, COPM, ROM Fingerextension) (Ross et al., 2009).

In einer kleinen RKS mit 16 chronischen Schlaganfall-Patienten, die über 8 Wochen 4x pro Woche 2x täglich 30 Minuten aufgaben-spezifisches Handtraining mit oder ohne Robot-Unterstützung erhielten, wurde bei Messung des tatsächlichen Armgebrauches zuhause (mit Accelorometer) für beide Gruppen keine Verbesserung des tatsächlichen Gebrauchs dokumentiert (Lemmens et al., 2014).

In einer großen multizentrischen RKS erhielten 361 subakute Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer Armparese (FM Arm 19 – 58) ambulant entweder (a) ein aufgaben-spezifisches Training (3 x 1 Stunde pro Woche über 10 Wochen), oder (b) eine zeitlich gleich intensive übliche Ergotherapie, oder (c) übliche Ergotherapie ohne Vorgabe der zeitlichen Intensität

(konnte auch nur beobachtend sein) (Winstein et al., 2016). Primär wurden die Ergebnisse 1 Jahr nach Randomisierung analysiert, hier ergaben sich keinerlei statistisch signifikanten Unterschiede in der Armaktivität (WMFT Zeit, primären abhängigen Variablen) noch in der selbst-beurteilten Handfunktion (SIS Handfunktion). Auch bei einer Analyse nach dem Training (16 Wochen nach Randomisierung) war das Bild ähnlich, lediglich ein Vergleich zeigte einen statistischen Trend (SIS Handfunktion: stärkere Zunahme bei (a) im Vergleich zu (c): +6,4 Punkte [95%KI 0,5 – 12,2], $P=0,03$ bei Signifikanzniveau von $P=0,025$). Weder die wissenschaftlich basierte Gestaltung des Aufgaben-spezifischen Trainings, noch die deutlich höhere Therapiedosis (im Mittel Therapiestunden: (a) 28,3, (b) 26,7, (c) 11,2 Stunden) führten in dieser großen Studie zu einem relevant unterschiedlichen Behandlungsergebnis.

Anders scheint es zu sein, wenn bei einem standardisierten Training mit einer überwiegend festgelegten Sammlung von Aufgaben, der Patient zwar Aufgaben-orientiert trainiert, aber bei der Auswahl der Aufgaben bereits die Elemente, die repetitiv trainiert werden, auf der Schädigungsebene beschrieben sind (für Schulter, Ellenbogen, Unterarm, Hand) und der Therapeut auf das adäquate motorische Zielverhalten auf der Schädigungsebene während der Therapie achtet. Bei einem solchen Training („Meaningful task-specific training, MTST“) konnten subakute Schlaganfall-Patienten mit mäßiger bis schwerer Armparese, die 4 bis 5 Mal pro Woche 1 Stunde über 4 Wochen trainierten, auch noch bei einem 4 Wochen Follow-up stärkere Verbesserungen ihrer selektiven Bewegungsfähigkeit (FM-Arm), Armaktivitäten (ARAT, WMFT) und des selbstbeurteilten Einsatzes ihres betroffenen Armes im Alltag erreichen als eine Kontrollgruppe mit zeitlich gleich intensiver Brunnstrom bzw. Bobath Therapie (Arya et al., 2012).

Systematische Reviews

In einem systematischen Review (16 RKS, 528 Teilnehmer) wurde bewertet, welche Komponenten ein Aufgaben-spezifisches Training charakterisierten und metaanalytisch (über Studien hinweg), welche dieser „Komponenten“ mit den stärksten Therapieeffekten bei einem Aufgaben-spezifischen Training für akute bis chronische Schlaganfallpatienten einhergingen (Timmermans et al., 2010). Von den Autoren wurden 15 Komponenten identifiziert. Wieviele dieser Komponenten in einer Studie beim Aufgaben-spezifischen Training implementiert waren, war nicht mit der Effektstärke assoziiert (Spearman rho 0,12). Unmittelbare

Trainingseffekte waren am stärksten bei „verteilterm Training“ (im Gegensatz zu geblocktem Training) (Median Effektstärke, MES 2,39) und wenn „Feedback“ gegeben wurde (MES 1,95), Follow-up Effekte bei „zufälliger Verteilung“ der Trainingsaufgaben (MES 2,95) und wenn „klare funktionelle Ziele“ genutzt wurden (MES 4,01). Längere Therapiezeiträume (> 12 Wochen) und intensiveres Training (> 5 Stunden / Woche) waren mit stärkeren Effekten verbunden als kürzeres, weniger intensives Training. Was die „besonders wirksamen Komponenten“ betrifft, ist zu beachten, dass es sich hier um Assoziations-Analysen handelt und nicht um randomisiert kontrolliert untersuchte Aspekte. D.h., die Qualität dieser Evidenz ist trotz ihres metaanalytischen Hintergrundes „niedrig“.

Langhorne et al. (2009) hatten in ihrem systematischen Review über verschiedene Trainingsinterventionen geschlussfolgert, dass repetitives Aufgaben-spezifisches Training die Armfunktion (oder Handfunktion) nach Schlaganfall nur bedingt nachweislich verbessert (8 RKS, n=414: Armfunktion SMD= 0,19, 95%KI -0,01 bis 0,38).

In einem systematischen Cochrane Review über verschiedene Arminerventionen nach Schlaganfall, der primär auf Cochrane Reviews basiert, wurden weder Nutzen noch Schaden eines Aufgaben-spezifischen Trainings unmittelbar nach Training oder im längerfristigen Verlauf dokumentiert (8 Studien, n=412) (Pollock et al., 2014).

In einem systematischen Cochrane-Review unter Einschluss von 11 randomisierten oder quasi-randomisierten, kontrollierten Studien mit 855 Schlaganfall-Patienten wurden Studien eingeschlossen, die eine Aufgaben-spezifische Armbehandlung entweder mit einer einzelnen Aufgabe, mit einem Aufgaben-Mix oder mit einem „ganzheitlichen“ Behandlungsansatz umsetzten. Verglichen wurde mit im Vergleich zu üblicher Behandlung (einschließlich „keiner Behandlung“) oder einer Kontrollintervention mit gleicher Aufmerksamkeitszuwendung (z.B. Entspannung oder kognitives Training). Die Autoren schlussfolgern, dass bei „niedriger Qualität“ (GRADE) repetitives Aufgaben-spezifisches Training die Arm- und Handfunktion verbessert (Armfunktion: 11 Studien, 749 Teilnehmer; SMD 0,25, 95% KI 0,01-0,49; Handfunktion: 8 Studien, 619 Teilnehmer; SMD 0,25, 95% KI 0,00-0,51)) (French et al., 2016). Effekte wurden bis zu 6 Monate nach dem Training nachgewiesen, nicht jedoch 6 bis 12 Monate danach. Die Zeit nach dem Schlaganfall bei Beginn des Trainings (0 – 15 Tage, 16 Tage bis 6 Monate oder > 6 Monate) und die Dosis (0 – 20 Stunden Therapie versus > 20 Stunden) hatten

keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse. Nach Entfernen von Studien mit hohem oder unklarem Risiko für Bias, waren die Ergebnisse nicht mehr signifikant. Auch waren die Ergebnisse über Studien hinweg variabel (I^2 58% bzw. 54% für Arm- und Handfunktion); nur eine RKS zeigte einen klaren Vorteil des repetitiven Aufgaben-spezifisches Trainings. In dieser Studie (Ayra et al., 2012) hatte der Therapeut auf das adäquate motorische Zielverhalten auf der Schädigungsebene während der Therapie geachtet (s.o.).

Empfehlungen

Ein Aufgaben-spezifisches Training führte in einer randomisierten kontrollierten Studie bei subakuten Schlaganfall-Patienten im Vergleich zu einer zeitlich gleich intensiven Brunnstrom- bzw. Bobaththerapie zu einer stärkeren Verbesserung der Armfunktion, wenn Therapeuten bei einem standardisierten aus der Sicht der Patienten Aufgaben-spezifischen Training auf das repetitive Training und das adäquate Bewegungsverhalten und –lernen auf der Schädigungsebene achteten. In einem Cochrane Review wurde ansonsten beurteilt, dass ein Aufgaben-spezifisches Training einen statistisch absicherbaren, aber über Studien hinweg variablen und in Bezug auf mögliche Verzerrungen („Bias“) unsicheren Effekt auf die Verbesserung der Arm- oder Handfunktion hat. Es ist daher eine Therapieoption; Aufgaben-spezifisches Training kann zur Verbesserung der Armaktivitäten eingesetzt werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Wenn ein Aufgaben-spezifisches Training angeboten wird, können Feedback, zufällig verteiltes Training und eine klare Aufgaben-Fokussierung den Therapieeffekt unterstützen (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.9. Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT)

Randomisierte kontrollierte Studien: Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) – das „Original“

Bei subakuten und chronischen Schlaganfallpatienten mit zumindest leicht erhaltener Handfunktion (Handgelenks-, Daumen- und Fingerextension) und gleichzeitig fehlendem substantiellem Gebrauch des paretischen Armes im Alltag (Motor Activity Log < 2,5) (und Selbständigkeit beim Stehen und Transfer) führte eine CIMT über 2 Wochen (6 Std. „Shaping“-

Therapie, 5 x pro Woche, Restriktion der weniger betroffenen Hand mittels speziellem Handschuh während 90% der „Wachstunden“ plus täglich 30 Minuten Heimübungsprogramm) zu schnelleren und größeren sowie anhaltenden (1 Jahr) Verbesserungen der Armmotorik (Geschwindigkeit [WMFT], selbstbeurteilte Häufigkeit [MAL AOU] und Qualität [MAL QOM] des Handgebrauchs im Alltag) als übliche (wenig intensive) Fürsorge allein (Alberts et al., 2004; Wolf et al., 2006).

Beim Vergleich, ob eine CIMT früh nach Schlaganfall (3 bis 9 Monate) oder 1 Jahr später (15 bis 21 Monate; zeitgleicher Studieneinschluss und dann 1 Jahr später CIMT) durchgeführt wurde, waren zwar bei der früh behandelten Gruppe direkt nach dem Training die Verbesserungen größer (WMFT Zeit, MAL, „Stroke Impact Scale“ SIS Hand, SIS Aktivitäten), 24 Monate nach Studieneinschluss gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (ergänzende Analyse aus der EXCITE Studie [Wolf et al., 2006], Wolf et al., 2010).

CIMT war weder bei subakuten noch chronischen Schlaganfall-Patienten mit einer Verstärkung von Armschmerzen (FM Arm, passive Beweglichkeit/Schmerz) noch verstärkter Erschöpfung („Fatigue“) assoziiert (Underwood et al., 2006).

Bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit partiell erhaltener Handfunktion ($\geq 10^\circ$ Finger-Extension, $\geq 20^\circ$ HG-Extension) und innerhäuslicher Gehfähigkeit (ohne Stock) verbesserten 6 Stunden Behandlung pro Tag in Kleingruppen mit Tragen einer Schlinge für die nicht-betroffenen Hand (5 x pro Woche für 2 Wochen) und Tragen einer Schiene an der nicht-betroffenen Hand zuhause die Armfunktion (ARA) (auch noch nach 1 Jahr) und die selbstbeurteilte Gebrauchsfähigkeit des Armes im Alltag (MAL AOU) stärker als eine zeitlich gleich intensive Bobath-Behandlung (ohne Schiene zuhause); der Effekt war bei Patienten mit Sensibilitätsstörungen (ARA) und Neglect (MAL AOU) betont (van der Lee et al., 1999).

Bei einem ähnlichen Vergleich (CIMT mit 6 Std. täglich, 5 x pro Woche, plus Restriktion des weniger betroffenen Armes versus 6 Std. täglich Bobath-Behandlung, 5 x pro Woche, ohne zusätzliche Restriktion; beide Therapieformen über 2 Wochen) war die CIMT für chronische Schlaganfallpatienten günstiger (Verbesserung der Armfunktion (ARAT)) (Suputtitada et al.,

2004). In einer kleinen Studie waren Effekte der CIMT nach 2 Jahren nachweisbar (Taub et al., 1993).

Wenn CIMT (6 Stunden Training pro Tag in einer Kleingruppe über 10 Werkstage, Immobilisation der anderen Hand für 90% der Wachstunden) bei subakuten und chronischen Schlaganfallpatienten mit ggf. auch längerfristiger ambulanter niedrig intensiver konventioneller Therapie verglichen wurde, wurde ein überlegener unmittelbarer, jedoch kein bleibender (6 Monate) Effekt auf die Armfunktion (WMFT) nachgewiesen; ferner wurde keine Überlegenheit bzgl. des selbstbeurteilten Armeinsatzes im Alltag (MAL), der selbst wahrgenommenen Gesundheit („Stroke Impact Scale, SIS“) oder die Alltagskompetenz (FIM) festgestellt (Dahl et al., 2008).

Wenn subakute und chronische (< 9 Monate) Schlaganfallpatienten mit mäßiger Armparese entweder CIMT oder übliche Therapie (konnte auch keine Therapie sein) erhielten, ergab sich nach dem Training und 4 Monate später (kombinierte Analyse) nur in einem von 3 WMFT-Aspekten (für Griffkraft, nicht für Gewicht gehobener Gegenstände, nicht für den Zeitbedarf) ein Vorteil für die CIMT-Gruppe und eine statistische Tendenz, dass in einem TMS-Mapping das M1-Areal für die Fingerstrecker (M. ext. dig. com.) der betroffenen Hemisphäre größer wurden (Sawaki et al., 2008).

Bei einem Vergleich (RKS) einer CIMT (6 Stunden Training pro Tag über 10 Werkstage, Immobilisation der anderen Hand; n=7) bei gehfähigen chronischen Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer Armlähmung mit einem zeitlich gleich intensiven Training, bei dem die gleichen Alltags-bezogenen Armaktivitäten trainierten wurden, aber ohne Restriktion und mit explizitem Ansatz der bilateralen Durchführung der Aufgaben (Nutzung beider Hände) (n=6), ergaben sich sowohl nach der Behandlungsphase als auch im längerfristigen Verlauf (6 Monate) keine signifikanten Unterschiede bzgl. der in beiden Gruppen beobachteten anhaltenden Verbesserungen der Armfunktion (WMFT); statistische Hinweise bestanden bezgl. einer evtl. unterschiedlichen Entwicklung der selbstbeurteilten Leistungsfähigkeit des Armes und der Zufriedenheit damit (COPM) (Interaktion „Schwere der Lähmung x Behandlung x Zeit“); die Gruppenwerte hierzu wurden jedoch nicht präsentiert (Hayner et al., 2010).

CP-Kindern („cerebral palsy, CP“, infantile Zerebralparese) mit leichter bis schwerer Hemiparese (Ätiologie: Schlaganfall) (n=18), die einen (abnehmbaren) Gips für ihren weniger betroffenen Arm und täglich 6 Stunden „Shaping“ für 21 Tage erhielten, zeigten im Vergleich zu sonstiger Therapie (ET und/oder PT für im Schnitt 2,2 Stunden/Woche) nach der Therapie und 6 Monate später die Entwicklung mehr neuer Bewegungsmuster (EBS), mehr tatsächliche Nutzung ihres betroffenen Armes im Alltag (MAL AOU, QoM; kalkulierte Effektgröße $d=2,31$ [95%KI 0,62 – 4,0]) und bei Laboruntersuchungen (TAUT) (Taub et al., 2004).

Auch chronisch hemiparetische Kinder (≤ 8 Jahre) profitieren von einer CIMT (Hand-Unterarm-Gipsverband für 1 Monat) (Willis et al., 2002). Ein sechsstündiges Training („shaping“ und repetitives Aufgabentraining) mit Restriktion des nicht betroffenen Armes für diese Zeit über 10 Tage sowie anschließendes 2stündigen tägliches häuslichen Training für 6 Monate kann bei hemiparetischen Kindern mit infantiler Zerebralparese auch dauerhaft zu einer Verbesserung der Handgeschicklichkeit führen (JTHFT), insbesondere, wenn die Geschicklichkeit der betroffenen Hand nicht zu schwer betroffen ist und Kinder nicht so starke Verhaltensauffälligkeiten ausweisen (impulsives Verhalten, fehlende Compliance, mangelnde Aufmerksamkeit) (Charles et al., 2006).

Ähnlich zeigten Taub et al. (2011), dass Kinder mit kongenitaler Hemiparese (Schlaganfall) und leichter bis mäßiger Armparese, die im Vergleich zu üblicher Therapie CIMT erhielten (6 Stunden Shaping, Gipsbehandlung des weniger betroffenen Armes) nach der Therapie und 6 Monate später mehr spontanen Armeinsatz im Alltag (Pediatric Motor Activity Log), mehr neue Bewegungsverhalten (Inventory of New Motor Activities and Programs) und bessere Armfunktion (Arm Function Test) des betroffenen Armes.

Randomisierte kontrollierte Studien: modifizierte Constraint-Induced Movement Therapy (mCIMT)

Die selbstbeurteilte Häufigkeit [MAL AOU] und Qualität [MAL QOM] des Handgebrauchs im Alltag wurde stärker verbessert, wenn die „Shaping“-Therapie 6 Std. am Tag durchgeführt wurde als bei 3 Stunden am Tag (Sterr et al., 2002).

Sowohl bei akuten als auch chronischen Schlaganfall-Patienten mit partiell erhaltener Handfunktion ($\geq 10^\circ$ aktive MCP- und PIP/DIP-Extension, $\geq 20^\circ$ HG-Extension) und Nicht-Gebrauch des Armes im Alltag verbesserte eine 10-wöchige Behandlung mit 5 Stunden „Constraint“ der nicht betroffenen Hand pro Tag (Mo-Fr) und einer dreimal wöchentlichen alltagsbezogenen Armtherapie die selektive Beweglichkeit (FM Arm), die Armfunktion (ARA) (akute Schlaganfall-Patienten) und selbstbeurteilte Gebrauchsfähigkeit des Armes im Alltag (MAL) mehr als eine „traditionelle“ Armbehandlung ohne zusätzliche Restriktion (z.T. als PNF-Therapie, zum geringeren Teil auch Kompensationstraining mit dem nicht betroffenen Arm) (Therapie: an Behandlungstagen 30 Minuten Ergotherapie, im chronischen Stadium zusätzlich 30 Minuten Physiotherapie mit Armbehandlung, aber auch Gangtraining) bzw. keine Therapie (subakute Schlaganfall-Patienten) (Page et al., 2001; Page et al., 2002; Page et al., 2004; Page et al., 2005).

Eine mCIMT mit 2 Stunden funktionellem Training pro Tag (für 2 Wochen) mit Tragen einer Restriktion der weniger betroffenen Hand für weitere mindestens 6 Stunden am Tag bewirkte bei akuten Schlaganfallpatienten (<14 Tage) eine stärkere Verbesserung der Armfunktion (ARAT) als 2 Stunden herkömmliche Ergotherapie (Dromerick et al., 2000).

Der Vergleich einer täglich 3-stündigen unilateralen CIMT (plus Restriktion der anderen Hand über 90% der Wachstunden) mit einer gleich langen konventionellen Therapie mit Einbezug beider Arme über 2 Wochen bei subakuten Schlaganfall-Patienten erbrachte lediglich bei in einer „per protocol“-Analyse unmittelbarer Behandlungseffekte eine bessere Restitution der aktiven Beweglichkeit des Armes (Fugl-Meyer) nach CIMT, jedoch keine längerfristige (3-4 Monate nach Insult) und auch nicht in einer „Intention to treat“-Analyse; auch war die CIMT nicht mit einem spezifischen Effekt auf die kortikale Erregbarkeit (TMS-Mapping der betroffenen Hemisphäre) verbunden (Boake et al., 2007).

Bei subakuten Schlaganfallpatienten mit typischen Minimal Kriterien für eine CIMT (n=30) erhielten über 4 Wochen an 5 Tagen pro Woche entweder 3 Std. mCIMT plus Restriktion der nicht betroffenen Hand für 90% der Wachstunden, eine zeitlich gleich intensive konventionelle Ergotherapie (3 Stunden, iET), oder lediglich 45 Minuten konventionelle Ergotherapie (ET) (Wang et al., 2011). Zwischen der mCIMT und intensivierten ET (iET) wurden keine statistische signifikanten Unterschiede bezgl. der Armaktivitäten (WMFT) dokumentiert; die

Funktionelle Analyse (WMFT FA) zeigten nach 2 Wochen bessere Werte für die mCIMT im Vergleich zur ET, nach 4 Wochen noch einen Trend, dann aber besser Zeitwerte für mCIMT im Vergleich zur wenig intensiven ET (WMFT Zeit).

CIMT (3 Stunden Training pro Tag, Immobilisation der anderen Hand für 90% der Wachstunden) über 12 Tage zeigte ähnliche Ergebnisse wie eine 1stündige Bobath-Therapie und Eigentaining zuhause (auch mit Anlernen der Angehörige) bei subakut bis chronischen Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer Armparese und „Nichtgebrauch“ in Bezug auf Armaktivitäten (WMFT) und Selbständigkeit im Alltag (FIM); lediglich der selbstbeurteilte Einsatz des Armes im Alltag und Bewegungsqualität (AoU: Effektgröße $r=0.64$, QoM: $r=0.53$ des MAL) waren nach CIMT stärker gebessert (Huseyinsinoglu et al., 2012).

CIMT (4 Stunden Training pro Tag, Immobilisation der anderen Hand für 90% der Wachstunden, für 10 Tage in 2 Wochen) zeigte bei subakuten Schlaganfallpatienten mit leichter bis mäßiger Armparese (konventionelle CIMT-Kriterien) im 12-Wochen-Follow up im Vergleich zu 4 Stunden NDT-Therapie (Bobath-Behandlung) stärkere Verbesserungen auf Schädigungsebene (Brunnstrom-Stadien basiertes Assessment; kalkulierte Effektgröße $d=1,23$ [95%KI 0,53-1,94]), Armaktivitäten (ARAT, $d=0,91$ [95%KI 0,23-1,58]) und Armeinsatz im Alltag (MAL, AOU $d=1,17$ [95%KI 0,47-1,87], QoM $d=0,79$ [95%KI 0,12-1,46]) (Myint et al., 2008)

Bei (subakuten und) chronischen Schlaganfallpatienten mit minimaler bis mäßiger Armfunktion wurde für 15 bis 20 Stunden pro Woche mit einem strukturierten Therapieprogramm mit Einzel- und Gruppenangebot über im Mittel 32 Therapietage trainiert. Die Patienten erhielten dieses Therapieprogramm entweder als „konventionelle neurologische Therapie“, als CIMT oder als „Kletter“-Therapie ($\geq 80\%$ an der Kletterwand) (Khan et al., 2011). Untersucht wurden die Ergebnisse auf die Armfunktion mit dem WMFT (Zeit und funktionelle Fähigkeiten) und MAL sowie einem Maß für Schulterschmerz. Lediglich für das Zeitmaß des WMFT gab es Gruppenunterschiede bezgl. der aktiven motorischen Funktion: Nach der Therapie und bei einer 6-Monats-Nachuntersuchung waren konventionelle neurologische Therapie und CIMT (untereinander im Ergebnis vergleichbar) der „Kletter“-Therapie überlegen (berichtete Effektstärken $0,56 - 0,76$); CIMT hatte auch einen stärkeren protektiven Effekt auf die Schulterschmerzentwicklung im Langzeitergebnis.

In einer RKS mit akuten und subakuten Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer Armparese, die über 2 Wochen jeweils an 5 Werktagen entweder (a.) 2 Stunden konventionelle Therapie, (b.) mCIMT mit 2 Stunden „Shaping“ und 6 Stunden Restriktion oder (c.) CIMT mit 6 Stunden „Shaping“ und Restriktion über 90% der Wachstunden erhielten (Dromerick et al., 2009), zeigten die Therapiedosis-vergleichbaren Ansätze (a., b.) vergleichbare Therapieeffekte (ARAT, FIM, SIS, Arm und Hand), auch bei einem Follow-up nach 90 Tagen, während die Hochdosis-CIMT-Gruppe eine schlechtere Armerholung zeigte (ARAT; SIS, Arm und Hand, kalkulierte Effektgröße d: Tag 90, a. vs. c. -2,83 [95%KI -1.87 - -3.80], b. vs. c. -3,83 [95%KI -2.72 - -4,95]).

Andererseits zeigte eine RKS mit chronischen Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer Armparese und gelerntem Nicht-Gebrauch des betroffenen Armes (n=34), die über 3 Wochen jeweils an 5 Werktagen entweder (a.) 2 Stunden konventionelle Therapie („neurodevelopmental techniques“) und keine Restriktion, oder (b.) mCIMT 2 Stunden „Shaping“ und 6 Stunden Restriktion erhielten, dass die Patienten mit mCIMT und Restriktion stärkere Verbesserungen bezüglich ihrem Armeinsatz (MAL AOU Effektgröße $r=0,67$) und dessen Bewegungsqualität (MAL QOM $r=0,70$) sowie der Alltagskompetenz (FIM $r=0,43$) erreichten als die Kontrollgruppe (Lin et al., 2007). Zusätzlich waren Reaktionszeiten und mehr „Feedforward“-Kontrolle bei Reichbewegungen (kinematische Analyse) nach mCIMT gebessert. In dieser Studie waren die unterschiedlichen Inhalte der Therapiesitzungen, aber ebenso auch die Restriktion mögliche Faktoren, die den Unterschied im Ergebnis bewirken konnten. Eine weitestgehend identische Vorgehensweise mit 47 Patienten und vergleichbaren Ergebnissen berichteten Wu et al., 2007a (u.a. FMA Effektgröße 0,35; MAL AOU 0,66, MAL QoM 0,65); auch eine kinematische Analyse zeigte vergleichbare Ergebnisse. Eine weitere Studie von Wu et al., mit 30 Patienten, die im chronischen Stadium „typische“ Kriterien für eine CIMT erfüllten (Armparese, mindestens 10 Grad aktive Extension für Fingerextension und 20 Grad für Handgelenksexension sowie gelernter Nicht-Gebrauch) zeigten nach 3 Wochen mCIMT wie oben beschrieben oder zeitgleicher Bobath-Behandlung nach mCIMT eine stärker verbesserte motorische Kontrolle (kinematische Analyse: stärker ballistische unilaterale Reichbewegungen und sowohl stärker ballistische als auch zeitlich und räumlich mehr effiziente bilaterale Bewegungen) und klinisch besser funktionelle alltagsbezogene

Verbesserungen (MAL AOU Effektgröße $r=0,65$, QoM $r=0,46$; FIM $r=0,52$) (Anhaltspunkte: kleiner Effekt $r=0,10$, mittlerer $r=0,30$, großer $r=0,50$; Cohen, 1988) (Wu et al., 2007b).

Wenn bei einer vergleichbaren Patientengruppe und Studiendesign eine dritte randomisierte Studiengruppe mit täglich 2 Stunden bilateralem Training eingeführt wurde, dann zeigte die mCIMT-Gruppe (2 Stunden „Shaping“ und 6 Stunden Restriktion) nach den 3 Wochen stärkere Verbesserungen bezüglich ihrem Armeinsatz (MAL AOU) und dessen Bewegungsqualität (MAL QOM), bezüglich der Lokomotion (FIM Item) und Lebensqualität (SIS) sowohl gegenüber der bilateralen als auch gegenüber der konventionellen Therapiegruppe (Lin et al., 2009a). mCIMT und bilaterales Training zeigten zudem gegenüber der konventionellen Therapie stärkere Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM Arm gesamt und distal), bilateral gegenüber der konventionellen Therapie auch spezifisch bezüglich der proximalen Armbewegungen (FM proximal).

Ferner zeigte eine RKS mit chronischen Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer Armparese und gelerntem Nicht-Gebrauch des betroffenen Armes, die über 3 Wochen jeweils an 5 Werktagen entweder (a.) 2 Stunden konventionelle Therapie („neurodevelopmental techniques“) plus 5 Stunden Restriktion, oder (b.) mCIMT 2 Stunden „Shaping“ und 5 Stunden Restriktion erhielten, dass die Patienten mit mCIMT stärkere Verbesserungen bezüglich ihrer selektiven Armbeweglichkeit (FM Arm, Effektgröße $r=0,67$), ihrer Alltagskompetenz (FIM $r=0,67$, NEADL $r=0,31$), auch der Patienten-berichteten Lebensqualität (SIS $r=0,40$) erreichten als die Kontrollgruppe (Lin et al., 2009b). Hier war der Inhalt der Therapiesitzungen der Faktor, der einen Unterschied im Ergebnis bewirkte (nicht die gleich umgesetzte Restriktion).

Im Vergleich zu einer zeitlich gleich gestalteten Kontrolltherapie (PNF-basiert) (3 x 30 Minuten Einzeltherapie pro Woche für 10 Wochen) oder keiner Therapie zeigte eine Gruppe mittelschwer betroffener chronischer Schlaganfall-Patienten (konventionelle Minimalkriterien für CIMT erfüllend), bei einer modifizierten CIMT mit „Shaping“ (2 bis 3 individuell selektierten Alltagsaufgaben) und 5 Stunden Restriktion pro Werktag eine stärkere Verbesserung der Armaktivitäten (ARAT) (kalkulierte Effektgröße $d=1,50$ [95%KI 0,61 – 2,39]), jedoch keine differentielle Wirkung auf die selektive Armbeweglichkeit (FM Arm) (Page et al., 2008).

Andererseits zeigten subakute Schlaganfallpatienten (n=60) mit mäßiger Armparese die für 6 Wochen 3 Mal pro Woche 60 Minuten entweder (1) ein mCIMT (+ Restriktion der weniger betroffenen Hand für 6 Stunden pro Wochentag), (2) ein bilaterales Training (modifizierte BATRAC-Therapie), oder eine nach den niederländischen Leitlinien orientierte konventionelle Therapie erhielten, vergleichbare Ergebnisse (ARAT, FM Arm, MI, NHPT, MLA, SIS) nach der Trainingsperiode und 6 Wochen später (van Delden et al., 2013).

In einer multizentrischen Studie mit subakuten Schlaganfall-Patienten mit leichter bis mäßiger Armparese (ohne Kriterium des gelernten Nicht-Gebrauchs), die entweder für 10 Werktage (2 Wochen) 3 Stunden pro Tag mCIMT (2,5 Std. „Shaping“, 0,5 Std. Verhaltensstrategietraining) erhielten und 90% der Wachstunden eine Restriktion des weniger betroffenen Armes, oder eine regional (Norwegen) übliche, zeitlich deutlich weniger intensive Behandlung (als Ergo- und Physiotherapie), dann zeigten sich (in der Intention-to-treat und per Protokoll-) Analyse direkt nach dem Behandlungszeitraum nach mCIMT (plus weniger konventionelle Ergo- und Physiotherapie) mäßig stärkere Effekte auf Zeitmaße der Armfunktion (WMFT im Mittel 2,9 Sekunden Differenz) und Fingergeschicklichkeit (NHPT im Mittel 0,7 Stifte/Sekunde Differenz) (nicht auf andere Maße: WMFT Funktionsbeurteilung, Arm- oder Griffkraft,; FM Arm; Armnutzungsverhältnis; SIS Gesamt und Subskalen), aber nicht mehr bei einem 6 Monats-Follow-up (Thrane et al., 2015).

Wenn (überwiegend) chronische Schlaganfallpatienten (Minimalkriterien für CIMT erfüllend) (n=66) für 2 Wochen täglich 1 Stunde Therapie und 1 Stunde zuhause repetitiv ADL-Aufgaben mit ihrem betroffenen Arm übten und für 12 Stunden eine Schiene am nicht betroffenen Arm trugen, erreichten Sie nach dem Training und 3 Monate später im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit nur 1 Stunde Therapie pro Tag stärkere Verbesserungen der Armfunktion (WMFT-FA Effektstärke $d = 2,06$ [95%KI 1,47 – 2,66]) und ihres selbst beurteilten Armeinsatzes und Qualität desselben im Alltag (MAL-AOU Effektstärke $d = 2,64$ [95%KI 1,99 – 3,31], MAL-QOM Effektstärke $d = 2,67$ [95%KI 2,01 – 3,34]) (Smania et al. 2012).

Eine alleinige Restriktion (Restriktion für bis zu 6 Stunden pro Tag, MW 2,7 Std) in Kombination mit „traditioneller“ Armtherapie (1 Std. pro Tag) war bei subakuten Schlaganfallpatienten nicht sicher wirksam, wobei Männer am ehesten profitierten und ihre Armfunktion (ARAT) verbessern konnten (Ploughman and Corbett, 2004). Auch der Vergleich

einer modifizierten zweiwöchigen CIMT (3 Stunden pro Tag Therapie) mit oder ohne zusätzliche Restriktion der anderen Hand (90% der Wachstunden) erbrachte bei subakuten Schlaganfallpatienten mit leicht bis mäßiger Armparese keinen Zusatznutzen der Restriktion (Brogardh et al., 2009). Ähnlich zeigte sich bei subakuten Schlaganfall-Patienten (erfüllten konventionelle CIMT-Minimalkriterien), die während eines Rehabilitationsprogramms über 2 Wochen entweder für 6 Stunden am nicht betroffenen Arm eine Schiene trugen („forced use“), im Vergleich zu einer gleich behandelten Gruppe ohne Schienenimmobilisation (ohne „forced use“) direkt nach den 2 Wochen nur numerisch (statistisch nicht signifikant) Verbesserungen in der selbstbeurteilten Alltagsnutzung und statistisch signifikant bezüglich der Bewegungsqualität (MAL) des betroffenen Armes, was im Follow-up nach 1 und 3 Monaten auch nivelliert war (Hammer and Lindmark, 2009a); auch ergab sich für andere Assessments (FM, modifizierte Ashworth Skala, Motor Assessment Scale, ARAT, 16HPT, Griffstärke im Seitenvergleich) kein unterschiedlicher Therapieeffekt für die beiden Gruppen (Hammer und Lindmark, 2009b). Wenn subakute und chronische Schlaganfallpatienten über 3 Wochen pro Tag 5 Stunden CIMT und 1 Stunde Physiotherapie zusätzlich erhielten, machte es bezgl. der Armfunktion (RMA Arm, MAL QoM) direkt nach dem Training und auch nach 1 Jahr keinen Unterschied, ob eine Schlinge am nicht betroffenen Arm für 5 Stunden am Tag getragen wurde („erzwungener Nichtgebrauch“), oder sie nur angehalten wurden, den Arm nicht einzusetzen („freiwilliger Nichtgebrauch“) (Krawczyk et al., 2012).

Andererseits zeigte der Vergleich einer täglich 3-stündigen unilateralen CIMT plus Restriktion der anderen Hand über 90% der Wachstunden plus „Transfer“-Paket mit täglich ½ Stunde Reflexion des Einsatzes des betroffenen Armes im Alltag (Experimentalgruppe) mit einer gleich langen CIMT im Labor, jedoch ohne Restriktion und ohne „Transfer“-Paket (Kontrollgruppe) über 2 Wochen bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit leichter bis mäßiger Hemiparese zwar vergleichbare Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten (WMFT), aber die Experimentalgruppe erreichte deutlich mehr Übertrag, d.h. mehr tatsächliche Nutzung des betroffenen Armes im Alltag (Effektgröße kalkuliert: $d = 1,71$ [95%KI 0.94 – 2,48]) (Gauthier et al., 2008). Damit einher ging eine statistisch signifikant größere Zunahme grauer Substanz in ipsilateralen sensomotorischen Arealen und Hippokampus, in der Tendenz auch in kontralateralen sensomotorischen Arealen („Voxel-base morphometry, VBM“). D.h. der Alltagsübertrag war auch in Bezug auf strukturellen Gehirnveränderungen

relevant. Ähnlich zeigten diesen Effekt eines „Transferpaketes“ bei einer vergleichbaren therapeutischen Vorgehensweise auch Taub et al. (2013) bei 45 chronischen Schlaganfallpatienten mit leichter bis mäßiger Parese, die für 14 Tage Training (10 mal 3,5 Stunden) sowohl mit und ohne Transferpaket als auch mit und ohne „Shaping“ 4 Gruppen randomisiert zugeteilt waren; das Transferpaket verbesserte die motorische Kapazität nach dem Training (WMFR, Effektgröße Cohen's $f = 0,4$), als auch insbesondere die tatsächliche Nutzung des betroffenen Armes im Alltag (MAL, Effektgröße Cohen's $f = 0,8$ nach dem Training, $0,7$ nach 1 Jahr); Shaping hatte einen Effekt auf den motorischen Trainingserfolg (Cohen's $f = 0,3$), aber weniger auf den Alltagseinsatz ($f=0,1$).

Auch in einer anderen kleinen RKS mit 28 subakuten Schlaganfallpatienten mit mäßiger Armparese, die während ihrer stationären Rehabilitationsbehandlung über 2 Wochen 30 Minuten Einzel- oder Gruppen-Ergotherapie (Aufgaben-orientiert) erhielten, zeigte die Gruppe mit Restriktion der weniger betroffenen Hand (während des Trainings und bis zu 4 Stunden außerhalb des Trainings) ($n=9$) im Vergleich zu gleicher Behandlung ohne Restriktion ($n=19$) zwei Wochen nach Ende dieser Behandlungszeit eine stärkere Verbesserung bei 3 funktionellen Aufgaben (Treger et al., 2012).

Eine Gruppe chronischen Schlaganfallpatienten ($n=21$), die über 8 Wochen über mindestens 5 Stunden an 7 Tagen jeder Woche eine leichte Handorthese („modified opposition restriction orthosis, MORO“) an der nicht-betroffenen Hand trugen, zeigten danach eine stärkere Nutzung der Hand sowie der Fingergeschicklichkeit und manuellen Funktionen; ein direkter statistischer Vergleich mit der Kontrollgruppe (ohne CIMT/MORO) wurde jedoch nicht berichtet, die Überlegenheit damit nicht positiv nachgewiesen (Kim et al., 2008). Vier Patienten (31%) aus der CIMT/MORO-Gruppe beendeten die Nutzung der Orthese vorzeitig, da sie Alltagsaktivitäten erschwerte.

Wenn chronische Schlaganfallpatienten, die mit einer mittelschweren Armparese für eine mCIMT qualifizieren und wegen einer deutlichen Armflexorensplastik mit Botulinumtoxin behandelt werden (einmalig fixierte Dosis 1000 Einheiten Dysport®) ($n=32$), nach der Btx-Behandlung über 3 Monate 3 mal pro Woche für 2 Stunden (randomisiert) entweder mCIMT und an 5 Stunden pro Tag eine Restriktion der nicht-paretischen Hand erhielten oder Bobath-basiert Ergo- und Physiotherapie erhielten (mit ca. 40% Anteil Armtherapie), dann zeigten sich

nach den 3 Monaten und nach 6 Monaten (Follow up) in der mCIMT-behandelten Gruppe stärkere Verbesserungen der Armaktivitäten (ARAT) (kalkulierte Effektgröße $d=1,73$ [95% KI 0,89 – 2,57]) als auch des tatsächlichen Einsatzes des paretischen Armes im Alltag (MAL) (kalkulierte Effektgrößen AOU $d=2,89$ [95% KI 1,87 – 3,91], QoM $d=2,49$ [95% KI 1,54 – 3,45])) sowie nach 6 Monaten in der mCIMT-Gruppe auch im Vergleich zur Bobath-Gruppe noch verbesserte Spastikwerte (MAS) (Spastik nach 4 Wochen und 3 Monaten zunächst vergleichbar gebessert) (Sun et al., 2010). Die bessere motorische Aktivität bzw. Einsatz im Alltag nach mCIMT hat hier über den erwarteten Wirkzeitraum des Btx hinaus die Behandlung der Spastik mit unterstützt.

Bei einer sekundären Datenanalyse zweier RCTs, von denen eine CIMT mit 6 Stunden Therapeuten-unterstützter Therapiezeit und die andere mit 1 Stunde Therapeuten-unterstützter Therapiezeit plus 5 Stunden Heimtraining an 5 Tagen pro Woche über 2 Wochen umsetzte, sowie alle Patienten für 90% der Wachstunden eine Immobilisation der nicht-paretischen Hand mit einer Schiene erhielten, sollte der Vergleich von mehr versus weniger 1:1-Therapie untersucht werden (Richards et al., 2006). Die Studienpopulationen aus den beiden Studien waren also für diesen Vergleich nicht randomisiert. Bei den untersuchten chronischen Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer Armparese ($n=39$) war die Armfunktion (WMFT) nach den 2 Wochen CIMT nicht unterschiedlich verbessert, aber in der Gruppe mit 6 Stunden 1:1-Therapie war der tatsächliche Einsatz des paretischen Armes im Alltag (MAL) nach der Trainingsphase stärker gebessert, was sich dann aber bei einer Nachuntersuchung nach 6 Monaten wieder nivellierte.

Ähnlich untersuchte eine RKS 156 chronischen Schlaganfall-Patienten mit leichter bis mittelschwerer Armlähmung, die einen Partner hatten, der bereit war, ein Heimtraining zu unterstützen, und entweder 2 Std (an 5 Tagen in der Woche) nach mCIMT-Kriterien (plus Restriktion der weniger betroffenen Hand) über 4 Wochen trainierten mit 5 Stunden Therapeuten-Kontakt zur Unterstützung des Trainings („Home mCIMT“) oder aber 5 Stunden konventionelle Physio- oder Ergotherapie in 4 Wochen erhielten (Barzel et al., 2015). Die Patienten in der Home-mCIMT-Gruppe wiesen nach 4 Wochen und 6 Monaten eine gegenüber der Kontrollgruppe bessere selbst beurteilte Qualität des Einsatzes ihres betroffenen Armes im Alltag ein (MAL QOM). Der selbstbeurteilte Einsatz des Armes (MAL AOU) im Alltag, die

Armfunktion (WMFT) und andere Maße (Fingergeschicklichkeit (NHPT), selbst beurteilte Handfunktion (SIS), ADL-Kompetenz (BI) waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

Systematische Reviews zu CIMT und mCIMT

Eine ganze Reihe Metaanalysen befasst sich mit der therapeutischen Wirksamkeit der CIMT und der mCIMT.

Die Wirksamkeit der Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) wurde in einem systematischen Review von Hakkennes und Keating (2005) evaluiert. 14 in der Fragestellung relevante randomisierte kontrollierte Studien wurden identifiziert, davon 10 mit blindem Beurteiler. Metaanalysen wurden für Outcome-Parameter für Armfunktionen (FM), - Aktivitäten (ARAT, WMFT) und die selbstbeurteilte Nützlichkeit des Armes (MAL) durchgeführt, die moderate bis große Effektgrößen zeigten (wovon nur eine statistisch signifikant war [ARAT], was auch mit der relativ kleinen Zahl der Studien mit den einzelnen Outcome-Parametern, deren kleinen Fallzahlen und Heterogenität der Studienpopulationen in Zusammenhang stehen kann).

In 2007 veröffentlichten Bonaiuti et al einen systematischen Review für RKS ohne Metaanalysen (systematische Suche bis 07.2005) in der Frage des Wirksamkeitsunterschiedes von CIMT oder mCIMT im Vergleich zu konventioneller Therapie, wenn bei den Vergleichsgruppen organisatorische Aspekte und die Therapiedauer vergleichbar waren. 9 Studien mit 243 akuten, subakuten und chronischen Patienten wurden eingeschlossen. In allen Studien fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil von CIMT oder mCIMT gegenüber konventioneller Therapie (ARAT – 7 Studien, 218 Teilnehmer; Fugl-Meyer Arm – 4 Studien, 103 Teilnehmer; MAL – 3 Studien, 96 Teilnehmer). Das im Review angesetzte Kriterium für minimale klinisch relevante Differenz (mindestens 10% Unterschied in den prä-post-Veränderungswerten) wurde jedoch nur in den kleineren Studien erzielt (möglicher Bias kleiner Studien).

Langhorne et al. (2009) hatten in ihrem systematischen Review über verschiedene Trainingsinterventionen geschlussfolgert, dass CIMT bei selektierten Patientengruppen die

Armfunktion (aber nicht nachweislich Handfunktion) nach Schlaganfall verbessert (21 RKS, n=508: Armfunktion SMD=0,73, 95%KI 0,54 bis 0,91).

Im Jahr 2011 veröffentlichte die kanadische Behörde „Ontario Health Technology Assessment“ einen systematischen Review über systematische Reviews (aus den Jahren 2008 – 2011; 3 SR und 1 RKS eingeschlossen) und erarbeitete eine Metaanalyse zur Wirksamkeit und Kosten von CIMT verglichen mit gleicher Dauer und Intensität von Physio- oder Ergotherapie für erwachsene Schlaganfallpatienten. Als primärer Endpunkt wurden die ARAT-Veränderungswerte gewählt, der signifikant war (4 Studien, 43 Teilnehmer, mittlere Differenz der prä-post-Veränderungswerte 13,6 [95% KI 8,7 – 18,6]; GRADE Qualität der Evidenz: moderat). Für die sekundären Variablen ergaben sich ebenfalls signifikante Effekte für FM-Arm (8 Studien, 169 Teilnehmer, mittlere Differenz der prä-post-Veränderungswerte 6,5 [95% KI 2,3 – 10,7]; GRADE Qualität der Evidenz: niedrig) und MAL (AOU 8 Studien, 241 Teilnehmer, 1,1 [95% KI 0,60 – 1,7], GRADE Qualität der Evidenz: niedrig; QOM 8 Studien, 241 Teilnehmer, 0,97 [95% KI 0,7 – 1,3], GRADE Qualität der Evidenz: niedrig); keine signifikanten Effekte für FIM und SIS.

Auch Stevenson et al (2012) publizierten einen systematischen Review (Suche bis Februar 2011, 22 RKS mit akuten, subakuten und chronischen Schlaganfall-Patienten) mit Metaanalyse mit dem Ziel, die Wirksamkeit von CIMT/mCIMT mit Dosis-äquivalenter Vergleichstherapie zu vergleichen. Als primäre Metaanalysen wurden die Effekte auf motorische Armkapazitäten („upper-limb motor capacity“) (FMA, NIHSS, Griffstärke, Kinematik) und Arm-Aktivitäten („upper-limb ability“) (ARAT, WMFT, FIM-UE, NEADL, NHPT) untersucht, sekundär auf basale Alltagskompetenz („comprehensive function“) (FIM, Barthel) und Selbstbeurteilungsmaße (MAL, SIS, COPM), z.T. kombiniert pro Domäne. Alle Analysen waren positiv für CIMT/mCIMT: „upper-limb motor capacity“, 15 Studien, 432 Teilnehmer, SMD 0,47 [95% KI 0,27 – 0,66]; „upper-limb ability“, 14 Studien, 352 Teilnehmer, SMD 0,80 [95% KI 0,57 – 1,02], 4 Studien, Teilnehmer mit 3 – 5 Monate post Interventions-Follow up SMD 0,54 [95% KI 0,14 – 0,94]; „comprehensive function“, 6 Studien mit 182 Teilnehmern (FIM), MD 5,05 [95% KI 2,23 – 7,87]; Selbstbeurteilungsmaße, 12 Studien mit 352 Teilnehmern, MAL AOU, MD 0,75 [95% KI 0,16 – 1,33], 11 Studien mit 330 Teilnehmern, MAL QOM, MD 0,89 [95% KI 0,69 – 1,08]. Die MAL AOU-Effekte vielen signifikant höher aus, wenn Studien mit subakuten Patienten, die Patienten mit Spastik ausschlossen, kleine

Fallzahlen oder eine geringere Studienqualität (PEDro Skala) hatten. Die letztgenannten Aspekte sprechen für einen Bias durch kleine Fallzahlen oder niedrige Studienqualität.

In ähnlicher Weise, aber inhaltlich unterschiedlich gruppierten Thrane et al. (2014) in ihrem systematischen Review (Suche bis November 2012, 23 Studien, davon 21 RKS) mit Metaanalyse Outcome-Parameter nach ICF-Domänen. 16 Studien mit 714 Teilnehmern zeigten einen schwachen positiven Effekt auf „arm motor function“ (FMA, ARAT, WMFT-grip, WMFT-strength, MESUPES, Ashford Scale) nach der Behandlung, 22 Studien mit 906 Teilnehmern einen moderaten Effekt auf „arm motor activity“ (MAL, WMFT-t, GPT, SIS-hand), jedoch keinen signifikanten Effekt auf ADLs (FIM, BI, NEADL, SIS-ADL/IADL, RAP-occu, RAP-personal) in 10 Studien mit 334 Teilnehmern. Stabile Effekte nach dem Training wurden für subakute (≥ 45 Tage) und chronische Schlaganfall-Patienten dokumentiert; für „arm motor activities“ auch moderate Effekte 3 – 6 Monate nach dem Training.

Die Wirksamkeit von höher (≥ 3 Stunden Shaping pro Tag und 90% der Wachstunden Restriktion) „hiCIMT“ und niedrig intensiver „loCIMT“ höher (< 3 Stunden Shaping pro Tag und $< 90\%$ der Wachstunden Restriktion) bei akuten und subakuten Schlaganfall-Patienten untersuchten Nijland et al. (2011) in einem systematischem Review und Metanalyse, der 5 RKS mit 106 Teilnehmern einschloss. Nicht hiCIMT (2 Studien FM-Arm, 1 Studie ARAT, 2 Studien MAL AOU und QOM), aber loCIMT zeigte sich gegenüber der Kontrollintervention statistisch signifikant überlegen beim FM-Arm (1 Studie, mittlere Differenz post Intervention 13,2 Punkte [95% KI 6,52 – 19,88]), ARAT (3 Studien, mittlere Differenz post Intervention 11,25 Punkte [95% KI 6,49 – 16,01]), MAL AOU (1 Studie, mittlere Differenz post Intervention 2,18 Punkte [95% KI 1,82 – 2,54]), MAL QOM (1 Studie, mittlere Differenz post Intervention 1,21 Punkte [95% KI 0,89 – 1,53]).

In einem systematischen Review mit Metanalyse (13 RKS, publiziert bis 2009, 278 Teilnehmer) untersuchten Shi et al. (2011) die Wirksamkeit einer mCIMT verglichen mit „traditioneller Therapie“. Für alle untersuchten klinischen Assessments (nicht konsistent für kinematische Analysen) wurde eine Überlegenheit für mCIMT nachgewiesen: FM-Arm: 6 Studien/116 Teilnehmer, MD 7,8 (95%vKI 4,2 – 11,4), ARAT : 5 Studien/63 Teilnehmer, MD 14,2 (95% KI 10,7 – 17,6), FIM : 3 Studien/88 Teilnehmer, MD 7,0 (95% KI 0,8 – 13,3), MAL AOU: 6 Studien/173 Teilnehmer, MD 1,09 (95% KI 0,26 – 1,91), MAL QOM: 6 Studien/173 Teilnehmer, MD 1,02 (95% KI 0,55 – 1,45). Die Studien umfassten akute, subakute und chronische Schlaganfall-Patienten, die Länge der Behandlung lag zwischen 2 und 10 Wochen,

die Therapiedosis reichte von 3 x 30 Minuten/Woche bis 3 Std./Tag an 5 Tagen/Woche, Restraint 5 oder 6 Stunden/Tag.

McIntyre et al. (2012) untersuchten den Effekt von CIMT/mCIMT im Vergleich zu konventioneller Therapie bei chronischen Schlaganfall-Patienten (≥ 6 Monate) und schlossen in ihren systematischen Review 16 RKS mit 572 Teilnehmern ein. Signifikante Mittelwertsdifferenzen wurden wie folgt dokumentiert: FMA 0,33 [95% KI 0,07 – 0,59], MAL AOU 0,62 [95% KI 0,02 – 0,37], MAL QOM 0,53 [95% KI 0,28 – 0,78], ARAT 0,43 [95% KI 0,18 – 0,69]. Kein signifikanter Effekt wurde für FIM und WMFT detektiert.

Peurala et al. (2012) untersuchten in einem systematischen Review (Suche bis Mai 2011) mit Metaanalyse die Effekte von CIMT/mCIMT. 27 RKS wurden eingeschlossen. Positive Ergebnisse mit besserem Effekt nach der CIMT/mCIMT-Behandlung wurden dokumentiert für: WMFT (2 Studien, 116 Teilnehmer), ARAT (5 Studien, 177 Teilnehmer), MAL AOU (9 Studien, 458 Teilnehmer), MAU QOM (8 Studien, 442 Teilnehmer), nicht jedoch FIM oder SIS.

In einem systematischen Review zur Armkoordination nach Armtherapie nach Schlaganfall (Pelton et al., 2012), wurde eine RKS (n=32) dokumentiert, in der nach mCIMT und konventioneller Therapie vergleichbare Verbesserungen (Zeitpunkt der maximalen Grifföffnung bei Reich- und Greifbewegungen) beobachtet worden waren.

Veerbeek et al. (2014) untersuchten in ihrem systematischen Review die Wirksamkeit verschiedener physiotherapeutischer Verfahren nach Schlaganfall und fanden für CIMT und mCMIT signifikante Effekte auf Arm-Hand-Aktivitäten, für niedrig intensive mCIMT auch auf motorische Armfunktionen (Schädigung). Aus der gleichen Arbeitsgruppe wurde nachfolgende spezifischere Analyse publiziert, daher werden Details aus diesem SR (2014) nicht berichtet.

Eine systematischer Review mit Metaanalyse von Kwakkel et al., (2015) (systematische Suche bis 09.2013) schloss 51 RKS mit 1784 erwachsenen Schlaganfall-Patienten ein. Die Metanalyse dokumentierte für CIMT und mCIMT, jedoch nicht für FU, Wirksamkeit mit überwiegend mittleren Effektgrößen für die motorische Funktionen (mCIMT ‚summary effect size, SES‘ nach Training 0,50, 95% KI 0,15-0,85, Follow-up SES 0,33, 95% KI 0,01-0,64, n=154), Arm-Hand-Aktivitäten (CIMT SES nach Training 0,52, 95% KI 0,26-0,79, n=222, Follow-up SES 0,37, 95% KI 0,11-0,64, n=222; mCIMT SES nach Training 0,44, 95% KI 0,31-0,56, n=974,

Follow-up SES 0,35, 95% KI 0,17-0,53, n=462), selbstbeurteilte Arm-Hand-Funktion im Alltag nach dem Training und Follow-up. Muskeltonus und basale Alltagskompetenz waren direkt nach mCIMT günstig beeinflusst. (m)CIMT hatte keinen nachweislichen Effekt auf Griffstärke, Sensibilität, Schmerz oder Lebensqualität. Insgesamt wurden keine systematischen Effekte für die Art von CIMT (CIMT vs. mCIMT), Therapie-Dosis der CIMT/mCIMT oder Zeitpunkt nach Schlaganfall (< oder >= 3 Monate) dokumentiert.

Gemäß eines systematischen Cochrane Reviews über verschiedene Arminerventionen nach Schlaganfall, der primär auf Cochrane Reviews basiert, ergab sich ein positiver Effekt einer CIMT auf die Armfunktion verglichen mit irgendeiner Kontrollbedingung (14 Studien, n=477; SMD 0,44, 95%KI 0,03 – 0,84; Evidenz als moderat nach GRADE bewertet). (Pollock et al., 2014).

In ihrem aktuelleren Cochrane-Review (Corbetta et al., 2015) (systematische Suche bis Januar 2015) mit 42 RKS (1453 Teilnehmer) und 40 RKS, die für eine Metanalyse genutzt wurden, untersuchten die Autoren verschiedene Effekte von CIMT und mCIMT bzw. „Forced Use, FU“ im Vergleich zu verschiedenen Kontrollinterventionen. Ein hohes Risiko für ein Bias durch kleine Studien wurde festgestellt. Effekte nach dem Training waren: Ein kleiner nicht signifikanter Effekt auf die Alltagskompetenz (FIM oder BI, 11 Studien, 344 Teilnehmer; standardized mean difference, SMD 0,24 [95%KI -0,05 – 0,52]), ein kleiner signifikanter Effekt auf motorische Armfunktion (ARAT oder WMFT, EMF, MFT, RMA, 28 Studien, 858 Teilnehmer, SMD 0,34 [95%KI 0,12 – 0,55]), ein mittelstarker signifikanter Effekt auf die selbstbeurteilte Armfunktion (MAL QoU, 24 Studien, 891 Teilnehmer, +0,68 Punkte [95% KI 0,47 – 0,88], MAL AoU, 23 Studien, 851 Teilnehmer, +0,79 Punkte [95% KI 0,50 – 1,08], ein großer signifikanter Effekt auf Armschädigung motorisch (FM Arm, CMII, Griffkraft, isometrische Kraft, 16 Studien, 372 Teilnehmer, SMD 0,82 [95%KI 0,31 – 1,34]), ein nicht signifikanter Effekt auf Lebensqualität (SIS, 3 Studien, 96 Teilnehmer, +6,54 Punkte [95%KI -1,2 – 14,28], und ein kleiner bis mittelstarker signifikanter Effekt auf Geschicklichkeit (Peg Tests, BBT, 4 Studien, 113 Teilnehmer, SMD 0,42 [95% KI 0,04 – 0,79]). Langzeiteffekte auf die Alltagskompetenz blieben ebenfalls nicht signifikant (FIM oder BI, 3 Studien, 125 Teilnehmer, SMD -0,21 [95%KI -0,57 – 0,16]).

Somit konnten insgesamt nach dem Training kleine bis mittelstarke Effekte auf die motorische Armfunktion, die selbstbeurteilte motorische Armfunktion und die Geschicklichkeit belegt

werden sowie größere Effekte auf Armschädigung; Effekte auf Alltagskompetenz oder Lebensqualität konnten nicht substantiiert werden.

2014 publizierten Castellini et al. eine "Trial Sequential Analysis, TSA" für 14 RKS ihres Cochrane Reviews zur CIMT. TSA ist eine Metaanalysen-Methode, die basierend auf der Bewertung eines minimalen klinisch relevanten Unterschiedes (und weiteren Annahmen) bewertet, wie groß die Anzahl an Studienpatienten sein muss, um in einer Metaanalyse überlegene Wirksamkeit nachzuweisen. Beginnend mit den ersten Studien werden dann für jede neu publizierte Studie die Stärke der Therapieeffekte neu ermittelt und die Veränderungen der ermittelten Effekte mit zunehmender Studienzahl dargestellt. Durch dieses Verfahren können typische Überschätzungen durch frühe kleine Studien deutlich gemacht und deren Einfluss auf die Einschätzung der (wahren) Effektstärke reduziert werden. In die Analyse von Castellini et al. (2014) wurden 14 RKS eingeschlossen, die CIMT oder mCIMT mit anderen rehabilitativen Therapien bei erwachsenen Schlaganfallpatienten einschlossen und als Outcome FIM und ARAT analysierten. Für beide Parameter zeigte die konventionelle Metaanalyse eine Überlegenheit für CIMT/mCIMT (FIM: 7 Studien, 233 Teilnehmer, mittlerer Unterschied, MU 2,88 [95%KI 0,08-5,68]; ARAT: 9 Studien, 199 Patienten, MU 7,78 [95%KI 1,19-14,37]). Die TSA blieb jedoch nicht signifikant, obwohl zumindest für die FIM-Analyse die Anzahl der Probanden ausreichend war.

In einem systematischen Review mit Metanalyse (Etoom et al., 2016) (systematische Suche bis Januar 2016) wurden 36 RKS mit 1561 Teilnehmern eingeschlossen. Eine Metaanalyse für Arm-Assessments über alle Studien zeigte einen positiven Effekt für CIMT/mCIMT im Vergleich zu Kontrollinterventionen (andere rehabilitative Behandlung, „übliche Behandlung“, keine Behandlung) (SMD 0,557 [95%KI 0,301 – 0,813]). In Subgruppenanalysen war der Effekt für akute und subakute Patienten nicht statistisch signifikant, lediglich für chronische Schlaganfallpatienten. Follow up-Daten (1-3 Monate bzw. 4-6 Monate) waren nicht signifikant. Studien mit äquivalenter Dosis der Kontrollgruppe bestätigten den CIMT/mCIMT-Effekt (SMD 0,757 [95%KI 0,413 – 1,102]). Die Ergebnisse mit Studien mit hohem Qualitätsstandard waren eher nicht signifikant.

Zusammenfassung (CIMT und mCIMT)

Für die Constrained-induced movement therapy (CIMT) (auch als Bewegungsinduktionstherapie oder „Forced Use“-Therapie bezeichnet) ist die Wirksamkeit

sehr gut belegt und zwar dann, wenn Patienten eine zumindest teilweise erhaltene Handfunktion und gleichzeitig einen fehlenden substantiellen spontanen Gebrauch des Armes im Alltag haben. Dies trifft für subakute und chronische Schlaganfall-Patienten zu. Sowohl die ursprüngliche Version (6 Stunden Therapie pro Tag plus Restriktion der weniger betroffenen Hand für 90% der Wachstunden über 2 Wochen), ebenso wie die modifizierte, weniger intensive Formen (mCIMT) mit z.B. 2 Stunden Therapie pro Tag und einer 5 – 6stündigen Restriktion über einen Zeitraum von bis zu 10 Wochen können die Armfunktion und den Gebrauch des Armes im Alltag nachhaltig fördern. Dabei scheint der aktiven Therapie gegenüber der Restriktion der weniger betroffenen Hand die größere Bedeutung für den Therapieeffekt zu haben. Daher sollte zumindest bei möglichen Sicherheitsaspekten, aber auch bei entsprechenden Patientenpräferenzen auf die Restriktion verzichtet werden. CIMT/mCIMT können sowohl bei subakuten wie chronischen Schlaganfallpatienten angewendet werden.

Die modifizierten, weniger intensiven Formen (mCIMT) sind leichter praktisch umsetzbar als die ursprüngliche Version; denn das kann parallel zu existierenden Therapie-Angeboten unter Berücksichtigung von Sicherheitsaspekten (Gleichgewicht) geschehen. Für eine Bevorzugung von CIMT gegenüber mCIMT gibt es keine Datengrundlage mit einer Ausnahme: Für subakute Schlaganfall-Patienten gibt es Hinweise, dass die mCIMT bzgl. des Therapieerfolges gegenüber der Hochdosis-CIMT überlegen ist.

Die Restriktion der nicht betroffenen Hand wird als optional erachtet. Wirksam scheint ein „Transfer“-Paket mit täglicher Reflexion des Einsatzes des betroffenen Armes im Alltag zu sein, um den Einsatz des Betroffenen Armes im Alltag zu fördern.

Auch wenn (m)CIMT in Metaanalysen Vergleichstherapien überlegen war, traf das in einzelnen Studien insbesondere bei gleicher Therapiezeit nicht zu (Boake et al., 2007; Brunner et al., 2012). Eine Überlegenheit der CIMT könnte dann weniger ausgeprägt sein, wenn die sonstige (konventionelle) Therapie zwar niederfrequent, aber ggf. auch längerfristig umgesetzt wird (Dahl et al., 2008).

Empfehlungen

Wenn Schlaganfallpatienten eine mäßige Armparese bei zumindest teilweise erhaltener Handfunktion und gleichzeitig einem fehlenden substantiellen spontanen Gebrauch des Armes

im Alltag zeigen, ferner keine schwere Spastik oder Schmerzen im betroffenen Arm haben, das Ziel der verstärkte Einsatz des betroffenen Armes im Alltag ist und die Therapie organisatorisch umsetzbar ist, soll eine CIMT oder mCIMT angewendet werden, in den ersten 6 Wochen nach Schlaganfall modifiziert mit nicht mehr als 2 Stunden Training pro Tag und bis zu 6 Stunden Restriktion kombiniert (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: hohe Qualität; Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

Eine Restriktion („Forced use“) außerhalb der Therapiesitzungen wird empfohlen, wenn sie mit einem „Transferpaket“ während der Sitzung verbunden wird. (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

6.10. Kognitiv sensorimotorisches Training (Perfetti)

Randomisierte kontrollierte Studien

Ein kognitiv sensomotorisches Training (verblindet; an das Leistungsvermögen angepasst; propriozeptives Erkennen von Gelenksstellungen; taktiles Erkennen von Strukturen, Eingelenks- bis Multigelenksbewegungen, tgl. 30 Minuten 1:1-Therapie bzw. 60 Minuten Therapiezeit, 5 x pro Woche, 4 Wochen) führte bei akuten Schlaganfall-Patienten mit Armparese nur bei einer Subgruppe mit schwerer Armparese (ARAT Score < 10) im Vergleich zu sonstiger Ergotherapie zu einer höheren Rate an „Respondern“ mit sehr guter Verbesserung der Armfunktion (Subgruppen-Analyse; ARAT-Zuwachs > 15 Punkten: 42% versus 0%; n=22; berechnete Effektstärke $d = 1,15$ [95% KI 1,06 – 1,24]); ein Follow-Up-Assessment erfolgte nicht (Chanubol et al., 2012).

Empfehlung

Ein an das individuelle Leistungsvermögen angepasstes kognitiv sensomotorisches Training nach Perfetti ausreichender Intensität (30 Minuten werktäglich über mehrere Wochen) kann bei akuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armparese zur Verbesserung der Armaktivität erwogen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität (Subgruppe einer RKS); Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.11. Funktionelles Kraft-Training

Randomisierte kontrollierte Studien

Beim funktionellen Kraft-Training werden Elemente eines funktionellen Trainings mit einem Krafttraining kombiniert. Ziele sind (A) das aktive Positionieren der Hand einerseits und (B) die Objektmanipulation mit der Hand. Hierzu (A) werden durch repetitives Üben (z.B. 5 x), auch gegen Widerstand, Schulter- und Ellenbogenmuskeln mit Muskelgruppen-spezifischen Bewegungen gekräftigt, Reichbewegungen geübt, (B) Handgreifübungen und Manipulationen von Alltagsgegenständen durchgeführt sowie (A+B) komplexe Aktivitäten wie Gegenstände in ein Regal oder eine Einkaufstasche legen, Schrauben lockern etc. trainiert.

In einer randomisierten kontrollierten Pilotstudie erhielten jeweils 10 subakute Schlaganfallpatienten mit mäßig bis schwerer, jedoch inkompletter Armlähmung über 6 Wochen entweder (A) konventionelle Physiotherapie für ihren Arm (MW/SD Gesamttherapiezeit (2,8 / 3,7 Std.)), oder (B) diese grundständige Therapie und zusätzlich (deutlich mehr) Studientherapie mit denselben Inhalten (MW/SD Gesamttherapiezeit (13,8 / 7,1 Std.) oder (C) zusätzlich und deutlich mehr „funktionelles Kraft-Training“ (MW/SD Gesamttherapiezeit (17,7 / 7,5 Std.) (Donaldson et al., 2009). Trotz der starken Dosisunterschiede konnten keine Gruppenunterschiede im Ergebnis der Behandlung statistisch abgesichert werden. Die Gruppe, die „funktionelles Kraft-Training“ erhielt, hatte bei der Mehrzahl der Assessments (u.a. ARAT) numerisch (statistisch nicht signifikant) höhere Zugewinne.

In einer großen Multizenter-RKS wurden akute und subakute Schlaganfall-Patienten mit signifikanter, aber inkompletter Armparese (n=288) randomisiert entweder einer Gruppe zugeordnet, die ein funktionelles Krafttraining (FKT) erhielt (progressive Widerstandsübungen während des Trainierens funktioneller Aufgaben) oder eine „movement performance therapy“ (MPT) (evtl. mit „Bewegungsqualitätstherapie“ übersetzbar; hierbei wurde therapeutisch geführt („hands on“) die Durchführung glatter und genauer Bewegungen geübt) (Pomeroy et al., 2018). Beide Therapieformen wurden kombiniert mit konventioneller

Therapie 5x pro Woche für bis zu 1,5 Stunden am Tag über 6 Wochen durchgeführt. Nach der Behandlungsphase waren die therapeutischen Fortschritte in beiden Gruppen vergleichbar (ARAT-Veränderungswerte MW \pm SD: FKT $9.70 \pm 11,72$; MPT $7,90 \pm 9,18$; Gruppendifferenz 1,35, 95% KI -1,20 – 3,90). Auch für alle anderen, sekundären Outcome-Parameter gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (WMFT, Hand- und Finger-Griffkraft). Nachbeobachtet wurden die Patienten bis 6 Monate nach dem Schlaganfall. Auch die erhobenen neurobiologischen Maße (Bildgebung, TMS) zeigten keine Gruppenunterschiede im Verlauf und ließen die motorische Erholung nicht vorhersagen.

Wenn funktionelles Krafttraining bei chronischen Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer bis schwerer Hemiparese entweder für den paretischen Arm oder das paretische Bein in der Häuslichkeit mit einem Therapeuten über 6 Wochen durchgeführt wurde (soweit toleriert bis zu 1 Stunde pro Tag, 4 Tage pro Woche), dann konnten durch das Armtraining differentiell die Armaktivitäten verbessert werden (ARAT-Intergruppenunterschied nach dem Trainingszeitraum, MW (95% KI) : $-5,06$ (95% KI $-9,93 - -0,18$) und nach weiteren 6 Wochen $-5,91$ (95% KI $-10,85 - -0,97$)) (Mares et al., 2014). Diese Unterschiede waren dokumentiert, wenn die Kontrollgruppe keine Armbehandlung erhielt.

In einer randomisierten kontrollierten Cross over-Studie mit chronischen Schlaganfall-Patienten mit mäßiger Armparese (n=19) erhielten die Patienten über 2 x 4 Wochen mit 4 Wochen Pause entweder 3 einstündige Therapiesitzungen mit Aufgaben-spezifischem Training (60 Minuten) oder kombiniert ein gerätegestütztes Krafttraining (Biodex System 3.0) (35 Min.) und ein Aufgaben-spezifischen Training (25 Min.) (Patten et al., 2013). Beim Krafttraining wurde repetitiv verschiedene Schulter- und Ellenbogenbewegungen exzentrisch und konzentrisch geübt. Nach dem kombinierten Training war die erreichte Armfunktion (WMFT-FA) besser als nach Aufgaben-spezifischem Training (auch nach 6 Monaten nachweisbar) (kalkulierte Effektgröße $d=0,97$ [95%KI 0,02 – 1,92]); ein bessere Niveau wurde auch bei Alltagsverrichtungen (FIM, auch nach 6 Monaten) und neuromechanischen Aspekten (Drehmoment, EMG-Aktivität, Kraft) erreicht, nicht jedoch bei der selektiven Beweglichkeit (FM Arm) oder Spastik (Ashworth).

Systematische Reviews

Ein systematischer Review (Harris und Eng, 2010) mit 13 RKS (517 Teilnehmer) untersuchte den Effekt funktionellen Krafttrainings auf Kraft, Armfunktion, und Alltagskompetenz. Nur 7 der 13 Studien hatten nach Ansicht der Autoren ein experimentelles Training, bei dem Krafttraining ein signifikanter Fokus der Therapie war (auch wenn das nicht zweifelsfrei so angenommen werden kann, wenn man die inkludierten Studien sich ansieht, z.B. Platz et al., 2005). Die anderen 6 Studien hatten Krafttraining lediglich als eine Komponente. Kontrollbedingungen schlossen ein Therapieprogramm der unteren Extremitäten (4 Studien), ambulante Therapie (4 Studien) oder Bobath-Therapie (5 Studien). Im Mittel wurden Therapie für 1 Stunde 2 -3 mal pro Woche für 4 Wochen angeboten; 4 Studien hatten eine Behandlungsdauer zwischen 10 und 19 Wochen. Ein positives Ergebnis des Krafttrainings wurde für die Griffkraft (SMD 0,97 [95%KI 0,05 – 1,85]; 6 Studien, n=306) und die Armfunktion (SMD 0,21 [95%KI 0,03 – 0,39]; 11 Studien, n=465) dokumentiert, jedoch nicht für die ADL-Kompetenz. Die Effekte auf Armfunktion waren bei moderater (SMD 0,45; P=0,03) und geringer bei leichter Parese (SMD 0,26; P=0,01) nachweisbar und in der subakuten und chronischen Phase.

Empfehlung

Das „funktionelle Kraft-Training“ mit repetitivem Aufgaben-bezogenen Training und intendiertem Kraftaufbau für diese Aufgaben (z.B. durch Widerstand, Gewichte, Aufgabenschwierigkeit) kann bei Patienten mit (leichten bis) mäßigen bis mäßig schweren (inkompletten) Armlähmungen zur Verbesserung der (Griff-)Kraft und der Armfunktion sowohl bei subakuten als auch chronischen Schlaganfall-Patienten als eine Trainingsform erwogen werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität, Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.12. Spiegeltherapie

Randomisierte kontrollierte Studien

Eine Spiegeltherapie (2 x tgl. 15 Minuten, 6 x pro Woche, 4 Wochen) könnte bei chronischen Schlaganfallpatienten mit milder bis schwerer Hemiparese die aktive Bewegungsfähigkeit des Armes verbessern (Altschuler et al., 1999).

Bei einer kleineren Gruppe subakuter bis chronischer Schlaganfall-Patienten, die entweder teilstationär (weniger intensiv, 17 x 30 Minuten in 5 Wochen) oder stationär behandelt (37 x 30 Minuten in 5 Wochen) wurden, wurde nach der Behandlung mit einer Spiegeltherapie (je 10 Minuten Armbewegungen, funktionelle Aufgaben, Feinmotorik-Aufgaben) im Vergleich zur Kontrolltherapie bei Parametern mit stärkeren Baseline-Differenzen unterschiedliche Zuwächse nach Therapie dokumentiert (Rothgangel et al., 2007). Der ursächliche Zusammenhang mit der Spiegeltherapie konnte somit nicht eindeutig hergestellt werden.

Bei subakuten bis chronischen Schlaganfall-Patienten (< 1 Jahr) mit schwerer bis moderater Hemiparese führte eine Behandlung mit Spiegeltherapie (Beübung von Handgelenks- und Fingerextension sowie -flexion) werktäglich für 30 Minuten für 4 Wochen zusätzlich zu sonstiger Rehabilitationsbehandlung nach der Therapie sowie 6 Monate danach zu einer stärkeren motorischen Erholung (Brunnstrom Stadien) und einer stärkeren Verbesserung der Selbständigkeit bei Alltagsverrichtungen (FIM) als ein gleich intensive Kontrolltherapie (gleiche Bewegungen) ohne Spiegel (Yavuzer et al., 2008).

Wenn chronische Schlaganfall-Patienten mit mäßiger Armparese über 6 Wochen 5 x 1 Stunde wöchentlich zuhause und 1 x wöchentlich im Rehabilitationszentrum mit Therapeut Armbewegungen nach Manual entweder als Spiegeltherapie (betroffenen Arm nicht sichtbar) oder ohne Spiegel (beide Arme sichtbar) trainierten, war die Spiegeltherapie bzgl. der Verbesserungen der selektiven Bewegungsfähigkeit (FM-Arm; Unterschied der Verbesserungsscores MW [95% KI]: 3,6 [0,2 – 7,1]) unmittelbar nach dem Training überlegen (nicht bzgl. der anderen Assessments und nicht bei einem 6-Montas-Follow up); beim fMRT zeigte sich eine stärkere Lateralisierung der Aktivität hin zu M1 der betroffenen Hemisphäre nach Spiegeltraining (Michielsen et al., 2011). Die Studie verdeutlicht auch, dass

Spiegeltherapie auch als supervidiertes Eigentaining durchgeführt werden kann und wirksam ist.

Wenn chronische Schlaganfallpatienten mit leichter bis mäßiger Armparese (n=33) über 4 Wochen 5 mal pro Woche für 1,5 Stunden entweder Spiegeltherapie (60 Minuten mit Spiegel, 30 Minuten aufgabenbezogen) oder ausschließlich Aufgaben-bezogenes Training machten, dann waren nach der Spiegeltherapie die Verbesserungen für die Armfunktion/-kontrolle größer (FM Arm gesamt Effektstärke η^2 0,17, FM Arm distal Effektstärke η^2 0,10, kinematische Maße Effektstärken η^2 0,10-0,12; Temperaturempfinden η^2 0,25) (Anhaltspunkt: η^2 0,01 kleine, η^2 0,06 mäßige, η^2 0,14 große Effektstärke; Cohen, 1988) (Wu et al., 2013). Ein differentieller Übertrag in den Alltag (MAL, ABILHAND) konnte nach dem Training und 6 Monate später nicht festgestellt werden.

Auch bei einer RKS mit 28 subakuten Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Armparese erreichten Patienten, die 5 Mal pro Woche zwei Mal täglich eine Spiegeltherapie mit repetitivem Üben sowohl proximaler (S, E, UA) als auch distaler (HG, F) Armbewegungen zusätzlich zur Standardtherapie (2 x 30 Min. Physio- und Ergotherapie für Armbewegungen, Stand, Gang, ADLs und 15 Min. tgl. NEMS für Arm und Bein) übten nach den 4 Wochen stärkerer Verbesserungen bezüglich ihrer selektiven Armbeweglichkeit (FM, Brunstrom Stadien) und manuelle Funktionen (Manual Function Test) als die Kontrollgruppe mit Standardtherapie ohne Spiegeltherapie (Lee et al., 2012). Berechnete Effektstärken (n=26): Fugl-Meyer Arm-Test: Schulter/Ellbogen/Unterarm $d=1,46$ [95%KI 0,60 – 2,33], Handgelenk $d=1,08$ [95%KI 0,25 – 1,90], Hand $d=1,02$ [95%KI 0,21 – 1,85], Coordination n.s.

Wenn subakute Schlaganfall-Patienten mit komplexem regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) und Armparese über 4 Wochen zusätzlich werktäglich 30 bis 60 Minuten Spiegeltherapie (mit Schulter-, Ellenbogen-, Unterarm- und Handgelenksbewegungen) durchführten erreichten sie auch langfristig (6 Monate) im Vergleich zum gleichen Training (ohne Spiegelbild) eine deutliche Reduktion wahrgenommener Schmerzen (VAS; berechnete Effektstärken; in Ruhe: $d=-2,04$, bei Bewegung: $d=-2,68$, Allodynie: $d=-1,67$) sowie eine stärkere Verbesserung der Armaktivitäten (WMFT, funktionelle Fähigkeiten: $d=-3,14$, Zeit: $d=-1,60$) und der selbstbeurteilten Bewegungsqualität im Alltag (MAL, QOM: $d=3.07$) (Cacchio et al., 2009).

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom („Complex regional pain syndrome, CRPS“) ist gekennzeichnet durch eine Kombination aus Schmerzen und Störungen der Sensorik, Motorik, des vegetativen Nervensystems und der Gewebetrophik und kann auch nach Schlaganfall im betroffenen gelähmten Arm auftreten (siehe DGN-Leitlinie „Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome (CRPS)“, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-116.html>).

Auch eine RKS mit subakuten bis chronischen Schlaganfall-Patienten mit CPRS und leichter bis schwerer Armparese, die über 4 Wochen an 5 Tagen pro Woche 2 bis 4 Stunden rehabilitativ behandelt wurden und entweder täglich zusätzlich 30 Minuten Spiegeltherapie (ST) erhielten oder nicht, zeigte sich in der Gruppe mit zusätzlicher Spiegeltherapie eine stärkere Verbesserung (Veränderungswerte Median, Minimum – Maximum) der Schmerzen (VAS: ST -3, -6 – 0; keine ST -1, -2 – 0; $P < 0,001$) sowie der selektiven Handbeweglichkeit (FM Hand: ST +3, 0 – 6; keine ST 0, 0 – 3; $P < 0,001$; FM Handgelenk: ST +3, 1 – 6; keine ST 0, 0 – 2; $P < 0,001$;) (Vural et al., 2016).

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armparese führte eine zusätzliche Spiegeltherapie über 6 Wochen zusätzlich werktäglich 30 Minuten (mit Arm-, Hand-, und Fingerbewegungen) im Vergleich zur gleichen „Bewegungstherapie“ ohne Spiegel in der Gesamtgruppe zwar nicht zu einer besseren Erholung der Motorik (FM, Armmotorik), jedoch zu einer stärkeren Verbesserung der Oberflächensensibilität (FM, leichte Berührung) (Dohle et al., 2009). Wenn initial eine Plegie der Finger vorlag, wurde durch die Spiegeltherapie eine bessere motorische Erholung erreicht (FM, Fingermotorik; Effektstärke $\epsilon = 0,78$); wenn ein Neglect vorlag, eine stärkere Besserung der Neglectsymptomatik (Effektstärke $\epsilon = 0,99$).

Auch bei einer RKS mit subakuten Schlaganfallpatienten mit schwerster Handlähmung (KG 0 oder 1 von 5 für Handgelenks- und Fingerextensoren) ($n = 60$) ergab sich bei einem repetitiven Ansatz einer Spiegeltherapie (als Einzel- oder Kleingruppenbehandlung; 20 Sitzungen Spiegeltherapie in 5 Wochen) im Vergleich zu einer gleichen Therapie ohne Spiegel (und dennoch Sehen auf die nicht-betroffene Seite und gleichzeitig ohne Sicht auf den betroffenen Arm) zu keinem unterschiedlichen motorischen Therapieerfolg (FM, Arm motorisch/sensibel/Schmerz, passive Motilität; ARAT; BI; SIS; MAS) (Thieme et al., 2013).

Lediglich ein Maß für visuellen Neglect (Star Cancellation) war nach Spiegeltherapie stärker verbessert.

In einer kleineren RKS mit chronischen Schlaganfall-Patienten (mit mäßiger bis schwerer inkompletter Armparese) (n=33), bei der Patienten über 8 Wochen insgesamt 40 Therapiesitzungen à 90 Minuten erhielten und zwar ausschließlich als konventionelle Therapie (Bobath, Brunnstrom) oder hälftig (je 45 Minuten) als konventionelle bzw. als Aufgabenbezogene Spiegeltherapie, zeigten sich nach der Kombination mit Spiegeltherapie stärkere Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit, insbesondere für Handgelenk und Hand (Differenz zwischen den Gruppen, FM Handgelenk-Hand: 5,05; 95% CI 4,01 bis 6,08)(Effektgröße d, kalkuliert: 3,47 [95% KI 2,39 – 4,55](Arya et. al., 2015). Bei der Aufgabenbezogenen Spiegeltherapie waren die Aufgaben so gewählt, dass sie verschiedene Aspekte der proximalen und distalen selektiven Bewegungskontrolle adressierten.

Bei chronischen Schlaganfall-Patienten (n=34) mit schwerer Armparese (FM Arm < 19) und Sensibilitätsstörungen im Arm führte eine Spiegeltherapie (24 x 45 Minuten mit Arm-, Hand-, und Fingerbewegungen) im Vergleich zu einer zeitlich gleich gestalteten passiven Mobilisationstherapie des Armes nicht zu einer besseren Erholung der Motorik (WMFT; FM Armmotorik), jedoch zu einer stärkeren Verbesserung der Oberflächensensibilität (Nottingham Sensory Assessment, tactile sensation) (Colomer et al., 2016). Die Experimentalgruppe hatte jedoch schlechtere Ausgangswerte der Sensibilität; da Baseline-Werte nicht als Kovariate genutzt wurden, besteht das Risiko eines Selektionsbias.

Wenn chronische Schlaganfall-Patienten mit moderater Armparese (n=16) über 4 Wochen 3x pro Woche 1 Stunde ein Objekt-bezogenes bilaterales symmetrisches Training (zu Hause, unter direkter Supervision eines Physiotherapeuten) machten und das einmal ohne Spiegel (Kontrollgruppe) und einmal mit Spiegel (Experimentalgruppe) und zwar so, dass sie ein virtuelles Bild statt ihres gelähmten Armes die Bewegungen machen sahen, dann zeigten sich bezgl. der Armaktivitäten (TEMPA, Gesamtscore sowie funktionelle Scores sowie Aufgabenanalyse) und der selektiven Beweglichkeit (FM Arm) nach dem Training in beiden Aspekten leichte Verbesserungen, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied der

Verbesserungen zwischen den Gruppen (Rodrigues et al., 2016). Die zusätzliche Spiegeltherapie erbrachte keinen Zusatznutzen in dieser kleinen Studie.

Eine RKS untersuchte die Umsetzbarkeit und Wirkung einer Spiegeltherapie als Eigentaining während der stationären Rehabilitation bei subakuten Schlaganfall früh nach ihrem Schlaganfall (≥ 1 Woche) (n=94) (Tyson et al., 2015). Die Patienten sollten über 28 Tage (danach auch weiter) bis zu 30 Minuten am Tag eigenständig trainieren (und die Dauer jeweils dokumentieren), wobei das Training individuell angepasst wurde. Bei einer 2:1-Randomisierung wurden sie entweder der Spiegeltherapie oder einer Kontrollgruppe zugeordnet, die Übungen mit dem paretischen Bein machen sollte. Im Mittel übten die Patienten nur an 14 Tagen (SD 10, Bereich 1 – 41), meist 5 bis 15 Minuten pro Übungseinheit. Es wurde also nur eine begrenzte Adhärenz beobachtet. Für keine der erhobenen sensomotorischen Skalen wurde eine Gruppendifferenz der Veränderungswerte festgestellt, weder für den gelähmten Arm noch Bein (Kraft, Funktion [BBT, ARAT], Spastik, Sensibilität), weder nach dem Trainingszeitraum, noch 4 Wochen danach. Lediglich eine explorative Analyse bei Neglect-Patienten ergab, dass diese Subgruppe von der Spiegeltherapie (im Vergleich zur Beinübungsgruppe) stärker profitierte („star cancellation“-Test).

In einer kleineren „cross over“-Studie mit zehn hemiparetischen Kindern (6 – 14 Jahre alt), die ein bimanuelles Training (15 Minuten pro Tag für jeweils 3 Wochen) entweder mit oder ohne Spiegel(-Box) trainierten, konnten insgesamt ihre Finger- und Handkraft verbessern, in der Phase mit Spiegel auch ein von drei Aspekten eines Arm-Assessment („dynamisches Positionieren“ beim „Shriner’s Hospital for Children Upper Extremity Evaluation, SHUEE“), wobei Intergruppenunterschiede nicht statistisch signifikant waren (Gygax et al., 2011).

Systematische Reviews

Ein Cochrane Review, das 62 RKS mit 1982 Teilnehmern einschloss (10 Studien mit Behandlung der Beine) (Suche bis August 2017) (Thieme et al., 2018), verglich die Wirkung von Spiegeltherapie (3 bis 7 Mal pro Woche für 15 – 60 Minuten für 2 bis 8 Wochen; Gesamttherapiezeit 225 bis 2160 Minuten) mit überwiegend zeitlich gleich organisierter Kontrolltherapie (13 von 14 Studien). Hier werden nur die Subgruppenergebnisse für die Studien zur Behandlung der oberen Extremität wiedergegeben. Die motorische Armfunktionen

(erfasst auf der Aktivitätsebene) waren nach Spiegeltherapie (am Ende der Intervention verglichen mit allen anderen Kontrollen) stärker verbessert (Ergebnisse nach der Behandlung: SMD 0,46; 95%KI 0,23 to 0,69; 31 Studien mit 1048 Teilnehmern); 6 Monate nach Therapie konnte der Effekt nicht statistisch abgesichert werden (SMD 1,20; 95%KI -0,78 to 3,18; 2 Studien mit 88 Teilnehmern). Auch konnten die Ergebnisse für Kontrollbedingungen abgesichert werden, in denen der betroffenen Arm sichtbar war, aber nicht, wenn er nicht sichtbar war. Bessere Ergebnisse nach Spiegeltherapie wurden (am Ende der Intervention verglichen mit allen anderen Kontrollbedingungen) auch auf Schädigungsebene für die selektive Bewegungsfähigkeit nachgewiesen (FM Arm motor score: MD 4,32; 95% KI 2,46 to 6,19; 28 Studien mit 898 Teilnehmern). Bessere Wirkungen der Spiegeltherapie auf Schmerzen (SMD -0,89; 95% KI -1,67 to -0,11; 6 Studien mit 248 Patienten) scheinen insbesondere bei Patienten mit komplex regionalem Schmerzsyndrom nachweisbar. In Studien, die Effekte auf einen visuellen Neglect untersuchten, zeigte sich numerisch (nicht statistisch signifikant) eine Verbesserung in Neglect-Tests (SMD 1,06; 95% KI -0,10 to 2,23; 5 Studien mit 175 Patienten).

Ähnliche (qualitative) Ergebnisse waren in einem systematischen Review von Rothangel et al., 2011), der u.a. Daten aus 6 RKS mit 167 Teilnehmern präsentierte (Suche bis August 2010) präsentiert worden mit einer stärkeren Verbesserung der Armfunktion nach dem Training und 6 Monate später, sowie positivere Effekte auf ein komplex regionales Schmerzsyndrom nach Schlaganfall. Qualitativ wurden positive Ergebnisse einer Spiegeltherapie aus 3 RKS (61 Teilnehmer, Suche bis 2008) auch in einem systematischen Review von Ezendam et al. (2009) berichtet.

Veerbeek et al. (2014) untersuchten in ihrem systematischen Review die Wirksamkeit verschiedener physiotherapeutischer Verfahren nach Schlaganfall und fanden für die Spiegeltherapie signifikante Effekte auf Arm-Hand-Aktivitäten (nicht auf Schädigungsebene und) lediglich in der späten Rehabilitationsphase (1 RKS).

In einem systematischen Cochrane Review über verschiedene Arminterventionen nach Schlaganfall, der primär auf Cochrane Reviews basiert, ergab sich ein positiver Effekt einer Spiegeltherapie auf die Armschädigung und -funktion (10 Studien, n=421; SMD 0,53, 95%KI 0,04 to 1,01) und auf ADL-Kompetenz (4 Studien, n=217; SMD 0,33, 95%KI 0,05 – 0,60) (Evidenz als moderat nach GRADE bewertet) (Pollock et al., 2014).

Ein systematischer Review, der RKS mit Vergleich Spiegeltherapie versus konventioneller Therapie bei akuten oder chronischen Schlaganfallpatienten untersuchte (Pérez-Cruzado et al., 2017) und dafür Publikationen ab 2009 mit hoher interner Validität (PEDRO-Skala ≥ 6 Punkte) einschloss, stellte die Ergebnisse der einzelnen Studien mit Effektgrößen dar. Dabei wurden die genutzten Skalen nicht explizit genannt und keine Signifikanzniveau angegeben; auch wurden keine Metaanalysen durchgeführt. In der Diskussion listen die Autoren positive Ergebnisse der Spiegeltherapie auf motorische Erholung, Funktion und grobe manuelle Geschicklichkeit auf, jedoch ohne Abwägung positiver und negativer Ergebnisse. Insgesamt lässt sich der systematische Review für Praxisempfehlungen nicht nutzen.

Empfehlungen

Eine zur Standardtherapie zusätzliche mehrwöchige Spiegeltherapie, bei der Bewegungen der „gesunden“ Hand, auch aufgabenbezogen, im Spiegel beobachtet wie Bewegungen der betroffenen Hand visuell wahrgenommen werden (z.B. für 30 Minuten pro Werktag), sollte bei subakuten und chronischen Schlaganfall-Patienten bei mittelschweren bis schweren Armparesen ggf. als supervidiertes Eigentaining durchgeführt werden, wenn eine Verbesserung der motorischen Funktion (auf Schädigungs- oder Aktivitätsebene) angestrebt wird und erreichbar scheint (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

Eine Spiegeltherapie kann zur Mitbehandlung neuropathischer Schmerzen beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom („Complex regional pain syndrome, CRPS“) zur Anwendung kommen (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.13. Mentales Training

Randomisierte kontrollierte Studien

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten (< 6 Monate) mit Armparese führte ein 6-wöchiges tägliches mentales Training (10 Minuten) mit vorgestellter Nutzung des Armes bei Alltagsverrichtungen (begleitet von 3 x 1 Std. Ergotherapie pro Woche) zu deutlicheren Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM Arm) und Armfunktion (ARA) als Ergotherapie allein (Page et al., 2001). Auch bei chronischen Schlaganfallpatienten mit Armlähmung (bei erhaltener Restfunktion der Handgelenks- und Fingerflexion) und gelerntem Nichtgebrauch fördern täglich 30 Minuten mentales Training parallel tatsächlich repetitiv geübter ADL-Aktivitäten (2 x 30 Minuten pro Woche im Rahmen der Therapie) über 6 Wochen die Armfunktion (ARA) (mehr als zusätzliches Entspannungstraining) (Page et al., 2005) und in einer weiteren vergleichbaren Studie mit 32 Patienten sowohl die selektive Beweglichkeit (FM Arm) als auch die Armaktivitäten (ARAT) (kalkulierte Effektgröße gemäß Prä-Post-Veränderungsscores MW/SD: FM Arm $d=1,55$ [95%KI 0,76 - 2,35]; ARAT $d=1,89$ [95%KI 1,05 – 2,72]) (Page et al., 2007). Wenn chronische Schlaganfall-Patienten ($n=10$) mit mäßiger Armparese (erfüllten konventionelle Minimalkriterien für CIMT) modifizierte CIMT (3 x pro Woche für 10 Wochen repetitives Aufgaben-orientierte Therapie + 5 Stunden Restriktion der nicht paretischen Hand) erhielten und zusätzlich im Anschluss an jede Therapiesitzung 30 Minuten mentales Training derselben Aufgaben praktizierten ($n=5$), erreichten sie stärkere Verbesserungen ihrer selektiven Armbeweglichkeit (FM Arm) und Armaktivitäten (ARAT) als die Kontrollgruppe ($n=5$), die das mentale Training nicht zusätzlich erhielt (kalkulierte Effektgröße gemäß Posttest MW/SD: FM Arm $d=2,61$ [95%KI 0,93-4,30]; ARAT $d=5,4$ [95%KI 2,72 – 8,05]) (Page et al., 2009).

Subakute Schlaganfallpatienten mit mäßiger Armparese ($n=36$), die über 3 Wochen zusätzlich zur Rehabilitationstherapie täglich 60 Minuten mentales Training funktioneller Aufgaben für ihren Arm (mit CD unterstützt) machten, zeigten eine stärkere Verbesserung der Kraft (Motricity Index) und der Armaktivitäten („Arm Function Test“, Qualität und Zeit) als bei alleiniger Rehabilitationstherapie (Riccio et al., 2010).

Andererseits zeigten subakute Schlaganfallpatienten mit mittelgradiger Armparese (n=42) bei einem zusätzlichen DVD-basiertem häuslichen mentalen Training (3 x 10 Minuten pro Tag, Therapeutenkontakt alle 2 Wochen, Dauer 6 Wochen) im Vergleich zu einem zeitlich gleich gestalteten Armtraining nach Bobath nach dem Training und einem Follow-up bis 1 Jahr keine signifikant bessere funktionelle Erholung (primär: FM Arm, WMFT, Frenchay Arm Test/FAT, Accelerometrie; sekundär: Barthel Index, Frenchay Activity Index/FAI) Timmermans et al., 2013).

Bei einer kleineren Gruppe von Schlaganfallpatienten (n=17) mit initialer Plegie und anschließender Erholung der Handfunktion mit Erreichen von selektiven Fingerbewegungen bewirkte die Beübung einer Fingerbewegungssequenz (Daumen-Finger-Opposition), die entweder tatsächlich ausgeführt wurde oder nur mental geübt wurde (5 x 30 Minuten pro Woche), jeweils im Vergleich zu einer gleich langen konventionellen Therapie bezüglich der Griffkraft und der Feinmotorik (Jebsen Handfunktionstest) stärkeren Verbesserungen (Müller et al., 2007).

Bei einer weiteren RKS mit 14 chronischen Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer Parese zeigten sich nach einem 2 x tgl. 20 minütigem Training an 5 Tagen pro Woche über vier Wochen größere Verbesserungen bezüglich der aktiven Beweglichkeit (FM-Arm), wenn kombiniert mentales Training (starkes Winken des ganzen Armes, 12 Sekunden) und EMG-getriggerte Stimulation der Unterarmextensoren (6 Sekunden Stimulation, 12 Sekunden Pause) erfolgte, als wenn mit zeitlich gleich langen Therapieeinheiten eine automatische neuromuskuläre Elektrostimulation (NMES) der Unterarmextensoren durchgeführt wurde (Hong et al., 2012).

In einer RKS mit 121 randomisierten subakuten Schlaganfallpatienten mit leichter bis schwerer inkompletter Armparese erfolgte die Beurteilung der Effekte eines alleinigen mentalen Trainings (ohne kombiniertes) physisches Training auf die Erholung der Armfunktion. Verglichen wurde (1) eine Gruppe mit strukturiertem mentalem Training (3 x pro Woche 45 Minuten mentales Training mit Therapeuten, 2x pro Woche 30 Min. mentales Eigentraining), (2) ein zeitlich gleich organisiertes mentales Training ohne Bewegungsinhalte („Aufmerksamkeits-kontrollierte“ Kontrollgruppe) und (3) sonstige konventionelle Therapie (Ietswaart et al., 2011). Bei allen Outcome-Parametern (primär: ARAT, sekundär: Handkraft,

Barthel-Index, Functional Limitation Profile) fand sich keine Unterschied zwischen den Gruppen. Das alleinige mentale motorische ohne paralleles physisches motorisches Training kann daher nicht zur Unterstützung der motorischen Erholung empfohlen werden.

In einer kleineren Studie mit 32 chronischen Schlaganfall-Patienten mit leichter bis mäßiger Armlähmung, die 3 x pro Woche 30 Minuten aufgaben-orientiert repetitiv trainierten, gefolgt von einer „Sham“- oder einem 20-, 40-, bzw. 60-minütigem mentalem Training der zuvor geübten Alltagsaufgaben (4 Gruppen a 8 Patienten), konnte eine Dosis-Wirkung-Beziehung des mentalen Trainings für selektive Armbeweglichkeit (FM Arm), nicht jedoch für Armaktivitäten (ARAT) beobachtet werden; allerdings gelang in der Studie nicht der statistische Nachweis der Überlegenheit von mentalem Training versus „sham“-Therapie (Page et al., 2011).

Wenn ein mentales Training (10 Minuten video-geführt, 10 Minuten kinästhetisch, 6 x über 2 Wochen plus mentales Eigentraining während intensiver Rehabilitation, 120-180 Minuten am Tag PT/ET/Logopädie) bei subakuten und chronischen Schlaganfallpatienten (n=20) durch ein (NIRS-basiertes) Neurofeedback (10 Minuten) der Aktivierung des ipsiläsionalen prämotorischen Cortex ergänzt wurde, zeigten sich im Vergleich zu einem Sham-Feedback eine stärkere Verbesserung der selektiven Hand- und Fingerbewegungsfähigkeit (FM, Hand/Finger) unmittelbar nach der Therapie (Mihara et al., 2013).

25 subakute und chronische Schlaganfall-Patienten, die an einem Handpositionierungstraining (durch Unterarmrotation) mit 6 Sitzungen teilnahmen, zeigten einen größeren Zuwachs an Präzision der Bewegungen, wenn sie sich die Bewegungen zunächst vorgestellt hatten und dann die durch den Therapeuten durchgeführte passive Bewegung bezgl. der Präzision gemäß Aufgabenstellung bewerten sollten, als wenn sie sie immer aktiv durchführten (Grabherr et al., 2015). Nicht bekannt ist, wie sich Paresegrad und Lagesinnstörungen bei den Teilnehmern verteilten. Das Experimentaltraining hatte neben der „Imagery“-Komponente auch die Komponente der passiven Bewegung und Einschätzung derselben. Standardisierte Arm-Assessment-Skalen wurden nicht genutzt. Direkte Ableitung für die klinische Praxis sind daher nicht möglich.

Systematische Reviews

In einem Review, der die Wirksamkeit von kognitiven Strategien zum Gegenstand hat (McEwen et al., 2009) wurden positive Studien zum mentalen motorischen Training bei der Behandlung der Armparese berichtet. Für „generelle kognitive Strategien“ (explizite Initiation, Exekution, und Kontrolle von Handlungen) wurde eine Studie zur Apraxie berichtet, nicht jedoch für die Behandlung einer Armparese.

Ein systematischer Review über die Effekte mentalen Trainings, der u.a. 14 RKS mit Schlaganfallpatienten (421 Teilnehmer) einschloss (Braun et al., 2013), kam zum Ergebnis, das 9 (darunter 7 mit Evaluation von Armfunktionen, 2 mit Evaluation der Mobilität) von 14 Studien signifikante Ergebnisse mit einem positiven Ergebnis nach mentalem Training (überwiegend als „add on“) für Schlaganfallpatienten berichteten, während bei 5 Studien die Ergebnisse zur üblichen Therapie vergleichbar waren. Eine Metaanalyse ergab unmittelbar nach der Behandlung einen positiven Effekt des mentalen Training auf die Armaktivitäten (ARAT: SMD 0,62, 95%KI 0,05 bis 1,19; $I^2=65\%$; 7 RKS mit 197 Patienten). Für Langzeiteffekte war keine Metaanalyse möglich. Es gab keine signifikanten Effekte auf die ADL-Kompetenz (Barthel Index, kurz und langfristig).

In einem vorhergehenden SR, der u.a. 4 RKS (86 Teilnehmer) mit mentalem Training verglichen mit zeitlich gleich intensiver Kontrollbedingung einschloss und davon 3 als „methodisch ausreichend“ beurteilte, wurden für das mentale Training positive Effekte auf Arm-Schädigungs- und -Aktivitätsebene berichtet, jedoch ohne Angaben von statistischen Signifikanztestergebnissen und ohne Metaanalyse (Braun et al., 2006). Zimmermann-Schlatter und Koautoren (2008) zeigen in ihrem systematischen Review ohne Metaanalyse (4 RKS, 86 Teilnehmer) für Prä-Post-Veränderungswerte, dass sowohl für die selektive Armbeweglichkeit (FM), als auch die Armaktivitäten (ARAT) in jeweils (nur) einer von 2 RKS eine klinisch und statistisch signifikante Überlegenheit des mentalen Trainings gezeigt wurde. Auch im systematischen Review von Nilsen et al. (2010) wurden für 3 von 4 RKS auf der Schädigungs- und Aktivitätsebene positive Effekte eines mentalen Trainings auf den Arm bei Schlaganfall-Patienten berichtet (eine Metaanalyse erfolgte nicht).

Bei einem weiteren systematischen Review (Suche bis Dezember 2012) (Kho et al., 2014) wurden 5 RKS (und eine nicht randomisierte kontrollierte Studie) eingeschlossen. Zusätzliches mentales Training über 3 bis 12 Wochen (180 bis 1800 Minuten insgesamt) zeigte (meist im Vergleich zu Aufmerksamkeitskontrollen) bei subakuten und chronischen Schlaganfallpatienten einen Vorteil für Armaktivitäten nach dem Training, nicht jedoch für die selektive Armbeweglichkeit (ARAT, WMD=6,39, 95% KI 4,47 – 8,31, 4 RKS, 83 Teilnehmer; FM Arm, WMD=3,31, 95% KI -3,97 – 10,58, 3 RKS, 72 Teilnehmer).

In einem Cochrane Review (Suche bis November 2009) wurden 6 RKS mit 119 Patienten eingeschlossen. Zusätzliches Mentales Training (2 x pro Woche bis täglich, 10 bis 60 Minuten pro Sitzung, über 3 bis 10 Wochen, insgesamt 180 bis 900 Minuten mentales Training) führte im Vergleich zu sonstiger Therapie alleine oder ‚Placebo‘ zu deutlich besseren Armaktivitäten (SMD=1,37, 95% KI 0,60 – 2,15) (5 RKS mit 105 Teilnehmern) – der Effekt wurde für subakute und chronische Schlaganfallpatienten substantiiert -, und moderat besserer selektiver Beweglichkeit (SMD=0,78, 95% KI 0,24 – 1,31) (4 RKS mit 91 Teilnehmern) – in Subgruppenanalysen nur für subakute Patienten substantiiert (Barclay-Goddard et al., 2011).

Langhorne et al. (2009) hatten in ihrem systematischen Review über verschiedene Trainingsinterventionen geschlussfolgert, dass mentales Training die Armfunktion (aber nicht nachweislich Handfunktion) nach Schlaganfall verbessert (4 RKS, n=72: Armfunktion SMD=0,84, 95%KI 0,34 bis 1,33).

In einem systematischen Review, der Effekte verschiedener rehabilitativer Interventionen auf Betätigungen analysierte (Nilsen et al., 2015), wurde dokumentiert, dass mentales Training plus Physio- oder Ergotherapie teilweise effektiver war als andere Therapie plus Physio- oder Ergotherapie (2 RKS, n=18; aus 7 RKS mit n=314 zum mentalen Training). Es war aber in anderen Studien nicht wirksamer als Standardtherapie gleicher Intensität (1 RKS, n=30), Eigentaining zuhause (1RKS, n=36) oder eine visuelle Imagery-Aufmerksamkeitskontrolle (1 RKS, n=121).

Gemäß eines systematischen Cochrane Reviews über verschiedene Arminterventionen nach Schlaganfall, das primär auf Cochrane Reviews basiert, ergab sich ein positiver Effekt eines mentalen Trainings, das zusätzlich zur konventionellen Therapie gewährt wurde, auf

(Schädigungsebene) und Aktivitätsebene (7 Studien, n=197; SMD 0,62, 95% KI 0,05 - 1,19; Evidenz als moderat nach GRADE bewertet), jedoch nicht die ADL-Kompetenz (Pollock et al., 2014).

Empfehlungen

Zusätzlich zur sonstigen motorischen Therapie kann ein über mehrere (3 – 10) Wochen durchgeführtes zwei Mal wöchentlich bis tägliches mentales Training (10 – 60 Minuten) mit vorgestelltem Gebrauch des betroffenen Armes im Alltag bei subakuten und chronischen Schlaganfall-Patienten mit vorhandener Restfunktion der Hand erwogen werden, wenn eine Verbesserung der Armaktivitäten Behandlungsziel ist bzw. bei subakuten Schlaganfall-Patienten auch eine Verbesserung der selektiven Bewegungsfähigkeit im paretischen Arm (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0 [nicht ohne Weiteres bei allen Betroffenen umsetzbar]; starker Konsens).

Alleiniges mentales motorisches ohne paralleles physisches motorisches Training sollte nicht durchgeführt werden mit dem Ziel, die Armmotorik nach Schlaganfall zu fördern (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

6.14. Bewegungsbeobachtung („Action observation“)

Randomisierte kontrollierte Studien

In einer kleineren nicht verblindeten Studie mit chronischen Schlaganfallpatienten (MCA) mit moderater Hemiparese führte das Abwechseln von Bewegungsbeobachtung (Videosequenz einer Aktion über 6 Minuten) und anschließendes Beüben der Aktion (6 Minuten) (18 x 90 Minuten Therapie über 4 Wochen) zu stärkeren Verbesserungen der Armfunktion (FAT) und selbstbeurteilten motorischen Fähigkeit und deren Einflüsse auf den Alltag (SIS) als das Anschauen von Kontrollvideos (mit geometrische Symbolen und Zahlen) und anschließendes Beüben der (gleichen) Aktionen. Damit einher ging in der Experimentalgruppe auch eine (stärkere) Zunahme der Aktivierung des „Spiegelneuron-Systems“ (fMR) bei der Manipulation von Objekten mit der paretischen Hand (Ertelt et al., 2007).

Akute Schlaganfallpatienten (mit erhaltenem prämotorischen Kortex) erhielten entweder zusätzlich pro Tag 30 Minuten „Beobachtung mit dem Ziel zu imitieren“, gefolgt von 30 Minuten tatsächliches Training therapeutisch individuell spezifisch selektierter Alltagsaufgaben für 15 Tage plus konventionelle Physiotherapie (tatsächliche mittlere Gesamttherapiezeit 15,2 Zeitstunden) oder lediglich konventionelle Physiotherapie (4,5 Zeitstunden). Sowohl für die Rückbildung der Parese (Motricity Index) als auch die Erholung der Armaktivitäten (ARAT) ergab sich trotz des hohen Therapiedosisunterschiedes kein Unterschied zwischen den Gruppen nach dem Training (Cowles et al., 2013). Die praktizierte Kombination von Bewegungsbeobachtung und tatsächlichem Training war hier nicht wirksam.

In einer größeren multizentrischen RKS (Franceschini et al. 2012) erhielten subakute Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer bis schwerer Armparese zweimal täglich über 4 Wochen 15 Minuten Zusatztherapie. Diese enthielt entweder (a.) Bewegungsbeobachtung und anschließendes wiederholtes und assistiertes Üben der beobachteten alltags- und objektbezogenen Bewegung (3 Minuten Videobeobachtung, 2 Minuten aktives Training, 3 x pro Sitzung) oder (b.) das Beobachten statischer Bilder (ohne Bewegungsbezug) (3 Minuten) und dann assistiertes Training von Schulter-Ellbogen-Bewegungen ohne Objektbenutzung (2 Minuten). Bezüglich des primären Outcome Handgeschicklichkeit (BBT) ergab sich eine Überlegenheit der Bewegungsbeobachtung bezüglich der Veränderung von vor zu nach dem Training und 1 Monat später (berechnete Effektgröße gemäß publizierter Posttraining-Werte: $d = 0,35$ [95% KI: $-0,07 - 0,77$]). Bezüglich der anderen Parameter (FM Arm, Frenchay Arm Test, MAS, FIM Motor items) ergab sich kein Gruppenunterschied nach dem Training. Da gemäß der Publikation in der Kontrollgruppe keine objekt- und handfunktionsbezogenen Aufgaben trainiert wurden, sondern Schulter-Ellenbogenbewegungen, kann es sein, dass auch dieser Therapieunterschied ursächlich für die geringere Entwicklung bezgl. der Handgeschicklichkeit in der Kontrollgruppe war.

Bei einem ähnlichen Design, bei dem 67 subakute Schlaganfall-Patienten 2x 15 Minuten/Tag über 4 Wochen das o.g. Training oder ein Kontrolltraining (zusätzlich zur sonstigen 3-stündigen Rehabilitationbehandlung) erhielten, fand sich für die Verbesserung der selektiven Beweglichkeit (FM) und die grobe manuelle Geschicklichkeit (BBT) nach dem Training und 4 bis 5 Monate später nur für die links hemiparetischen (nicht für rechts hemiparetischen)

Patienten ein Unterschied zwischen Experimental- und Kontrollgruppe mit größeren Verbesserung im Vergleich zur Baseline (Prozentsatz erreichter Verbesserungen) zu Gunsten der Experimentalgruppe (Sale et al., 2014). Dies wurde von den Autoren im Sinne eines differentiellen Wirkens des Bewegungsbeobachtungstrainings interpretiert. Die Daten zeigen jedoch in der Kontrollgruppe mit linksseitiger Hemiparese deutlich niedrigere Veränderungsrate als bei allen anderen Gruppen (auch rechts hemiparetische beider Gruppen); somit ist auch ein Selektionsbias eine mögliche alternative Erklärung.

In einer kleinen pseudorandomisierten kontrollierten Studie mit subakuten Schlaganfall-Patienten mit leichter bis mäßiger Armparese (FM Arm ≥ 30), die über täglich (5x pro Woche) über 4 Wochen 5 Minuten video-basiert Bewegungen mit Telefonbenutzungen sahen und 3 Stunden später 1 Stunde in der Ergotherapie trainierten und zwar nachdem sie zwischendurch für 90 bis 120 Minuten schliefen oder nicht schliefen (Kontrollgruppe), dann zeigten die Patienten mit zusätzlichem Schlaf bei dem mit der Aktivität korrespondierenden Item des „Chedoke Arm and Hand Activity Inventory“ stärkere Verbesserungen am Ende der Interventionsphase (Lubart et al., 2017). Weitere Untersuchungen wurden nicht gemacht, die Analyse war nicht verblindet. Empfehlungen für die klinische Praxis lassen sich aus dieser Beobachtung noch nicht ableiten.

In einer RKS mit überwiegend chronischen Schlaganfallpatienten (erster unilateraler Insult; n=30) (Kim et. al., 2016) mit mittelschwerer bis schwerer, aber inkompletter Armparese zeigten sich bei einem „add on“-Design in nach 4 Wochen, 5 x wöchentlich 30 Minuten Experimentaltherapie mit Aktionsbeobachtung, Brain-Computer-Interface-getriggelter FES der Handgelenksexensoren sowie Feedback (plus zeitlich ebenso verteiltem konventionellen Training) gegenüber der Kontrollgruppe mit nur konventioneller Therapie (4 Wochen, 5 x wöchentlich 30 Minuten aktives motorisches Training mit Armbewegungen, Kräftigung, Hand- und Fingerübungen) stärkere Verbesserungen bei der selektiven Beweglichkeit (FM Arm, berechnete Effektstärke d: 1,91 [95% KI 1,05 – 2,77]; auch Schulter-, und Handgelenksitems; aktiver Handgelenksbewegungsumfang), der selbst beurteilten Einsatzfähigkeit des Armes im Alltag (MAL) und der basalen Alltagskompetenz (Barthel Index). Die Patienten der Experimentalgruppe schauten ein Video mit verschiedenen Alltagsaktivitäten an mit Fokus der Aufmerksamkeit auf Aktivitäten, die ihrem gelähmten Arm entsprachen, und sollten sich dabei

auf ihr Handgelenk konzentrieren. Wenn die simultane EEG-Messung Aufmerksamkeit für Bewegung anzeigte (sensorimotorischer Rhythmus und mittlere Betafrequenz im Vergleich zur Theta-Frequenz), wurde eine 15 sekündige neuromuskuläre Stimulation der Handgelenksexpressoren des betroffenen Armes initiiert. Die genannten Gruppenunterschiede bezüglich der Verbesserungswerte sind nicht sicher interpretierbar, da die Gruppen bezüglich der Outcome-Parameter zu Beginn unterschiedlich waren (für aktive Handgelenksbeweglichkeit und Barthel-Index signifikant bei nachträglicher Berechnung), ohne dass dies berichtet oder bei der Analyse berücksichtigt wurde; ferner wurden 9 Parameter verglichen, ohne dass einer als primärer Parameter festgelegt wurde oder eine Adjustierung für multiple Vergleiche erfolgte. Auch sind Therapieeffekte nicht als spezifisch für die Intervention zu interpretieren, da sie „add on“ durchgeführt wurden und die Therapiedosis dabei verdoppelt wurde.

Systematische Reviews

In einem systematischen Review, der Effekte verschiedener rehabilitativer Interventionen auf Betätigungen analysierte (Nilsen et al., 2015), wurde dokumentiert, dass Bewegungsbeobachtung in 3 (n=85) von 4 RKS (n=145) im Vergleich zu einer Sham-Therapie oder keiner Therapie Armfunktion verbesserte.

Empfehlung

Die Datenlage zur Bewegungsbeobachtung („action observation“) ist noch zu schwach und dabei inkonsistent, um daraus Empfehlungen für die klinische Praxis abzuleiten (Evidenz 2a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; starker Konsens).

6.15. Musiktherapie und rhythmische auditorische Stimulation (RAS)

Randomisierte kontrollierte Studien

In einer RKS, die 33 subakute oder chronische Schlaganfall-Patienten mit leichter bis mäßiger Armparese einschloss (Tong et al., 2015), erhielten die Patienten neben der konventionellen Therapie 20 30-minütige experimentelle Therapiesitzungen innerhalb von 4 Wochen und zwar mit zwei Schlaginstrumenten (mit „Tonleiter“), die aus Holz bzw. Metall gefertigt waren und

daher Töne gaben (Musikgruppe, MG) oder bei gleicher äußerlicher Form aus Schaumstoff gefertigt waren und daher „stumm“ (Kontrollgruppe, KG). In den Sitzungen wurden mit einem Schlagstock verschiedene Aufgaben gestellt (feste oder zufällige Reihenfolgen, Melodie). Nach der Interventionsphase zeigten beide Gruppen Verbesserungen ihrer Armmotorik (FM Arm, WMFT). Die Verbesserungen waren für die Armaktivitäten in der Musikgruppe signifikant größer (Veränderungswerte $MW \pm SD$ von 30 Patienten (15 pro Gruppe): WMFT Qualität MG $11,9 \pm 5,3$, KG $6,5 \pm 4,8$, $P=0,013$, WMFT Zeit MG $165,7 \pm 148,5$, KG $80,3 \pm 84$, $P=0,012$; FM Arm MG $12,9 \pm 7,1$, KG $8,6 \pm 4,4$, $P=0,054$). Eine Verblindung beim Assessment wurde nicht berichtet; bezüglich der WMFT Zeitwerte bestanden Baseline-Differenzen zwischen den Gruppen. Die Autoren weisen auf den motivierenden und „spielerischen“ Charakter des Musikzusammenhanges in ihrer Anwendung als mögliche Ursache für die Unterschiede hin.

Systematische Reviews

In einem systematischen Review, der die Wirkung auf Musik-unterstützte Therapie auf motorische Funktionen nach Schlaganfall untersuchte, wurden randomisierte und Beobachtungsstudien eingeschlossen (Zhang et al., 2016). Die metaanalytische Untersuchung der Effekte auf Armfunktion, die auf RKS beruhte ($n=2$, 42 Teilnehmer, inklusive der Studie von Tong et al., 2015) zeigte nur numerisch, aber nicht statistisch signifikant bessere Therapieeffekte der Musik-gestützten Therapie (FMA: SMD = 0,09 [95% KI -0,36 - 0,54]; WMFT funktionelle Beurteilung: SMD = 0,30 [95% KI -0,15 - 0,74]; WMFT Zeit: SMD = 0,30 [95% KI -0,15 - 0,74]).

In einem systematischen Cochrane-Review zur Wirksamkeit von Musiktherapie bei Personen mit erworbenen Hirnschädigungen wurden 9 randomisierte bzw. pseudorandomisierte Studien eingeschlossen, die Wirkungen auf den Arm bei 308 Teilnehmern untersuchten (Magee et al., 2017). Bei den Metaanalysen konnten keine Wirkung von Musiktherapie auf die Armfunktionen, aktives Bewegungsausmaß (Schulterflexion), Handfunktion, Armkraft und manuelle Geschicklichkeit; es gab kleinere Effekte auf ein Zeitmaß der Armmotorik (Wolf Motor Function Test: -1,08 s [95% KI -1.69 - -0.47; 2 Studien; 122 Teilnehmer; sehr niedrige Qualität).

In einem weiteren systematischen Review mit Metaanalyse zur Wirksamkeit rhythmischer auditorischer Stimulation (RAS) in der motorischen Rehabilitation bei Schlaganfall-Patienten (Yoo und Kim, 2016) wurden 3 RKS ($n=114$) zur Armrehabilitation eingeschlossen. Subakute

und chronische Schlaganfallpatienten, die RAS (Metronom) bei bilateralem Training erhielten, erreichten nach dem Training moderat bessere selektive Bewegungsfähigkeit als die Kontrollgruppen ohne (RAS) (mit mCIMT oder konventioneller Therapie), allerdings bei großer Variabilität zwischen den Studien (Differenz in FM Arm Score nach dem Training 2,2 [95% KI 1,162 – 3,281]; SMD 0,456 [95% KI 0,110 – 0,802]; $I^2=73.8$).

Ein systematischer Review schloss RKS und Beobachtungsstudien ein, sowohl Schlaganfallpatienten als auch andere diagnostische Gruppen (MS, Parkinson), betrachtete Effekte auf Motorik der oberen und unteren Extremität sowie Kognition; Meta-Analysen werden nicht berichtet (Moumdjian et al., 2017). Eine spezifische (Meta-)Analyse von Armfunktion bei Schlaganfallpatienten (n=164) wurde nicht vorgenommen. Aus den berichteten Daten zur Armfunktion bei Schlaganfallpatienten ist ablesbar, dass instrumentenbasierte Musiktherapie (5 – 10 Stunden in 3 – 4 Wochen) eine Wirkung auf Armaktivitäten, weniger häufig für Armschädigung haben könnte, wobei die Vergleichsbedingungen nicht klar beschrieben waren.

Empfehlungen

Für Musiktherapie zur Unterstützung der Armrehabilitation nach Schlaganfall liegt keine Evidenz vor, die eine Empfehlung rechtfertigt (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität).

Rhythmische auditorische Stimulation (RAS) kann erwogen werden, wenn bei subakuten und chronischen Schlaganfallpatienten mit gleichförmigen repetitiven (z. B. bilateralen) Bewegungen trainiert wird, um die selektive Bewegungsfähigkeit zu verbessern (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.16. Geräte-unterstützte Therapie (passive Therapiemittel)

6.16.1. BATRAC („bilateral arm training with rhythmic auditory cueing“)

Randomisierte kontrollierte Studien

In einer kleineren Studie konnte bei Schlaganfall-Patienten mit residualer inkompletter Armparese nach BATRAC-Therapie (3 x 1 Std. für 6 Wochen) gegenüber einer

Kontrollbehandlung (nach Bobath) kein größerer funktioneller Zugewinn dokumentiert werden (FM, WMAT, UMAQS) (bei allerdings stärkeren Effekten auf die Gehirnaktivierung bei Bewegungen) (Luft et al., 2004).

Bei einem 6-wöchigen Training (3 x wöchentlich 60 Minuten) als BATRAC-Training (mit Rumpfrestriktion) oder Bobath-Behandlung („NDT“) zeigten chronische Schlaganfallpatienten (n=18) mit mäßiger Armparese vergleichbare Verbesserungen der selektiven Armbewegungsfähigkeit (FM Arm) und der Armfunktion (WMFT); lediglich bei einer kinematischen Analyse von Reichbewegungen waren 2 von 6 kinematischen Parametern nach BATRAC in der bilateralen Prüfbedingung stärker gebessert (McCombe Waller et al., 2008).

Auch in einer weiteren RKS mit 42 chronischen Schlaganfallpatienten mit residueller Armparese, die über 6 Wochen 3 x pro Woche für 1 Stunde BATRAC-Therapie erhielten, fanden sich im Vergleich zu einer Dosis-gleichen nach „Neurodevelopmental principles“-basierter Therapie (Bobath-Therapie) insgesamt nur geringe, zwischen den Gruppen nicht unterschiedliche Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM-Arm) und Armfunktion (WMFT) (Globas et al., 2011). Bei 34 Patienten konnten kernspintomographische Maße für die Hirnläsion (Größe, Lokalisation) und Schädigung der kortikospinalen Bahn erhoben werden, diese waren jedoch nicht mit den Therapie-induzierten motorischen Verbesserungen assoziiert (korreliert).

Auch bei einem Vergleich von 111 chronischen Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer Armlähmung, die über 6 Wochen 3 x pro Woche für 1 Stunde BATRAC-Therapie erhielten, fanden sich im Vergleich zu einer Dosis-gleichen nach „Neurodevelopmental principles“-basierter Therapie (Bobath-Therapie) nach dem Training und 4 Monate später insgesamt nur geringe, zwischen den Gruppen nicht unterschiedliche Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM-Arm) und Armfunktion (WMFT) (post Analyse mit 92, Follow up mit 78 Patienten) (Whitall et al., 2011). Bei einer Untergruppe von 38 Patienten mit fMRT-Untersuchung zeigten BATRAC-behandelte eine stärkere Zunahme der Aktivierung bei Bewegung des betroffenen Armes als die Kontrollgruppe (ipsiläsionaler prä- und postzentraler Gyrus, anteriorer Gyrus cinguli, SMA, kontraläsionaler Gyrus frontalis); das zeigt, dass unterschiedliche Therapien auf das Gehirn unterschiedlich wirken können, ohne dass damit eine unterschiedliche Wirksamkeit gegeben sein muss..

Wenn 24 chronische Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer Armparese über 5 Wochen 2 Mal pro Woche 45 Minuten entweder eine BATRAC-Training oder aber ein vergleichbares Training für ihre Beine („bilateral leg training with rhythmic auditory cueing, BLETRAC“) erhielten, zeigten beide Gruppen keine sicheren (signifikanten) und auch keine signifikant unterschiedlichen Verbesserungen ihrer selektiven Armbeweglichkeit (FM), bei Arm-Zielbewegungen hatte die BLETRAC-Gruppe sogar Vorteile; nach 3 Monaten waren auch numerische Verbesserungen nicht mehr nachweisbar (Johannsen et al., 2010).

Empfehlung

Bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit inkompletter Armparese konnten wiederholt zumindest leichte Verbesserungen auf die selektive Bewegungsfähigkeit und Armaktivitäten nach BATRAC gezeigt werden, jedoch ohne Überlegenheit gegenüber Vergleichstherapien. Bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer Armparese kann ein BATRAC-Training erwogen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; 0; starker Konsens).

6.16.2. Reha-Slide

Reha-Slide erlaubt (unilaterales oder) bilaterales Training von bis zu 3 Freiheitsgraden mit Schulter-, Ellenbogen- und Flexions-/Extensions-Handgelenksbewegungen. Das „Nudelholz“ kann auf einer (schrägen) Ebene nach hinten und zurück sowie seitlich bewegt werden; Widerstand kann variabel festgelegt werden, das System kann als „Computermaus“ benutzt werden (ermöglicht visuelles Feedback und den Einsatz von Computerspielen).

Randomisierte kontrollierte Studien

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armparese (n=54) zeigten sich nach einer zusätzlichen 20-30 minütigen Therapie mit 30 Sitzungen in 6 Wochen sowohl bei einem bilateralen Reha-Slide-Training als auch bei einer neuromuskulären Elektrostimulation der Handgelenksexpressoren (wenn möglich EMG-getriggert) vergleichbare Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (Fugl-Meyer) direkt nach dem Training sowie bei einer 3-Monatsnachuntersuchung; die Reha-Slide-Gruppe zeigte jedoch eine geringere Spastikentwicklung als die Kontrollgruppe und eine kleinere Gruppe der Reha-Slide-Gruppe

auch eine beginnende manuelle Geschicklichkeit (BBT), was direkt nach dem Training bei der Kontrollgruppe noch nicht beobachtet wurde (Hesse et al., 2008).

Empfehlung

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armparese kann ein tägliches Reha-Slide-Training erwogen werden, wenn das Behandlungsziel die Verbesserung der aktiven Arm-/Hand-Funktion ggf. in Verbindung mit einer Spastikprävention ist (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.16.3. Aktiv-passives bilaterales Priming

Ein Gerät, das durch aktive Flexions-Extensionsbewegungen des Handgelenks der nicht-betroffenen Seite (bei gewisser Trägheit-überwindender technischer Unterstützung) eine symmetrische Mitbewegung der paretischen Seite ermöglicht, wurde nicht als Therapiegerät, sondern für ein „Priming“ (Vorbereiten) des Gehirns vor einer aktiven Therapiesitzung konzipiert und untersucht.

Randomisierte kontrollierte Studien

In einer RKS mit 57 subakuten Schlaganfall-Patienten mit einer Armlähmung wurden Patienten, die alle über 4 Wochen täglich 30 Minuten Physio- und Ergotherapie erhielten, zuvor entweder mit einer intermittierenden sensiblen kutanen Elektrostimulation (für 15 Minuten jede Minute 15 Sekunden sensible Elektrostimulation der Haut des volaren Unterarms der paretischen Seite mit einem TENS-Gerät) behandelt oder mit einem bilateralen Priming (15 Minuten bilateral symmetrische kontinuierliche aktive-passive Handgelenksflexions- und Extensionsbewegungen, 500 bis 1500 Zyklen; die Bewegungen wurden mit der nicht betroffenen Hand ausgeführt, das Gerät übertrug sie kraft-unterstützend auf die betroffene Seite) (Stinear et al., 2014). Die Gruppe mit dem aktiv-passiven bilateralen Priming (APBP) hatte nach 12 Wochen deutlich häufiger ihr erwartetes Plateau an motorischer Erholung erreicht als die Kontrollgruppe (Odds ratio 3,32 [95% KI 1,1 – 10,7]; intention-to-treat Analyse), nach 26 Wochen waren die Gruppen diesbezüglich wieder vergleichbar. Spezifisch mit dem APBP

einher ging im motorischen Kortex der betroffenen Seite eine Zunahme und kontralateral ein Abnahme der Exzitabilität (TMS).

Empfehlung

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit Armparese kann ein tägliches 15-minütiges aktiv-passives bilaterales Priming vor der aktiven Armrehabilitationstherapie erwogen werden, wenn das Behandlungsziel die Beschleunigung der Erholung der aktiven Arm-/Hand-Funktion ist (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.16.4. Arm-Ergometer

Randomisierte kontrollierte Studien

Wenn subakute Schlaganfall-Patienten (n=30) mit schwerer Armparese neben der Standardtherapie 12 zusätzliche 40-minütige Therapiesitzungen an 5 Tagen in der Woche als (a.) Arm-Ergometertraining (2200 Bewegungen in 40 Minuten), (b.) Robot-Therapie (MIT Manus, 1024 Bewegungen in 40 Minuten) oder (c.) Ergotherapie (ohne spezifische Geräte, 640 Hin- und Rück-Bewegungen in 40 Minuten) erhielten, fanden sich am Ende des Therapiezeitraumes kein Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich ihrer Arm-Schädigung („Motor status scale“, FM Arm, „modified Ashworth scale“), Arm-Aktivitäten (ARAT) oder Alltagskompetenz (FIM) (Rabadi et al., 2008).

Empfehlung

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armparese kann ein tägliches Arm-Ergometer-Training angeboten werden, wenn das Behandlungsziel die Unterstützung der aktiven Arm-/Hand-Funktion ist (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.16.5. Upper limbs' encircling motion (ULEM)-Apparat

Beim ULEM drehen Patienten im Stehen mit beiden Händen ein Stange des Gerätes gegen Widerstand (individuell anpassbar) im Kreis und erhalten ein graphisches visuelles Feedback über ihre Bewegungen.

Randomisierte kontrollierte Studien

Bei einer RKS mit 44 subakuten Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer Parese, die zusätzlich zur konventionellen Physiotherapie (60 Minuten, 5 mal wöchentlich) 5 mal pro Tag 10 – 15 solcher Kreisbewegungen ausführten, ergaben sich im Vergleich zur Kontrollgruppe (nur konventionelle Physiotherapie) numerisch (nicht signifikant) eine höhere Anzahl (relative Häufigkeit) an Patienten, die sich von einem Brunnström-Stadium ≤ 3 für Hand ($P=0,542$) und Arm ($P=0,167$) auf >3 verbesserten (Wang et al., 2007).

Empfehlung

Das ULEM-Training führte, wenn als „add on“-Therapie durchgeführt, nicht statistisch absicherbar zu einer besseren motorischen Erholung der Hand-/Armfunktion. Eine Empfehlung für das ULEM Training kann auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht ausgesprochen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; starker Konsens).

6.16.6. Dynamische Handorthesen zur Unterstützung der Fingerextension

Randomisierte kontrollierte Studien

Supervidiertes Eigentraining von Reich- und Greifbewegungen (wöchentlich 60 Minuten Therapie, und zweimal täglich häusliches Training) bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit mäßiger bis schwerer Armparese ($n=19$) mit oder ohne Einsatz einer dynamischen Hand-Handgelenksorthese (SaeboFlex, Fingeröffnen mit passiver Federtechnik) über 6 Wochen bei fraglicher Compliance erreichte nur geringe Effekte auf die Armaktivität; eine Überlegenheit der Nutzung der Orthese bestand nicht (Barry et al., 2012).

In einer weiteren kleinen RKS (Jeon et al., 2012), bei der chronische Schlaganfallpatienten mit mäßig schwerer Armparese (n=15) in 4 Wochen 20 einstündige Therapieeinheiten mit entweder strukturierten Reich- und Greifbewegungen unter Nutzung der dynamischen Hand-Handgelenksorthese SaeboFlex durchführten, oder die Orthese SaeboFlex zwar trugen, aber als Schiene nutzten und lediglich Schulter- und Ellenbogenbewegungen durchführten, gab es insgesamt nur kleinere Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM Arm, Intragruppenvergleich in beiden Gruppen signifikant), der Armaktivitäten (ARAT, in keiner Gruppe signifikant) und der manuellen Geschicklichkeit (BBT, nur Experimentalgruppe signifikant), ohne dass signifikante Intergruppenunterschiede berichtet wurden wären. Ein Nutzen der dynamischen Hand-Handgelenksorthese SaeboFlex konnte damit nicht nachgewiesen werden. Eine Ausfallrate von 33% schwächt die Aussagekraft der Studie zusätzlich (Gefahr von „attrition bias“).

Auch in einer kleineren Studie mit chronischen Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Armparese (n=15), die über 6 Wochen 3 x pro Woche 1 Stunde Reich- und Greifbewegungen mit echten und virtuellen Objekten trainierten, zeigten sich bei zusätzlicher Nutzung einer mechanischen („Kabelorthese“) oder pneumatischen Orthese zur Unterstützung der Fingerextension beim Greifen keine therapeutischen Zusatzeffekte gegenüber dem Training ohne diese Orthesen (Fisher et al., 2007). Die Therapieeffekte (WMFT sign., im Umfang gering; FM Arm, BBT, mechanische Maße für Kraft, Geschwindigkeit, ROM, Spastik alle n.s.) waren insgesamt nicht groß.

Empfehlung

Dynamische Handorthesen zur Unterstützung der Fingerextension beim aktiven Training von Reich- und Greifbewegungen zeigten bzgl. der motorischen Behandlungsziele Armaktivitäten und selbstbeurteilter Einsetzbarkeit des Armes keinen nachweislichen Zusatznutzen. Eine Empfehlung für den Einsatz dynamischer Handorthesen für diesen Zweck kann auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht ausgesprochen werden (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; starker Konsens).

6.16.7. Rumpfrestriktion („Trunc Restraint“) und Reich- und Greifbewegungen

Randomisierte kontrollierte Studien

Bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer Armlähmung, aber erhaltener Fähigkeit zu Reichen und zu Greifen, verbesserte die Rumpfrestriktion beim repetitiven strukturierten Üben von Reich- und Greifbewegungen die Erholung der selektiven Beweglichkeit (FM Arm) (Michaelsen et al, 2006).

Auch bei schwergradiger Armlähmung führte repetitives Training von Reichbewegungen (Schulterflexion und Ellebogenextension), unterstützt mit Rumpfrestriktion und einem „Schlitten“ (fast ohne Reibungswiderstand, Hand- Handgelenklagerungsschiene) und visuellem Feedback (Zielerreichung) (60 Minuten, 3 mal pro Woche über 4 Wochen) bei chronischen Schlaganfallpatienten zu einer anhaltenden Verbesserung proximaler Armfunktion (MAS, Aufgabe 6 „Oberarmfunktion“) (Barker et al., 2008). Patienten, die so trainierten, erreichten auch eine längerfristig anhaltende dynamischere selektive Aktivierung des Agonisten (EMG-Aktivität im M. triceps brachii früher und stärker nach dem Training) (Barker et al., 2009).

Wenn beim repetitivem Training von Reichbewegungen (insgesamt 12 Sitzungen a 40-45 Minuten, 2 -3 Mal pro Woche) bei chronischen Schlaganfallpatienten mit mäßiger Armparese (n=16) entweder mit Rumpfrestriktion (taktile Information als augmentiertes intrinsisches Feedback) oder (ohne Rumpfrestriktion) nur mit einem akustischen Signal (augmentiertes extrinsisches auditorisches Feedback) trainiert wurde, dann waren die Ergebnisse bezgl. vieler Variablen vergleichbar (aktive Schulterbewegung, FM Arm, WFMS), lediglich bei einer Bewertung der Reichbewegungen (Reaching Performance Scale, RPS) und nur für nahe Ziele zeigte sich eine stärkere Verbesserung mit auditorischem Feedback Thielmann et al., 2010).

Andererseits wurde bei chronischen Schlaganfallpatienten mit mäßiger Armparese und erheblichem erlerntem Nichtgebrauch des betroffenen Armes (n=57), die an 5 Tagen pro Woche über 3 Wochen entweder 2 Stunden pro Tag CIMT (Bewegungsindikationstherapie, „constraint-induced movement therapy, CIMT“) mit 6 Stunden tgl. Restriktion des anderen Armes erhielten, oder die gleiche CIMT, aber zusätzlich während der Therapie eine Fixierung

ihres Rumpfes an der Rückenlehne des Stuhles mit einem Band („trunc restraint, TR“), oder die gleiche Therapiezeit ohne CIMT (Bobath-Behandlung), festgestellt, dass CIMT mit oder ohne TR stärkere Verbesserungen bezüglich der Armaktivitäten (ARAT Effektstärke η^2 0,11), des Alltagseinsatz des Armes (MAL η^2 0,14) und der Teilhabe an erweiterten ADLs (Frenchay Activity Index, FAI η^2 0,13) erzielten als die Kontrollgruppe mit Bobathbehandlung (Wu et al., 2012a) (Anhaltspunkt: η^2 0,01 kleine, η^2 0,06 mäßige, η^2 0,14 große Effektstärke; Cohen, 1988). Durch die zusätzliche Rumpfrestriktion bei der CIMT wurde kein substantieller Zusatznutzen generiert (Grifffunktion [ARAT Griff] und außerhäusliche Aktivitäten [Subskala FAI] nach CIMT-TR besser, Kraft [Subskala des SIS PF] nach CIMT besser); sie bleibt eine Option, auch im Rahmen einer CIMT. In einer weiteren sehr vergleichbaren Studie (n=45) aus der Autorengruppe konnte gezeigt werden dass die modifizierte CIMT mit Rumpfrestriktion zu einer besseren Vorbereitung des Griffes und weniger Rumpfbewegung in der frühen Phase von Reich-Greifbewegungen, aber auch zu einer verbesserten selektiven Beweglichkeit (FM Arm) führt (Wu et al., 2012b).

Auch in einer kleinen RKS mit 22 chronischen Schlaganfall-Patienten, die mCIMT mit und ohne „trunc restraint“ erhielten (5 x pro Woche mCIMT für 3 Stunden über 2 Wochen in der Häuslichkeit; Handschuh für den nicht-betroffenen Arm für 90% der Wachstunden), zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede in den Verbesserungen der selbst-beurteilten Einsatzfähigkeit des betroffenen Armes (MAL) und anderen Parametern (Lima et al, 2014).

In RKS mit chronischen Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer Armparese, die 2x pro Woche 45 Minuten Greif- und Reichbewegungen entweder mit oder ohne Rumpfrestriktion trainierten (20 Sitzungen), kam es nach Training mit Rumpfrestriktion zu einer anhaltenden Verbesserung (3 Monate) der aktiven Schulterflexion und Ellenbogenextension bei Reichbewegungen, aber nicht der Rumpfbewegungen; dieser Unterschied war aber evtl. auch durch „Baseline“-Differenzen bedingt („selection bias“) (de Oliviera Cacho et al., 2015).

Auch in zwei kleinen RKS mit subakuten bzw. chronischen Schlaganfall-Patienten (jeweils n=18) mit mittelgradiger Parese und gelerntem Nichtgebrauch, konnte (direkt) nach mCIMT mit Rumpfrestriktion im Vergleich zu mCIMT ohne Rumpfrestriktion (1 Stunde Therapie an 5 Tagen pro Woche über 4 Wochen) eine stärkere Verbesserung der selektiven Beweglichkeit

(FM Arm), der Armaktivitäten (ARAT) und der ADL-Kapazität (mBI) beobachtet werden (Bang et al., 2015 a & b). Für subakute Schlaganfall-Patienten (n=20) konnten analoge Effekte auch gezeigt werden, wenn lediglich ein akustisches Feedback gegeben wurde, sobald Patienten ihren Rumpf während der mCIMT-Sitzungen von der Rückenlehne entfernten (Bang et al., 2016).

Systematische Reviews

Bei einem systematischen Review bezgl. der Effekte einer Rumpfrestriktion bei einem Training mit Reichbewegungen („reaching intervention“) wurden 5 RKS mit 138 Teilnehmern eingeschlossen (Pain et al., 2015). Rumpfrestriktion führte in 4 von 5 RKS zu einer geringen kompensatorischen Rumpfbewegung, mehr Ellenbogenextension (3/5 RKS) und mehr Schulterflexion (2/5 RKS). In Subgruppenanalysen wurden die Effekte bei moderater Armparese (nicht bei leichter Armparese) bestätigt, auch 4 Wochen nach dem Training. Ein Transfer der Trainingseffekte auf selektive Beweglichkeits- (FM Arm) oder Aktivitätsmaße (WMFT, ARAT) wurden im Wesentlichen nicht gefunden. Eine Metaanalyse erfolgte nicht.

In einem weiteren SR mit Metaanalyse, der 6 RKS mit 187 Teilnehmern einschloss (Wee et al., 2014) wurden Effekte der Rumpfrestriktion auf selektive Armbeweglichkeit (SMD 0,54 [95% KI 0,06-1,01]; 3 RKS mit 71 Teilnehmern) und aktive Schulterflexion (SMD 0,45 [95% KI 0,11-0,79]; 5 RKS mit 138 Teilnehmern) bestätigt, nicht jedoch auf Rumpfbewegungen, Arm-Aktivitäten (ARAT, WMFT, TEMPA, BBT, FAI, SIS) oder selbstbeurteilte Einsatzfähigkeit des Armes im Alltag (MAL). Eine Subgruppenanalyse bestätigte signifikante Effekte für Patienten mit mäßiger Armparese (FM Arm: Effektgröße Hedge's $g = 0,68$, Rumpfbewegung: $g = -0,93$, Ellenbogenextension: $g = 1,22$), aber nicht mit leichter Armparese. (Hedge's g 0,2, 0,5, 0,8 und 1,3 werden als klein mäßig, groß, oder sehr groß erachtet.)

In einem systematischen Review, der Effekte verschiedener rehabilitativer Interventionen auf Betätigungen analysierte (Nilsen et al., 2015), wurde beurteilt, dass die Effekte eines repetitiven Aufgabentrainings durch eine Rumpfrestriktion verbessert werden können (1 RKS, n=30).

Empfehlung

Rumpfrestriktion bei repetitivem Training von Reich- und Greifbewegungen, ggf. geräteunterstützt bei schweren Lähmungen, bzw. auch bei mCIMT reduziert kompensatorische Rumpfbewegungen und fördert die Erholung der proximalen Armfunktion und sollte bei vorliegenden kompensatorischen Rumpfbewegungen in der Therapie von Reich- und Greifbewegungen bei zumindest mittelschwerer Armparese durchgeführt werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

6.17. Geräte-unterstützte Therapie mit virtueller Realitäts-(VR)- Anwendungen

Als virtuelle Realität, kurz VR, wird die Darstellung und gleichzeitige Wahrnehmung der einer „Wirklichkeit (Realität)“ in einer in Echtzeit computergenerierten, interaktiven virtuellen Umgebung bezeichnet. VR-basierte Systeme können für rehabilitative Zwecke genutzt werden, z.B. für bestimmte Trainingsformen. Teilweise werden für rehabilitative Zwecke eigens VR-basierte Systeme entwickelt, teilweise wurden aber auch kommerziell erhältlich System aus dem allgemeinen Bereich von Computer-Spielen oder –Aktivitäten genutzt. Immersion beschreibt die Einbettung des Nutzers in die virtuelle Welt. Die Wahrnehmung der eigenen Person in der realen Welt wird vermindert und der Nutzer fühlt sich mehr als Person in der virtuellen Welt. Man kann immersive und nicht-immersive VR-Systeme unterscheiden. Bei den rehabilitativ häufiger genutzten nicht-immersiven VR-Systemen erlebt der Nutzer parallel die reale Umgebung und die virtuelle Realität, z.B. weil die virtuelle Realität nur auf einem Computer-Bildschirm gezeigt wird. Bei immersiven Systemen erlebt der Nutzer sich stärker in der virtuellen Realität und hat ggf. für seine reale Umgebung keine Wahrnehmung mehr. Dies kann u.a. durch spezielle VR-Brillen erreicht werden, bei deren Nutzung man nur die virtuelle Realität sehen kann.

In diesem Kapitel wird die Evidenz aus Studien berichtet, die untersuchten, ob der Einsatz von VR einen therapeutischen Nutzen in der Armrehabilitation nach Schlaganfall generierte.

Randomisierte kontrollierte Studien

Bei subakuten Schlaganfallpatienten mit leichter bis mittelschwerer Armparese führte eine zusätzliche schädigungs-orientierte VR-basierte Flexions-/Extensionsbeübung für Finger und Handgelenk der betroffenen Hand mit visuellem und auditivem Feedback (mit dem System Hand-Tutor TM) nach 15 Therapiesitzungen zu stärkeren Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM, berechnete Effektstärke $d = 0,77$ [95% KI 0,04 – 1,50]) und manuellen Geschicklichkeit (BBT, berechnete Effektstärke $d = 0,93$ [95% KI 0,19 – 1,67]) als eine sonstige Armbehandlung gleicher Dauer (Carmeli et al., 2011).

Auch bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Armparese (MRC-Kraftgrade 2-3) erzielte eine VR-basierte Therapie (3 x 20 Minuten pro Woche) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit entweder konventioneller Ergotherapie oder Bewegungsübungen mit dem Wii-System am Ende der Therapie stärkere Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM) und der (beidhändigen) Armaktivitäten (CAHAI; Effektgröße [partial eta squared] 0.226), die jedoch bei einem Follow-up 12 Wochen später nicht mehr statistisch signifikant waren (da Silva Cameirão et al., 2011). Bei der VR-basierten Anwendung („Rehabilitation Gaming System, RGS“ mit Arm- und Fingerbewegungserfassung) wurden Aufgaben mit „Treffen“, „Greifen“, und „Platzieren“ so trainiert, dass ein sich bewegendes virtuelles Arm sichtbar war und die Aufgabenschwierigkeit sich automatisch an die aktuelle Leistung jeweils anpasste.

Wenn subakute Schlaganfallpatienten mit mäßiger Armparese zusätzlich zur sonstigen Rehabilitationsbehandlung (1 Stunde PT, 1 Stunde ET) in 2 Wochen 8 einstündige Sitzungen mit dem Nintendo Wii Spielesystem (Bowling, Tennis, Cooking Mama) erhielten, hatten sie im Vergleich zu einer „Freizeitgruppe“ (gleiche Stundenzahl PC-Spiele) vergleichbare „unerwünschte Wirkungen“ (primäre Variable) und 4 Wochen nach Ende des Trainings stärkere motorische Verbesserungen (sekundäre Variablen: WMFT -7,4 Sek. [95% -14,5 - -0,2]; Griffstärke, BBT, SIS ohne sign. Gruppenunterschied) (Saposnik et al., 2010).

Subakute bis chronische Schlaganfall-Patienten (n=41), die die Minimal Kriterien für eine mCIMT erfüllten und entweder in 14 Tagen 10 einstündige Therapiesitzungen in einer Einrichtung oder zuhause hatten mit Nutzung von zusätzlichem strukturiertem und

supervidierten Eigentaining und „Transferpaket“, wobei das Training entweder Wii-basiert war (Spiele Golf, Boxen, Baseball, Bowling, und Tennis) oder mCIMT (bei letzterem auch mit Restriktion der weniger betroffenen Hand frü bis zu 90% der Wachstunden), gab es zwischen den Gruppen keine relevanten Unterschiede bzgl. der motorischen Verbesserungen (WMFT) und der selbst beurteilten Einsatzfähigkeit des betroffenen Armes im Alltag (MAL QoM); die Akzeptanz und kontinuierliches Engagement waren bei der Wii-basierten Therapie jedoch höher (McNulty et al., 2015).

Bei subakuten Schlaganfallpatienten (n=20) mit mäßiger bis schwerer Armparese führte ein zusätzliches Training mit tatsächlichem „Spielen“ der „Playstation EyeToy Games“ mit dem betroffenen Arm (Schulter-, Ellenbogen-, Handgelenksbewegungen) im Vergleich zum alleinigen Beobachten der Spiele (30 Minuten, 5 Mal pro Woche, 4 Wochen) zu einer stärkeren Verbesserung der Armerholung (Brunnstrom Scores obere Extremität und Hand) nach dem Training, sowie der Alltagskompetenz (FIM) nach dem Training sowie 3 Monate später (Yavuzer et al., 2008).

Bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit leicht bis mäßiger Armparese erbrachte eine zusätzliche 45 minütige tägliche Therapie mit einem passiven haptischen Gerät mit 3D-VR über 4 Wochen eine verbesserte Kinematik und manuelle Geschicklichkeit, wobei eine Überlegenheit zur Vergleich zur Kontrollgruppe ohne diese Zusatztherapie nicht (explizit) gezeigt wurde (Broeren et al., 2008).

Telemedizinisch supervidierten, zuhause durchgeführten VR-basiertes Armtraining mit grafischer Präsentation der Endeffektor-Bewegungen des Armes des Patienten und eines „virtuellen Lehrers“ mit Feedback sowohl als „knowledge of performance“ als auch „knowledge of result“ („reinforced feedback in a virtual environment, RFVE“) führte über 4 Wochen (5 x 1 Std. Pro Woche) bei chronischen Schlaganfallpatienten mit leichter bis mäßiger Parese (n=36) im Vergleich zu einer zeitlich gleich gestalteten lokalen konventionellen Übungstherapie zu stärkeren Verbesserungen der selektiven Armbeweglichkeit (FM Arm; Effektgröße r 0,30), was auch 1 Monat nach dem Training noch nachweisbar blieb (Piron et al., 2009). Die VR-unterstützte Therapie („reinforced feedback in virtual environment, RFVE“) zeigte virtuelle Objekte und deren vom Therapeuten individuell vorgegebenen Bewegungen (End-Effektor) auf einem Display und dann die vom Patienten, der ein gleiches reales Objekt

in der Hand hatte (oder daran befestigt) nach diesem Modell ausgeführte Bewegung (mit einem magnetischen System registriert) ebenfalls in der virtuellen Realität (Feedback). Die Umsetzbarkeit mit ähnlichen Therapieeffekten des telemedizinisch supervidierten zuhause durchgeführten VR-basiertes Armtraining war zuvor bei einem Vergleich mit der Durchführung in der Rehabilitationsklinik in einer kleinen Pilotstudie gezeigt worden (n=10; chronischen Schlaganfallpatienten mit leichter bis mäßiger Parese) (Piron et al., 2008). Dabei konnte insbesondere auch eine vergleichbare Nutzerzufriedenheit gezeigt werden.

Das gleiche Training (RFVE, 4 Wochen, 5 x 1 Std. Pro Woche) in der Klinik ergab im Vergleich zu einer zeitlich gleich intensiven Bobath-Therapie nur in einer Analyse mit Baseline-Daten als Kovarianz (nicht in der primären per Protokoll-Analyse) eine Überlegenheit bei den Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM Arm, im Mittel 4,3 Punkte) und der Alltagskompetenz (FIM, im Mittel 4,6 Punkte) (Piron et al., 2010).

Subakute und chronische Schlaganfallpatienten (n=80) mit mittelschwerer Armparese, die über 4 Wochen entweder eine 2 stündige traditionelle Armrehabilitation erhielten, oder eine Kombination aus 1 Stunde VR-basierter und 1 Stunde traditioneller Therapie pro Tag, zeigten nach der kombinierten Therapie stärkere Verbesserungen der selektiven Armbeweglichkeit (FM Arm) und ihrer Selbständigkeit bei den basalen Verrichtungen des täglichen Lebens (FIM) (Kiper et al., 2011).

Wenn das RFVE Training (RFVE: 4 Wochen, 5 x 1 Std. RFVE plus 5 x 1 Stunde traditionelle Armrehabilitation) bei subakuten bis chronischen Schlaganfall (n=44) mit leichter bis mittelschwerer Armparese mit traditioneller Therapie (4 Wochen, 5 x 2 Stunden traditionelle Armrehabilitation) verglichen wurde (Kiper et al., 2014), erreichten die Patienten mit RFVE etwas stärkere Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit, der motorischen Kontrolle (Zeitbedarf, Bewegungsgeschwindigkeit) und Alltagskompetenz (Unterschied der Zuwächse der Mittelwerte zwischen den Gruppen: FM Arm 3,6 Punkte, FIM 7,7 Punkte).

Bei zusätzlichem Training (30 Minuten, 5 Tage pro Woche über 4 Wochen) mit dem VR-System IREX (kabelloses 3D-VR-System mit Cyber-Handschuh, bei dem mit „Spielen“ Reich- und Greifsbewegungen nach virtuellen Objekten trainiert werden) erzielten (akute und überwiegend) subakute Schlaganfall-Patienten (n=26) mit eher leichter Armparese insgesamt

nur kleine Fortschritte bezgl. der selektiven Armbeweglichkeit (ggf. Deckeneffekt) (FM Arm) und ihrer Armaktivitäten (Manual Function Test, MFT), die numerisch eher kleiner waren als bei der Kontrollgruppe, die nur konventionelles Training erhielt (Kwon et al., 2012). Auch bezgl. der Alltagskompetenz (koreanische Version des Barthel Index) ergaben sich keine Intergruppenunterschiede. Wegen des „add on“-Designs und der fehlenden Intergruppenunterschiede nach dem Training ergab die Studie entsprechend keinen Hinweis auf Wirksamkeit des Trainings mit dem VR-System IREX.

Eine einfach verblindete RKS mit subakuten Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Armparese (n=26) untersuchte, ob eine zusätzliche Behandlung (15 Einheiten à 30 Minuten über 3 Wochen) entweder mit VR und „Arm Assist“ mit „Spielen“ oder als inhaltlich vergleichbar gestaltete Ergotherapie (ohne VR und „Arm Assist“ und ohne Spielekontext, lediglich mit unterschiedlichen Zielbewegungsmustern) unterschiedliche Zusatznutzen generieren (Tomic et al., 2017). Dabei wurden insbesondere repetitiv planare zielgerichtete Bewegungen trainiert, die horizontale Schulterab- und –adduktion und Ellenbogenflexion- und –extension involvierten. Das „Arm Assist“-Gerät unterstützt dabei eine passive Gewichtsabnahme des Armes und erlaubt planare Armbewegungen mit minimalem Widerstand. Zudem wurden in der Experimentalgruppe durch Schultergurte kompensatorische Rumpfbewegungen eingeschränkt. Nach dem Interventionszeitraum waren die Verbesserungen der selektiven Bewegungsfähigkeit (MW±SD FM Arm-Veränderungswerte: Exp. 18,0±9,4, Kontrolle 7,5±5,5; Effektgröße d 1,91; P=0,002) und der Armfunktion (WMFT: Exp. 14,1±7,9, Kontrolle 6,7±7,8; Effektgröße d 0,95; P=0,025) nach Therapie mit VR und „Arm Assist“ deutlich größer, obwohl die Anzahl der zielgerichteten Bewegungen pro Sitzung (120 – 150) als vergleichbar berichtet wurden. Die (passive) Gewichtsabnahme des gelähmten Armes und der minimale Widerstand gegenüber planeren Bewegungen, der motivierende Charakter „spielerischer“ virtueller Realität-Anwendungen sowie die Rumpfrestriktion könnten alle wichtige Faktoren für die Wirksamkeit gewesen sein.

Bei einer RKS mit chronischen Schlaganfall-Patienten mit mäßig schwerer Armparese führte ein 4-wöchiges Training mit 35-minütigem täglichem Training mit „Rehabilitations-Spielen“ (RGS) basierend auf Bewegungsregistrierung und virtueller Realität längerfristig (12 Wochen nach Ende des Trainings) zu kleinen Verbesserungen der Kraft (Motricity Index), der selektiven

Beweglichkeit (FM), der (beidhändigen) Armaktivitäten (CAHAI) und der basalen ADL-Fähigkeit (Barthel-Index) (Cameirao et al., 2012). Die zusätzliche Nutzung eines passiven Exoskeletts (Armeo) erbrachte dabei keinen Zusatznutzen, der zusätzliche Einsatz eines haptischen Interface leicht bessere Therapieergebnisse auf die manuelle Geschicklichkeit (BBT).

Chronische Schlaganfall-Patienten mit mäßiger bis schwerer Parese, die über 8 bis 9 Wochen 20 1-stündige Therapiesitzungen entweder mit konventionellen Übungen oder mit dem T-WREX trainierten, zeigten leichte Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM-Arm), die nach T-WREX-Training nach 6 Monaten eher noch nachweisbar waren (kalkulierte Effektgröße $d = 0,63$ [95%KI -0,13 – 1,38]); überwiegend fanden sich jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen im Verlauf (Housman et al., 2009). Beim T-WREX (entspricht Armeo der Fa. Hocoma) handelt es sich um ein nicht aktives gewichtentlastendes Therapiegerät, das dem Arm große Freiheiten für Bewegungen lässt (5 Freiheitsgrade) und bei dessen Training Arm-Aufgaben in einer virtuellen Umgebung zum Einsatz kamen.

In einer kleineren RKS mit akuten und subakuten Schlaganfallpatienten ($n=28$; 1 Monat nach Insult) mit inkompletter Armparese ($MRC \geq 2$), die über 2 Wochen an 12 Tagen neben 60 Minuten Physiotherapie (z.B. Bobath, Kabat) an 12 Tagen für 30 Minuten entweder eine Behandlung mit Armeo®Spring ($n=12$) oder traditionelle Physiotherapie zusätzlich erhielten ($n=16$), war danach die selektive Beweglichkeit (FM Arm) in beiden Gruppen nicht signifikant verändert und die Alltagskompetenz (FIM) vergleichbar verbessert (Bartolo et al., 2014). Kinematische Aspekte (maximales Bewegungsausmaß in Flexion und Extension sowie Abduktion und Adduktion sowie die Bewegungsglätte [„jerk“]) waren in der Armeo®Spring-Gruppe stärker verbessert.

In einer RKS, in der 70 subakute Schlaganfall-Patienten mit inkompletter mittelschwerer bis schwerer Armparese über 6 Wochen 3x pro Woche für 30 Minuten eine Armrehabilitationsbehandlung mit Fokus auf Reichbewegungen bekamen, und zwar entweder als computerisierte (mit „Spielen“) Armgewicht-kompensierende technisch unterstützte Therapie (Gerät ArmeoBoom der Hocoma AG) oder mit gleicher Therapiezeit konventionelle Armbehandlung, dann waren die motorischen Verbesserungen (selektive Beweglichkeit: FM Arm; Armaktivitäten: Stroke Upper Limb Capacity Scale, SULCS; Reichbewegungsdistanz)

und die Veränderungen von Schmerzen im Arm (VAS) zwischen den Gruppen vergleichbar (Prange et al., 2015). Die selbst beurteilte intrinsische Motivation war in der Experimentalgruppe für den Teilaspekt „Interesse / Spaß“ etwas höher.

Bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit leicht bis mäßiger Armparese fanden sich nach einer zusätzlichen 30-45 minütigen Therapie mit 9 Sitzungen in 3 Wochen bei Benutzung eines Bewegungsregistrierungssystems (Schulter, Ellenbogen, Hand) mit 3D-VR für Trainingsaufgaben (Reichen, Greifen, Spiele) leichte anhaltende Verbesserungen der Kraft (MI) und geringe Verbesserungen der Armaktivitäten (ARAT), wobei keine Überlegenheit (numerisch eher Unterlegenheit) zur Kontrollgruppe mit konventioneller Therapie bestand (Crosbie et al., 2012).

Wenn chronische Schlaganfallpatienten mit leichter bis mäßiger Armparese (n=32) repetitiv Zielbewegungen (3 mal pro Woche für 45 Minuten, 4 Wochen, 6 verschiedene Ziele: rechts, Mitte, links; oben und unten) entweder mit oder ohne virtuelle Realitätszenario trainierten, so ergaben sich insgesamt Verbesserungen (kinematische Analysen, Armfunktion [Zielbewegungsscore, WMFT; nicht jedoch FM Arm]), jedoch nur bei 2 kinematischen Variablen in spezifischen Zielbedingungen eine stärkere Verbesserung nach virtueller Realitätsanwendung (Subramanian et al., 2013). Damit besteht die Möglichkeit, dass motorisches Lernen hier unterschiedlich beeinflusst wurde, ein klinisch relevanter Effekt des Trainings mit oder ohne virtuelle Realität war hier nicht dokumentiert.

„Smart Glove“ ist eine VR-basiertes System, das mittels eines „Handschuhs“ Unterarm-, Handgelenks- und Fingerbewegungen registriert und diese Bewegungsdaten in virtuelle Szenarien mit einer virtuellen Hand und virtuellen Objekten überträgt. Mittels therapeutischer „Spiele“ kann so eine spezifische distale Arm-/Hand-Rehabilitation angeboten werden. In einer RKS mit 46 subakuten bis chronischen Schlaganfall-Patienten mit leichten bis mittelschweren Paresen, die in 4 Wochen 20 30-minütige Therapiesitzungen mit „Smart Glove“ oder als konventionelle Ergotherapie absolvierten, zeigten sich nach der „Smart Glove“-Therapie (anhaltend bei einem 1 Monats-Follow Up) stärkere Verbesserungen für die selektive Beweglichkeit (FM Arm, FM Arm proximal, FM Arm distal; primäre Outcome-Variablen), die Feinmotorik (JHFT) und die Selbsteinschätzung im Alltag (SIS); nach der Therapie betragen z.B. die FM Arm-Veränderungswerte (MW \pm SD) nach „smart Glove“-Therapie 4,9 \pm 1,0

Punkte und nach konventioneller Therapie $1,4 \pm 0,8$ Punkte (kalkulierte Effektgröße d 0,75 [95% KI 0,15 bis 1,35]) (Shin et al., 2016). Das repetitive Training von Unterarm Pro- und Supinationsbewegungen, Handgelenksradial- und ulnardeviationsbewegungen sowie Handgelenks- und Fingerflexions- und -extensionsbewegungen, automatisch adaptiert an das jeweils aktuelle Bewegungsvermögen des Nutzers könnte den Erfolg bedingt haben. Insgesamt wurde die Therapie in beiden Gruppen nicht sehr gut akzeptiert (nur 33 der 46 Teilnehmer schlossen die Behandlung ab), weswegen eine Verzerrung der Ergebnisse (durch „Attrition bias“) möglich ist.

Chronische Schlaganfall-Patienten mit leichter bis mäßiger Armparese ($n=41$), die mit virtueller Realität an 8 Tagen zwei bis 3 Stunden mit einer VR-Applikation (System mit CyberGlove™ und Haptic Master, ein Robot mit 6 Freiheitsgraden) ein Armtraining durchführten, konnten insgesamt Fortschritte erzielt werden; beim Vergleich (RKS) von immer „Ganzarm“-Übungen versus eine Trainingshälfte nur Finger-Hand-Übungen und andere Hälfte nur proximale Bewegungen gab es (nur) 3 Monate nach dem Training kleine (statistisch signifikante) Vorteile nach dem Ganzarm-Training (wobei initial auch Baseline-Differenzen vorlagen) (Fluet et al., 2014). Insgesamt hatte dieser Unterschied im Trainingssitzungsaufbau keine klinisch relevanten Effekt.

Bei einem Vergleich zwischen einem VR-System MusicGlove, das selektive Fingerbewegungen (Daumen-Finger-Opposition) mit visueller Vorgabe und Tonwiedergabe koppelt, einer isometrischen Finger-Hand-Training und konventionellem Training (jeweils 6 1-stündige Therapiesitzungen über 2 Wochen im „cross over“-Design) bei 12 chronischen Schlaganfall-Patienten wurden zwischen MusicGlove und konventioneller Therapie bezüglich der Hand- und Fingergeschicklichkeit (BBT, NHPT) kleinere Unterschiede statistisch festgestellt (nicht jedoch bei 9 anderen Outcome-Maßen) (Friedman et al., 2014)

Systematische Reviews

Ein früher systematischer Review (Henderson et al., 2007), der eine RKS von Jung et al. (2005) und Piron et al. (2003) mit insgesamt 32 Teilnehmern zusammenfasste, zeigte für 10 chronische Schlaganfallpatienten mit leicht bis mäßiger Armparese bei immersiver VR-Anwendung im Vergleich zu keiner Therapie nach 4 Wochen stärkere Verbesserungen (FM, BBT, Manual

Function Test) als bei der Vergleichsgruppe ohne Therapie (Jang et al. 2005). Die RKS von Piron bei 24 subakuten Patienten hatte nach nicht-immersiver VR-Therapie vergleichbare Verbesserungen wie nach konventioneller Therapie gezeigt.

In einem systematischen Review von Glegg et al., 2013, der systematisch die Evidenz für das „GestureTek virtual reality“-System untersuchte, war als einzige RKS mit Armrehabilitation nach Schlaganfall auch die oben erwähnte RKS von Jang et al., 2005 inkludiert und berichtet. In einem SR mit telemedizinischen Applikationen (Johansson und Wild, 2011) wurden die Studien von Piron et al. 2009 (Ergebnisse s.o.) und Huijgen et al., 2008 eingeschlossen. Letztere Studie zeigte nach 1 Monat keine Intergruppenunterschiede (ARAT, NHPT; n=18). In 2010 berichten Sapsnik und Levin in ihrem systematischen Review, der 5 RKS mit 89 Teilnehmern einschloss, einen signifikanten Effekt von VR auf Schädigungsebene (FM Arm OR 4,89 95% KI 1,31 – 18,3) aber nicht auf Arm oder Handfunktion (BBT, WMFT).

Wenn kommerziell erhältliche Spielgeräte mit VR-Applikation zum Einsatz kommen, sind Effekte auf die Armmotorik nach Schlaganfall nicht konsistent nachweisbar, wie 2 systematische Reviews, die 3 RKS mit 58 Teilnehmern einschlossen, zeigten (Pietrzak et al., 2014; Thomson et al., 2014). Für die selektive Armbewegungsfähigkeit (FM Arm) und Armaktivitäten (WMFT) konnten jeweils in einer Studie positive Effekte nachgewiesen werden, sonst gelang der Wirksamkeitsnachweis nicht.

Veerbeek et al. (2014) untersuchten in ihrem systematischen Review die Wirksamkeit verschiedener physiotherapeutischer Verfahren nach Schlaganfall und fanden für Training mit VR keine signifikante Effekte auf motorische Armfunktionen (Schädigung) oder Arm-Hand-Aktivitäten (lediglich auf basale ADLs).

In einem systematischen Cochrane Review über verschiedene Arminterventionen nach Schlaganfall, der primär auf Cochrane Reviews basiert, ergab sich ein positiver Effekt einer virtuellen Realität-basierten Therapie auf Armschädigung und -funktion (7 Studien, n=205; SMD 0,53, 95%KI 0,25 to 0,81); in einer Subgruppenanalyse waren die Effekte bei > 15 Stunden Therapie absicherbar (moderate Qualität nach GRADE) (Pollock et al., 2014).

Ein systematischer Cochrane Review (Laver et al., 2017), der u.a. die Effekte von VR auf die Armfunktion bei Schlaganfallpatienten untersuchte, schloss insgesamt 72, häufiger kleinere RKS und quasi-randomisierte Studien mit 2470 Teilnehmern ein. Der Vergleich VR versus konventionelle Therapie ergab in Bezug auf Armfunktion und –aktivitäten keinen Vorteil für die VR-behandelten (SMD 0,07, 95% KI -0,05 – 0,20; 22 Studien, 1038 Teilnehmer; GRADE: niedrige Qualität), auch nicht bei Follow up-Untersuchungen 2 Wochen bis 3 Monate nach der Therapie (SMD 0,11, 95% KI -0,10 – 0,32; 9 Studien, 366 Teilnehmer). In Sensitivitätsanalysen war das Ergebnis nach Ausschluss von Studien mit hohem Risiko für systematische Verzerrung („Bias“) konstant (negativ). Effekte konnten eher bei einer Gesamt-Therapiedauer von > 15 Stunden nachgewiesen werden (statistischer Trend) und bei Nutzung eines rehabilitationsspezifischen Systems (SMD 0,17, 95% KI 0,00 – 0,35; 15 Studien, 506 Teilnehmer) eher als bei Einsatz einer kommerziellen Spiele-Konsole (SMD -0,02, 95% KI -0,20 – 0,15; 7 Studien, 532 Teilnehmer) (Vergleich aber n.s.). In Bezug auf verschiedene Outcome-Parameter war am ehesten für die selektive Beweglichkeit ein Effekt nachweisbar (FM Arm: MD 2,85, 95% KI 1,06 – 4,65; 16 Studien, 599 Teilnehmer). Die Zeit nach dem Schlaganfall (bis 6 Monate oder später) modifizierte das Ergebnis nicht signifikant, ebenso nicht die Schwere der Armparese (leicht bis mäßig vs. mäßig bis schwer). Anders sah es beim Vergleich zusätzliche VR versus „übliche Behandlung“ (alleine) Therapie aus, hier zeigte sich ein moderater Vorteil für die zusätzliche VR-Therapie in Bezug auf Armfunktion und –aktivitäten (SMD 0,49, 95% KI 0,21 – 0,77; 10 Studien, 210 Teilnehmer; GRADE: niedrige Qualität).

Die Wirksamkeit VR-basierter Therapien zeigte sich somit in den bewerteten Studien unterschiedlich, eine Überlegenheit wurde am deutlichsten, wenn VR-basierte Therapie zusätzlich angeboten wurde und bei ausreichender Therapieintensität; Inhalte und Therapiedosis der einzelnen Systeme sind in Bezug auf die individuellen Therapieziele zu berücksichtigen; spezialisierte für die Rehabilitation entwickelte Systeme könnten im Vergleich zu kommerziellen Spielekonsolen therapeutisch wirksamer sein; der Einsatz eines haptischen Interface kann günstig sein.

Empfehlung

Bei subakuten und chronischen Schlaganfall-Patienten mit leichter bis mittelschwerer Armparese bzw. bei Geräten mit Armgewichtsentlastung auch bei schwerer inkompletter Parese kann ein VR-unterstütztes Handtraining oder Armtraining in einer Einrichtung oder als häusliches Eigentaining zusätzlich erwogen werden, wenn das Behandlungsziel die Verbesserung der selektiven Bewegungsfähigkeit oder des aktiven Bewegungsausmaßes ist (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.18. Biofeedback (elektromyographisch [EMG] oder Neurofeedback [cerebrale Aktivität])

Beim EMG-Biofeedback werden Muskelaktivitätssignale, beim Neurofeedback Gehirnaktivität, die mit einer Bewegungsintention einhergehen, technisch sichtbar und/oder hörbar und damit direkt erlebbar gemacht. Auf diese Weise (Feedback) soll Patienten eine verstärkte Möglichkeit gegeben werden, die Verbindung zwischen Bewegungswunsch und einer Aktivierung oder Bewegung ihres gelähmten Armes wiederherzustellen.

Randomisierte kontrollierte Studien

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit Armparese (ohne komplette Plegie) führte die zusätzliche Nutzung von (EMG-) Biofeedback während der Therapie über 4 bzw. 6 Wochen zu einer besseren Erholung der Muskelaktivierung und der aktiven Handgelenksextension (Armagan et al., 2003) bzw. der selektiven Beweglichkeit (FM Arm) und Armfunktion (ARA), auch bei der Subgruppe mit schwerer Armlähmung (Crow et al., 1989). Überdauernde Effekte konnten nicht abgesichert werden.

Auch bei chronischen Schlaganfallpatienten mit residualer Armlähmung konnten Kraft und aktive Bewegungsfähigkeit mehr gefördert werden, wenn EMG-Biofeedback genutzt wurde (Inglis et al., 1984).

Bei subakuten und chronischen Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer bis schwerer Armparese konnten durch eine zusätzliches EMG-Biofeedback-Training für die spastischen Handgelenksflexoren des paretischen Armes (5 x 20 Minuten pro Woche für 3 Wochen) im Vergleich zur alleinigen Rehabilitationsbehandlung eine Reduktion der Spastik (Ashworth), eine Besserung Erholung des Armes (Brunnstrom-Stadien, ES $d=0,74$ [95%KI 0.10 – 1,38], FM-ARM, ES $d=0,68$ [95%KI 0.07 – 1,29]) und eine bessere ADL-Kompetenz (BI, ES $d=1,11$ [95%KI 0.47 – 1,74]) erreicht werden (Doğan-Aslan et al., 2012).

Im Vgl. zu einer Behandlung nach dem Bobath-Konzept war die Therapie mit (EMG-) Biofeedback (3 x 45 Minuten pro Wochen über 5 Wochen) bei einer gemischten Patientengruppe mit schwerer Armparese (< 4 Monate) und leichter Parese (4 Monate bis 1 Jahr nach Schlaganfall) nicht überlegen (Basmajian et al., 1987).

Bei einem Training schwacher Ellenbogenextensoren (bei gleichzeitiger Biceps-Hyperaktivität) bei chronischen Schlaganfallpatienten war ein Training mit EMG-Biofeedback (M. triceps brachii) einem rein funktionellen Training (10 Trainingssitzungen in 6 Wochen) nicht überlegen (Wolf et al., 1994).

In einer kleineren RKS mit Schlaganfall-Patienten (randomisiert $n=46$, analysiert $n=30$) wurden Patienten in 10 60-minütigen Sitzungen in 2 Wochen entweder mit konventioneller Ergotherapie behandelt, oder zum Ende der Sitzung ergänzt (zusätzliche 30 Minuten) durch EMG-Biofeedback oder durch Neuro-Feedback (Rayegani et al., 2014). Bezüglich der untersuchten Feinmotorik (JTHFT) ergab sich zwischen den 3 Gruppen kein Unterschied des Behandlungserfolges. Das EMG-Biofeedback war spezifisch genutzt worden, um die Willküraktivität im Daumenabduktormuskel (APB) zu fördern, dass Neuro-Feedback, um durch Bewegungsvorstellung den „sensomotorischen Rhythmus, SMR“ des primären sensomotorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre durch Training zu steigern (was auch jeweils gelang). Eine klinische Wirksamkeit wurde also nicht nachgewiesen, da trotz Steigerung der Therapiezeit in den Experimentalgruppen (+ 50%) keine stärkere Verbesserungen der Armaktivitäten nachgewiesen werden konnte. Da nur 65% der randomisierten Patienten analysiert wurden, besteht die Gefahr einer Verzerrung (durch „Attrition bias“).

Wenn ein mentales Training (10 Minuten Video-geführt, 10 Minuten kinästhetisch, 6 x über 2 Wochen plus mentales Eigentraining während intensiver Rehabilitation, 120-180 Minuten am Tag PT/ET/Logopädie) bei subakuten und chronischen Schlaganfallpatienten (n=20) durch ein (Nahinfrarotspektroskopie-, NIRS-basiertes) Neurofeedback (10 Minuten) der Aktivierung des ipsiläsionalen prämotorischen Cortex ergänzt wurde, zeigten sich im Vergleich zu einem Sham-Feedback eine stärkere Verbesserung der selektiven Hand- und Fingerbewegungsfähigkeit (FM, Hand/Finger) unmittelbar nach der Therapie (Mihara et al., 2013).

Chronische Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwere Armparese mit Verlust des Fingerextensionsvermögens (n=32) erhielten über 4 Wochen (5x pro Woche) täglich 1 Stunde Armtherapie und davor eine kombinierte „Brain Machine Interface, BMI“- und Robot-assistierte Therapie. Bei dieser RKS waren bei einer Hälfte der Patienten die Robot-Bewegungen (Schulter/Ellenbogen oder Hand, zwei „Orthesen“) an eine Dysynchronisation des sensomotorischen Rhythmus, erfasst mit 16 Kanal-EEG über dem motorische Kortex der geschädigten Hemisphäre gekoppelt (erfolgt physiologisch bei einer Hand-/Armbewegung); bei der anderen Hälfte waren die Robot-Bewegungen nicht an die Desynchronisation des sensomotorischen Rhythmus gekoppelt („sham“) (Ramos-Murguialday et al., 2013). Die Patientengruppe mit Kopplung der Robot-Bewegungen an die Desynchronisation des sensomotorischen Rhythmus erreichte über den Trainingszeitraum eine stärkere Verbesserung der selektiven Beweglichkeit (FM Hand- und Armscore) (kalkulierte Effektgröße $d=1,25$ [95% KI 0,18 – 2,33]) (keine Gruppenunterschiede für andere, sekundäre Assessments). Damit verbunden war eine stärkere Lateralisierung der bewegungsassoziierten Aktivität im motorischen und prämotorischen Kortex der geschädigten Hirnhälfte (fMRI) und der EMG-Aktivität der betroffenen Hand. In einer ergänzenden Publikation zur Studie (Curado et al., 2015) wurde gezeigt, dass die zu Beginn der Studie vorhandene selektive Bewegungsfähigkeit proximal (FM Arm, proximal) mit der durch „Brain Machine Interface, BMI“- und Robot-assistierte Therapie induzierte Verbesserung der Innervationsfähigkeit (EMG) der Unterarmmuskulatur bei Handgelenks- und Fingerextensionsbewegungen positiv korreliert war ($r=0,709$ bzw. 0.827), d.h. das Ansprechen auf die Therapie im Sinne einer Fazilitation tws. vorhersagen konnte.

In einer RCT die ein 4 wöchiges (3 x / Woche 1,5 Stunden Therapie) auf Motor Imagery aufbauendem, ERD-getriggertes und BCI-basiertes Robot-Training mit dem Robot MIT-Manus mit regulärem MIT-Manus bei chronischen Schlaganfallpatienten (n=26) mit mäßiger bis schwerer Armparese verglichen, wurden insgesamt leichte Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit nach dem Training ohne signifikante Intergruppenunterschiede beobachtet (mittlerer FM-Arm-Zuwachs nach 4 Wochen: MI-BCI-Manus +4,5 Punkte; Manus +6,3 Punkte) (Ang et al., 2015). Während in der Manus-Gruppe pro Therapiesitzung im Mittel 1040 Bewegungsrepetitionen gemacht wurden, waren es in der MI-BCI-Manus-Gruppe nur 136; berücksichtigt man den zusätzlichen Aufwand (Patientenselektion für MI-BCI, BCI-Technik, Ingenieur-Bedarf) spricht das gegen die MI-BCI-Manus- im Vergleich zu einer Manus-Therapie.

In einer kleineren RKS mit 30 subakuten Schlaganfall-Patienten die während ihrer stationären Behandlung entweder allein die konventionelle Behandlung oder zusätzlich 5x pro Woche eine Kombination aus Bewegungsbeobachtung plus BCI-FES als Therapie erhielten, zeigten sich nach der Behandlung in der Experimentalgruppe stärkere Verbesserungen der selektiven Armbeweglichkeit (FM Arm), der selbstbeurteilten Nutzbarkeit des Armes im Alltag (MAL AoU, QoM) und der ADL-Kompetenz (mBI) (Kim et al., 2016). Die Studie zeigt die Machbarkeit eines solchen Ansatzes (Bewegungsbeobachtung plus BCI-FES als kombinierte Therapie), lässt aber nicht eindeutig interpretieren, wodurch der Unterschied zustande kam.

Systematische Reviews

Gemäß eines systematischen Cochrane Reviews ist der Nutzen von EMG-Biofeedback für die motorische Rehabilitation nach Schlaganfall nicht sicher belegt (Woodford u. Price 2006).

Langhorne et al. (2009) hatten in ihrem systematischen Review über verschiedene Trainingsinterventionen geschlussfolgert, dass Trainieren mit EMG-Biofeedback die Armfunktion (aber nicht nachweislich Handfunktion) nach Schlaganfall verbessert kann (4 RKS, n=126: Armfunktion SMD=0,41, 95%KI 0,05 - 0,77).

Veerbeek et al. (2014) untersuchten in ihrem systematischen Review die Wirksamkeit verschiedener physiotherapeutischer Verfahren nach Schlaganfall und fanden für EMG-

Biofeedback-Training keine signifikante Effekte auf motorische Armfunktionen (Schädigung) oder Arm-Hand-Aktivitäten.

In einem systematischen Cochrane Review über verschiedene Arminerventionen nach Schlaganfall, primär auf Cochrane Reviews basierend (Pollock et al., 2014) wurde geschlussfolgert, dass Biofeedback einen gewissen Effekt auf Armfunktion haben könnte (8 Studien, 148 Teilnehmer) (Evidenz als von geringer Qualität bewertet [GRADE] und als nicht „up to date“).

Empfehlung

Eine Empfehlung für den Einsatz eines EMG-Biofeedback oder Neurofeedback (kortikale Aktivität) für die Armrehabilitation nach Schlaganfall kann auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht ausgesprochen werden (EMG: Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Neurofeedback: Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; starker Konsens).

6.19. Neuromuskuläre, EMG-getriggerte und funktionelle Elektrostimulation (NMES, EMG-ES & FES)

Unter Funktioneller Elektrostimulation (FES) wird in der LL eine Stimulation verstanden, die in einem funktionellen Bewegungskontext verwendet wird (z.B. beim Greifen). Von der FES unterschieden wird die EMG-getriggerte Elektrostimulation (EMG-ES), die auf einer intendierten Willkürbewegung an einem Gelenk ohne direkten Aktivitätsbezug basiert. Für andere neuromuskuläre Stimulationen wird in der LL der allgemeinere (Ober-)Begriff der neuromuskulären Elektrostimulation (NMES) verwendet.

In Studien benannte Kontraindikationen für eine Elektrostimulation sind: Herzschrittmacher, potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, epileptische Anfälle in der jüngeren Vergangenheit, Metall-Implantationen im behandelten Arm.

Randomisierte kontrollierte Studien

Bei (sub)akuten Schlaganfall-Patienten mit schlaffer Schulterlähmung führte eine mehrstündige (1,5 – 6 Stunden) tägliche NMES der Schultermuskulatur (M. supraspinatus, M. deltoideus, pars posterior) über 6 Wochen zu einer stärkeren Verbesserung der aktiven Armbeweglichkeit (und EMG-Aktivität) (nach den 6 Wochen) sowie weniger Schulter-Subluxation und passiver Außenrotationseinschränkung (auch 6 Wochen nach Beendigung der Elektrostimulation) (Faghri et al., 1994). Andererseits wurden nach einer ähnlich intensiven (1 Stunde, 3 x täglich für 4 Wochen) täglichen NMES der Schultermuskulatur (M. supraspinatus, M. deltoideus, pars posterior) bei (sub)akuten (geriatrischen) Schlaganfallpatienten mit neu aufgetretener Armfunktionsstörung im Vergleich zu einer „Sham“(Schein)-Stimulation keine stärkeren Verbesserungen der Armfunktion (ARAT) beobachtet; nach 3 Monaten zeigte vielmehr die Kontrollgruppe in einigen Aspekten (ARAT-Subtest Greifen und grobe Bewegungen, Frenchay Arm Test sowie Motricity Index, Arm score) größere Verbesserungen, insbesondere bei den initial schwerer Betroffenen (Church et al., 2006). Auch wenn bei akuten Schlaganfallpatienten mit schwerer schlaffer Armlähmung 2 x täglich für 10 Minuten eine „gepulste Hochvolt galvanische Stimulation“ („high-voltage pulsed galvanic stimulation, HVPGS“) während der stationären Neurorehabilitation angewendet wurde, konnte zwar eine Schultersubluxation verhindert werden, aber die motorische Erholung nicht verbessert (Motor Assessment Scale) werden (Fil et al., 2011).

Im Vergleich zu einer NMES der Schultermuskulatur zeigte in einer kleinen RKS (n=20) eine kombinierte BCI (Brain Computer Interface)-FES-Behandlung (5 x pro Woche) der Schulterluxation bei hemiparetischen Patienten nach 6 Wochen ein besseres Schultersubluxationsmaß (vertikale Distanz) (Jang et al., 2016).

Bei (sub)akuten Schlaganfall-Patienten mit zumindest mittelschwerer Armparese (FM Arm < 44) führte die zusätzliche Nutzung von NMES der Handgelenks- und Fingerextensoren (15-20 x 1 Std.), auch längerfristig (Chae et al., 1998) zu einer zumindest leicht besseren Erholung des aktiven Bewegungsausmaßes, der Kraft bzw. der selektiven Beweglichkeit (FM Arm) (Bowman et al, 1979; Chae et al., 1998). Eine längere zusätzliche Anwendung (3 x 30 Minuten/Tag für 8 Wochen) bewirkte bei subakuten Schlaganfallpatienten auch längerfristig (24 Wochen Follow-up) eine Verbesserung der Handgelenksextensionskraft und bei Patienten

mit bereits initial messbarer Handgelenksexensionskraft eine Beschleunigung der Erholung der Armfunktion (ARAT) (Powell et al., 1999). Eine alternierende Stimulation der Flexoren und Extensoren war einer NMES der Handgelenksexensoren nicht überlegen (de Kroon et al., 2004).

Wenn subakute Schlaganfallpatienten ohne Handfunktion (n=90) zusätzlich zur sonstigen Therapie mindestens 2 x täglich 30 Minuten NMES der Hand- und Fingerextensoren erhielten, waren nach 6 Wochen (nicht mehr beim Follow-up 12 bis 36 Wochen) die aktive Handgelenksexension (Bewegungsausmaß und Kraft) (sekundäre Variablen) stärker gebessert als ohne diese Zusatztherapie, nicht jedoch die Armaktivitäten (primäre Variable ARAT) (Rosewilliam et al., 2012).

Bei einer kleinen Studie mit subakuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armlähmung (aber detektierbarem Handgelenksexensoren-EMG-Signal) führte eine EMG-getriggerte NMES (EMG-ES) der Handgelenks- und Fingerextensoren (2 x 30 Min. pro Tag, 5 x pro Woche, für die Dauer der Rehabilitationsbehandlung / ca. 4 Wochen) zu deutlich stärkeren Verbesserungen der aktiven Beweglichkeit (FM) als Üben ohne Elektrostimulation und könnte auch einen Effekt im Alltag haben (FIM) (Francisco et al., 1998). Neben einem Effekt auf die aktiven Handfunktionen (Griffstärke, Tracking-Präzision, manuelle Geschicklichkeit) wurden bei einer kleinen Gruppe chronischer Schlaganfallpatienten (n=14) mit mittelschwerer Armparese ($>20^\circ$ Fingerextension), die über 10 Wochen an 5 Wochentagen 2 mal täglich für 30 Minuten eine EMG-getriggerte Elektrostimulation der Unterarmextensoren erhielten, im Vergleich zu einer (nicht ausreichend beschriebenen) Kontrollbehandlung auch eine bessere Entwicklung einer lateralisierten Aktivierung im primären sensomotorischen Kortex kontralateral zu bewegten paretischen Hand beobachtet (Shin et al., 2008). Bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit inkompletter Handparese ($\geq 10^\circ$ Finger- und Handgelenksexension) führte eine EMG-ES der Handgelenks- und Fingerextensoren (insgesamt 6 Std.) (Cauraugh et al., 2000), verstärkt, wenn auch die gesunde Hand mit übt (bilaterales Training) (Cauraugh et al., 2002), zu einer Verbesserung der groben manuellen Geschicklichkeit (BBT).

Eine Verbesserung der manuellen Geschicklichkeit wird auch erreicht, wenn Schulterabduktion, Ellenbogenextension und Handgelenks- und Fingerextension repetitiv mit EMG-ES beübt werden (bilateraler Ansatz), eine zufällige Abfolge der Bewegungen hat dabei

gegenüber einer „geblockten“ Beübung pro Bewegung keine stärkere Wirksamkeit (Cauraugh et al., 2003).

Das Training führt auch zu Verbesserungen, wenn es bei chronischen Schlaganfall-Patienten über 16 Monaten mit 10 kurze Behandlungsserien mit jeweils 4 Übungstagen in 4 Wochen (Cauraugh et al., 2011) mit je 90 Minuten repetitivem Training durchgeführt wurde; ein zusätzliches Tragen eines „Gewichtshandschuhs“ für die gesunde Hand zeigte keinen zusätzlichen Effekt auf die Verbesserung der manuellen Geschicklichkeit des paretischen Armes (Cauraugh et al., 2009).

Subakute Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armlähmung erhielten für 4 Wochen entweder zusätzlich höher- (60 Minuten tgl.) oder niedriger dosierte (30 Minuten tgl.) NMES mit einem 2 Kanal-Gerät (bei Schultersubluxation über M. supraspinatus und posteriorem Deltoideus; Handgelenks- und Fingerextensoren, um eine Handöffnung zu erreichen, wenn Greifbewegungen möglich waren, und ggf. alternierend Fingerflexoren für einen Faustschluss bei plegischer Hand) (Hsu et al., 2010). In beiden Fällen (und vergleichbar) wurde gegenüber einer Kontrollgruppe eine stärkere Verbesserung der selektiven Beweglichkeit (FM-Arm) und der Armaktivitäten (ARAT) erreicht, nach dem Training und bei einer 2 Monat-Nachuntersuchung (Effektstärken Hedges' g 0,45 – 1,1).

Bei chronischen Schlaganfallpatienten mit moderater Hemiparese (mindestens 10 Grad aktive Flexion und Extension im MCP des Zeigefingers) führte ein intensives häusliches Eigentraining (6 Stunden pro Tag an 10 Tagen innerhalb von 3 Wochen), bestehend aus einer Kombination aus EMG-getriggelter neuromuskulärer Elektrostimulation (EMG-ES) und zyklischer NMES mit dem Ziel, Finger- und Handgelenksexensionsbewegungen hervorzurufen, zu statistisch signifikanten Verbesserungen der groben manuellen Geschicklichkeit (BBT), des Zeitbedarfs bei alltagsnahen Aktivitäten (JTHFT), des selbstbeurteilten Gebrauchs der hemiparetischen Hand im Alltag (MAL) und der isometrischen Kraft (Fingerextension) (Kimberley et al., 2004). Bei Studienteilnehmern in der „sham“-Gruppe (identische Aufgabenstellung, Behandlung ohne Elektrostimulation, jedoch mit aktiver Extension der Hand) verbesserte sich lediglich die Kraft der Fingerextensoren statistisch signifikant.

Bei einem direkten Vergleich zwischen einer zyklischen und einer EMG-getriggerten ES der Handgelenks- und Fingerextensoren (supervidiertes Heimtraining, 3 x 30 Minuten für 6 Wochen) bei chronischen Schlaganfallpatienten mit Armparese und zumindest gering erhaltener Handgelenksextensionsmöglichkeit gab es in beiden Gruppen kleine anhaltende, jedoch nicht signifikant unterschiedliche Verbesserungen der Armaktivitäten (ARAT) und selektiven Armbeweglichkeit (FM-Arm) (de Kroon et al, 2008). Auch bei subakuten (und chronischen) Patienten mit der Fähigkeit, das Handgelenk bereits wieder zu extendieren (ggf. nur ohne Schwerkrafteinfluss) fanden sich nach EMG-ES der Handgelenksextensoren mit der Aufforderung, sich auf vorgestellte Handgelenksextensionen zu konzentrieren, im Vergleich zu einer nicht EMG-getriggerten NEMS keine differentiellen Effekte auf die selektive Beweglichkeit (FM) und Armfunktion (ARAT); die Therapie wurde über 3 Monate durchgeführt (5 x pro Woche 30 Minuten) (Hemmen and Selen, 2007).

Wenn bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit mindestens 10 Grad aktiver Extension und Flexion im MCP-Gelenk des hemiparetischen Zeigefingers entweder eine EMG-ES der Handgelenks- und Fingerextensoren, ein „tracking training“ (Fingerextensions- und – flexionsbewegungen nach graphischer Vorgabe und mit Feedback), oder eine Kombination beider Therapieformen angewendet wurde, ergaben sich bezgl. der groben manuellen Geschicklichkeit (BBT) oder dem Zeitbedarf für alltagsähnliche Aktivitäten (JTHFT) keine signifikanten Gruppenunterschiede bzgl. der Verbesserungen nach dem Training (10 x 1 Std.) (Bhatt et al., 2007).

Repetitives Training von Reichbewegungen (Schulterflexion und Ellebogenextension) mit einem „Schlitten“ (fast ohne Reibungswiderstand) und visuellem Feedback (Zielerreichung) (60 Minuten, 3 mal pro Woche über 4 Wochen) führte bei chronischen Schlaganfallpatienten mit inkompletter schwergradiger Armlähmung zu einer anhaltenden Verbesserung proximaler Armfunktion (MAS, Aufgabe 6 „Oberarmfunktion“) und einer verbesserten, dynamischen selektiven Innervation des Agonisten (M. triceps brachii); die Effekte konnten durch eine EMG-getriggerte Elektrostimulation des M. triceps brachii nicht zusätzlich gesteigert werden (Barker et al., 2008; 2009).

Bei schwerer Armparese oder –plegie führte eine Arm-Robot-Therapie mit dem Bi-Manu-Track (s.u.) zu einer stärkeren Erholung der selektiven Armbeweglichkeit (FM Arm) als eine NMES oder EMG-ES (20 Minuten pro Wochentag über 6 Wochen) (Hesse et al., 2005).

Subakute Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armlähmung (n=27), die über 4 Wochen 5 Tage pro Woche jeweils 40 Minuten entweder (a.) konventionelle Armbehandlung erhielten, oder (b.) ein repetitives Training (insgesamt 100 – 150 Wiederholungen pro Sitzung) für Schulter-, Ellenbogen- und Handgelenksbewegungen („Repetitive facilitative exercise, RFE“) oder das gleiche repetitive Training, aber mit zusätzlicher kontinuierlicher schwellennaher NMES der gerade beübten Muskulatur, zeigten nach dem repetitiven Training mit NMES gegenüber der Kontrollgruppe mit konventionellem Training signifikant stärkere Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM Arm; Prä-post-Differenzwerte MW \pm SD: Kontrollgruppe 4.6 \pm 5.2; RFE-NMES 18.4 \pm 15.7) (Shimodozono et al., 2014). Die Verbesserungen waren ferner numerisch bei repetitiven Training plus NMES numerisch größer als beim repetitiven Training ohne NMES (Prä-post-Differenzwerte MW \pm SD: RFE 9.7 \pm 9.1) und bei letzterem numerisch größer als beim konventionellen Training (diese Vergleiche waren jeweils nicht statistisch signifikant). Die RFE-Methode übt repetitiv assistiv 3 verschiedene Bewegungen (Schulterflexion, Ellenbogenextension, Handgelenks- und Fingerextension) und möchte die Innervation durch schnelle passive Dehnungen und Stimulation der Haut über den Zielmuskeln verstärken. Wirkmechanismus der NMES aus Sicht der Autoren war die Verstärkung der Auslösbarkeit von Muskeleigenreflexen. Während also die Autoren eine Fazilitation über spinale Mechanismen anstrebten, könnte der Therapieeffekt durch das hochrepetitive assistive selektive Innervationstraining und zentrale Mechanismen einer Elketrostimulation ebenso bedingt sein. Die Studie war sehr klein und hat eher „proof of principle“-Charakter, als dass aus ihr klinische Entscheidungen ableitbar wären.

Chae et al. (2009) untersuchten chronische Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer Armparese, bei denen Elektroden zur intramuskulären Stimulation des M. extensor digitorum implantiert wurden und je nach Willkürinnervationsfähigkeit der Patienten die NMES entweder zyklisch, EMG-getriggert (Start getriggert), oder EMG-kontrolliert (Stimulation nur solange eigene EMG-Aktivität) durchgeführt wurde. In der RKS führte 1 Stunde NMES mit Handöffnung mit dieser Methode oder eine rein sensible ES mit Oberflächenelektroden auf dem

Unterarm, jeweils gefolgt von Alltags- und Aufgaben-bezogenem Training (gesamt 18 Stunden) und Eigentaining über 6 Wochen insgesamt nur zu sehr geringen Verbesserungen der aktiven Bewegungsfähigkeit (FM Arm; NMES 4,1 Punkte, sensible ES 1,7 Punkte nach dem Training), und ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Effektstärke d - kalkuliert: 0,25 [95%KI -0,52 – 1,02]). Entsprechend kann diese *invasive* Form der NMES nicht empfohlen werden.

Chronische Schlaganfall-Patienten (n=23), die zusätzlich zu über 4 Wochen 5x pro Woche 60 Minuten Standardtherapie 5 x pro Woche 30 Minuten Armbehandlung als FES oder FES + Spiegeltherapie erhielten, zeigten nach der kombinierten FES + Spiegeltherapie im Vergleich zur FES stärkere Verbesserungen in den FM-Arm-Werten für Hand, Handgelenk und Koordination (Kim et al., 2014). Ähnlich zeigten Schlaganfall-Patienten (n=20), die über 4 Wochen, 5x pro Woche entweder eine EMG-NMES erhielten (20 Minuten) oder ein kombiniertes Aufgaben-spezifisches Training in Kombination mit EMG-NMES (30 Minuten) erhielten, nach der Kombination stärkere Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM Arm) und manuellen geschicklichkeit (BBT) (Kim et al., 2016). Auch wenn diese Ergebnisse nur begrenzt zu bewerten sind, legen sie doch Limitierungen des therapeutischen Effektes einer FES bzw. EMG-NMES nahe.

In einer multizentrische RKS wurden subakute, nicht hospitalisierte Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer Parese (mit erhaltener Fähigkeit der EMG-Triggerung der Handgelenks-/Fingerextensoren) (n=122) über 8 Wochen an 5 Tagen in der Woche jeweils 2x für 40 Minuten mit Elektrostimulation des paretischen Unterarms behandelt und zwar randomisiert entweder mit zyklischer NMES der Handgelenks- und Fingerextensoren, EMG-NMES, oder mit rein sensibler elektrischer Stimulation mittels Oberflächenelektroden über den Zielmuskeln (als Kontrollbedingung; Stimulation nicht der Hand oder dem Nervenstamm). Untersucht wurden die Verbesserungen der selektiven Bewegungsfähigkeit (FM Arm) und die Armaktivitäten (AMAT) und zwar vor Behandlung, nach 4 und nach 8 Wochen Behandlung sowie 1, 3 und 6 Monate nach Ende der Studientherapie. Über alle Gruppen hinweg zeichneten sich kleine Verbesserungen im Mittel ab (FM Arm, AMAT), die im wesentlichen Spontanerholung darstellen können, aber keine statistisch signifikanten und keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen („intention-to-treat“-Analyse) (Wilson et al., 2016). Diese

nicht kleine RKS wies eine gute methodische Qualität mit zumindest bis nach der Intervention wenig Verzerrungsrisiko. Trotz der relativ intensiven Therapie scheint die zyklischer NMES der Handgelenks- und Fingerextensoren oder EMG-NMES keinen therapeutischen Nutzen generiert zu haben, wenn selbst gegenüber der lokalen „sensiblen“ Stimulation am Unterarm keine Unterschiede nachweisbar waren.

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit beginnender Willkürmotorik der paretischen Hand (n=41) führte ein funktionale NMES (FES) (Mehrkanal-Elektrostimulation für das Greifen mit Beüben alltäglicher Aktivitäten) (5 x pro Woche 30 Minuten über 3 Wochen) auch langfristig (untersucht für 23 bzw. 75 Wochen nach dem Training) zu einer stärkeren Verbesserung alltagsrelevanter Armfunktion (UEFT Zeichentest, Selbstbeurteilung) als ein Aufgabenorientiertes Training ohne FES (Popovic et al., 2004). Bis zu einem ½ Jahr beobachtete Effekte nach 3 Wochen Therapie waren auch zuvor berichtet worden (Popovic et al., 2002, n=16; Popovic et al., 2003, n=28).

Wenn subakute Schlaganfallpatienten mit schwerer Fingerextensorenparese aber erhaltener geringer Willküraktivität (Oberflächen-EMG) (n=20) für 3 Wochen zusätzlich zu einer intensiven Physio- und Ergotherapie (jeweils 1 Stunde 5 Mal wöchentlich) für 8 Stunden pro Werktag entweder nur eine Handgelenksschiene trugen (Kontrollgruppe) oder zusätzlich eine EMG-getriggerte FES der Fingerextensoren im Alltag nutzen, zeigten sich nach der FES im Vergleich zur Kontrollgruppe stärkere Verbesserungen der selektiven Innervation der Hand (FM Arm-distal, Effektgröße $d=1,16$ [95%KI 0,21 – 2,10]) und der Handaktivitäten („ARAT-Verbesserungsratio“, $d=0,61$ [95%KI -0,28 – 1,51], n.s.) (Shindo et al., 2011).

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit mäßiger bis schwerer Armparese (n=22) führte eine Therapie mit der FES-Orthese „NESS Handmaster™“ im Rahmen eines täglichen Heimtrainings bis 3 x 50 Minuten/Tag über 6 Wochen bei kombinierter zyklischer und funktionaler Stimulation (intermittierender Fingerextension bzw. alternierender Fingerflexion und –extension und bei leichter betroffenen Patienten mit funktionellem Einsatz) insgesamt zu einer stärkeren Verbesserung der Spastik und Handgeschicklichkeit (BBT, JHFT) als bei der Kontrollgruppe ohne diese Zusatztherapie; bei den Patienten mit teilweise vorhandener Willküraktivität für Handgelenks- und Fingerbewegungen auch zu einer Verbesserung des aktiven Bewegungsradius (Ring and Rosenthal, 2005).

Das Beüben von drei alltagsnahen Aufgaben an einer „Workstation“ mit Unterstützung durch Funktionelle Elektrostimulation für das Öffnen der Hand beim Greifen und Loslassen der Gegenstände (FES-ET) (15-20 x 1h, 5 x pro Woche) plus herkömmliche physiotherapeutische Behandlung führte bei subakuten Schlaganfallpatienten im Vergleich zu einer weniger intensiven Behandlung (4 x 15 Minuten pro Woche sensorische Elektrostimulation des dorsalen Oberarmes ohne motorische Aktivierung und 1 x proWoche FES-ET plus Physiotherapie) zu einem signifikant verringerten Zeitbedarf für alltagsnahe Aufgaben und einer besseren Einsatzfähigkeit des hemiplegischen Armes (WMFT) sowie zu einem signifikant höheren kombinierten kinematischen Score (CKS) (Kowalczewski et al., 2007). Verbesserungen waren auch noch nach 3 Monaten nachweisbar. Die selektive Beweglichkeit (FMA) und die selbstbeurteilte Qualität und Häufigkeit des Armgebrauchs (MAL) in alltäglichen Situationen unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen.

Verglichen mit einer Behandlungsgruppe, die fünfmal pro Woche ihren Arm täglich 2 mal ½ Stunde standardisiert Aufgaben-spezifisch trainierte, hatten subakute Schlaganfallpatienten mit inkompletter schwerer bis mäßiger Armparese, die einerseits die 2 x täglich ½ Stunde ergänzt durch FES (H-200, Bioness Inc; 5 Elektroden für Greifen und Loslassen) trainierten und andererseits zusätzlich 3 Stunden pro Tag NMES erhielten, nach einem Behandlungszeitraum von 12 Wochen eine deutlich stärkere Erholung der selektiven Bewegungsfähigkeit (FM-Arm) und Geschicklichkeit (BBT, JHFT) (Alon et al., 2007; Alon et al., 2008). Der Unterschied ist jedoch durch die deutlich höhere Behandlungszeiten (plus 3 Stunden pro Trainingstag) erklärbar und daher nicht spezifisch auf die FES zurückführbar.

Auch bei einer Studie, die bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit mäßiger Armparese bei Plegie der Handgelenks- und Fingerextensoren über 8 Wochen ein COPM-basiertes repetitives Aufgaben-bezogenes Eigentaining zuhause, entweder 30 Minuten ohne FES, oder entweder 30, 60, oder 120 Minuten mit der H-200 Elektrostimulation-Neuroprothese übten, zeigten nur die Patienten mit 120 Minuten Training pro Tag bei den meisten Assessments (nämlich beim FM Arm; AMAT funktionelle Fähigkeiten und Bewegungsqualität; und ARAT) statistisch signifikante Verbesserungen (kein direkter Intergruppenvergleich berichtet), was aber durch die unterschiedliche Trainingszeit (mit) erklärt werden kann (Page et al., 2012). Eine 3 Monats-Nachuntersuchung wurde nur für die Gruppen, die FES erhielten und ohne Differenzierung

nach Trainingszeit (30, 60, oder 12 Minuten) durchgeführt (Persch et al., 2012), so dass über die experimentelle Kontraste basierend auf den publizierten Daten keine Schlussfolgerungen gezogen werden können.

In einer Gruppe chronischer Schlaganfallpatienten mit schwerer Armlähmung (n=20), die entweder 2 x tgl. 30 Minuten (5 mal pro Woche) über 2 Wochen mit oder ohne FES ihren Arm funktionell trainierten (FES: 4-Kanal-Gerät Actigrip von Neurodan, Hand Öffnen und Schließen mit Greifen, Transportieren, Loslassen) , dann zeigten die FES-trainierten verbesserte Zeitwerte beim WMFT nach dem Training und nach 6 Monaten sowie eine kürzere Latenz der MEPs (TMS) (Tarkka et al., 2011). Da für den WMFT kein Intergruppen-Vergleich berichtet wurde und für die TMS-Daten die Analysen n.s. waren, wurde eine Überlegenheit gegenüber der Kontrollgruppe nicht positiv nachgewiesen.

Bei einer Gruppe subakuter Schlaganfall-Patienten mit der Unfähigkeit, die Finger der paretischen Hand zu extendieren, führte jedoch eine FES mit Handöffnung bei einem 15-tägigen Training mit 1,5-stündigen Trainingssitzungen mit repetitiven bimanuellen aufgabenspezifischem Training zu stärkeren Verbesserungen der Armaktivitäten (FTHUE, ES 1,52) und selektiven Armbeweglichkeit (FM-Arm, ES 0,57) als eine gleich lange inhaltlich identische Therapie ohne FES (Placebo-Stimulation) (Chan et al., 2009).

Andererseits hatten subakute Schlaganfallpatienten mit schwerer bis kompletter Armparese (n=23), die für 4 Wochen 3 - 5 x wöchentlich 45 Minuten Armtherapie (Ergotherapie) erhielten, entweder ausschließlich „konventionell“, oder 3 x pro Woche als FES (Reichen, Greifen, Loslassen von Objekten, Stimulation des anterioren Anteils des M. deltoideus, M. triceps brachii, Fingerextensoren und –flexoren) vergleichbare Verbesserungen ihrer Arm- und Handfunktion (Chedoke McMaster Stroke Assessment, CMSA) und Armaktivitäten im Alltag (Subscores des erweiterten Barthel Index, EBI), wobei die Verbesserungen in der ausschließlich konventionell behandelten Gruppe numerisch größer waren; nur in der FES-Gruppe nahm die Handgelenks- und Fingerflexorenspastik (MAS) signifikant zu (Intergruppenunterschied jedoch ebenfalls n.s.) (Mangold et al., 2009).

Bei subakuten Schlaganfallpatienten mit schwerer Armlähmung (wenig oder keine aktive Bewegungsfähigkeit) (n=21), die für 16 Wochen 5 Mal pro Woche 45 Minuten Physio- bzw.

Ergotherapie erhielten, zeigten die Patienten, die in dieser Therapiezeit auch eine FES erhielten (anteriorer oder posteriorer Deltoideus, Trizeps und/oder Bizeps für proximale Bewegungen bzw. Handgelenks- oder Fingerflexoren und – extensoren für gröbere und feinere Greifaufgaben), nach der Trainingsperiode stärkere Verbesserungen beim Manipulieren von Objekten und Griffkraftmaßen (Rehabilitation Engineering Laboratory Hand Function Test, RELHFT), der selektiven Beweglichkeit (FM Arm, Chedoke-McMaster Stages of Motor Recovery, CMSMR [Arm und Hand]) und Alltagskompetenz (Barthel Index) als eine zeitgleich gleiche Physio- und Ergotherapie ohne FES (Trasher et al., 2008).

Wenn insgesamt 14 chronische Schlaganfallpatienten mit schwerer Hand- und mäßiger Armlähmung über 4 Monate 1 bis 2 Mal pro Woche für jeweils 40 Minuten entweder mit EMG-getriggelter FES für Finger- und Handgelenksexensoren bilaterale Finger- und Handbewegungen und „Tassen-Greif-“ Übungen oder gleich lange konventionell (individueller Ansatz, ohne FES) trainiert wurden, erreichten die FES-behandelten eine deutlich stärkere Verbesserung ihrer aktiven Finger- und Handextension (Hara et al., 2006) (errechnete Effektstärke d: Fingerextension 1,30 [95%KI 0,14 – 2,47]; Handgelenksexension 2,20 [95%KI 0,86 – 3,53]).

Wenn chronische Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer (inkompletter) Armparese mit Schwerpunkt (Handlähmung oder Schulterlähmung) über 5 Monate einmal pro Woche Ergotherapie für 40 Minuten und zusätzliches häusliches Eigentaining (auch mit angeleiteten Angehörigen) 5 Mal pro Woche (30 – 60 Minuten) erhielten, das sowohl selektive Bewegungen des betroffenen Armes als auch Objekt-bezogene Übungen beinhaltete, zeigten sich bei der Gruppe, die dabei eine FES entweder für Schulter- und Ellenbogenbewegungen oder Hand-/Fingerextension erhielt, Verbesserungen der stimulierten Bewegungen und der manuellen und Fingergeschicklichkeit, die bei der Kontrollgruppe mit gleichem Training ohne FES nicht so beobachtet werden konnten (Hara et al., 2008). Eine Effektgröße kann nicht bestimmt werden, da kein direkter Intergruppenvergleich berichtet wurde.

In einer kleinen RKS mit 12 chronischen Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer Armparese konnten durch eine 5-stündiges tägliches Armtraining über 12 Wochen sowohl bei 6 Patienten, die innerhalb der 5 Stunden 1,5 Stunden pro Tag eine Robot-Therapie (Schulter-/Ellenbogen-Bewegungen) erhielten, als auch bei 6 Patienten, die 1,5 Stunden pro Tag eine

NMES/FES erhielten, Verbesserungen bezüglich der selektiven Beweglichkeit (FM Arm) erreicht werden, wenn Robot-Therapie erhalten war auch eine bessere Armaktivität proximal (AMAT, shoulder/elbow), bei NMES/FES distal (AMAT, wrist/hand) (Daly et al., 2005). Effekte können also spezifisch dafür sein, was (nicht nur wie) trainiert wurde.

Chronische Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armpareses (n=39), die an 5 Tagen in der Woche 5 Stunden pro Tag Armtherapie erhielten (60 Therapieeinheiten), wurden entweder (a.) repetitiv armspezifisch beübt („motor learning“; einzelne Gelenke, Multigelenkbewegungen, Aufgaben-bezogen), oder (b.) tws. repetitiv armspezifisch und mit Robot oder (c.) tws. repetitiv armspezifisch und mit NMES (McCabe et al., 2015). Bezgl. der selektiven Beweglichkeit (FM Arm) und der Armfunktion (AMAT) ergaben sich keine Unterschiede nach dem Training. Die Studie war bezgl. eines 3 Gruppen-Design relativ klein, das Fehlen von Intergruppen-Unterschiede kann damit und der Überschneidung der Therapieinhalte bei insgesamt hoher Dosis liegen.

Wenn chronische Schlaganfall-Patienten mit mäßiger Armparese (n=39) entweder Arm-Robot-Therapie (Bi-Manu-Track) plus „sham-NMES“ oder Arm-Robot-Therapie plus NMES erhielten (90 – 100 Minuten pro Tag, 5x pro Woche, 4 Wochen), zeigte sich in der Experimentalgruppe mit echter NMES leicht stärkere Verbesserungen bezgl. der Handgelenksflexorensplastik sowie Bewegungsqualität (WMFT FAS) und ein anhaltender Effekt auf die selbst beurteilte Handfunktion (SIS Handfunktion) (aber nicht der der selektiven Beweglichkeit [FM Arm] oder selbstbeurteilten Nützlichkeit des Armes im Alltag [MAL]) (Lee et al., 2015).

Subakute Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer Armparese (Kraftgrad für die Schulter < 3 von 5), die eine funktionelle Elektrostimulation (M. supraspinatus, M. deltoideus, Handgelenksexpressoren des betroffenen Armes, ähnlich einer funktionellen Aktivität bei beim Trinken) für 30 Minuten pro Tag (5 x pro Woche) für 3 Wochen zusätzlich zur sonstigen Rehabilitationsbehandlung (30 Min. PT, 30 Min. ET) erhielten, zeigten nach 3 Wochen und 6 Monate später sowohl eine stärkere Verbesserung der Armfunktion (Fugl-Meyer, Arm; 6 Monate Follow up Effektstärke d=1,06, 95% KI 0,37-1,75) als auch der Alltagskompetenz (modifizierter Barthel Index; 6 Monate Follow up Effektstärke d=1,50, 95% KI 0,77-2,23)

stärker als bei alleiniger sonstiger Rehabilitationsbehandlung (30 Minuten Physiotherapie, 30 Minuten Ergotherapie pro Tag) (Lin und Yan, 2011).

Bei einer FES, bei der eine Triceps brachii-Stimulation dann einsetzte, wenn Patienten in einem mechanischen Armtrainer (horizontaler „Schlitten“ für Armextensionsbewegungen mit PC-basiertem Feedback über die geschaffte Bewegung) ihre persönliche aktive Bewegungsgrenze erreichten, erzielten subakute Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armlähmung ähnliche Verbesserungen (Motor Assessment Scale, MAS) wie Patienten, die mit dem Gerät (SensoriMotor Active Rehabilitation Training, SMART) ohne FES trainierten (Hayward et al., 2013). Die Studie enthielt in den beiden randomisierten Gruppen jeweils nur 5 Patienten (4 am Ende), so dass hier keine ausreichende Gruppengröße für Vergleiche vorlag.

Wenn eine Elektrostimulation der paretischen Finger-/Handextensoren (12 Stunden Stimulation pro Woche über 6 Wochen, 2 x pro Woche Therapie mit Therapeut, tägliches Eigentaining) entweder zyklisch (cNMES) oder durch die kontralaterale Hand kontrolliert erfolgte (Handschuh registriert Öffnung der gesunden Hand, entsprechend erfolgt eine proportional intensive NMES der Finger-/Handextensoren der paretischen Hand; „contralaterally controlled FES, CCFES“), zeigte sich zwar numerisch eine Überlegenheit der CCFES (aktive Fingerextension, FM, BBT, AMAT), die aber statistisch nicht abgesichert werden konnte (Knutson et al., 2012). 21 subakute Schlaganfall-Patienten mit mäßiger Armparese nahmen teil. Anders verhielt es sich bei einer Studie mit chronischen Schlaganfall-Patienten mit mäßiger bis schwerer Armparese (n=80), die für 12 Wochen 10 Trainingseinheiten CCFES oder cNMES pro Woche zuhause durchführten und zusätzlich 20 Sitzungen funktionelles Training im „Labor“ erhielten: Nach 6 Monaten waren die Zuwächse in der manuellen Geschicklichkeit in der CCFES-Gruppe größer (BBT, Intergruppendifferenz der Zuwächse 2,8 [95% KI 0,1 – 5,5]); selektive Beweglichkeit (FM Arm) und Armfunktion (AMAT) waren nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen (Knutson et al., 2016). Die Effekte waren für die Subgruppe mit nur mäßiger Armlähmung stärker ausgeprägt (BBT, Intergruppendifferenz der Zuwächse 5,5 [95% KI 0,8 – 10,2]) und klinisch relevant.

CCFES kann auch über EMG-Aktivität auf der nicht-betroffenen Seite getriggert werden. In einer RKS wurden 60 Schlaganfall-Patienten über 3 Wochen 5x pro Woche jeweils 20 Minuten entweder mit EMG-CCFES der Handgelenkextensoren oder mit NMES (Kontrollgruppe)

behandelt. Nach der Therapie mit EMG-CCFES waren die selektive Beweglichkeit (FM Arm, aktiver ROM am Handgelenk) und die Armaktivitäten („Hong Kong version of functional test for the hemiplegic upper extremity, FTHUE-HK“), nicht jedoch die Armkraft (Motricity Index) im Vergleich zur NMES stärker gebessert (Shen et al., 2015). Die berichteten Intergruppen-Effektstärken (und 95% KI) für die Veränderungswerte waren : FM Arm 2,67 [95% KI 2,00 - 3,33], FTHUE-HK 0,5 [95% KI 0,25 – 0,75], aktiver ROM am Handgelenk 5,32 [95% KI 3,10 – 7,54], Motricity Index 2,64 [95% KI -0,19 - 5,48]. Der „organisatorische“ Vorteil der EMG-CCFES gegenüber einer EMG-NMES ist, dass bei hemiparetischen Patienten die Willkürtriggerung über die nicht gelähmte Seite immer möglich ist.

Zwei systematische Cochrane Reviews zur Elektrostimulation des Armes bei Schlaganfall-Patienten wurden berichtet:

Systematische Reviews

In einer Analyse von vier klinischen Studien (Randomisierung bei 2 Studien nicht bekannt, 2 Studien mit verblindeter Evaluation) (Price et al. 2000) waren Elektrostimulationen wie die neuromuskuläre Stimulation, TENS und ähnliche Interventionen zwar für die Prävention oder Behandlung von Schlaganfall bedingten Schulterschmerzen nicht nachweislich wirksam. Sie hatten jedoch einen schmerzlindernden Effekt auf die Außenrotation der betroffenen Schulter und reduzierten auch das Ausmaß der Schultersubluxation; Armfunktion und Spastikentwicklung wurden nicht nachweislich beeinflusst.

Ein anderer Review schlussfolgert, dass eine funktionelle Elektrostimulation zu einer Verbesserung der Lähmung und der motorischen Funktionen beitragen könnte; die Datenlage sei hier jedoch nicht gesichert (Pomeroy et al. 2006). Aus 24 RKS wurden überwiegend aus einzelnen RKS und z.T. bei Vergleichen mit einer Kontrollgruppe ohne Therapie Verbesserungen u.a. bzgl. der Muskelfunktion (Kokontraktion), selektiven Innervation (Fugl-Meyer) und manuellen Geschicklichkeit (BBT) berichtet. Für viele analysierten Parameter wurde jedoch kein Effekt abgesichert.

Andere systematische Reviews (als die Cochrane Reviews) über die therapeutischen Effekte neuromuskulärer Elektrostimulation kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen:

De Kroon et al. (2002) berichten über 6 RKS mit verschiedenen Formen therapeutischer Elektrostimulation (TENS, NMES, EMG-NMES, Positionsfeedback-Stimulation), davon 4 mit verblindetem Assessment. Die Analyse belegte einerseits einen positiven Effekt auf die motorische Kontrolle, bezüglich funktioneller Aktivitäten konnten keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

Bolton et al. (2004) beurteilten therapeutische Wirksamkeit von EMG-getriggelter neuromuskulärer Elektrostimulation (EMG-NMES) auf die Erholung der Arm-/Handfunktion. Sie schlossen 5 Studien mit insgesamt 86 Patienten ein, davon 3 Studien mit Randomisierung, 3 mit verblindetem Assessment. Die Autoren berichten – wenn eine gemeinsame Analyse über drei verschiedene Outcome-Paarmeter gerechnet wird - über eine mäßig hohe Effektgröße der EMG-NMES (ES=0,82, S.D.=0,59).

In einem systematischen Review von Meilink et al. (2008) wurde ebenfalls die therapeutische Wirksamkeit von EMG-getriggelter neuromuskulärer Elektrostimulation (EMG-NMES) der Extensoren des Unterarmes auf die Handfunktion bei Schlaganfall-Patienten basierend auf RKS mit üblicher Behandlung oder keiner Behandlung als Kontrollgruppen evaluiert. 8 Studien mit insgesamt 157 Teilnehmern wurden eingeschlossen. Darunter waren 3 mit verblindetem Assessment. (Getrennt) Analysiert wurden Effekte auf die selektive Beweglichkeit (FM Arm), die manuelle Geschicklichkeit (BBT), die Arm- und Handaktivitäten (ARAT), die Reaktionszeit und die anhaltende Kontraktionsfähigkeit. Eine (differentielle) Wirksamkeit der EMG-NMES konnte dabei nicht abgesichert werden. Als relevante Aspekte in der Diskussion wurden u.a. genannt, dass die Studienpopulationen klein und damit die statistische Power gering waren, die Studienqualität oftmals als niedrig beurteilt wurde, die Behandlungsintensitäten und –kontraste zu gering gewesen sein könnten, und dass überwiegend chronische Schlaganfall-Patienten eingeschlossen wurden.

Langhorne et al. (2009) hatten in ihrem systematischen Review über verschiedene Trainingsinterventionen geschlussfolgert, dass Trainieren mit Elektrostimulation die Armfunktion (aber nicht nachweislich Handfunktion) nach Schlaganfall verbessert kann, bei allerdings grenzwertiger Evidenz (13 RKS, n=227: Armfunktion SMD=0,47, 95%KI -0,03 bis 0,97).

Veerbeek et al. (2014) untersuchten in ihrem systematischen Review die Wirksamkeit verschiedener physiotherapeutischer Verfahren nach Schlaganfall und fanden für folgende Elektrostimulationsformen signifikante Effekte auf motorische Armfunktionen (Schädigung) oder Arm-Hand-Aktivitäten. NMES (22 RKS, n= 894): Schultermuskulatur – Effekte auf Schultersubluxation (Röntgendiagnostik der Subluxation: standardisierte Effektgröße, SES: 0,58, 95%KI 0,15 – 1,01); Handgelenks- und Fingerflexoren- und -extensorenstimulation - Effekte auf motorische Armfunktionen (FMA Arm, SES: 0,91, 95%KI 0,29 – 1,53). EMG-NMES (25 RKS, n=492): Handgelenks- und Fingerextensoren – Effekte auf motorische Armfunktionen (Schädigung) (FMA, CMMSA; SES: 0,58, 95%KI 0,04 – 1,12; n=49) und Arm-Hand-Aktivitäten (ARAT, BBT, JTHFT, 10CMT, FTHUE; SES: 0,72, 95%KI 0,41 – 1,03; n=162).

Ein SR von Vafadar et al., 2015, der 9 RKS und 1 quasi-RKS mit insgesamt 531 Teilnehmern zeigte: Wenn Schlaganfall-Patienten über 4 bis 6 Wochen für 30 Minuten bis mehrere Stunden erhielten, zeigten gegenüber konventioneller Therapie alleine für Patienten bis zu 6 Monaten nach dem Schlaganfall, aber nicht für Patienten mehr als 6 Monate nach dem Schlaganfall eine Verbesserung der Schultersubluxation (SMD -0,70, 96%KI -0,98 bis -0,42); signifikante Effekte auf Schmerz und Armfunktion konnten nicht nachgewiesen werden.

Ein vergleichbares Ergebnis im Sinne eines positiven Behandlungsergebnisses auf die Schultersubluxation im akuten und subakuten Stadium (8 RKS, n=285; SMD -1,11; 95% KI -1,53 bis -0,68), jedoch nicht im chronischen Stadium und ohne nachgewiesene Effekte auf Armfunktion oder Schmerz zeigte auch ein systematischer Review von Lee J-H et al. (2017). Die Effekte ließen sich sowohl bei weniger, als auch mehr als 1 Stunde NMES pro Tag (3 bis 7 Behandlungen pro Woche über 4 bis 8 Wochen) nachweisen.

Empfehlungen

Eine halbstündige (bis mehrstündige tägliche) NMES der Schultermuskulatur (M. supraspinatus, M. deltoideus, pars posterior) kann bei subakuten Patienten zur Behandlung oder Verhinderung einer Subluxation erwogen werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens), nicht jedoch, um primär Schmerzen oder Armfunktion zu behandeln (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

Bei schwerer inkompletter Parese der Handgelenks- und Fingerextensoren kann eine NMES, oder wenn möglich eine EMG-getriggerte NMES der Unterarmextensorenmuskulatur erwogen werden, wenn das Behandlungsziel die Förderung der selektiven Bewegungsfähigkeit und Armfunktionen im subakuten oder chronischen Stadium ist (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens). Oberflächenelektroden werden als ausreichend beurteilt, implantierbare Elektroden für die Unterarmextensorenmuskulatur sollten dabei nicht eingesetzt werden (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

Wenn eine Elektrostimulation der paretischen Finger-/Handextensoren durch die kontralaterale Hand kontrolliert erfolgte (Handschuh registriert Öffnung der gesunden Hand, entsprechend erfolgt eine proportional intensive NMES der Finger-/Handextensoren der paretischen Hand; “contralaterally controlled FES, CCFES“), war das nicht sicher effektiver als eine zyklische NMES der Handöffner der paretischen Hand (am ehesten für chronische Schlaganfall-Patienten mit nur mäßiger, nicht schwerer Armparese). Für chronische Schlaganfall-Patienten kann eine proportional intensive NMES der Finger-/Handextensoren der paretischen Hand (“contralaterally controlled FES, CCFES“) oder eine EMG-getriggerte CCFES erwogen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Bei der Subgruppe der Patienten mit schwerer inkompletter Handlähmung und zumindest teilweise erhaltener proximaler Motorik (Bewegungs- und Haltefunktion) kann eine funktionale mehrkanalige Stimulation (FES) zur Induktion von Greifen und Loslassen oder Finger- und Handextension mit Training (ggf. selektiver Bewegungen und) alltäglicher Aktivitäten erwogen werden, insbesondere, wenn das Behandlungsziel eine Verbesserung von selektiver Bewegungsfähigkeit und Armaktivitäten ist und die Patienten bereit sind, 1 – 2 Stunden pro Tag damit zu trainieren (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Eine FES kann auch für Schulter- und Ellenbogenbewegungen erwogen werden (Evidenz mittel, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0).

Die Durchführung der Therapie mit NMES, EMG-NMES und FES kann in Kleingruppen erwogen werden, bei selektierten Patienten auch als Heimtraining (cave: nicht selektives Innervationsverhalten mit Kokontraktion) (Evidenz niedrig [kein RKS einzeln vs. Kleingruppe

bzw. mit Therapeut oder zuhause], Einschätzung der Effekte: sehr niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Bei der NMES, EMG-NMES und FES sollen die in Studien benannten Kontraindikationen bedacht werden: Herz- und Hirnschrittmacher, potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, epileptische Anfälle in der jüngeren Vergangenheit, Metall-Implantate im behandelten Arm (Evidenz 5 [Expertenmeinung], Einschätzung der Effekte: sehr niedrige Qualität; Empfehlungsgrad A [klinische Relevanz, medikolegale Aspekte]; starker Konsens). Spezifische Sicherheitshinweise sind den jeweiligen Gerätedokumenten zu entnehmen bzw. vom Hersteller zu erfragen.

6.20. Arm-Robot-Therapie (mechanische, aktive Therapiemittel)

Bei schweren Armlähmungen (z.B. keine Bewegung gegen Eigenschwere möglich) ist eine Arm-Robot-Therapie insbesondere im subakuten Stadium eine sinnvolle Ergänzung. Insbesondere im subakuten Stadium können spezifische Bewegungen, die noch nicht selbständig ausgeführt werden könnten, technisch unterstützt mit hohen Repetitionsraten unter Supervision geübt / trainiert werden. Dadurch können – je nach Gerät – entweder Schulter- und Ellenbogenbewegungen (z.B. mit dem MIT-Manus/InMotion Arm, MIME, NeReBot oder ReoGo), Unterarm- und Handgelenksbewegungen (z.B. NeReBot [Unterarm], Bi-Manu-Track, Hand Mentor) oder Fingerbewegungen (z.B. mit dem Reha-Digit, Amadeo Hand, Hand Mentor oder Gloreha) aktiv beübt und deren Restitution im Sinne der Willküraktivität gefördert werden. Im Vergleich zur zyklischen neuromuskulären (NMES) oder EMG-getriggerten Elektrostimulation (EMG-NMES) der Hand- und Fingerextensoren kann die Arm-Robot-Therapie effektiver sein, ist aber auch in der Anschaffung kostspieliger und nur z.T. kommerziell erhältlich; eine kombiniert integrierte EMG-NMES-Robot-Therapie könnte therapeutisch sinnvoll sein, ist bislang jedoch wenig untersucht.

Randomisierte kontrollierte Studien

Bei subakuten bzw. chronischen Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armparese oder –plegie führte eine zusätzliche intensive Robot-Therapie mit dem MIT-Manus (25-35 x 1 Std.) bzw.

MIME (24 x 1 Std. in 2 Monaten) (robotunterstützte zielorientierte Armbewegungen [Schulter und Ellenbogen]) zu einer besseren Erholung der proximalen Armkraft, dem aktiven Bewegungsausmaß und zu einer leichten Verbesserung der (proximalen) selektiven Armbeweglichkeit (Volpe et al., 2000; Fasoli et al., 2004; Lum et al., 2002). Eine langfristige Überlegenheit (im Vgl. zu einer Bobath-Behandlung) konnte nicht abgesichert werden (Lum et al., 2002); für die Behandlung mit MIT-Manus wurde auch bei einem 3-Jahres-Follow up eine stärkere Zunahme der Schulter- und Ellenbogenbewegungsfähigkeit (Motor Status Score-Schulter und Ellenbogen, MSS) bei einigen Patienten gezeigt werde (Volpe et al., 1999). Fünfzehn 1-stündige Robot-Therapie (MIME), die entweder unilateral, bilateral oder kombiniert uni- und bilateral über 4 Wochen durchgeführt wurde und mit einer zeitlich gleich intensiven Bobath-Therapie verglichen wurde, erwies sich bei subakuten Schlaganfall-Patienten unmittelbar nach dem Training (aber nicht mehr nach 6 Monaten) im kombiniert uni- und bilateralen Modus der Bobath-Therapie in Bezug auf proximale Arm-Schädigung überlegen (FM Arm proximal, MSS synergy scale), während unilaterales und kombiniert uni-bilaterales Robot-Training vergleichbar waren (Lum et al., 2006). Bei Patienten, die bereits in der Lage waren, planare Zielbewegungen auszuführen, könnte ein progressiv resistives Üben mit dem Robot (MIT-Manus) zusätzliche Verbesserungen für Handbewegungen induzieren (Fasoli et al., 2003), die selektive Armbeweglichkeit insgesamt wurde jedoch nicht differentiell beeinflusst (Stein et al., 2004).

Wenn Robot-unterstützt gewichtentlastend Schulter-Ellenbogen-Reichbewegungen repetitiv trainiert werden, kann die Verbesserung des aktiven Schulter-/Ellenbogen-Bewegungsraumes dadurch unterstützt werden, dass zunehmend die Gewichtsübernahme des Armes im Training implementiert wird, wie bei chronischen Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer Armlähmung gezeigt werden konnte (Ellis et al., 2009).

Bei subakuten Schlaganfallpatienten (n=20) mit mäßiger bis schwerer Armparese führte eine zusätzliche intensive (2 x tgl. 40-50 Min. an 5 Tagen pro Woche über 5 Wochen) sensomotorisches Robot-Therapie (NeReBot; 3 Freiheitsgrade; Aluminium-Arm-Splint bewegt durch 3 Nylonfäden) mit repetitiven Schulter-, Ellenbogen- und Unterarmbewegungen und visuellem Feedback gegenüber alleiniger sonstiger Rehabilitationsbehandlung zu stärkeren Verbesserungen der Schulter- und Ellenbogenfunktionen (FM,

Schulter/Ellenbogen/Koordination; kalkulierte Effektstärke $d: 0,83$ [95%KI: $-0,08 - 1,75$]) und Alltagskompetenz (mot. FIM; kalkulierte Effektstärke $d: 1,71$ [95%KI: $0,69 - 2,74$]), die auch nach 3 Monaten noch nachweisbar war (Masiero et al., 2006). Die Ergebnisse wurden mit einer zweiten monozentrischen RKS bestätigt ($n=37$; NeReBot-Therapie, $n=17$: 2 x tgl., 4 Stunden pro Woche für 5 Wochen als „add on“ zur multiprofessionellen Standardneurorehabilitation) (Masiero et al., 2007); auch 6 ½ Monate nach Ende des Training (8 Monate-Follow-up) waren die Verbesserungen in der NeReBot-behandelten Gruppe stärker (FM, Schulter/Ellenbogen/Koordination; kalkulierte Effektstärke $d: 0,87$ [95%KI: $0,18 - 1,57$]; mot. FIM; kalkulierte Effektstärke $d: 1,27$ [95%KI: $0,55 - 2,00$]).

Akute/subakute (≤ 15 Tage) Schlaganfall-Patienten ($n=34$), die in einer RKS entweder 5x pro Woche 120 Minuten Armtraining über 5 Wochen als Standardtherapie erhielten oder kombiniert als Standardtherapie (65% der Therapiezeit) und Robot-Therapie (NeReBot) (35%), zeigten mit oder ohne Robot-Therapie-Anteil nach dem Training, nach 3 und 7 Monaten keine Gruppenunterschiede (MRC, FM Arm, mAshworth Scale, BBT, FIM) (Masiero et al., 2014).

Basierend auf den Studienergebnissen der beiden Studien von Masiero et al., 2007 und 2014 und eine Reihe von Annahmen (Kosten für Robot-Equipment, Therapiekosten pro Therapeutenstunde, Verädnerung des Bedarfes an therapeutischer Supervision bei einer Robottherapie über 4 Wochen, eine angenommene Verkürzung stationärer rehabilitativer Behandlung durch größere Armrehabilitationsfortschritte) wurden Behandlungskosten analysiert und mögliche Vorschläge für eine Behandlungsorganisation gemacht (Stefano et al., 2015). Die Autoren schlugen dabei zu Beginn eine „Add on“-Robot-Therapie vor und im weiteren eine Robot-Therapie mit partiellem Ersatz der Physiotherapie. Da die gemachten Betrachtungen wie o.g. von vielen Annahmen abhängen, können sie nur als Illustration einer Betrachtung unter Berücksichtigung von Kostenaspekten erachtet werden. Sie können nicht Grundlage einer expliziten Empfehlung sein.

Wenn chronische Schlaganfallpatienten entweder planar (2-dimensional) oder kombiniert planar und vertikal (3-dimensional) robotunterstützt (InMotion Linear Robot) repetitiv Reichbewegungen mit Schulter- und Ellenbogenbewegungen übten (18 x 60 Minuten in 6 Wochen in Einzeltherapie), erreichten sie leichte anhaltende Verbesserungen der selektiven Armbeweglichkeit (FM-Arm), ohne dass die sich signifikant unterschieden, auch nicht im

Vergleich zu einer intensivierten konventionellen Behandlung (ohne Robot) (Conroy et al., 2011).

In einer randomisierten „Cross over“-Studie mit 20 chronischen Schlaganfall-Patienten mit leichter bis mittelschwerer Armlähmung, die jeweils über 4 Wochen (werktgl. 60 Minuten) entweder mit dem Robot „BONES“ repetitive Eingelenksbewegungen (Schulter, Ellebogen, Handgelenk) oder funktionale Multigelenksbewegungen trainierten, erreichten vergleichbare Veränderungsraten bzgl. der manuellen Geschicklichkeit (BBT), Armfunktion (WMFT), selektiver Armbeweglichkeit (FM Arm), selbstbeurteilte Einsatzfähigkeit des Armes im Alltag (MAL) und Robot-bezogenen Outcome-Maßen (Milot et al., 2013). Das funktionale Multigelenkstraining war hier also nicht überlegen; von Interesse ist zu beobachten, dass über die 8 Wochen Training u.a. auch die manuelle Geschicklichkeit (BBT: durchschnittlich +6 Blöcke) neben der selektiven Beweglichkeit (FM Arm: durchschnittlich + 3 Punkte) verbessert waren und die Ergebnisse nach 3 Monaten weitgehend als konstant nachbeobachtet wurden.

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armparese oder -plegie führte eine zusätzliche intensive Robot-Therapie mit dem Bi-Manu-Track (30 x 20 Minuten in 6 Wochen) (robotunterstützte Pro- und Supinationsbewegungen sowie Handgelenksbewegungen, bilateral) (auch längerfristig / 3 Monate) zu einer besseren Erholung der Armkraft und der selektiven Armbeweglichkeit (Fugl-Meyer) als eine EMG-getriggerte Elektrostimulation (Hesse et al., 2005).

Wenn chronische Schlaganfall-Patienten (n=34) entweder über 4 Wochen täglich (90 – 105 Minuten/ 5 x pro Woche) eine Robot-Therapie mit dem Bi-Manu-Track erhielten, oder zunächst für 2 Wochen eine Robot-Therapie mit dem Bi-Manu-Track und dann für 2 Wochen eine mCIMT (Hsieh et al., 2016), dann zeigten sich auf der Ebene der motorischen Kontrolle unterschiedliche Therapieergebnisse, nach der mCIMT auch Verbesserungen der Kinematik von Zielbewegungen und der instrumentellen ADL (was jedoch auch mit unterschiedlichen Baselinenniveaus der Gruppen in Zusammenhang stehen könnte). Der Aspekt, dass jeweils insbesondere das verbessert wird, was trainiert wurde, könnte auch ausschlaggebend gewesen sein und damit ein Hinweis auf das Achten einer ausreichend umfassende Therapieplanung.

In einer kleineren Studie mit 18 chronischen Schlaganfall-Patienten mit mäßiger Armparese (FM-Arm 30 bis 56 von 66 Punkten) führte nur eine höhere Intensität eines Bi-Manu-Track-Trainings (1350 – 1800 Repetitionen pro Tag, passiv-passiv, aktiv-passiv und aktiv-aktiv; 20 Sitzungen in 4 Wochen) zu stärkeren Verbesserungen der selektive Beweglichkeit (FM-Arm) und der Bewegungsqualität im Alltag (MAL-QOM) als konventionelle Ergotherapie (90-105 Minuten/Tag), nicht jedoch ein Bi-Manu-Track-Training mit der Hälfte der Repetitionen (Hsieh et al., 2011). In einer weiteren Studie mit 20 chronischen Schlaganfall-Patienten mit mäßiger Armparese (FM-Arm 28 bis 56 von 66 Punkten) führte ein zeitlich gleich intensives Bi-Manu-Track-Trainings (90 – 105 Minuten pro Tag, passiv-passiv, passiv-aktiv, aktiv-aktiv und aktiv-passiv; 20 Sitzungen in 4 Wochen) zu stärkeren Verbesserungen der tatsächlichen Armaktivität im Alltag (Verhältnis betroffen/nicht betroffen bei Accelerometermessungen über 3 Tage, Effektgröße $r=0,26$, primäre Ergebnisvariable) sowie (sekundäre Variablen) der selektive Beweglichkeit (FM-Arm, $r=0,46$), des selbst beurteilten Arm-Einsatzes (MAL-AOU, $r=0,36$) und der Bewegungsqualität im Alltag (MAL-QOM, $r=0,44$) sowie der wahrgenommene Schwierigkeit, Alltagsaufgaben mit beiden Armen zu erledigen (Abilhand, $r=0,22$) als konventionelle Ergotherapie (90-105 Minuten/Tag) (Liao et al., 2011).

Bei einer kleineren RKS mit 26 chronischen Schlaganfall-Patienten, die in 7 Wochen 20 Therapiesitzungen zur aktiven Handgelenksbeweglichkeit erhielten und zwar entweder mit einem Robot kombiniert mit EMG-getriggelter Elektrostimulation oder EMG-getriebener Robot-Therapie, waren nach der EMG-NMES-Robot-Therapie die Funktionszugewinne in der selektiven Beweglichkeit stärker (Hu et al., 2015).

Mit einem Robot, der Schulter- und Ellenbogenbewegungen im dreidimensionalen Raum unterstützt (Trajektorienaufgaben, nach virtuellen Objekten Reichen) konnten subakute Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer Lähmung ihre Arm- und Hand-Schädigung („Impairment“, Chedoke McMaster Stroke Assessment of the Arm and Hand) stärker verbessern (SMD 0,51) als eine Kontrollgruppe mit konventioneller Therapie (3 x 45 Minuten pro Woche über 8 bis 11 Wochen) (Abdullah et al., 2011).

Bei einer 8-wöchigen Therapie (24 Sitzungen) für chronische Schlaganfall-Patienten mit mäßiger bis schwerer Armparese ($n=73$), die entweder eine konventionelle Therapie oder eine Robottherapie, mit einem dreidimensionaen Robot („ARMin“), der Aufgaben-spezifisches

Tranieren ermöglicht, erhielten, und bis zu 34 Wochen beobachtet wurden, zeigte sich ein kleiner Vorteil der Experimentalgruppe bezüglich der Verbesserung der selektiven Beweglichkeit (FM Arm, mittlere Differenz der Veränderungswerte 0,78 Punkte [95% KI 0,03 – 1,53]) (Klamroth-Marganska et al., 2014), ein Unterschied, der nicht als klinisch relevant erachtet werden kann.

Bei einem dreiwöchigen Training mit einem Robot, der spiegelbildliche Bewegungen des gesunden Armes für den gelähmten Arm erzeugen kann („mirror image movement enabler, MIME“) erhielten subakute Patienten mit mäßiger bis schwerer Armlähmung entweder bis zu 15 (Niedrigdosis Robot) oder bis zu 30 Stunden Arm-Robot-Therapie (Hochdosis-Robot) in 3 Wochen, oder aber bis zu 15 Stunden konventionelle individuell gestaltete Armrehabilitation (Burgar et al., 2011). Die Robot-Therapie enthielt ein unimanuelles Training zielorientierter Bewegungen (Schulter und Ellenbogen) 2 dimensional in der Tischebene beginnend und dann dreidimensional (bis Augenhöhe), zunächst passiv, dann aktiv-assistiv und danach aktiv gegen Widerstand sowie auch ein bimanuelles Training, bei dem der Robot die Bewegung des gesunden Armes spiegelbildlich imitierte. Nach dem dreiwöchigen Training und nach 6 Monaten gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der motorischen Erholung (Fugl-Meyer). Bei den armbezogenen basalen Aktivitäten des täglichen Lebens (FIM-Items obere Extremitäten), bei denen die Frage der Kompensation mit dem nicht betroffenen Arm eine große Rolle spielt, zeigte die Hoch-Dosis-Robot-Gruppe nach dem Training bessere Werte, nach 6 Monaten ein höheres Maß an Spastik (Ashworth, 1964).

Der Robot Pneu-Wrex unterstützt („assist-as-needed“) mit pneumatischen Aktuatoren aktiv Schulter- und Ellenbogenbewegungen bei dreidimensionalen VR-basierten Reich- und Greif- und Armbewegungsaufgaben mit auditivem und visuellem Feedback sowie „Scores“ bei den „Therapiespielen“. Chronische Schlaganfall-Patienten mit mäßiger bis schwerer Armparese (n=27), die 24 einstündige Therapiesitzungen entweder mit dem Robot Pneu-Wrex oder als nicht geräteunterstützte Therapie erhielten, zeigten nur als statistischen Trend folgende Unterschiede zu Gunsten der Robot-Therapie: nach der Therapiephase und bei einem 3 Monats-Follow up stärkere Verbesserungen bezüglich der selektiven Beweglichkeit (FM, primäre Variable), manuelle Geschicklichkeit (BBT, nach dem Training) und Somatosensibilität („Nottingham sensory score“, 3 Monats-Follow up) (Reinkensmeyer et al., 2012).

In einer kleineren RKS mit 15 chronischen Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer Armparese, die entweder „übliche Therapie“ (n=5), oder zusätzlich 12 Mal 90 Minuten Arm-Robot-Therapie über 6 Wochen, entweder unilateral mit dem betroffenen Arm (n=5) oder bilateral (n=5) erhielten, ergab sich nach der Robot-Therapie eine leichte Verbesserung der selektiven Beweglichkeit (4 FM-Punkte im Mittel), bzgl. der kinematischen Analysen und dem Fugl-Meyer Arm Test jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der unilateralen und bilateralen Robot-Therapie (Kim et al., 2013). Für die Robot-Therapie wurde ein Exoskelett mit 7 Freiheitsgraden („UL-EX07“: Schulterabduktion/-adduktion, -flexion/-extension, -innen/-außenrotation, Ellenbogenflexion/-extension, Handgelenksflexion/-extension, -ulnar/-radialdeviation, Unterarmpro/-supination) in Verbindung mit spezifischen Trainings-“Videospiele“ genutzt.

In einer „Cross over“-Pilotstudie wurde bei 8 subakuten Schlaganfall-Patienten geprüft, welche Effekte mit einer zusätzlichen EMG-getriggerten NMES oder Robot-Therapie mit dem elektromechanischen Robot ARMOR (30 Minuten pro Tag zusätzlich für 2 Wochen, dann 2 Wochen kein experimentelles Training, dann 2 Woche die andere Trainingsform) erzielt werden können (Mayr et al., 2008). ARMOR hat eine aktive Bewegungseinheit (Slave; 8 aktive, 4 passive Freiheitsgrade) und eine passive Messeinheit (Master); mit dem Master können Bewegungen aufgenommen und auf den Slave übertragen werden. Die kleine Studienpopulation und das Fehlen eines direkten Vergleiches der ersten Behandlungsphase erlauben keine Schlussfolgerungen für die Leitlinie. Im Vergleich über beide Studienphasen wurden nach ARMOR-Training stärkere Verbesserungen von Muskeltonus, Gelenkbeweglichkeit und Feinmotorik, nach EMG-NMES der Handkraft berichtet.

In einer dreiarmigen RKS mit 127 chronischen Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer Armparese, die über 12 Wochen, entweder 36 Stunden (Robot oder intensiviert Kontrolltherapie mit ähnlichen Bewegungen) oder übliche Behandlung erhielten (keine intensive Rehabilitationsbehandlung) zeigten sich nach 12 Wochen bei der primären Studienvariable (FM Arm) keine signifikanten Gruppenunterschiede, numerisch war die Robot-Therapie besser als die übliche und vergleichbar zur intensivierten Therapie. Wenn Daten der Wochen 6, 12, sowie Nachbeobachtung 24 und 36 zusammen analysiert wurden, ergab sich eine Überlegenheit der Robottherapie gegenüber der üblichen Therapie bei Vergleichbarkeit

zur intensivierten Kontrolltherapie bei der primären (FM Arm) und den sekundären Studienvariablen (WMFT, Stroke Impact Scale) (Lo et al., 2010). Die Effekte waren jedoch numerisch nicht sehr groß: FM Arm, mittlere Differenz Robot vs. übliche Therapie: 2,88 Punkte [95% KI 0,57 – 5,18 Punkte]. Interessant war hier auch, dass die Robottherapie in 4 Blöcken a 3 Wochen organisiert war: 1. Planare Schulter-Ellenbogen-Bewegungen, 2. Schulterbewegungen gegen die Schwerkraft und Greifen, 3. Handgelenk, 4. Integration proximaler und distaler Bewegungen. Eine ergänzende ökonomische Analyse legt nahe, dass die intensivierten Therapien (Robottherapie und intensivierte Kontrolltherapie) zwar zunächst höhere Gesundheitskosten verursachen, aber dies bei Berücksichtigung aller Gesundheitskosten sich wieder ausgleichen kann (Wagner et al., 2011).

Auch in einer anderen RKS mit chronischen Schlaganfallpatienten (n=21), die entweder (3 x 1 Stunde pro Woche für 6 Wochen) mit einem Robot (MIT-Manus) trainierten, oder in Intensität und Dauer vergleichbare Übungen für Schulte- und Ellenbogenbewegungen mit einem Therapeuten, zeigten sich vergleichbare Verbesserung für die selektive Beweglichkeit (FM Arm/S-E) und Kraft (S/E) bei Schulter- und Ellenbogenbewegungen, die auch 3 Monate später nachweisbar waren; keine der beiden Therapien war überlegen; für die Finger- und Handfunktion (FM H/F) zeigten sich keine Verbesserungen (Volpe et al., 2008).

Bei einem Training mit einer elektromechanischen Orthese, die über „künstliche Sehnen“ Ellenbogen- und Fingerflexions- und –extensionsbewegungen ermöglicht (24 Sitzungen a 50 Minuten, 3 x pro Woche für 8 Wochen) erreichten chronische Schlaganfallpatienten mit mittelschwere Armparese (n=6) vergleichbare Verbesserungen der selektiven Armbeweglichkeit (FM Arm) wie Patienten, die die gleiche Zeit ein konventionelles Physiotherapieprogramm erhielten (n=6) (de Araújo et al., 2011).

Bei einer kleinen Gruppe subakuten Schlaganfallpatienten mit schwerer Armparese (Finger und Handgelenk konnten nicht willkürlich extendiert werden) führten robotergestützte passive Bewegungsübungen der hemiparetischen Hand mit dem Finger-Trainer „Reha-Digit“ bei gleichzeitiger Aufforderung, sich die Bewegung als selbst initiiert vorzustellen und mit dem Zeigefinger unterschiedliche Oberflächenbeschaffenheiten taktil zu diskriminieren (5 x 20 Minuten pro Woche für 4 Wochen) zu einer statistisch signifikant verbesserten selektiven Beweglichkeit der Hand (Fugl-Meyer-Test, distale Arm-Items) (Hesse et al., 2008).

Wenn subakute Schlaganfall-Patienten (n=17) mit schwerer Armparese über ca. 2 Monate 40 Sitzungen Handrehabilitation erhielten, jeweils mit ≥ 300 Wiederholungen, dann waren nach Robot-assistierter Hand-Therapie (Amadeo der Fa. Tyromotion) im Vergleich zu Ergotherapie die Verbesserungen in der selektiven Hand-Beweglichkeit (FM Handgelenk und Hand: Intergruppenunterschied der Veränderungswerte: MW 4,17 [95% KI 2,32 to 6,01],) statistisch signifikant, für die Griff-Kraft (MI) numerisch besser (Orihuela-Espina et al., 2016).

In einer kleineren Studie mit 17 subakuten bis chronischen Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer Armparese erhielten die Patienten entweder über 4 Wochen (20 Einheiten a 1 Stunde) ein Robot-assistiertes Training für Fingerbewegungen (mit „Simulation“ von Greifen und Loslassen) (Amadeo der Fa. Tyromotion) oder in den ersten beiden Wochen ein passives und dann für 2 Wochen das aktive Training mit dem Robot (Hwang et al., 2012). Für die selektive Finger-/Hand-Beweglichkeit (FM Handgelenk und Hand), den aktiven Fingerbewegungsumfang (Zeigefinger-MCP) und die Griffkraft zeigten sich in beiden Gruppen (vergleichbar) moderate Verbesserungen, die auch einen Monat nach dem Training fortbestanden.

Verglichen mit alleinigem repetitiven Aufgaben-orientiertem Training (60 Stunden in 3 Wochen), konnte bei subakuten Schlaganfallpatienten (3 – 9 Monate) mit inkompletter Handparese eine kombinierte Behandlung mit repetitiven Aufgaben-orientiertem Training und Robot-assistierter Handfunktionsbehandlung (jeweils 30 Stunden in 3 Wochen, Summe 60 Stunden) vergleichbare (numerische höhere) (nach 2 Monaten anhaltende) Verbesserungen der Handfunktion erreichen (Sickness Impact Profile, Handfunktion, pre-post Veränderungen MW [95% Konfidenzintervall]: kombinierte Therapie 26,47 [14,69 - 38,26]; repetitives Aufgaben-Training alleine: 14,85 [0,64 - 29,06]) (Kutner et al., 2010). Für die Robot-assistierte Handfunktionsbehandlung wurde der „Hand Mentor“ eingesetzt, der einen pneumatischen Actuator beinhaltet, um passiv oder assistiv Handgelenk und Finger extendieren, Gelenksstellungen und Fingerflexorenwiderstand misst und Feedback (LEDs) gibt; 3 Programme trainieren „motorische Kontrolle“, „Rekrutierung“ und „Spastik“.

Eine kleine RKS mit 16 chronischen Schlaganfall-Patienten (14 in der Analyse, 2 „Drop-Outs“) mit leicht (bis mäßiger) Armparese bei zumindest partiell erhaltener selektiver Fingerfunktion verglich ein (COPM-basiert) individualisiertes Aufgaben-spezifisches Training (3 x pro Woche

1 Stunde für 6 Wochen) mit einem zeitlich gleich gestalteten Training mit einem pneumatisch betriebenen Handschuh-Robot („PneuGlove“) und einer VR-Anwendung mit Tasten („actuated virtual keypad, AVK“) für ein gezielte Training der Fingerindividuation (Thielbar et al., 2014). Während das Aufgaben-spezifische Training reale Objekte nutzte und graduell an das Leistungsvermögen der Betroffenen angepasst wurde, fokussierte das Hand-Robot-Training auf selektive Bewegungskontrolle („Individuation“) der Finger der betroffenen Hand, indem es Reihenfolge, Kombination und Dauer von virtuellem „Niederdrücken“ einzelner Tasten durch Fingerflexion (pro Finger 1 Taste) nach visueller Anleitung, teilweise mit Melodien vorgab, durch den Robot bedarfsweise assistiv unterstützte und visuelle und auditive Feedback über den Erfolg der Bewegungskontrolle gab. Insgesamt wurden bei dem Hand-Robot-Training deutlich mehr selektive Fingerbewegungen geübt, aber keine Ganzarmaktivitäten und keine Manipulation realer Objekte. Bei 2 von 7 Outcome Measures wurden bei einem Follow up nach 1 Monat Unterschiede zugunsten der Arm-Robot-Gruppe festgestellt (ARAT, $P=0,022$; JTHFT, statistischer Trend $P=0,068$; die Veränderungswerte in den beiden Gruppen von der Baseline-Messung zum Follow-up 1 Monat nach Training waren MW (SD): ARAT – EXP 4.9 (7.2), KON -2.9 (5.5), JTHFT – EXP 33.0 (50.9) Sek., KON -17.0 (66.4); Negativwerte zeigen jeweils eine Verschlechterung an).

In einer RKS mit chronischen Schlaganfall-Patienten ($n=22$) mit nur leicht- bis mäßiggradigen Armparesen, die ihren Arm – wenn auch noch mit Limitierungen – funktionell einsetzen können, wurde untersucht, ob es einen Unterschied macht, ob Patienten bei einem aufgabenorientierten Training durch einen Robot unterstützt (Endeffektor-basierter „Haptic Master“-Robot trainiert oder nicht (Timmermans et al., 2014). Alle Teilnehmer erhielten für 8 Wochen 4x pro Woche für jeweils 2 x 30 Minuten ein supervidiertes Training, das sich individualisiert auch an persönlichen Zielen für eine Alltagsaktivität orientierte. Beide Gruppen erzielten nach dem Training (und 6 Monate danach noch beobachtbar) Verbesserungen der selbstbeurteilten Nutzbarkeit des Armes (MAL), die Experimentalgruppe auch leichte Verbesserungen der Armfunktion (ARAT), keine der beiden Gruppen eine Verbesserung der selektiven Beweglichkeit (FM Arm), ohne dass es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei irgendeinem Outcomeparameter (auch Lebensqualität betreffend) gegeben hätte. Der Robot hatte als für diese weniger schwer Betroffenen keinen nachweislichen Zusatznutzen erbracht.

In einer kleinen randomisierten Cross-over Studie (n=12), bei chronische Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Armparese (keine Handplegie) entweder zuerst Robot-Therapie oder konventionelle Therapie (jeweils 12 Stunden Therapie in 1 Monat) erhielten wurden zwei Robot-Systeme (ARMin III und HandSOME) integriert, womit sowohl Reich- als auch Greifbewegungen (mit realen und virtuellen Objekten) trainiert werden konnten (Brokaw et al., 2014). Unmittelbar nach der Trainingsperiode mit dem Robot und 1 Monat später waren die Armaktivitäten (ARAT), nicht jedoch die selektive Beweglichkeit (FM Arm) stärker verbessert als nach der Phase mit konventionellem Training, während nach dem konventionellen Training, wenn es nach Robot-Therapie erfolgte (Cross-over Phase), die manuelle Geschicklichkeit (BBT) sich stärker verbesserte. Bei der sehr kleinen Stichprobe sind die Ergebnisse schwer im Sinne der experimentellen Kontraste (integrierte proximale und distale Robot-Therapie versus konventionelle Therapie) interpretierbar.

Im Vereinigten Königreich wurden die Ergebnisse einer sehr großen randomisierten kontrollierten Multizenter-Studie (4 Zentren) mit 770 Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Armlähmung veröffentlicht (Rodgers et al., 2019). Die Studie wurde zur Prüfung der Wirksamkeit von Armrehabilitation unter Einsatz von Arm-Robots durchgeführt. Für die Robot-Therapie wurden die InMotion-Geräte (Interactive Motion Technologies, Watertown, MA, USA) genutzt, die zusammen sowohl ein Schulter-Ellenbogen-, ein Handgelenk- und ein Hand-Modul bereitstellen. Eingeschlossen wurden Patienten (≥ 18 Jahre) nach einem ersten Schlaganfall (bei Studieneintritt 1 Woche bis 5 Jahre zurück liegend). Sie wurden zufällig in drei Gruppen aufgeteilt: (A) Arm-Robot-Behandlung (36 x 45 Minuten in 3 Monaten), (B) intensiviert Armtherapie mit repetitivem Aufgaben-bezogenen Training, ohne Robot („enhanced upper limb therapy, EULT“) (ebenfalls 36 x 45 Minuten in 3 Monaten), oder (C) übliche Therapie (weniger standardisiert/intensiv, ohne Robot). Alle Therapien wurden mit 1:1 Betreuung (Therapeut:Patient) durchgeführt. Untersucht wurde (primär), ob die Patienten nach 3 Monaten Behandlung eine vorab definierte Mindestverbesserung ihrer Armaktivitäten („Action Research Arm Test, ARAT“; Werte können von 0 [keine Armaktivitäten] bis 57 [normale Armaktivitäten] variieren) erreichten. Zudem wurde geschaut, ob die selektive Bewegungsfähigkeit im Arm (Fugl-Meyer Test - motorische Armskala, FMA; Werte von 0 [keine selektive Bewegungsfähigkeit] bis 66 [normale selektive Bewegungsfähigkeit]), die Selbständigkeit bei den basalen Verrichtungen des täglichen Lebens

(Barthel ADL Index), die Lebensqualität („Stroke Impact Scale, SIS“, Version 3.0), bzw. Schmerzen im Arm (numerische Beurteilungsskala) sich in den Gruppen unterschiedlich entwickelten. Auch wurde eine Kosten-Nutzen-Analyse durchgeführt. Zudem wurden die gleichen Outcome-Parameter auch 6 Monate nach Studieneinschluss und damit 3 Monate nach Beendigung der Studientherapien untersucht. Die Messungen wurden verblindet – ohne Wissen um die Gruppenzugehörigkeit - durchgeführt. Insgesamt wurden 770 Patienten eingeschlossen mit einem mittleren Alter von 61 Jahren (Standardabweichung, SD 14 Jahre), 61% der Teilnehmer waren männlich. Die mediane Zeit nach Schlaganfall betrug 240 Tage; ca. 20% der Teilnehmer wurden in den ersten 3 Monaten nach Schlaganfall eingeschlossen. Etwa 2/3 der Studienpopulation hatte eine sehr schwere Armfunktionsstörung (individueller ARAT Score 0 – 7 Punkte). In den intensivierten Gruppen wurden die angestrebten Behandlungszeiten nicht ganz, aber annähernd erreicht (angestrebt waren 27 Stunden Therapie; tatsächlich erhielt Gruppe A im Median 23 Stunden 28 Minuten, Gruppe B 24 Stunden 40 Minuten. Nach 3 Monaten standen in den intensivierten Behandlungsgruppen (A und B) ca. 90% der Teilnehmer für die Nachuntersuchung zur Verfügung, in der Gruppe mit „üblicher Therapie“ nur leicht über 80%, was auf ein gewisses „Verzerrungsrisiko“ („risk of bias“) im Gruppenvergleich mit „üblicher Therapie“ hindeutet. Alle Gruppen zeigten funktionelle Verbesserungen nach 3 Monaten, die sich nach 6 Monaten stabil zeigten. Die Nebenwirkungsanalysen signalisierten keine differentiellen interventionsbezogenen Risiken (auch beim Einsatz einer Robot-Therapie). Die Hauptanalyse („Responder“ bzgl. der Armaktivitäten - ARAT-Differenz ≥ 3 bis 6 Punkten, je nach individuellem Ausgangsniveau - nach 3 Monaten) erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen; Gleiches galt auch für die Analyse nach 6 Monaten. Statistisch waren die Verbesserungen in den Armaktivitäten in allen 3 Gruppen vergleichbar. Unterschiede ergaben sich lediglich bei den sekundären Analysen: Die Arm-Robot-Gruppe zeigte leicht bessere Zugewinne bei selektiven Armbewegungsfähigkeit im Vergleich zur „üblichen Therapie“ (nach 3 und 6 Monaten) (FMA-Differenz nach 3 Monaten: Mittelwert, MW 2,79 [98,3% Konfidenzintervall, KI 0,66 bis 5,01]); der geringe Effekt ist eher nicht klinisch relevant. Die Selbständigkeit im Alltag der Arm-Robot-Therapie-Gruppe war nach 3 Monaten etwas schlechter als in der intensivierten Kontrollgruppe („EULT“) (Barthel Index-Differenz nach 3 Monaten: MW -0,51 [98,3% KI -1,02 bis -0,01]; die minimale klinisch relevante Differenz wäre 1,85). Die intensivierten Kontrollgruppe („EULT“) zeigte folgende Vorteile gegenüber der „üblichen Therapie“: Leicht bessere Zugewinne bei selektiven

Armbewegungsfähigkeit (nach 3 und 6 Monaten) (FMA-Differenz nach 3 Monaten: MW 2,96 [98,3% KI 0,86 bis 5,02]); der geringe Effekt ist eher nicht klinisch relevant. Die Selbständigkeit im Alltag war nach 3 und 6 Monaten etwas besser (Barthel Index-Differenz nach 3 Monaten: MW 0,70 [98,3% KI 0,16 bis 1,25]; die minimale klinisch relevante Differenz wäre 1,85). Die Kosten waren bei der „üblichen Therapie“ niedriger („übliche Therapie“: MW £3785 [98,3% KI 2801 bis 4770]; intensivierten Kontrollgruppe („EULT“): MW £4451 [98,3% KI 3548 bis 5354]; Arm-Robot-Therapie: MW £5387 [98,3% KI 4777 bis 5996]. Da bei den beiden intensivierten Gruppen kein klinisch relevanter Zusatznutzen generiert wurde, konnten sie bei gleichzeitig höheren Kosten nicht als kosteneffektiv eingeschätzt werden.

Dreimal 45 Minuten ambulante Armrehabilitation über 12 Wochen bei Schlaganfallpatienten mit überwiegend schwerer Armlähmung als Einzelbehandlung mit Arm-Robot-Therapie oder Aufgaben-orientiertem Training erwiesen sich in der vorgestellten Studie (Rodgers et al., 2019) nicht kosteneffektiv, wenn durch die Standardisierung und Intensivierung gegenüber der „üblichen Therapie“ die Armfunktion im Alltag („Armaktivitäten“) verbessert werden soll. Zwar gibt die Studie Hinweise, dass die Standardisierung und Intensivierung die selektive Bewegungsfähigkeit verbessern kann, aber auch diese Effekte waren eher gering.

Systematische Reviews

Langhorne et al. (2009) hatten in ihrem systematischen Review über verschiedene Trainingsinterventionen geschlussfolgert, dass Robot-Therapie die Armfunktion (aber nicht nachweislich Handfunktion) nach Schlaganfall verbessert kann (10 RKS, n=255: Armfunktion SMD=0,81, 95%KI 0,40 bis 1,22).

In einem systematischen Review, der verschiedene Interventionen für Patienten mit schweren Paresen nach Schlaganfall untersuchte (17 RKS mit 579 Teilnehmer; davon Robot-Therapie 11 RKS, neuromuskuläre Elektrostimulation 7 RKS, „Schaukelstuhl-Therapie“ 1 RKS und SensoriMotor Active Rehabilitation Training, SMART 1 RKS) (Hayward et al., 2010) waren die Ergebnisse, wenn auch bezüglich ihrer Effektgröße variabel, so doch am deutlichsten positiv für eine Robot-Therapie für Patienten mit schwerer Armparese im akuten Stadium mit kleinen bis großen Effekten auf Schädigungsebene (9-55% des Ranges der einzelnen Scores) und kleinen bis mäßigen Effekten auf der Aktivitätsebene (2 – 25%).

In einem weiteren systematischen Review wurde kontrastiert, ob eine Arm-Robot-Therapie mit einer zeitlich gleichen Kontrolltherapie (gleiche „Dosis“) verglichen oder als zusätzliche Therapie untersucht wurde (Norouzi-Gheidari N et al., 2012; 11 RKS, 425 Teilnehmer, davon 8 mit SHT). Bei einer zeitlich gleich intensiven Kontrolltherapie fanden sich bei akuten bis chronischen Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen Arm-Robot- und Kontrolltherapie sowohl nach dem Training als auch 6 Monate später für die selektive Bewegungsfähigkeit (FM) (nach dem Training SMD=0,17, 95% KI -0,14 - 0,48; 6 RKS, 204 Teilnehmer), sowie (untersucht) nach dem Training für die Kraft (Motor Power Scale, MPS) und Bewegungsfähigkeit für isolierte Bewegungen (Motor Status Scale, MSS). Bei gegenüber der Kontrollgruppe zusätzlicher Arm-Robot-Therapie wurden für die Robot-Therapie signifikante Effekte nachgewiesen: für die selektive Bewegungsfähigkeit (FM) bei akuten/subakuten Patienten (nach dem Training SMD=0,48, 95% KI 0,09 - 0,87, 3 Studien mit 106 Teilnehmern; Follow up nach 8 Monaten SMD=0,86, 95% KI 0,10 - 1,61, 1 RKS mit 30 Teilnehmern), sowie (untersucht) nach dem Training für die Kraft (Motor Power Scale, MPS SMD=2,31, 95% KI 1,53 - 3,09, 2 Studien mit 76 Teilnehmern) und Bewegungsfähigkeit für isolierte Bewegungen (Motor Status Scale, MSS SMD=5,20, 95% KI 1,71 - 8,70, 2 Studien mit 76 Teilnehmern). Differentielle Effekte auf die ADL-Kompetenz waren in diesem SR nicht nachweislich.

Veerbeek et al. (2014) untersuchten in ihrem systematischen Review die Wirksamkeit verschiedener physiotherapeutischer Verfahren nach Schlaganfall und fanden für folgende Robottherapieformen signifikante Effekte auf motorische Armfunktionen (Schädigung) oder Arm-Hand-Aktivitäten: Schulter-Ellenbogen-Robots in unilateralem Modus - Effekte auf motorische Armfunktionen; Ellenbogen-Handgelenk-Robots im bilateralen Modus – Effekte auf motorische Armfunktionen (Schädigung). In Ihrem fokussierten systematischen Review zum Vergleich von Robot-Therapie für die Armrehabilitation nach Schlaganfall im Vergleich zu sonstiger Therapie (Veerbeek et al., 2017) konnten die Autoren einen kleinen, stabilen Effekt der Robot-Therapie auf die selektive Bewegungsfähigkeit feststellen (FM Arm MD 2,23 [95% KI 0,87 – 3,59]; 28 RKS, 884 Teilnehmer). Dieser Effekt war auch bei gleicher Therapiedauer nachweisbar (FM Arm MD 2,28 [95% KI 0,89 – 3,68]; 26 RKS, 808 Teilnehmer). Die Effekte waren am stabilsten für die proximale Armkontrolle (FM Schulter/Ellenbogen) nachweisbar und bei Nutzung von so genannten Endeffektor-Geräten. Effekte auf Armaktivitäten konnten

nicht nachgewiesen werden, auf Alltagskompetenz nur als Trend (SMD 0,27 [95% KI -0,05 – 0,59]; 14 RKS, 427 Teilnehmer).

In einem systematischen Cochrane Review über verschiedene Arminterventionen nach Schlaganfall, der primär auf Cochrane Reviews basiert, ergab sich ein positiver Effekt einer Robottherapie auf Armschädigung und ADL-Kompetenz, jedoch nicht Kraft; auch waren die Effekte bei gleicher Therapiedauer der Kontrollbehandlung auf die Armschädigung vergleichbar (Pollock et al., 2014); wegen des neueren fokussierten Cochrane Reviews von Mehrholz et al. (2018) werden die Details der Meta-Analysen hier nicht berichtet.

Bei einem Update des systematischen Cochrane-Reviews zur Arm-Robot-Therapie nach Schlaganfall (Mehrholz et al., 2018) wurden 45 RKS mit 1619 Teilnehmern eingeschlossen. 24 verschiedene elektromechanische Geräte wurden in den Studien insgesamt genutzt. Die Arm-Robot-Therapie zeigten sich dabei insgesamt im Vergleich zu Kontrollgruppen (andere Geräte, Therapie ohne Geräte, keine Therapie [selten; meist war die Therapiedauer in den Studien gleich]) nach einem Training für mindestens 3x/Woche 20-90 Minuten Therapie über 2-12 Wochen sowohl bzgl. der Alltagskompetenz (SMD=0,31, 95%KI 0,09 - 0,52, P=0,0005; 24 Studien mit 957 Teilnehmern) als auch der Armfunktion (Schädigung oder Armaktivität) (SMD=0,32, 95%KI 0,18 - 0,46, P<0,0001; 41 Studien mit 1452 Teilnehmern) und Armkraft (SMD=0,46, 95%KI 0,16 - 0,77, p=0,003; 23 Studien mit 826 Teilnehmern) überlegen. Die Ergebnisse auf die Alltagskompetenz konnte für die Subgruppe der subakuten Schlaganfall-Patienten, nicht jedoch für die chronischen Schlaganfall-Patienten (> 3 Monaten) statistisch abgesichert werden. Wenn proximale (Schulter, Ellenbogen; häufigerer Fokus in den Studien) versus distale (Hand, Finger) Arm-Robot-Therapie verglichen wurde, ergab sich kein signifikanter Unterschied auf ADL- oder Armfunktionseffekte. Die Arm-Robot-Therapie wurde als sicher und von den Patienten gut akzeptiert berichtet (vergleichbar zu Kontrolltherapien) (Risiko-Differenz, RD=0,00, 95%KI -0,02 - 0,02, P=0,93). Systematische Effekte bei Follow-up-Untersuchungen wurden im systematischen Review nicht repräsentiert, da nicht gut untersuchbar. Die Studienqualität (GRADE) der eingeschlossenen RKS als hoch eingeschätzt und damit, dass weitere Studien die Einschätzungen der Therapieeffekte nicht wesentlich verändern werden. Auch wurde im Review bewertet, dass das Klientel der Studien in Bezug auf die Art des Schlaganfalles (meist erster Insult, mehrheitlich ischämischer Insult)

und bei Ausschluss möglicher Einschränkungen (kognitive oder Kommunikationseinschränkungen, geminderte Schulterbeweglichkeit und -Schmerzen) nur begrenzt auf Schlaganfall-Patienten insgesamt übertragbar ist.

Qualitativ ähnliche Ergebnisse hatte auch ein vormaliger SR ergeben (Hesse et al., 2008; 7 RKS, 224 Teilnehmer) mit Wirknachweis der Arm-Robot-Therapie für verschiedene Systeme in der subakuten Phase und weniger in der chronischen Phase bzw. bei zeitlich gleich intensiver Kontrolltherapie und ohne nachweislichen Effekt auf die Alltagskompetenz. In einem weiteren SR aus 2008 (Kwakkel et al., 2008; 10 RKS, 218 Teilnehmer) konnte ebenfalls (noch) kein Alltagseffekt nachgewiesen werden. Die Therapiedauer war in der Meta-Analyse für die Arm-Robot-Therapie-Gruppen höher als in den Kontrollgruppen, dennoch gelang der Nachweis einer überlegenen Wirksamkeit nicht in der Meta-Analyse über alle Studien, sondern nur in der Sensitivitätsanalyse mit getrennter Analyse der Schulter-Ellenbogen-Bewegungen trainierenden Systeme.

Ein systematischer Review mit quantitativer Meta-Analyse über 13 RKS mit 426 Teilnehmern (Zhang et al., 2017) dokumentiert eine Wirksamkeit einer Robot-Therapie auf die selektive Beweglichkeit (FM Arm) (allein untersucht) mit moderater Effektstärke (SMD=0,56 [95% KI 0,19 – 0,93; P = 0,003; 13 RKS, n=426). Die Effekte waren hauptsächlich durch eine verbesserte proximale Kontrolle (Schulter / Ellenbogen) bedingt. Subgruppenanalysen zeigten moderate bis starke differentielle Effekte der Robot-Therapie als „add on“-Therapie und bei chronischen Schlaganfall-Patienten; die Ergebnisse waren weniger ausgeprägt und variabler (sowie nicht signifikant) bei gleicher Therapiezeit („substitutionelle Anwendung“) und in der akuten oder subakuten Phase nach dem Schlaganfall. Eventuell besteht bei diesem Review ein Thema der Selektion oder dem systematischen Erfassen von RKS, da er in seinem Umfang deutlich hinter zeitlich vergleichbaren Reviews (Mehrholz et al., 2018; Veerbeek et al., 2017) zurück bleibt.

Gleiches trifft auf den systematischen Review von Bertani et al., 2017 zu, der 14 RKS mit 576 Teilnehmern einschloss (FM Arm-Vergleiche Veerbeek et al., 2017: 28 RKS, 884 Teilnehmer; Mehrholz et al., 2018: 45 RKS, 1619 Teilnehmer). Bertani et al., dokumentieren einen positiven Effekt der Robot-Therapie auf selektive Beweglichkeit bei chronischen Schlaganfallpatienten (8

RKS, 339 Teilnehmer; SMD 0,26 [95% KI 0,05 – 0,47], P = 0.01), aber nicht die subakuten Schlaganfallpatienten (6 RKS, 237 Teilnehmer; SMD 0,12 [95% KI -0,52 – 0,76], P = 0.70).

Empfehlungen

Wenn eine Arm-Robot-Therapie indikationsgerecht angeboten werden kann, sollte sie bei subakuten Schlaganfall-Patienten durchgeführt werden, wenn das Behandlungsziel die Verbesserung der selektiven Beweglichkeit bei schwerer Armlähmung (und mittelbar der Armaktivitäten) ist (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: hohe Qualität; Empfehlungsgrad B [unklare Langzeit-Effekte]; starker Konsens). Auch im chronischen Stadium kann eine Arm-Robot-Therapie für diese Indikation erwogen werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität [unsichere Effekte]; Empfehlungsgrad 0).

Sowohl für die neuromuskuläre Elektrostimulation als auch die Arm-Robot-Therapie ist zu bedenken, dass nur wenige spezifische Bewegungen beübt werden (können). Zur umfassenderen Therapie sollten zusätzliche spezifische, nicht apparativ gestützte Therapiemaßnahmen durchgeführt werden; die apparativ unterstützten Verfahren sollten im Behandlungskonzept für die Armlähmung nach Schlaganfall einen wichtigen ergänzenden (aber nicht alleine hinreichenden) Baustein der Therapie darstellen (Evidenz 5, Einschätzung der Effekte: sehr niedrig Qualität; Empfehlungsgrad B [klinische Beurteilung]; starker Konsens).

6.21. Akupunktur / Elektroakupunktur

Randomisierte kontrollierte Studien

Eine zusätzliche Elektroakupunktur des paretischen Armes (und Beines) (5 x 30 Minuten für 2 Wochen, Muskelkontraktionen erzeugend) führte bei subakuten Schlaganfall-Patienten zu einer besseren Erholung des Armes (Brunnström Stadien) (und des Beines sowie der Alltagskompetenz [FIM]) (Wong et al., 1999).

Bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit moderater Armparese konnte die Überlegenheit einer (Elektro-)Akupunktur gegenüber einer Schein-Akupunktur nicht sicher belegt werden (Intention-to-treat-Analyse: keine signifikanten Unterschiede). Bei Patienten, die nach

Protokoll behandelt und untersucht wurden (19 von 33) verbesserte sich nach (echter) Akupunktur die aktive Schulter- und Handgelenksbeweglichkeit (Wayne et al., 2005).

In einer Pilotstudie (Cross over-Design) mit 10 chronischen Schlaganfall-Patienten mit zumindest mäßiger Handgelenksflexorensplastik, die 2 Mal pro Woche für 6 Wochen eine kombinierte Therapie mit Elektroakupunktur für 40 Minuten und Krafttraining für 30 Minuten erhielten, besserte sich zwar die Spastik, das aktive Handgelenksexensionsausmaß und die Armmotorik (Fugl-Meyer, Arm); aber eine direkter statistischer Vergleich mit der Kontrollperiode (nur Krafttraining, keine Elektroakupunktur) wurde nicht berichtet (Liu et al., 2008). Entsprechend kann über die Wirksamkeit der Elektroakupunktur keine Aussage abgeleitet werden.

In einer Studie mit 56 subakuten Schlaganfallpatienten erhielt die Hälfte über 2 Wochen täglich nach der Physiotherapie 10 Minuten Akupressur an 14 Meridian-Punkten (Kang et al., 2009). Nach 2 Wochen hatte diese Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine bessere Entwicklung/Verbesserung in Bezug auf Handkraft, Schulterschmerzen, Handödem, passiver Beweglichkeit im Arm sowie der basalen Alltagskompetenz und Depressivität. Die Effekte bezgl. der Alltagskompetenz waren extrem hoch, was Fragen bezgl. der Daten und Effekte aufwirft.

Wenn subakute Schlaganfallpatienten mit mäßiger und spastischer Armparese (n=120) über einen Monat täglich entweder traditionelle Akupunkturbehandlung oder zusätzlich eine Akkupunktur „zur Stimulation der Oberflächenprojektionszone der Dekussation der Pyramidenbahn“ erhielten, war in der Experimentalgruppe nach einem Monat die Armspastik stärker verringert (kalkulierte Effektgröße d; MAS, Handgelenk $d=1,68$ [95% KI 1,27 – 2,10]; MAS, Ellenbogen $d=1,24$ [95% KI 0,85 – 1,63]) und die aktiven Funktionen gering stärker verbessert (FMA prä-post Verbesserungsscores mean/sd Experimentalgruppe 8,73/2,19, Kontrollgruppe 7,02/1,91, kalkulierte Effektgröße $d=0,83$ [95% KI 0,46 – 1,21]; Barthel Index $d=0,64$ [95% KI 0,27 – 1,01]) (Zhao et al., 2009).

Wenn subakute Schlaganfallpatienten (n=295) mit mäßiger bis schwere Armparese erhielten über 4 Wochen 6 Mal wöchentlich entweder (A) nur Akkupunktur (30 Minuten), (B) nur Physiotherapie (60 Minuten, Bobath) und Ergotherapie (45 Minuten), oder (C) Akkupunktur

und Physiotherapie sowie Ergotherapie erhielten, dann waren die funktionellen Verbesserungen (FM Arm, Barthel Index, Neurologische Schädigung) in allen drei Gruppen vergleichbar (Zhuang et al., 2012).

In einer Studie mit 250 akuten Schlaganfallpatienten mit leichtem bis mäßigem ischämischen Insult zeigten sich nach 18 Akupunkturbehandlungen in 3 Wochen (Kopf- und Elektroakupunktur) im Vergleich zum sonstigen Rehabilitationsprogramm alleine keine signifikanten Unterschiede bezüglich der selektiven Armbewegungsfähigkeit (FM Arm; bis 7 Wochen nachbeobachtet) (Chen et al., 2016).

Akute Schlaganfallpatienten mit Armparese (n=73) erhielten über 4 Wochen 5 x 60 Minuten Elektroakupunktur an typischen okzipitalen und Arm-Akupunkturpunkten für diese Indikation zusätzlich zur sonstigen Rehabilitationsbehandlung (5 x 60 Minuten Physiotherapie, 5 x 30 Minuten Ergotherapie) (n=29), oder eine Placebo-Elektroakupunktur (n=21), oder nur die sonstigen Rehabilitationsbehandlung (n=23) (Au-Yeung und Hui-Chan, 2014). Die Gruppe mit Elektroakupunktur verbesserte ihre Griffkraft und Präzisionsgriffkraft anhaltend (bis Woche 24) stärker als die Gruppe mit alleiniger sonstiger Rehabilitationsbehandlung, nicht jedoch ihre Armaktivitäten (statistisch vergleichbar). Auch waren die Effekte auf die Griffkraft und Präzisionsgriffkraft nicht anders als nach der Placebo-Elektroakupunktur, so dass ein starker Placebo-Effekt anzunehmen ist.

Systematische Reviews

Ein systematischer Review mit Metaanalyse (22 RKS, 1425 Teilnehmer) (Cai et al., 2017) untersucht den Zusatznutzen von Elektroakupunktur (ein- bis zweimal pro Tag über 3 bis 12 Wochen) zusätzlich zur Routinebehandlung auf Spastik, Motorik (Arm und Bein) sowie ADL-Kompetenz. Die Qualität der eingeschlossenen Studien muss als sehr niedrig bewertet werden (z.B. berichteten nur 40% über eine adäquate Randomisierung, nur 3 Studien hatte ein verblindetes Assessment dokumentiert, 1 Studie hatte wenig glaubwürdig große Intergruppenunterschiede); daher können die Daten der Meta-Analysen kaum als valide erachtet werden und geben nur „mögliche Hinweise“ auf eine Wirkung. Effekte, die berichtet wurden, waren u.a.: Patienten mit Armspastik (MAS ≥ 1) zeigten eine stärkere Verbesserung der Fugl-Meyer Arm-Werte nach kombinierter Behandlung mit Elektroakupunktur (2 Studien,

118 Teilnehmer: MD = 4,43; 95% KI 2,44 – 6,43; $I^2=0\%$), Analoges galt für Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach Schlaganfall behandelt wurden (2 Studien, 139 Teilnehmer: MD = 6,93; 95% KI 5,01 – 8,85; $I^2=0\%$).

Empfehlung

Der Nutzen einer Akupressur oder einer (Elektro-)Akupunktur für die motorische Rehabilitation des Armes nach Schlaganfall ist nicht sicher belegt; in den bewerteten Studien bestehen Mängel in Bezug auf die dokumentierte methodische Qualität der Studien, Heterogenität bzw. Abwesenheit eines differentiellen Therapieeffektes. In der größten RKS ist die motorische Erholung in der Akupunktur aber auch nicht schlechter als in der Gruppe, die zeitlich relativ intensiv Physio- (Bobath-Behandlung) und Ergotherapie erhielt.

Akupunktur kann als Zusatztherapie erwogen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.22. Sensible elektrische Stimulation, Vibrationsstimulation, thermische Stimulation und sensible Stimulation durch intermittierende pneumatische Kompression

Randomisierte kontrollierte Studien

In einer „Dosis-Findungs“-RKS mit 4 Gruppen wurden subakute Schlaganfallpatienten entweder einer Kontrollgruppe (erhielt konventionelle Physiotherapie) oder einer von drei Experimentalgruppen, die entweder tgl. zusätzlich 30, 60, oder 120 Minuten Mobilisations- und taktile Stimulationstherapie („Mobilisation and Tactile Stimulation, MTS“) erhielten zugeteilt (Hunter et al., 2011). MTS wurde für Schlaganfallpatienten entwickelt und umfasst taktile und propriozeptive Stimulation mittels geführter sensorischer Exploration, Massage, passive Gelenks- und Weichteil („soft tissue“-)Mobilisationstechniken, aktiv-assistierte Bewegungen und aktive Bewegungen, soweit möglich. Die Behandlung erfolgte über 14 Tage, tatsächlich wurden in den 3 experimentellen Gruppen im Mittel 23,1, 37,3 bzw. 65,8 Minuten MTS pro Tag umgesetzt. Die 76 randomisierten subakuten Schlaganfallpatienten zeigten Verbesserungen bezüglich der Armkraft (Motricity Index) und Armaktivitäten (ARAT), es

fanden sich jedoch keine statistisch und/oder klinisch relevante Unterschiede zwischen den Gruppen und damit kein Nachweis eines Nutzens der MTS auf die motorische Erholung.

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit Sensibilitätsstörungen verbesserte eine intermittierende pneumatische Kompression (mit Johnstone Splints, 5 x 30 Minuten pro Woche für 4 Wochen) nicht nur die Sensibilität des betroffenen Armes, sondern führte auch zu einer leichten Verbesserung der selektiven Armbeweglichkeit (FM) (Cambier et al., 2003).

Bei akuten und subakuten Schlaganfallpatienten (n=29; Diagnose des Schlaganfalls <1 Monat) führte zusätzliche thermische Stimulation (5 x 20-30 Minuten pro Woche für 6 Wochen) (Wärme- und Kälte-Applikation über der hemiparetischen Hand und dem Handgelenk) plus Standard-Therapie zu statistisch signifikant größeren Verbesserungen der motorischen Erholung (Brunnstrom Stadien), der aktiven Handgelenksexension (und -flexion) sowie der Sensibilität als eine Standard-Behandlung plus eine Besprechung des Rehabilitationsfortschrittes mind. 3x/Woche für 15-20 min (Chen et al., 2005).

In einer kleineren RKS mit (subakuten und überwiegend) chronischen Schlaganfallpatienten (n=23) und mäßiger bis schwerer Armparese, hatten Patienten, die neben 2 Stunden Therapie (ET und PT) an 3 Tagen pro Woche für 8 Wochen, zusätzlich eine thermische Stimulation für den Arm bekamen (im Vergleich zu einer Gruppe mit thermischer Beinstimulation) nach dem Training und 1 Monat später eine bessere aktive Beweglichkeit im betroffenen ARM und bessere Armaktivitäten (primäre Variablen STREAM: kalkulierte Effektgröße $d=1,47$ [95% KI 0,55 – 2,39], ARAT: $d=1,20$ [95%KI 0,31-2,09]) und eine verbesserte Spastik (sekundäre Variable MAS [Ellenbogen]: $d=1,40$ [95%KI 0,49-2,31] (Wut et al., 2010). Die thermische Stimulation (kalt 7 – 8 Grad Celsius, heiß 46-47 Grad Celsius) wurde um Hand und Unterarm gewickelt, dauerte maximal 15 Sekunden, wurde mit 30 Sekunden Pause 10 Mal für heiß, dann kalt wiederholt; der Patient wurde jeweils aufgefordert, den Arm wegzuziehen, wenn die Empfindung unangenehm wurde bzw. nach 15 Sekunden, in den 30 Sekunden Pause sollten Handgelenks- und Ellenbogenstreckbewegungen durchgeführt werden.

Bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit moderater Armparese (FM Arm 30-50) führte eine werktägliche 60-minütige TENS-Behandlung (1,7 Hz) über 3 Monate zu leichten Verbesserung der selektiven Armbeweglichkeit; Langzeit-Effekte gab es nicht (Sonde et al., 1998; Sonde et al., 2000).

Bei chronischen Schlaganfallpatienten mit initial schwerer Parese und konsekutiver guter Erholung führte eine einmalige synchrone (sensible) periphere Nervenstimulation (N. ulnaris und N. medianus, Dauer: 2h) gefolgt von motorischem Training (insgesamt 3 Sessions) zu signifikant größeren Verbesserungen des Zeitbedarfes bei alltagsähnlichen Aufgaben für die Armmotorik (Zeitbedarf, JTHFT) sowohl unmittelbar nach der Stimulation als auch 1 Tag später (sowie zu einer spezifischen Reduktion der intrakortikalen Inhibition im motorischen Cortex der ipsiläsionalen Hemisphäre) als eine Placebo-Stimulation bzw. eine asynchrone Nervenstimulation (abwechselnd N. medianus und ulnaris) plus motorisches Training (Celnik et al., 2007).

Bei subakuten und chronischen Patienten mit mäßiger Armparese führte Periphere Elektrische Nervenstimulation (schwellennahe Stimulation des M. interosseus dorsalis I und des M. abductor pollicis brevis) (3 x 1 Stunde pro Woche für 3 Wochen) jeweils direkt vor einer aufgabenorientierten physiotherapeutischen Behandlungseinheit zu signifikant stärkeren Verbesserungen der motorischen Kontrolle beim Greifen („grip-lift-task“) (nicht jedoch bezgl. Fingergeschwindigkeit [„Tapping“], der Griffkraft, der selektiven Beweglichkeit [FM], der Armfunktion [ARAT] und der selbstbeurteilten Gebrauchsfähigkeit [MAL]) als Physiotherapie in Kombination mit vorausgehender „sham“-Elektrostimulation (McDonnell et al., 2007). Zum Zeitpunkt des Follow-ups nach 3 Monaten glichen sich die beiden Gruppen in allen Zielkriterien an.

In einer kleinen randomisierten kontrollierten cross-over-Studie mit einer ersten Woche Therapie mit 1 Stunde Aufgaben-orientiertem Armtraining an 6 Tagen, in der bei 11 von 22 subakuten Schlaganfallpatienten mit mäßiger Armparese simultan zur Therapie eine sensible Stimulation des N. medianus und ulnaris am paretischen Arm durchgeführt wurde, zeigte sich eine stärkere Verbesserung des Zeitbedarfs für die Aufgaben des Wolf Motor Function Test (WMFT) in der Gruppe mit sensibler Nervenstimulation; das Ergebnis wies eine große Effektstärke auf (Cohen's d 0,93 [95% KI 0,02 – 1,77]), konnte nach Bonferroni-Adjustierung jedoch nicht statistisch abgesichert werden (Ikuno et al., 2012).

In einer RKS mit subakuten und chronischen Schlaganfall-Patienten (n=33), die 12 Mal für 2 Stunden sensible Elektrostimulation (Nn. medianus, ulnaris und radialis) vor einem 30-minütigen Aufgaben-spezifischen Training erhielten, zeigten sich beim Assessment nach der Intervention (aber nicht mehr nach 3 oder 6 Monaten) im Vergleich zu Sham-Stimulation (vor jedem Training) kleine, statistisch signifikante Unterschiede der Veränderungswerte beim

ARAT (im Mittel 2,5 Punkte), nicht jedoch bei anderen Outcome-Maßen (FM Arm, MAL-AOU, TMS-Parameter) (Fleming et al., 2015).

Carrico et al., (2016a) zeigten in einer RKS bei chronischen Schlaganfallpatienten (n=36) mit schwerer Armparese, dass eine 2-stündige periphere Nervenstimulation (PNS) (Reizung über Erb, N. radialis und N. medianus), gefolgt von einem 4-stündigen aufgabenspezifischen Training an 10 Tagen sowohl nach dem Training, als auch für einen längeren Beobachtungszeitraum bis 1 Monat nach dem Training zu einer stärkeren Verbesserung der selektiven Beweglichkeit als auch der Armaktivitäten führte als aufgabenspezifisches Training alleine; diese hatte nur kleine, jedoch statistisch signifikante Effekte (Veränderungswerte post Intervention minus Baseline: Kontrollgruppe (MW [95% KI] Fugl-Meyer Arm 3,4 [95% KI 1,4 - 5,5], ARAT 2,3 [95% KI 0,1 - 4,6]; Intergruppenunterschied der Veränderungswerte zugunsten PNS: Fugl-Meyer Arm 4,0 [95% KI 1,1 - 6,9; p=0,008]; ARAT 4,1 [95% KI 0,8 - 7,3], p=0,015).

Ähnlich wurde von der Arbeitsgruppe in einer kleinen RKS bei chronischen Schlaganfallpatienten (n=19) mit leichter bis mittelschwerer Armparese, dass eine 2-stündige periphere Nervenstimulation (PNS) (Reizung über N. radialis, N. ulnaris und N. medianus), gefolgt von einer 4-stündigen CIMT an 10 Tagen sowohl nach dem Training, als auch für einen längeren Beobachtungszeitraum bis 1 Monat nach dem Training zu einer stärkeren Verbesserung der selektiven Beweglichkeit als auch der Armaktivitäten führte als aufgabenspezifisches Training alleine (Veränderungswerte post Intervention minus Baseline: Kontrollgruppe (MW [95% KI] Fugl-Meyer Arm 5,6 [95% KI 2,7 - 8,4], ARAT 3,7 [95% KI 0,7 - 6,6]; Intergruppenunterschied der Veränderungswerte zugunsten PNS: Fugl-Meyer Arm 4,6 [95% KI 0,8 - 8,5; p=0,022]; ARAT 5,9 [95% KI 1,8 - 10,0], p=0,007) (Carrico et. al., 2016b)

In der Studie von Sulliva et al. (2012) erhielten chronische Schlaganfallpatienten mit moderater bis schwerer Armparese (n=43) bei einem häuslichen Aufgaben-orientierten Armtraining (2 x tgl. 30 Minuten, 5 Tage pro Woche, 4 Wochen) entweder einer echten sensiblen elektrischen Stimulation oder einer „sham“-Stimulation der paretischen Hand (über eine Handschuh-Elektrode). Dabei konnte keine differentielle Wirksamkeit der elektrischen Stimulation abgesichert werden (u.a. FM, Arm Motor Ability Test).

Wenn 43 chronische Schlaganfall-Patienten (Lin et al., 2014) entweder eine Spiegel-Therapie plus „mesh glove“-Therapie (somatosensible elektrische Stimulation), oder eine

Spiegeltherapie ohne „mesh glove“-Therapie im Vergleich zur einer Kontrolltherapie erhielten (1,5 Stunden Therapie pro Tag, 5x pro Woche über 4 Wochen), dann zeigte sich in der Experimentalgruppe im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine leicht stärkere Verbesserung der selektiven Armbeweglichkeit (FM Arm; etwa 5 vs. 3 Punkte Differenz) und in der Gruppe Spiegeltherapie plus „mesh glove“ im Vergleich zur Spiegeltherapie allein eine stärkere Verbesserung der manuellen Geschicklichkeit (BBT) (wobei die Kontrollgruppe ähnliche Veränderungen aufwies wie nach Spiegeltherapie plus „mesh glove“, etwa 4 vs. 5 Blöcke Differenz); ein sicherer Zusatzeffekt der „mesh glove“-Therapie lässt sich daraus nicht ableiten. In einer RKS mit 48 chronischen Schlaganfall-Patienten führten sowohl eine Spiegel-Therapie plus „mesh glove“-Therapie (somatosensible elektrische Stimulation) als auch eine Spiegeltherapie plus „sham mesh glove“-Therapie im Vergleich zur alleinigen Spiegeltherapie (1,5 Stunden Therapie pro Tag, 5x pro Woche über 4 Wochen) zu einer stärkeren Verbesserung der manuellen Geschicklichkeit und Alltagskompetenz (aber nicht der selektiven Beweglichkeit [FM Arm]) (Lee et al., 2015). Die Tatsache, dass auch die „Sham“-Behandlung einen Zusatznutzen generierte, lässt nicht den Schluss zu, dass die elektrische somatosensible Stimulation biologisch wirksam war.

In einer kleinen RKS (n=18) wurden chronische Schlaganfall-Patienten drei Gruppen zugeteilt: 1. fokale Muskelvibration (FMV) (nahe des distalen Sehnenansatzes; M. pectoralis minor, biceps brachii, und flexores carpi; pro Muskel 3 x 10 Minuten pro Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen) kombiniert mit „progressivem muskulärem Re-Balanzieren“ (PMR) (Therapie in „muskulären kinetischen Ketten“ von distal nach proximal) (1 Stunde zweimal pro Woche für 6 Wochen), oder 2. FMV mit konventioneller Therapie (1 Stunde zweimal pro Woche für 6 Wochen), oder 3. Konventioneller Therapie (Celletti et al., 2017). Nach FMV kombiniert mit PMR oder konventioneller Therapie, aber nicht nach konventioneller Therapie alleine, verbesserten sich die Armfunktion (WMFT) und Kraft (MI), wobei Gruppenunterschiede nicht direkt verglichen wurden. Spastik verbesserte sich in allen Gruppen. Caliadro et al. (2012) verglichen bei chronischen Schlaganfallpatienten mit moderater bis schwerer Armparese (n=49) eine segmentale Muskelvibration (SMV) des M. pectoralis minor, M. biceps brachii und M. flexor carpi radialis (jeweils 10 Minuten pro Muskel) während 1-stündiger Rehabilitationbehandlungen an 3 Tagen mit einer Placebo-MV; ein Monat nach der Behandlung, aber nicht direkt nach der Behandlung, fand sich eine numerisch (nicht statistisch

signifikant) höherer Reposnder-Rate bezüglich der Armaktivitäten (WMFT FAS Veränderungsrate > 0,37) nach der echten SMV.

In einer kleineren RKS mit chronischen Schlaganfall-Patienten (n=22), die 10 Übungssitzungen für ihren paretischen Arm erhielten und in der Experimentalgruppe zusätzlich 120 Hz segmentale Muskelvibration (SMV) des M. biceps brachii und M. flexor carpi ulnaris, wurden nach der Behandlung in der Experimentalgruppe bei Zielbewegungen stärkere Veränderungen der Muskelaktivierung, u.a. im Sinne einer reduzierten Kokontraktion und einer stärkeren Modulation der Muskelaktivierung festgestellt (Paoloni et al., 2014); in der Studie wurden keine Assessments genutzt, die einen klinischen Nutzen bewerten lassen.

Stochastische Resonanztherapie (SRT), die unterschwellig appliziert wird, senkt die Schwelle für taktiles und Vibrationsempfinden und kann damit ein verstärktes intrinsisches sensibles Feedback erzeugen. In einer Gruppe chronischer Schlaganfallpatienten mit mäßiger Hemiparese und erhaltene Wahrnehmung für die SRT (n=30), erbrachte eine unterschwellige SRT der Ellenbogen-, Handgelenks- und Fingerextensoren im Vergleich zu einer Sham-Stimulation bei 13 1-stündigen Therapiesitzungen (Ergotherapie mit individuell selektiertem funktionellen Fokus) direkt nach der Behandlungsserie und 1 Monat später bei insgesamt nur geringern funktionellen Verbesserungen keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Stein et al., 2010).

Systematische Reviews

Bei einem Cochrane Review, der den Nutzen von Therapien für Sensibilitätsstörungen für den Arm nach Schlaganfall untersuchte, wurden 13 Studien mit 467 Teilnehmern eingeschlossen (Doyle et al., 2010). Für die Leitlinienentwicklung werden nur die Ergebnisse berichtet, die Effekte auf die Motorik und Armfunktion untersuchten. Solche wurden für die thermische Stimulation, intensives Aufgaben-orientiertes Training, Spiegeltherapie und propriozeptives Training mit dem Schaukelstuhl berichtet. Davon ist jedoch lediglich die thermische Stimulation als primär somatosensibel-orientierte Therapie zu erachten; in der im Review einbezogenen, oben erwähnten Studie von Chen et al. (2005) fanden sich nach 6-wöchiger (kombinierter) Therapie stärkere Verbesserung mit thermischer Stimulation (Modified Motor Assessment Scale MD 1,58, 95% KI 0,98 - 2,18; Brunnstrom Stadien Score MD 0,19, 95%KI 0,09 – 0,29; n=29).

Veerbeek et al. (2014) untersuchten in ihrem systematischen Review die Wirksamkeit verschiedener physiotherapeutischer Verfahren nach Schlaganfall und fanden signifikante Effekte einer Intervention für somatosensorische Funktionen des gelähmten Armes (z.B. Elektrostimulation, Exposition mit verschiedenen Reizen wie Textur, Formen, Temperatur, Position) auf die sensiblen Funktionen und den Tonus, aber nicht motorische Armfunktionen (Schädigung) oder Arm-Hand-Aktivitäten.

In einem systematischen Cochrane Review über verschiedene Arminerventionen nach Schlaganfall, der primär auf Cochrane Reviews basiert, ergab sich ein positiver Effekt einer thermischen Stimulation auf Armschädigung und -funktion (1 Studie, n=29; MD=0,19, 95% KI 0,09 to 0,29; moderate Qualität nach GRADE) (Pollock et al., 2014).

Empfehlung

Elektrische, Vibrations-, pneumatisch-kompressive bzw. auch thermische sensible Stimulationen könnten ein Potential für die (somatosensible und) motorische Armrehabilitation haben, was am ehesten für die (2-stündige) periphere Nervenstimulation (in Kombination mit intensivem Training) und die thermische Stimulation belegt ist.

Sie können als Zusatztherapie erwogen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.23. Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Randomisierte kontrollierte Studien

Eine einmalige niederfrequente (1 Hz) rTMS des kontraläsionalen motorischen Kortex (+ 15 Minuten Grifftraining) führte bei chronischen Schlaganfall-Patienten (subkortikaler Insult) mit erhaltener Greiffunktion im Vergleich zu einer „Sham“-Stimulation zu einer vorübergehend höheren Exzitabilität des motorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre (MEP-Amplituden dort größer, kontraläsional kleiner nach rTMS), zu einer Verbesserung der Griffkraft und Geschwindigkeit von Daumenbewegungen (auch nach 7 Tagen) (Takeuchi et al., 2008).

In einer kleineren RKS mit 20 akuten Schlaganfall-Patienten, die an 5 Tagen eine 1 Hz rTMS des kontraläsionalen M1 (ECR, 1200 Stimuli, rTMS 100% mot. Schwelle) oder eine „sham“-Therapie erhielten (TMS-Spule vertikal zur Kopfhaut) zeigten die Teilnehmer, die die Verum-rTMS erhielten eine stärkere Verbesserung der selektiven Bewegungsfähigkeit (FM Arm) und Fingergeschicklichkeit (Peg-Test) und spezifisch ipsiläsional eine Verstärkung des „negative slope“ und des „movement potentials“ (bewegungskorrelierte Potentiale des primären sensomotorischen Kortex) als Zeichen für eine indirekte Aktivierung des ipsiläsionalen motorischen Kortex durch die inhibitorische rTMS des kontraläsionalen Motorkortex (Matsuura et al., 2015).

Pomeroy et al. (2007) testeten bei subakuten Schlaganfall-Patienten (n=27) die Effekte einer alleinigen oder kombinierten (alle Kombinationen) einer 1 Hz rTMS der geschädigten Hemisphäre (200 Stimuli, 5 x 40 Stimuli mit 3 Minuten Pause zwischen den Blocks, 120% mot. Schwelle) und einer repetitiven Ellenbogenflexion und –Extension über 5 Minuten (bzw. der jeweiligen Placebo-Kondition) auf kortikale Exzitabilität (MEPs), Drehmomentgenerierung für Ellenbogenbewegungen und Armaktivitäten (ARAT). Es wurden keine statistischen Tests auf Intergruppenunterschiede durchgeführt, numerisch zeigte sich eine stärkere Effekt auf die MEPs bei realer rTMS plus repetitiver Bewegung.

Bei einer RKS mit 40 subakuten Schlaganfall-Patienten mit leichter bis mäßiger Armparese, die an 15 Tagen in 3 Wochen 30 Minuten standardisiertes Aufgaben-spezifisches Armtraining erhielten und zuvor entweder eine „sham“-rTMS oder eine 1 Hz rTMS (FDI-Repräsentation des kontraläsionalen M1, 900 Stimuli, 100% rMT) zeigten Patienten mit einer Schädigung ihrer dominanten Hemisphäre schlechtere Erholungswerte (WMFT, MESUPES) als Patienten mit einer Schädigung ihrer nicht-dominanten Hemisphäre (jeweils „sham“-Bedingung); eine rTMS führte bei Patienten mit einer Schädigung ihrer dominanten Hemisphäre aber zu einer Verstärkung der Erholung (rTMS > sham), nicht aber bei Patienten mit Schädigung der nicht dominanten Hemisphäre (rTMS = sham) (Lüdemann-Podubeck et al., 2015). Zu beachten ist in der Studie, dass in der Gruppe mit Schädigung in der dominanten Hemisphäre zwischen den „sham“- und Verum rTMS-Subgruppen numerische Imbalancen in den Ausgangswerten der motorischen Skalen bestehen, die ggf. für eine Erklärung der Effekte zu berücksichtigen sind („selection bias“).

Bei subakuten Schlaganfallpatienten mit leichter bis schwerer inkompletter Armparese (n=40), die über 3 Wochen täglich eine kontraläsionale 1Hz rTMS (FDI-M1, 90% rMT, 1800 Stimuli, 15 Sitzungen) (Verum- oder „sham“-Spule) vor 45 Minuten Bobath-Therapie (Armtherapie, Gangtraining, ADL-Training) erhielten, zeigten sich weder nach der 3-wöchigen Therapie noch nach 3 Monaten später statistisch signifikante Gruppenunterschiede (WMFT-FAS, WMFT-Zeit, FM Arm, NIHSS motor score) (Seniow et al. 2012).

Bei chronischen Schlaganfallpatienten mit leichter bis mittelschwerer Armlähmung führte eine Serie von 5 täglichen niederfrequenten rTMS-Anwendungen über dem kontraläsionalen M1 (FDI, 1 Hz, 100% RMT, 1200 Stimuli) zu einer auch 2 Wochen später noch beobachtbaren (im Vergleich zu einer Sham-Stimulation stärkeren) Verbesserung der Armfunktion (JTHFT) und der Reaktionsgeschwindigkeit (berechnete Effektgröße $d=1,22$ [95%KI 0.07 – 2,38]) (Fregni et al., 2006). Assoziiert mit motorischen Effekte wurde die Exzitabilität (RMT) von M1 in der kontraläsionalen Hemisphäre reduziert und in der betroffenen Hemisphäre gesteigert.

Bei 10 chronischen pädiatrischen Schlaganfallpatienten (Capsula interna, crus posterior) (im Alter von > 7 Jahre) führte eine niederfrequente (1 Hz) rTMS des kontraläsionalen motorischen Kortex an 8 Tagen (jeweils 20 Minuten) über 2 Wochen im Vergleich zu einer „Sham“-Stimulation zu größeren Verbesserungen der Greifkraft und der Funktionsfähigkeit (passager) der hemiparetischen oberen Extremität (Kirton et al., 2008).

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit leichter bis schwerer Armlähmung führten 10 Sitzungen mit hochfrequenter (10Hz) rTMS (90% RMT, 1000 Pulse, 50 Mal rTMS über 5 Sek. mit 55 Sek. Intervall und 50 Sek. Training) über dem Handareal der betroffenen Hemisphäre (oder falls kein MEP vorhanden, dem spiegelbildlichen Ort zu anderen Hemisphäre) (kombiniert mit täglich 3 Stunden rehabilitativer Therapie) im Vergleich zu einer sham-Stimulation, gemessen von der Baseline bis nach der Therapie und 3 Monate später zu einer stärkeren Verbesserung der Armkraft (Motricity Index, Arm; d [kalkuliert] = 0,80 [95% KI 0,0 – 1,60] (Chang et al., 2010).

Bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit leichter Armlähmung (n=66) führten 22 Sitzungen mit niederfrequenter (1Hz) rTMS (90% RMT, 1200 Pulse) über dem Handareal der nicht betroffenen Hemisphäre (M. dorsalis interosseus I) kombiniert mit 2 Stunden Ergotherapie (1

Stunde 1:1-Therapie, 1 Stunde strukturiertes Eigentraining), täglich 2 x über 2 Wochen (n=44) im Vergleich zu einer täglichen 6-stündigen CIMT (1:1-Betreuung, Restriktion des nicht-betroffenen Armes in der Therapie) an 11 Tagen ohne rTMS (n=22) zu etwas stärkeren Verbesserungen der selektiven Bewegungsfähigkeit (FM-Arm: Experimentalgruppe $5,39 \pm 4,28$ Punkte Veränderung, CIMT $3,09 \pm 4,50$ Punkte, $p < 0,05$; kalkulierte Effektgröße $d = 0,53$ [95% KI 0,01 – 1,05]) sowie der Armfunktion (WMFT - Functional ability score), aber nicht dem Zeitbedarf bei alltagsähnlichen Aufgaben (WMFT - Zeit) (Abo et al., 2014).

Wenn bei 58 akuten (bzw. früh subakuten) Schlaganfall-Patienten (ohne Kortextbeteiligung) an 5 Tagen entweder eine unilaterale hochfrequente rTMS (10 Hz, 1000 Stimuli, 90% rMT) über dem Hotspot der läsierten Hemisphäre oder eine bilaterale sequentiell kombinierte rTMS (1 Hz, 1100 Stimuli, 90% rMT, kontraläsionale Hemisphäre; 10 Hz, 1000 Stimuli, 90% rMT, läsierte Hemisphäre; zunächst 10 Minuten 1 Hz rTMS, dann 10 Minuten abwechselnd 10 Sek. 10 Hz rTMS und 50 Sek. 1 Hz rTMS im Wechsel), waren nach der Therapie die motorischen Verbesserungen nach der bilateralen Stimulation größer (statistisch signifikant für Brunstrom Recovery Stage Arm und Hand/Finger; numerisch für Griffkraft und Tapping) (Sasaki et al., 2014). Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (u.a. waren Patienten mit vorherigem epileptischen Anfall ausgeschlossen). Die Gruppenunterschiede könnten auf die Kombination bilateraler sequentiell kombinierter rTMS bezogen sein, oder auf die unterschiedliche Anzahl der Stimuli (zweimal so viel in der Kombinationsgruppe).

Talleli und Ko-Autoren untersuchten bei chronischen Schlaganfallpatienten mit leichter bis mäßiger Parese (n=49) „sham“-kontrolliert, ob entweder erregbarkeitssteigernde Stimulation des ispiäläsionalen motorischen Kortext („intermittent theta burst stimulation, iTBS“) oder inhibitorische Stimulation des kontraläsionalen motorischen Kortext („continuous theta burst stimulation, cTBS“) an 10 Tagen, jeweils kombiniert mit auf die Handfunktion orientiertem Training die Trainingeffekte steigern kann (Talleli et al., 2012). Keine der beiden Stimulationsarten konnte die insgesamt beobachteten positiven Therapiererfolge (Handkraft, Fingergeschicklichkeit, Handfunktion) steigern.

Bei einer kleineren Gruppe (n=12) subakuter Schlaganfallpatienten mit leichter bis mäßiger Armparese erfolgte über 10 Tage eine intermittierende Theta-Burst-Stimulation (iTBS) oder „sham“-Stimulation über dem APB-Areal (bzw. alternativ ECR) der betroffenen Hemisphäre

(iTBS-1200; 1200 Stimuli, 80% AMT), jeweils 30 – 40 Minuten vor einer von zwei täglichen 90-minütigen Rehabilitationsbehandlungen (Krafttraining, funktionelle Aufgaben) (Hsu et al., 2013). Die Behandlung wurde gut vertragen, lediglich leichte Nebenwirkungen wurden dokumentiert. Verbesserungen wurden nach der Intervention sowie 2 – 4 Wochen später erfasst. Sowohl bezüglich der Schlaganfallbeeinträchtigung insgesamt (NIHSS) (berechnete Effektgröße $d=1,49$ [95% KI 0,58 – 2,39]) als auch der selektiven Armbeweglichkeit (FM; insbesondere Schulter-, Ellenbogen, Unterarm- und Handgelenkssubscore) (berechnete Effektgröße $d=1,24$ [95% KI 0,37 – 2,12]) zeigten sich anhaltend stärkere Verbesserungen nach realer iTBS; ARAT und modifizierte Rankin-Skala wiesen keine Unterschiede aus.

Ähnlich kombinierten Ackerley und Koautoren (2016) „sham“-kontrolliert iTBS des ipsiläsionalen motorischen Kortex (600 Stimuli, 90% AMT des nicht paretischen FDI; „hotspot“ des ipsiläsionalen FDI oder „mirror image“ zum kontraläsionalen FDI „hot spot“, falls kein MEP auslösbar) mit 45 Minuten individualisierter Physiotherapie für den betroffenen Arm (Kräftigung, Aufgaben-spezifische und funktionelle Übungen) an 10 Werktagen. Direkt nach dem Training und 1 Monat später (jedoch nicht 3 Monate später) gab es einen kleinen nach iTBS stärkeren Effekt auf Armaktivitäten (Δ ARAT nach iTBS 1,9 [95% KI 1,1 – 2,8], sham -0,19 [95% KI -1,0 – 0,65]), aber nicht auf die selektive Bewegungsfähigkeit (FM Arm). Mit einer Verbesserung der Armaktivitäten war eine Zunahme einer Aktivierung des ipsiläsionalen prämotorischen Kortex (fMRT) assoziiert und auch eine stärkere Rebalancierung der Exzitabilität des motorischen Kortex (ipsi- vs. kontraläsional).

Wang et al. (2014) untersuchten mit 3 Gruppen mit insgesamt 48 subakuten Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Armparese die Effekt einer kombinierten 2 wöchigen niederfrequenten (1Hz) inhibitorische Stimulation des kontraläsionalen motorischen Kortex (600 Stimuli, 90% Ruheschwelle; 10 Sitzungen) und einer zweiwöchigen erregungssteigernden (iTBS) Stimulation des ipsiläsionalen motorischen Kortex (600 Stimuli, 80% der aktiven motorischen Schwelle) sowie deren Abfolge (1 Hz rTMS zuerst oder iTBS zuerst) im Vergleich zu einer 4-wöchigen Sham-Stimulation (2 Wochen kontraläsional, dann 2 Wochen ipsiläsional) auf Kraft (MRC), selektive Beweglichkeit (FM Arm) und Armaktivitäten (WMFT) sowie die kortikale Exzitabilität in M1. Direkt nach jeder Stimulation erfolgte ein 1-stündiges Aufgabenspezifisches Training. Bei Verum-rTMS-Gruppen zeigten nach 2 und 4 Wochen stärkere

Verbesserungen als die Sham-stimulierte Kontrollgruppe (1 Hz-rTMS zuerst, dann iTBS: MRC, FM Arm, WMFT; iTBS zuerst, dann 1 Hz rTMS: WMFT). Die Gruppe „1 Hz-rTMS zuerst, dann iTBS“ zeigte jedoch auch im Vergleich zur umgekehrten Abfolge (iTBS zuerst, dann 1 Hz rTMS) stärkere Verbesserungen sowohl nach 2, als auch nach 4 Wochen (Veränderungswerte nach 4 Wochen im Vergleich zur Baseline, Effektgröße [kalkuliert] FM Arm: $d = 1,04$ [95% KI 0,31 – 1,79], WMFT: $d = 1,03$ [95% KI 0,29 – 1,77]). Die Erregbarkeit im kontraläsionalen motorischen Kortex nahm in beiden Verumgruppen ab, während sie in der Sham-Gruppe im Verlauf zunahm; u.a. bestand eine Assoziation zwischen Verbesserungen im FM Arm und einer Zunahme der motorischen Ruheschwelle der kontraläsionalen Hemisphäre ($P = 0,001$, $r = 0,59$).

In einer kleineren RKS mit subakuten Schlaganfall-Patienten mit unilateralem Neglect ($n=30$), die entweder eine 1Hz-rTMS bei P4 oder eine sham rTMS erhielten (1200 Stimuli, 5 x pro Woche, 4 Wochen), waren nach der 1Hz-rTMS sowohl der Neglect als auch die Griffkraft und manuelle Geschicklichkeit (BBT) stärker verbessert; ein spezifisches Armtraining ist nicht berichtet (Cha und Kim, 2016); bei der Publikation blieben jedoch methodische Fragen offen (u.a. betroffene Hirnhälfte).

Bei Kindern mit kongenitaler Hemiparese durch einen Schlaganfall oder eine periventriculäre Leukomalazie ($n=19$; Alter zwischen 8 und 17 Jahren) erfolgte an 10 Tagen eine einstündige CIMT (1:1 Betreuung) und zuvor entweder eine Sham-rTMS-Behandlung oder ein 10 minütige „priming“-Behandlung mit 6 Hz rTMS (600 Stimuli) gefolgt von einer 10 minütigen 1 Hz rTMS des kontraläsionalen primären motorischen Kortex (Gillick et al., 2014). Beim „Assisting Hand Assessment, AHA“, der den spontanen Mit-Einsatz des gelähmten Armes bei bimanuellen funktionellen Aufgaben erfasst, zeigten sich nach echtem rTMS-Protokoll eine größere Responderrate ($\geq +4$ Punkte im AHA: 8 von 10 im Vergleich zu 2 von 9 Teilnehmern; $P=0,023$). Mit der rTMS-Kombination sollte der indirekte Effekt auf den motorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre gesteigert werden; da aber gegen Sham und nicht mit und ohne 6 Hz rTMS-Priming vergleichend untersucht wurde, lässt sich zu diesem komplexeren Ansatz keine spezifische Aussage in dieser Hinsicht ableiten.

Auch in einer Studie, die bei 45 Kindern mit Hemiparese nach perinatalem Schlaganfall (6 - 19 Jahre) für 2 Wochen an einem „motorischen Lern-Camp“ teilnahmen und dabei entweder keine

Zusatztherapie, oder mCIMT, oder rTMS, oder beides erhielten, zeigten sich nach 6 Monaten beim spontanen Mit-Einsatz des gelähmten Armes bei bimanuellen funktionellen Aufgaben (AHA) stärkere Verbesserungen in den Exeprimentalgruppen, die additiv, d.h. nach kombinierter rTMS und mCIMT am größten waren (beta-Koeffizient = 5,54 [95% KI 2,57-8,51], $P = 0,0004$) (Kirton et al., 2016). Damit liegt eine der wenigen Studien mit faktoriellem Design vor, die die Wirkung einer wirksamen Trainingstherapie und rTMS direkt, auch als Kombination mit den einzelnen Komponenten oder keinem von beidem vergleicht und deren Ergebnisse für einen additiven Effekt sprechen.

Systematische Reviews

In einem systematischen Review, der den Nutzen von hochfrequenter (HF) rTMS über dem primären motorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre untersuchte (Corti et al., 2012; 5 RKS, 161 Teilnehmer), wurden 3 Hz, 10 Hz, 20 Hz, iTBS als in den Studien eingesetzt dokumentiert; die Applikationshäufigkeit reichte von einer einmaligen Anwendung bis 10 Anwendungen bei einer Häufigkeit von 5 pro Woche. Teilweise wurde neben einer Sham-Therapie auch niederfrequente (NF) rTMS der nicht betroffenen Hemisphäre durchgeführt. Insgesamt zeigten sich bei der HF rTMS (und iTBS) der betroffenen Hemisphäre Verbesserungen motorischer Funktionen und eine verbesserte Exzitabilität in M1 der betroffenen Hemisphäre, die auch nach Beendigung im Intervall teilweise nachgewiesen wurden; allerdings waren bei Patienten mit kombinierter kortikaler und subkortikaler Schädigung auch eine Verschlechterung von Handbewegungen der paretischen Seite beobachtet worden. Auch die NF rTMS der nicht betroffenen Seite zeigte ähnliche Resultate und zusätzlich eine Reduktion der Exzitabilität von M1 der nicht-betroffenen Hemisphäre. Für die HF rTMS (und iTBS) haben die Studien einen „proof of principle“-Chrakter.

Der systematische Review von Kandel et al. (2012) schloss rTMS und tDCS-Studien (22 RKS, 436 Teilnehmer) ein. Ispiläsionale exzitatorische HF rTMS über M1 (3, 5, 10 oder 20 Hz) mit 1 bis 12 Sitzungen zeigten nach echter rTMS stärkere Verbesserungen motorischer Schädigungen (Bewegungsgeschwindigkeit und –präzision, Kraft, aktive Extension) (4 RKS, 124 Teilnehmer); die Ergebnisse für funktionelle Aufgaben waren in einer Studie mit chronischen Schlaganfall-Patienten, die auch CIMT erhielten, nicht signifikant (1 RKS, 19 Teilnehmer). Kontraläsionale inhibitorische LF rTMS (1 Hz) zeigte nach echter Stimulation

Verbesserungen auf Schädigungs- und Aktivitätsebene (7 RKS, 102 Teilnehmer). Bessere Ergebnisse nach 5 Tagen kontraläsionaler 1Hz rTMS vs. ipsiläsionaler 3 Hz rTMS wurden in einer Studie mit akuten Schlaganfallpatienten gezeigt, u.a. auch längerfristig bei der ADL-Kompetenz (Barthel Index > 75: LF rTMS 81%, sham 33% nach 3 Monaten) (36 Teilnehmer), in einer anderen RKS (60 subakute Schlaganfall-Patienten, 3 Gruppen inkl. Sham, 10 Tage Stimulation) verbesserten sich beide Gruppen mit echter Stimulation (5 Hz rTMS, 1 Hz rTMS) vergleichbar bzgl. ihrer Aktivität und Autonomie, die Ergebnisse waren hielten bis zu 12 Wochen an.

In einem systematischen Cochrane Review über verschiedene Arminterventionen nach Schlaganfall, primär auf Cochrane Reviews basierend (Pollock et al., 2014) wurde geschlussfolgert, dass rTMS keinen Nutzen oder Schaden auf Armfunktion hat (1 Studie, 15 Teilnehmer) (Evidenz als von moderater Qualität bewertet [GRADE]).

In einem systematischen Review, der rTMS plus Training für den betroffenen Arm mit (oftmals sham rTMS) Training für den betroffenen Arm bei hauptsächlich chronischen Schlaganfallpatienten untersuchte (8 RKS, 199 Teilnehmer) (Graef et al., 2016), wurde in den Meta-Analysen, die 30 bis 199 Teilnehmer einschlossen, für die Armfunktion insgesamt und die selektive Bewegungsfähigkeit, die Armaktivitäten, die grobe manuelle Geschicklichkeit und Spastik kein Zusatznutzen nachgewiesen. Die Anzahl der Sitzungen variierte zwischen 8 und 22, meist 10 bei etwa 45 Minuten Training im Mittel.

Eine Metaanalyse über 34 Studien mit 904 Teilnehmern wies einen anhaltenden positiven Effekt mittlerer auf die motorische Erholung nach Schlaganfall nach; sowohl die kontraläsionale inhibitorische niederfrequente rTMS wie auch die ipsiläsionale exzitatorische rTMS (inklusive iTBS) waren effektiv mit einem Effektmaximum in Studien mit 5 Sitzungen (im Vergleich zu mehr Sitzungen); die Effekte waren etwas stärker bei Patienten mit subkortikalen Insulten und Patienten, die früh nach dem Schlaganfall therapiert wurden; nur wenige und keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen wurden dokumentiert (Zhang et al., 2017). Im Einzelnen wurden folgende Effektgrößen dokumentiert: die rTMS verbesserte kurzfristig (SMD 0,43; 95% KI 0,30 – 0,56) und langfristig (SMD 0,49; 95% KI 0,29 - 0,68) die Arm-/Hand-Funktion. Die mittlere Effektgröße betrug in der akuten Subgruppe 0,69 (95 %

KI 0,41 – 0,97), für subakute Schlaganfälle 0,43 (95% KI 0,16 – 0,70), und für chronische Schlaganfälle 0,34 (95% KI 0,00 – 0,69). Die mittlere Effektgröße für die hochfrequente rTMS betrug 0,45 (95 % KI 0,22 – 0,69) versus 0,42 (95 % KI 0,26 – 0,58) für die niederfrequente rTMS; 0,60 (95 % KI 0,10 – 1,10) für die intermittierende Theta Burst Stimulation (iTBS); nur mit statistischem Trend für die kontinuierliche Theta Burst Stimulation (cTBS) 0,35 (95 % KI -0,11 to 0,81; n.s.). Die Effektgröße für die subkortikale Subgruppe war 0,66 (95 % KI 0,36 – 0,95), für die lokalisatorisch nicht spezifizierte Subgruppe (auch kortikale Schädigung) 0,39 (95% KI 0,24 – 0,54). In Abhängigkeit der Anzahl der rTMS-Sitzungen in den Studien betrug die mittlere Effektgröße: 0,55 (95 % KI 0,29 – 0,81) für 1 Sitzung; 0,67 (95 % KI 0,41 – 0,92) für 5 Sitzungen; 0,20 (95 % KI -0,06 – 0,41; n.s.) für 10 Sitzungen; und 0,08 (95 % KI -0,36 – 0,51; n.s.) für 15-16 Sitzungen. Nur 3 Studien berichteten milde unerwünschte Wirkungen wie Kopfschmerzen oder Ängstlichkeit.

Ähnliche Ergebnisse berichten Xiang et al 2019, die in ihren systematischen Review 42 RKS mit 1168 Schlaganfall-Patienten einschlossen. Folgende Hauptergebnisse wurden berichtet: Motor Funktion / Armaktivitäten SMD 0,50, 95% KI 0,39 – 0,60; $I^2=0\%$, 42 RKS, 1482 Teilnehmer. Amplitude der MEPs, HF-rTMS: SMD 0,57, 95% KI 0,24 – 0,90; $I^2=18\%$, 8 RKS, 203 Teilnehmer; MEP, LF-rTMS: SMD -0,27, 95% KI -0,54 - -0,00, $I^2 = 29\%$, 8 RKS, 315 Teilnehmer; Aktivitäten des täglichen Lebens SMD 0,82, 95% KI 0,59 - 1,05, $I^2 = 0\%$; 7 RKS, 425 Teilnehmer. Subgruppen-Analysen bestätigten Gruppenunterschiede (jeweils statistisch signifikante Subgruppenunterschiede) wie folgt: rein subkortikaler Insult SMD 0,80; 95% KI 0,44 – 1,16, 10 RKS, 133 Teilnehmer; subkortikal/kortikal SMD 0,44; 95% KI 0,32 – 0,55, 31 RKS, 1143 Teilnehmer; Behandlung früh nach dem Schlaganfall (≤ 30 Tage) SMD 0,67; 95% KI 0,48 – 0,85, 11 RKS, 472 Teilnehmer; > 30 Tage nach dem Schlaganfall SMD 0,36; 95% KI 0,23 – 0,49, 32 RKS, 916 Teilnehmer; 1 Sitzung SMD 0,59, 95% CI 0,32 to 0,86, 9 trials, 230 participants; >1 to 7 Sitzungen SMD 0,71, 95% KI 0,49 – 0,93, 10 RKS, 351 Teilnehmer; >7 bis 14 Sitzungen SMD 0,39, 95% KI 0,21 – 0,58, 19 RKS, 574 Teilnehmer; ≥ 15 Sitzungen SMD 0,27, 95% KI 0,06 – 0,48, 6 RKS, 352 Teilnehmer. Somit dokumentierte dieser systematische Review über Studien hinweg stabil mittelgroße unmittelbare Effekte auf die Erholung der Armfunktion und -aktivitäten mit Effekt für die ADLs. Die Effekte waren früh nach dem Schlaganfall am stärksten ausgeprägt und bei rein subkortikal Geschädigten, aber auch später nach Schlaganfall und bei gemischt kortikal/subkortikaler Schädigung nachweisbar und am größten in Studien mit 1 bis 7 rTMS-Sitzungen. Anhaltende Effekte wurden in diesem

systematischen Review nicht untersucht. Nebenwirkungen waren mild und bis auf Kopfschmerzen nicht häufig: Neun Studien berichteten unerwünschte Wirkungen “adverse events“ in Form milder transienter Kopfschmerzen (4,8%, 13/267), Angst (0,7%, 2/267), Müdigkeit, Schwindel, Nackenschmerzen; weitere 6 RKS erwähnten keine unerwünschten Wirkungen, die übrigen Studien berichteten keine.

Ergänzend erwähnt sei, dass in evidenzbasierten Leitlinien zum therapeutischen Einsatz einer rTMS (Lefaucher et al., 2020), die sich auf Primärstudien, jedoch nicht auf systematische Reviews und Metaanalysen bezieht, kommen die Autoren zu ähnlichen Empfehlungen wie die nachfolgend genannten.

Empfehlungen

Zur Verbesserung der Armfunktion nach Schlaganfall sollte bei Patienten mit (leichter bis) mäßiger Armparese im akuten/subakuten Stadium eine tägliche inhibitorische niederfrequente 1 Hz Stimulation des kontraläsionalen motorischen Kortex oder eine hochfrequente 3, 5, 10 oder 20 Hz Stimulation des ipsiläsionalen motorischen Kortex (alternativ iTBS), z.B. für 5 Tage durchgeführt werden, wenn dies angeboten werden und in erfahrener Hand durchgeführt werden kann (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

Die Therapie kann auch im chronischen Stadium erwogen werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0 [schwächerer Effekt]; starker Konsens).

Für eine kombinierte nieder- und hochfrequente rTMS beider Hemisphären (in einer Sitzung oder über Zeiträume) kann eine Empfehlung auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht ausgesprochen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; starker Konsens).

Beim Einsatz der rTMS sollen die internationalen Sicherheitsstandards, Kontraindikationen und gerätespezifischen medikolegalen Aspekte berücksichtigt werden (Evidenz 5 [Expertenmeinung], Einschätzung der Effekte: sehr niedrige Qualität; Empfehlungsgrad A [klinische Relevanz, medikolegale Aspekte]; starker Konsens).

6.24. Repetitive periphere Magnetstimulation (rPMS)

Systematische Reviews

Eine repetitive periphere Magnetstimulation z.B. der Unterarmflexoren und –extensoren stimuliert Muskeln und Nerven peripher und kann so das Nervensystem beeinflussen. In einem Cochrane Review wurde eine RKS zur Armrehabilitation bei Patienten mit spastischer Armparese dokumentiert (n=63, davon 60 Schlaganfallpatienten) (Momosaki et al., 2017). In der Sham-kontrollierten Studie wurde eine 25 Hz rPMS in 20 Sitzungen über 2 Wochen appliziert; bezgl. der selektiven Bewegungsfähigkeit (FM Arm) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber der alleinigen Übungstherapie, bzgl. der Spastik ein positiver Effekt für die Ellenbogenspastik (modifizierte Tardieu-Skala).

Empfehlung

In der Indikation „Verbesserung der Armfunktion“ sollte ein klinischer Einsatz (außerhalb eines Studienprotokolls) wegen des fehlenden Wirksamkeitsnachweises bei erhöhtem Ressourceneinsatz nicht erfolgen (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

6.25. Transkranielle Gleichstromtherapie („transcranial direct current stimulation, tDCS“)

Randomisierte kontrollierte Studien

Wenn bei akuten Schlaganfall-Patienten mit leichter bis mäßiger Armparese an 5 Tagen zusätzliche zu einer rPNS des N. radialis simultan entweder einer anodale tDCS des ipsiläsionalen motorischen Kortex (1,2 mA, 13 Minuten) oder eine „Sham“-tDCS angewendet wurden, zeigte sich nach der Kombination mit der anodalen tDCS am Tag 15 und Tag 30 eine stärkere Verbesserung der Feinmotorik (JHFT) (Sattler et al., 2015). Für die selektive Beweglichkeit (FM Arm), Geschwindigkeit (Hand-Tapping) und Hand-Kraft (Dynamometer) sowie die kortikale Erregbarkeit (TMS: aktive und Ruheschwelle des primären motorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre) wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede dokumentiert.

Bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit moderater Armparese führte eine bihemisphärische tDCS (Anode über M1 der betroffenen Hemisphäre, Kathode über M1 der nicht betroffenen Hemisphäre), appliziert in den ersten 40 Minuten jeder 4-stündigen CIMT (10 Sitzungen in 2 Wochen) (n=7) zu einer etwas stärkeren Verbesserung der selektiven Bewegungsfähigkeit (FM) (Effektstärke $p\eta^2=0,31$), Geschicklichkeit (JHFT) ($p\eta^2=0,39$) und Griffkraft ($p\eta^2=0,23$) des paretischen Armes als alleinige CIMT (kombiniert mit „sham“-tDCS; n=7); die echte tDCS induzierte auch eine stärkere Erregbarkeit von M1 in der betroffenen Hemisphäre (MEP-Amplitude) und reduzierte die interhemisphärische Inhibition von M1 der nicht betroffenen zu M1 der betroffenen Hemisphäre (Bolognini et al., 2011).

In einer weiteren Studie bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit mäßiger bis schwerer Armparese, die an 5 Tagen eine bihemisphärische tDCS (30 Minuten, kombiniert mit 60 Minuten ET) zeigten im Vergleich zu einer Gruppe mit Sham-Stimulation (auch 1 Woche später) stärkere Verbesserungen ihrer selektiven Armbeweglichkeit (FM Arm) und Armaktivitäten (WMFT); parallel fanden sich stärkere Aktivierungen in intakten ipsiläsionalen kortikalen motorischen Regionen (Lindenberg et al., 2010).

Auch bei chronischen unihemisphäralen Schlaganfall-Patienten mit mäßiger Armparese, die an 5 Tagen eine kathodale tDCS über der motorischen Region der kontraläsionalen Hemisphäre erhielten (30 Minuten, kombiniert mit 60 Minuten ET mit PNF-Übungen) zeigten im Vergleich zu einer Gruppe mit Sham-Stimulation (kombiniert mit 60 Minuten ET mit PNF-Übungen) auch 1 Woche später stärkere Verbesserungen ihrer selektiven Armbeweglichkeit (FM Arm; kalkulierte Effektgröße $d=1,17$ [95% KI 0,04 - 2,31]) und des aktiven Bewegungsausmaßes (ROM: Schulterabduktion, Ellenbogen- und Handgelenksexension jeweils aktive ROM * 100 / passive ROM; kalkulierte Effektgröße $d=1,85$ [95% KI 0,60 - 3,10]); moderate assoziiert mit den FM-Verbesserungen war eine Reduktion der Aktivierung im kontraläsionalen motorischen Kortex ($R^2=0,275$) (Nair et al., 2011).

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armparese führte weder eine anodale tDCS (Anode über M1 der betroffenen Hemisphäre; n=32) noch eine kathodale tDCS (Kathode über M1 der nicht betroffenen Hemisphäre; n=32), appliziert in den 20 Minuten eines Robot-assistierten Trainings (Bi-Manu Track) (30 Sitzungen in 6 Wochen) zu einer stärkeren Verbesserung der selektiven Bewegungsfähigkeit (FM), der Kraft (MRC Kraftgrade), der

manuellen Geschicklichkeit (BBT), der Spastik (modifizierte Ashworth Skala), oder der basalen Alltagskompetenz (Barthel Index), auch nicht im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Sham-Stimulation (n=32) (Hesse et al., 2011). Im Vergleich zu Patienten mit kortikaler Schädigung hatten Patienten mit subkortikaler Schädigung bei kathodaler (inhibitorischer) Stimulation über dem kontraläsionalen motorischen Kortex stärkere Verbesserungen erzielt.

Auch eine anodale tDCS über dem ipsiläsionalen M1 (10 x 20 Min., 5x/Woche über 2 Wochen) vor einem EEG-basierten Motor imagery (MI) Brain-Computer Interface (MI-BCI)- Training mit Armrobot (MIT-Manus) führte im Vergleich zu einer sham-tDCS nach 2 Wochen und nach 4 Wochen nicht zu einer unterschiedlichen Verbesserung der selektiven Beweglichkeit (FM-Arm) bei chronischen Schlaganfall-Patienten (n=19) mit überwiegend subkortikalem Schlaganfall und mäßig bis schwerer Armparese (Ang et al., 2015). Nach zwei Wochen waren insgesamt noch keine systematischen Veränderungen (FM Arm) beobachtbar. Unterschiede bzgl. der Motor Imagery-Fähigkeit und der Lateralität der Aktivierung des sensomotorischen Kortex im EEG (ERD) bei den Therapiesitzungen (zu Gunsten der Experimentalgruppe) sind nicht unbedingt auf die tDCS zurückzuführen, sondern eventuell durch Baseline-Differenzen (Selektionsbias) erklärbar.

In einer weiteren RKS mit subakuten Schlaganfallpatienten (n=21) mit leichter bis mäßiger Armparese, die entweder eine kathodale tDCS über M1 der nicht-betroffenen Hemisphäre, oder eine anodale tDCS über M1 der betroffenen Hemisphäre oder eine sham-Stimulation über M1 der betroffenen Hemisphäre erhielten (20 Minuten jeweils am Anfang eines 30-minütigen ergotherapeutischen Armtrainings an 10 Tagen), zeigten sich nicht direkt nach der Intervention, aber 6 Monate später Differenzen der Armfunktion (FM, Arm) mit stärkeren Verbesserungen nach den realen Stimulationen; der Unterschied zur sham-Stimulation wurde für die kathodale tDCS über M1 der nicht-betroffenen Hemisphäre statistisch signifikant; stärker betroffenen Patienten zeigten größere Zuwächse (Kim et al., 2010).

Wenn eine Serie von 5 Behandlungen mit anodaler tDCS über M1 der betroffenen Hemisphäre (atDCS) gefolgt von einer kathodalen tDCS über M1 der nicht betroffenen Hemisphäre (ktDCS), jeweils kombiniert mit Bi-Manu-Track-Therapie (jeweils 500 Handgelenks- und 500 Unterarmbewegungen) mit der umgekehrten Reihenfolge verglichen wurde (ktDCS, gefolgt von atDCS), ergaben sich bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit mäßiger bis schwerer

Parese keine Unterschiede bezüglich der insgesamt leichten Verbesserungen auf die selektive Beweglichkeit (FM Arm) und Spastik (MAS) (Ochi et al., 2013).

Nach einer Serie von 9 Behandlungen mit anodaler tDCS über M1 der betroffenen Hemisphäre (atDCS; 20 Min., 1 mA) kombiniert mit nach initialem Schweregrad in 3 Stufen aufgeteilten, physiotherapeutisch supervidierten einstündigem repetitiven Armtraining („graded repetitive arm supplementary programme, GRASP“), ergaben sich bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit leichter bis schwerer Armparese im Vergleich zu einer Sham-Stimulation vor jedem Training nach 3 Monaten zwar keine Unterschiede bezgl. der selektiven Beweglichkeit (Gruppendifferenz der Veränderungswerte Baseline – 3 Monate Follow up, MW und 95% KI: FM Arm 2,898 [95% KI -2,136 – 7,932]; P=0,550), aber für Armaktivitäten (ARAT 5,763 [95% KI 1,560 – 9,966]; P=0,045; WMFT 6,871 [95% CI 3,411 – 10,331; P=0,001) (Allman et al., 2016). Eventuell hing dies jedoch auch mit Baseline-Differenzen zusammen (FM-Ausgangswerte vergleichbar, ARAT in der Experimentalgruppe initial numerisch niedriger: MW 20,27 vs. 26,27, später vergleichbarer, 3 Monats-Follow up: MW 30,45 vs. 31,31) (möglicher Selektion-Bias). Parallel zu den Änderungen wurde in der Experimentalgruppe eine stärkere Aktivitätszunahme im ipsiläsionalen prämotorischen und motorischen Kortex bei passiven Flexions-/Extensionsbewegungen der gelähmten Hand (fMRT) und eine Zunahme der grauen Substanz im ipsiläsionalen prämotorischen und motorischen Kortex sowie kontraläsionalen postzentralen Gyrus (Voxel-basierte Morphometrie, VBM) nachgewiesen.

Bei subakuten und chronischen Schlaganfallpatienten mit Armspastik (n=90) erfolgte für 20 Minuten pro Tag, 5 Tage pro Woche, für 4 Wochen eine kathodale tDCS des ipsiläsionalen sensomotorischen Kortex und 2 Mal täglich für 30 Minuten Physiotherapie. Nach 4 Wochen und 1 Monat später hatten Patienten mit der Verum-Stimulation (im Vergleich zur Placebo-Stimulation) stärkere Verbesserungen bezgl. ihrer Ellenbogen- und Handgelenkspastik (primäre Studienvariable MAS Ellenbogen und Handgelenk; Follow-up, Anzahl der „Responder“ mit MAS-Reduktion ≥ 1 : kalkulierte Effektgröße $d=0,75$ [95% KI 0,30 – 1,18]); zudem waren auch die selektive Beweglichkeit (FM Arm) und Alltagskompetenz (BI) stärker verbessert (sekundäre Variablen: Gruppenunterschiede post Therapie: FM Arm 6,71 [95% KI 3,3 – 10,2], Barthel 8,2 [95% KI 0,2 – 16,1]) (Wu D et al., 2013).

In einer kleinen Cross over-Studie (Del Felice et al., 2016), die 10 chronische Schlaganfall-Patienten mit Armspastik einschloss, zeigte eine kathodalen tDCS über M1 der nicht betroffenen Hemisphäre (ktDCS) gegenüber einer kombinierten mit anodaler tDCS über M1 der betroffenen Hemisphäre (atDCS) (20 Minuten an 5 Tagen) eine etwas stärkere Reduktion der Armspastik bei vergleichbarem Effekt auf Kraft und Armfunktion (ARAT).

Beim Vergleich von „sham“-tDCS mit einer anodalen tDCS oder einer kathodalen tDCS über 12 Sitzungen (3 pro Woche) und kombiniert mit einer täglichen mCIMT (1 Stunde intensives Training pro Tag, 6 Stunden Restriktion des weniger betroffenen Arms) über 4 Wochen bei chronischen Schlaganfall-Patienten (n=21) zeigten sich in den Gruppen mit Verum-Stimulation größere Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit als bei der „Sham“-Gruppe, was für die anodale tDCS gegenüber der „Sham“-Gruppe nach der Therapie und 1 Monat später statistisch signifikant war (FM Arm, Differenz der Veränderungswerte post atDCS versus post Sham, MW [95% KI]: 7,3 (1,5 to 13,0) (Rocha et al., 2016). Für anderen Maße (MAL, Griffstärke) und die anderen Vergleiche (ctDCS versus Sham, atDCS versus ctDCS) fanden sich keine signifikanten Intergruppenunterschiede für die Veränderungswerte. Nebenwirkungen wurden keine beobachtet.

Eine kleinere Sham-kontrollierte bilaterale tDCS-Studie mit subakuten und chronischen Schlaganfall-Patienten (n=23) mit mittelschwerer bis schwerer Armparese ergab nach 2 Wochen kombinierter tDCS und Arm-Robot-Therapie (REO Therapy System, Motorika, LTD, Israel; 10 mal 30 Minuten Stimulation und simultanes Robot-Arm-Training in 2 Wochen) keine Intergruppen-Unterschiede bezüglich der selektiven Beweglichkeit (FM Arm), der manuellen Geschicklichkeit (BBT) oder der selbst beurteilten Nützlichkeit des betroffenen Armes im Alltag (MAL) (Straudi et al., 2016). Lediglich eine (post hoc) Subgruppenanalyse gab Hinweise darauf, dass chronische Schlaganfall-Patienten mit subkortikaler Schädigung profitieren könnten. Nebenwirkungen waren mild, in der Verum-tDCS-Gruppe wurde häufiger eine Hautrötung unter der Stimulationselektrode angegeben.

Systematische Reviews

Der systematische Review von Kandel et al. (2012) schloss rTMS und tDCS-Studien (22 RKS, 436 Teilnehmer) ein. Die Datenlage im SR war für die tDCS sehr begrenzt. Sie zeigte, dass die

wiederholte Anwendung einer anodalen (exzitatorischen) Stimulation (atDCS) des ipsiläsionalen motorischen Kortex und/oder einer kathodaler des kontraläsionalen (ktDCS) einen positiven Effekt auf die selektive Bewegungskontrolle haben kann (3 Studien, 47 Patienten).

Im SR von Butler et al., (2013), der die Wirksamkeit von exzitatorischer anodale tDCS über dem ipsiläsionalen motorischen Kortex untersuchte, ergab die Metaanalyse von prä-post-Vergleichen (Sham-kontrolliert) eine stärkere Verbesserung der motorischen Funktionen (Assessments konnten Jebsen-Taylor Hand Function Test, JHFT, BBT, FM, Griffstärke sein) nach tDCS (SMD 0,40, 95% KI 0,10 – 0,70; 8 RKS, 180 Teilnehmer); das Bild war ähnlich, wenn die post-Werte verglichen wurden (SMD 0,49, 95% KI 0,18 – 0,81; 7 RKS, 168 Teilnehmer).

Im SR von Lüdemann-Podubecka et al. (2014) wurden 23 Studien mit 523 Teilnehmern eingeschlossen. Die Anzahl der Studienteilnehmer war oftmals klein. Positive Ergebnisse wurden sowohl für die anodale tDCS über dem ipsiläsionalen M1, als auch der kathodalen tDCS über dem kontraläsionalen M1 und die Kombination von beidem bei chronischen Schlaganfallpatienten mit meist leichten bis mittelschweren Armparesen dokumentiert, nicht jedoch für akute Patienten. Zudem waren die Ergebnisse über die Studien hinweg variabel und in einem nicht geringen Anteil der Studien nicht statistisch signifikant positiv. Meta-analysen wurden nicht durchgeführt.

In ihrem SR mit Metaanalysen für tDCS-Effekte auf die selektive Beweglichkeit (FM Arm) und Alltagskompetenz schlossen Tedesco et al. (2016) 9 RKS mit 371 Teilnehmern ein. Im Vergleich zu einer Sham-Stimulation zeichneten sich für eine tDCS plus Rehabilitation (sowie die getrennten Analysen für die anodale tDCS über dem ipsiläsionalen M1, als auch der kathodalen tDCS über dem kontraläsionalen M1) jeweils nicht signifikant positive Effekte ab; eine Ausnahme war ein signifikant positiver Effekt einer kathodalen tDCS auf die Alltagskompetenz nach der Intervention (SMD 0,38 [95% KI 0,03 – 0,73], 3 RKS, n=130).

In einem systematischen Cochrane Review über verschiedene Arminterventionen nach Schlaganfall, primär auf Cochrane Reviews basierend (Pollock et al., 2014) wurde noch geschlussfolgert, dass tDCS einen Effekt auf die Armschädigung (7 Studien, 304 Teilnehmer),

aber nicht Alltagskompetenz hat (5 Studien, 286 Teilnehmer); diese Schlussfolgerungen wurden jedoch in einem aktuelleren fokussierten Cochrane Review revidiert.

In einem systematischen Cochrane Review (Elsner et al., 2016), der 32 RKS mit 748 Teilnehmern einschloss (akute, subakute und chronische Patienten mit mäßiger bis schwerer Armparese), fanden sich metaanalytisch keine signifikanten Hinweise für eine Wirksamkeit einer tDCS (a-tDCS, c-tDCS, bi-tDCS) auf die motorischen Armfunktionen (nach der Therapie: absolute Werte 12 RKS mit 431 Teilnehmern; Veränderungswerte 4 Studien mit 53 Teilnehmern; Follow up: absolute Werte 4 RKS mit 187 Teilnehmern) mit Ausnahme einer Analyse von Veränderungswerten bis zum Follow-Up (SMD 1,49 [95% KI 0,40 – 2,59]; 1 RKS, 18 Teilnehmer). Auch für die Arm-Kraft wurden keine signifikanten Effekte nachgewiesen. Beim primären Outcome des SR, der ADL-Kompetenz fanden sich jedoch signifikante Hinweise auf eine Wirksamkeit der tDCS, auch beim Follow up (am Ende der Intervention: absolute Werte SMD=0,24 [95%KI 0,03 – 0,44]; moderate Qualität der Evidenz; 9 RKS mit 396 Teilnehmern; Veränderungswerte n.s. mit SMD=0,46 [95%KI -0.75 - 1.67]; sehr niedrige Qualität der Evidenz; 1RKS mit 11 Teilnehmern; beim Follow up: absolute Werte SMD=0,31 [95%KI 0,01 to 0,62]; 6 Studien mit 269 Teilnehmern). Wenn die 3 Arten der Stimulation (a-tDCS, c-tDCS, bi-tDCS) separat analysiert wurden, zeigte sich nur für die kathodale tDCS über der kontraläsionalen Hemisphäre ein signifikanter Effekt der tDCS auf die Alltagskompetenz (SMD=0,33 [95%KI 0,10 – 0,57]; 6 RKS mit 301 Teilnehmern). Eine Wirksamkeit auf die Armfunktion konnte also nicht belegt werden. Die Effekte auf die ADL-Kompetenz, die auch anhaltend waren, waren insbesondere für die inhibitorische kathodale kontraläsionale tDCS nachweisbar und wirkten vermutlich nicht über die Verbesserung der Armfunktion.

Auch in einer Netzwerkanalyse RKS, die Effekte einer tDCS auf die ADL-Kapazität und die Armfunktion (FM Arm) untersuchte, ließen sich nur für die kathodale tDCS und nur die ADL-Kapazität Wirkeffekte gegenüber einer Sham-Behandlung absichern (12 RKS, 284 Teilnehmer), nicht jedoch für die Armfunktion (16 RKS, 302 Teilnehmer) (Elsner et al., 2017). Die spezifischen Vergleiche ergaben für die einzelnen Interventionen im Vergleich zu einer Sham-Behandlung bezüglich Armfunktion folgende Ergebnisse (Fugl-Meyer, Arm Motor Score, MD [95% KI]): kathodale tDCS MD 2,67 [95% KI -1,83 – 7,17]; duale tDCS MD 2,42

[95% KI -8,62 – 13,46); anodale tDCS MD 1,74 [95% KI -2,39 – 5,88]; übende Rehabilitationsverfahren MD -10,02 [95% KI -20,76 – 0,72].

Empfehlung

Bei subakuten und chronischen Schlaganfallpatienten mit mäßig schwerer bis schwerer Armparese sollten bei insgesamt nicht stabil nachweisbaren positiven Therapieeffekten in Bezug auf eine Verbesserung der Armfunktion eine anodale (exzitatorische) Stimulation (atDCS) des ipsiläsionalen motorischen Kortex, oder eine kathodale des kontraläsionalen Kortex (ktDCS), oder eine kombiniert bihemisphärische Stimulation außerhalb von Studienprotokollen nicht durchgeführt werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

6.26. Epidurale elektrische Stimulation des motorischen Kortex

Randomisierte kontrollierte Studien

Bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit moderater Armparese (FM Arm 20-50) (n=10; 2 drop outs) führte eine epidurale elektrische Stimulation des Handmotorkortex während der Rehabilitationstherapie (3 Std pro Tag, 5 x pro Woche, über 3 Wochen) zu einer Verbesserung der selektiven Armbeweglichkeit (FM), die anhielt, und zu einem (selbstbewertet) besseren Einsatz der Hand im Alltag (SIS, Hand); die Studie war sehr klein und primär zur Klärung von Fragen zur Sicherheit durchgeführt worden (Brown et al., 2006). In der Abwägung sind auch direkte oder mittelbare operations- bzw. gerätebezogene Risiken und Kosten zu berücksichtigen. Es ist zu erwähnen, dass 2 von 8 Studienpatienten eine Infektion entwickelten. Bei einer weiteren RKS mit 24 chronischen Schlaganfall-Patienten mit moderater Armparese (FM Arm 20-50) führte eine epidurale elektrische Stimulation des mit fMRT identifizierten Handmotorkortex während der Rehabilitationstherapie (2,5 Std pro Tag, über 6 Wochen), zu einer stärkeren Verbesserung der selektiven Armbeweglichkeit (FM) (berichtet $P_{t\text{Test}}=0,03$; berechnete Effektgröße $d=0,81$ [95%KI -0,01 – 1,65]; unverblindetes Assessment), die anhielt (4 Wochen später gemessen), aber nicht zu einer stärkeren verbesserten Armaktivität (AMAT); die Studie war primär zur Klärung von Fragen zur Sicherheit durchgeführt worden, ein Patient

erlitt 36 Stunden post-OP (vor Beginn der Elektrostimulation) einen sekundär generalisierten epileptischen Anfall (Levy et al., 2008).

Bei 24 chronischen Schlaganfallpatienten mit mittelschwerer Armlähmung (FM Arm zwischen 20 und 50 von 66 Punkten) erfolgte in der Hälfte der Fälle eine epidurale elektrische Stimulation des motorischen Kortex mit einem implantierbaren System (epidurales Elektrodengitter; unerschwellte Stimulation mit 50% der motorischen Schwelle/max. 6,5 mA; Beginn 5 Minuten vor der Therapiesitzung, Ende mit Ende der Therapiesitzung; 6 Wochen mit 50 Hz oder 4 Wochen mit 101 Hz) jeweils während einer 2 ½ stündigen Therapiesitzung (3 x oder 5 x pro Woche) (Huang et al., 2008). Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die die gleichen Therapiesitzungen (ohne elektrische kortikale Stimulation) erhielt, erreichte die Stimulationsgruppe bis zum 6 Monats-Follow up stärkere Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM) (berechnete Effektgröße $d=0,91$ [95% KI 0,03 – 1,79]) und der groben manuellen Geschicklichkeit (BBT) (berechnete Effektgröße $d=0,89$ [95% KI 0,02 – 1,77]) (AMAT und andere Parameter zeigten keine sign. Intergruppenunterschiede). Nebenwirkungen wurden dokumentiert, es wurden keine schweren Stimulations-assoziierten Nebenwirkungen berichtet.

Eine größere RKS, die 164 chronische Schlaganfall-Patienten einschloss und über 6 Wochen rehabilitativ behandelte, von denen 94 eine epidurale elektrische Stimulation (implantiert) in der Zeit erhielten, zeigte sich in der Hauptanalyse 4 Wochen nach der Behandlung kein Unterschied in der Responder-Analyse (Zuwachs in FM-Arm $\geq 4,5$ und Zuwachs im AMAT $\geq 0,21$: Experimentalgruppe 32%, Kontrollgruppe 29%). Nach 24 Wochen wurden jedoch in der Experimentalgruppe mehr Responder dokumentiert (Experimentalgruppe 39%, Kontrollgruppe 15%; $P = 0,003$), was durch eine Verschlechterung in der Kontrollgruppe bedingt war. Jedoch fanden sich insgesamt weder 1, 4 oder 12 Wochen und weder für absolute Differenzen zu diesen Zeitpunkten noch bezüglich der Veränderungen von der Baseline signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich selektiver Bewegungsfähigkeit (FM Arm) noch der Armaktivitäten (AMAT). In einer Post hoc-Subgruppen-Analyse mit Patienten, bei denen mit der epiduralen elektrischen Stimulation des motorischen Kortex zu Beginn Bewegungen ausgelöst werden konnten ($n=13$), zeigten sich jedoch konstant stärkere Verbesserungen als in der Kontrollgruppe ($n=56$); diese Unterschiede können aber auch durch ein unterschiedliches Schädigungsmuster bedingt sein: diese Subgruppe hatte kleinere Läsionen und häufiger isoliert in den Basalganglien/Capsula interna, was ebenso die Differenzen erklären kann. Elf ernste

Nebenwirkungen („serious adverse events“) traten bei 9 Teilnehmern mit Implantation auf (7 Prozeduren-bezogen; 4 Anästhesie-bezogen) (Levy et al., 2016).

Empfehlung

Die epidurale elektrische Stimulation des motorischen Kortex hat einerseits keinen stabilen Nachweis eines therapeutischen Potentials für Schlaganfallpatienten mit Armlähmungen und ist andererseits mit relevanten Risiken verbunden; die Datenlage spricht daher gegen einen Einsatz in der Regelversorgung. Eine Anwendung außerhalb von Studienprotokollen bei fraglichem Nutzen und noch nicht hinreichend bekanntem Nutzen-Risiko-Profil (sowie der hohen Kosten) sollte nicht erfolgen (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

6.27. Nervus vagus-Stimulation (VNS)

Für eine Stimulation des Nervus vagus (VNS) gibt es klinische Erfahrung in der Indikation Epilepsie. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass eine VNS motorische Erholung nach Schlaganfall fördern kann, was mit einer Freisetzung von Acetylcholine und Norepinephrin im Gehirn durch eine VNS zusammenhängen könnte.

Randomisierte kontrollierte Studien

In einer kleineren RKS wurden primär Sicherheitsaspekte und sekundär rehabilitativ motorische Aspekte untersucht (Dawson et al., 2016). Einundzwanzig chronische Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Armparese bekamen eine VNS-Implantat und wurden während Übungs-Bewegungen stimuliert (jeweils 0,5 Sekunden), während die Kontrollgruppe die gleichen Übungen absolvierte (ohne VNS) (für 6 Wochen 3 x pro Woche 2 Stunden repetitives Aufgaben-spezifisches Training). Unerwünschte implantationsbezogene Nebenwirkungen waren eine Dysphagie und passagere Stimmbandlähmung bei einer Person, fünf hatten milde gerätebezogene Nebenwirkungen wie Übelkeit, leichte Dysphagie und Geschmacksveränderungen am Abend der Therapie. In der „Per Protocol“-Analyse zeigte die VNS-Gruppe stärkere Verbesserungen der selektiven Beweglichkeit (FM Arm, Veränderungswerte: 6,5 Punkte [95% KI: 0,4 – 12,6]; p=0.038); die anderen klinischen

Assessments (Dynamometer, Robot-Assessment, ARAT, BBT, NHPT, SIS) zeigten keine Gruppenunterschiede.

Empfehlung

Für die Nervus vagus-Stimulation in Kombination mit Armtraining gibt es nur eine kleinere RKS, die primär die Frage der Sicherheit adressierte. Eine Anwendung außerhalb von Studienprotokollen bei unklarem Nutzen-Risiko-Profil, der (theoretisch) hohen Kosten und fehlender Verfügbarkeit (Zulassung in der Indikation) sollte nicht erfolgen (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

6.28. Medikation

6.28.1. Botulinumtoxin A (Btx)

Auf die gesonderte S2k-Leitlinie „Therapie des spastischen Syndroms“, erstellt unter Federführung der Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), sei verwiesen (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-078.html>). An dieser Stelle sollen wenige funktionsorientierte Aspekte berücksichtigt werden.

Randomisierte kontrollierte Studien

Akute Schlaganfallpatienten mit Schwierigkeiten, mit zumindest mittelschwerer Armparese, erhielten – unabhängig von Spastik - entweder die Hälfte oder ein Viertel der bei Armspastik indizierten Botulinumtoxin A-Dosis oder Placebo. Während sich unter Btx in den ersten Wochen weniger Spastik entwickelte, gab es bzgl. der Erholung der Armfunktion (ARAT) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen; bei den schwerer betroffenen Patienten gab es numerisch eine Überlegenheit für die Verumgruppen (Cousins et al., 2010).

Akute Schlaganfallpatienten mit schwerer Armparese, erhielten – unabhängig von Spastik – einmalig 150 Einheiten Botulinumtoxin A für die Handgelenks- und Fingerbeuger oder keine solche Behandlung. Die selektive Beweglichkeit (Fugl Meyer), entwickelte sich, auch langfristig (6 Monate) vergleichbar in beiden Gruppen; die BTX-A-Gruppe entwickelte jedoch,

auch langfristig, weniger Handgelenks- und Fingerbeuger-Spastik, was sich positiv auf passive Funktionen auswirkte (weniger Schmerzen bei passiven Bewegungen in Extension, Fingernägel leichter zu schneiden) (Hesse et al., 2012).

Subakute Schlaganfallpatienten mit leichter bis mäßiger Armspastik, die einmalig 500 E Btx-A (Dysport®) in spastische Armflexorengruppen (Ellenbogen- und Handgelenksflexoren, optional Fingerflexoren) und 3 mal wöchentlich Therapie erhielten zeigten bei einem Beobachtungsintervall bis 24 Wochen (im Vergleich zur Placebo-Injektionsgruppe) eine anhaltend bessere Minderung der Armflexorenspastik und damit einhergehenden Schmerzen, aber keine stärkere funktionelle Verbesserung (Motor Assessment Scale, Barthel Index, modified Rankin Scale) (Rosales et al., 2012).

Ähnlich zeigte sich bei überwiegend chronischen Schlaganfallpatienten mit Armfunktionsstörung und –spastik (n=333) nach einer Btx-A-Behandlung, die nach 3, 6 und 9 Monaten wiederholt werden konnte (Dysport®, 100 – 450 Units), begleitend von 2 Mal wöchentlich 1 Stunde Armtherapie über 4 Wochen gegenüber alleiniger Armtherapie kein Unterschied bezüglich der aktiven Armfunktion (ARAT, primäre Variable); Vorteile in der Btx A-Gruppe zeigten sich im Muskeltonus nach 1 Monat, Kraft nach 3 Monaten, Schmerz nach 12 Monaten sowie bei den (anzunehmend) passiven Armfunktionen (Ärmel Anziehen, Hand für das Waschen und Nägelschneiden Öffnen) (Shaw et al., 2010; Shaw et al., 2011).

Bei chronischen Schlaganfallpatienten (n=21) mit deutlicher Armflexorenspastik (Ellenbogen und Handgelenk, Ashworth >2) führte eine kombinierte Btx-A- (300 bis 400 Einheiten Botox®) und rehabilitative Behandlung (pro Woche 2 Stunden Armbehandlung; ggf. Splint-Behandlung) (in der hier beurteilten ersten von zwei 12-wöchigen Phase der Cross-over-Studie) zu einer stärkeren Verbesserung der selbst beurteilten Bewegungsqualität (MAL-QOM) als alleinige rehabilitative Behandlung (Meythaler et al., 2009). Andere Aspekte (selbstbeurteilter Gebrauch des Armes im Alltag, Spastik, Kraft, Lebensqualität) waren nicht nachweislich unterschiedlich.

Wenn chronische Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer Armspastik (n=90) entweder Placebo- oder BtxA- (750 – 1000 Einheiten Dysport®) erhielten, dann zeigten die Verumbehandelten eine stärkere Verbesserung der Spastik und eine höhere Zielerreichung

(individuelle Ziele in den Domänen „Körperfunktion“ sowie „Aktivitäten und Partizipation“); eine getrennte Analyse aktiver Armfunktionen erfolgte nicht (Turner-Stokes et al., 2010).

Auch bei subakuten bis chronischen Schlaganfallpatienten mit mäßiger Armparese und Finger- oder Handgelenksflexorenspastik (n=25), die entweder eine Placebo- oder BtxA-Injektion (100 Einheiten Botox[®]) erhielten und dann 4 Wochen später beginnend 12 bis 16 Therapieeinheiten zu Förderung der aktiven Armfunktion erhielten (3 x pro Woche), konnte durch die zusätzliche BtxA-Behandlung keine stärkere Verbesserung der aktiven Armfunktion (WMFT) erreicht werden (Wolf et al., 2012).

In einer kleineren RKS mit chronischen Schlaganfall-Patienten mit spastischer Armparese (n=15), die 10 60-minütige Robot-Therapiesitzungen (Robot ReoGo) (2 – 3x pro Woche) erhielten und entweder einer Robot-Therapie oder Robot plus Btx-A-Behandlung (Dysport[®]) zugeteilt wurden, zeigten sich nach der alleinigen Robot-Therapie (numerisch) leicht größere Verbesserungen bezgl. der selektiven Beweglichkeit (FM Arm, Veränderungswerte MW / SD: Robot +8,25 / 4,83, Robot + Btx +5,29 / 5,02; allerdings hatte Gruppe B vor der Therapie numerisch niedrigere Werte) und der manuellen Geschicklichkeit jedoch (BBT, Veränderungswerte MW / SD: Robot +2,62 / 4,59, Robot + Btx-A +0,14 / 0,38); umgekehrt war es für die Spastik (MAS) und Alltagskompetenz (FIM) (Pennati et al., 2015). Da keinerlei Tests auf statistische Signifikanz durchgeführt und berichtet wurden, lassen sich die numerischen Unterschiede nicht interpretieren.

In einer RKS bei der 30 chronische Schlaganfall-Patienten mit zumindest mäßiger Ellenbogenflexorenspastik eine Botulinumtoxinbehandlung für diese Muskelgruppen erhielten und entweder oder nicht zusätzlich eine dynamische Ellenbogenextensionslagerungsschiene für 6 – 8 Stunden nachts, gab es numerisch nach 14 Wochen in der Gruppen mit Schienenlagerung ein höheres aktives Bewegungsausmaß für die Ellenbogenextension (statistische Signifikanz nicht geprüft) (Lai et al., 2009).

Chronische Schlaganfallpatienten mit deutlicher Handgelenksflexorenspastik (MAS ≥ 3) und Schwierigkeiten ihren spastischen Arm im Alltag zu integrieren (DAS ≥ 2) (n=60) erhielten entweder Botulinumtoxin für ihre Handgelenksflexoren (100 Einheiten Botox[®]) und ggf. individuell selektierte weitere Armmuskeln (max. 500 E Botox[®] insgesamt) (plus oral Placebo),

oder oral Tizanidin (2 bis max 36 mg/Tag) (plus Placebo-Injektionen), oder orales Placebo plus Placebo-Injektionen (Simpson et al., 2009). Die Botulinumtoxin-behandelten erreichten gegenüber Tizanidin und Placebo stärkere Verbesserungen der Spastik und der Fehlstellung (DAS, Domain „cosmesis“ / kosmetische Armstellung); die untersuchten aktiven motorischen Funktionen Griffstärke und Finger-Tapping-Test zeigten keinen Gruppenunterschied.

Chronische Schlaganfallpatienten mit Armparese und Schulterschmerzen (n=29) zeigten nach entweder (max.) 100 E Botulinumtoxin (Botox®) verteilt auf M. infraspinatus, subscapularis und pectoralis oder 40 mg Triamcinololanacetat intraartikulär (und zur Verblindung entweder 0,9% NaCl entweder intraartikulär oder die genannte Muskulatur) vergleichbar nicht ausgeprägte Effekte auf die selektive Armbeweglichkeit und Spastik (FM Arm, MAS; sekundäre Variablen), aber nach beiden Interventionen auch nach 12 Wochen (nach Botulinumtoxin nur numerisch bessere, n.s.) Effekte auf Schulterschmerz sowie passive Schultergelenksbeweglichkeit (primäre Ergebnisvariablen) (Lim et al., 2008).

Auch mit Btx-B (10.000 oder 15.000 Einheiten) konnte im Vergleich zu Placebo bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit Ellenbogenflexoren-Spastik (n=24) eine Minderung der subjektiven Steifigkeit und eine verbesserte aktive Ellenbogenbeweglichkeit (aber keine Effekte auf andere Maße der aktiven Armfunktion) dokumentiert werden (Gracies et al., 2014).

Systematische Reviews

In einem systematischen Review , der sich auf 19 RKS und 2 systematische Reviews bezieht, wird, ohne numerische Angaben zu machen, qualitativ geschlussfolgert, dass es für verschiedene Btx-Präparate starke Evidenz gibt, dass sie Spastik bei Schlaganfallpatienten reduzieren (Teasell et al., 2012). Auch passive Funktion kann verbessert werden. Für aktive Funktion oder Lebensqualität war das nicht als erwiesen beurteilt. Mit höheren Dosen ist mit einer stärkeren Schwächung (teilgelähmter) Muskeln zu rechnen.

Die Autoren Foley et al (2013) untersuchten die Effekte einer Botulinumtoxin A-Therapie bei subakuten und chronischen Schlaganfallpatienten auf die (aktive oder passive) Armfunktion (16 RKS, 1388 Teilnehmer). Dabei wurden die Effektgrößen („standardized mean difference, SDM“) (1) für jede Studie, (2) für alle Studien und (3) getrennt nach (a) aktiver und (b) passiver

Funktion sowie (c) basale Alltagskompetenz über Studien hinweg untersucht (10 Studien, 1000 Teilnehmer). (1) Die Effektstärken variierten stark über die Studien hinweg (SMD: -2,379 bis 1,511). (2) Gepoolt fand sich eine moderate Effektstärke (SMD 0,536 [95% KI = 0,352 - 0,721]) nach Btx-A-Behandlung bei mäßiger Heterogenität (I^2 38%). (3) Die Effektstärke für passive Funktionen nach Btx-A-Behandlung war insgesamt moderat (SMD 0,688 [95% KI 0,454 - 1,01]), geringer für aktive Funktionen (SMD 0,406 [95% KI 0,085 - 0,727]) und statistisch nicht absicherbar für basale Alltagskompetenz. Als Detail sei angemerkt, dass in einer Studie die höchste Btx-A-Dosis mit einer funktionellen Verschlechterung der aktiven Funktion verbunden war, während niedrigere Dosierungen einen positiven Effekt hatten.

Die Effekte von BtxA (500 – 1500 Einheiten Dysport[®]) auf Spastik und aktive Armfunktion untersuchte ein systematischer Review (ohne Metaanalyse), der 12 Placebo-kontrollierte RKS mit 807 Teilnehmern einschloss (Dashtipour et al., 2015). Starke Evidenz zeigte sich für eine Reduktion der Spastik (9/12 Studien mit signifikantem Effekt; Modified Ashworth Skala, MAS). Nur eine von 4 Studien, die Armfunktionstests (ARAT, RMA, FAT) untersuchten, zeigte einen Gruppenunterschied. Zwei Studien, die Kraft untersuchten sowie 4 Studien, die aktiven Bewegungsradius untersuchten, zeigten keine Gruppenunterschiede, wobei in einer Studie mit hoher Dosis (1500 Einheiten) der aktive Bewegungsradius sogar reduziert war.

In einem Cochrane Review (Demetrios et al., 2013) wurde untersucht, ob multidisziplinäre Rehabilitation nach einer Botulinumtoxinbehandlung des spastischen Armes bei chronischen Schlaganfallpatienten wirksam ist. Drei Studien mit 91 Patienten (82 in analysen inkludiert) wurden zu diesem Thema gefunden und bewertet, zwei zeigten positive Effekte. Wenn eine Ellenbogenschiene nachts für 6-8 Stunden (16 Wochen) getragen wurde, war die aktive Ellenbogenextension danach (numerisch) besser als nach Ergotherapie alleine (Lai et al., 2009; s.o.). Bei Patienten mit partiell erhaltener Armfunktion waren nach mCIMT 2 Stunden dreimal wöchentlich + 5 Stunden Restriktion pro Tag über 3 Monate die Spastik im Arm stärker gebessert und die Aktivitäten sowie die selbst beurteilte Einsetzbarkeit des Armes stärker gebessert als nach gleicher Behandlungszeit mit Bobathbehandlung (ohne Restriktion); die Effekte waren auch nach 6 Monaten noch erhalten (Sun et al., 2010).

Einen substantiierbaren Effekt einer Botulinumtoxinbehandlung des spastischen Armes auf Lebensqualität konnte in einem systematischen Review nicht dokumentiert werden (4 RKS, 558 Teilnehmer) (Pulman and Buckley, 2013).

Empfehlungen

Wenn bei schwerer Armparese nach Schlaganfall die Körperhygiene, das Kleiden oder die Lagerung des Armes Spastik-bedingt beeinträchtigt sind, sollte eine Behandlung mit Botulinumtoxin A durchgeführt werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; 1 Stimmenthaltung, starker Konsens).

Bei Spastik-assoziierten Armschmerzen sollte die Möglichkeit der Behandlung mit Botulinumtoxin A bedacht werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; 1 Stimmenthaltung, starker Konsens).

Zur Förderung der aktiven Armmotorik bzw. -funktion bei akuten, subakuten und chronischen Schlaganfallpatienten mit Armspastik kann Botulinumtoxin A nicht grundständig empfohlen werden; im Rahmen einer individuellen Behandlungsplanung kann eine Spastikbehandlung mit Botulinumtoxin A auch zur Unterstützung der aktiven Funktion erwogen werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; 1 Stimmenthaltung, starker Konsens).

6.28.2. L-Dopa

L-Dopa, auch Levodopa genannt, dient als Vorläufer verschiedener biologisch relevanter Stoffe, unter anderem des Dopamins, des Adrenalins und Noradrenalins, die Botenstoffe im Gehirn („Neurotransmitter“) darstellen, deren Bildung im Gehirn durch die Gabe von L-Dopa angeregt werden kann.

Randomisierte kontrollierte Studien

Eine dreiwöchige Behandlung mit Levodopa (100 mg) 5 x pro Woche mindestens 30 Minuten vor der physiotherapeutischen Behandlung führte bei subakuten Schlaganfallpatienten, die u.a. eine schwere Armparese hatten, zu einer signifikant größeren Verbesserung der selektiven und aktivitätsorientierten motorischen Kontrolle (RMA) als eine Placebogabe plus Physiotherapie (Scheidtmann et al., 2001). Ein moderater Effekt wurde auch im Bereich der Armmotorik erzielt und war noch 3 Wochen nach Beendigung der Levodopa-Behandlung nachweisbar (Gruppenunterschied ca. 1 RMA Punkt).

Chronische Schlaganfallpatienten mit initial schwerer, dann weitgehend zurückgebildeter Armparese zeigten in einer experimentellen Untersuchung bei kurzfristiger Verabreichung von Levodopa (3 x 100mg plus 25mg Carbidopa) ein verbessertes prozedurales Lernen (nicht bewusste Fertigkeit bei einer Fingerbewegungssequenz) (Rösser et al., 2008). Die Ergebnisse tragen dazu bei, Mechanismen motorischen Lernens zu verstehen und ihre Beeinflussbarkeit bei Schlaganfall-Patienten mit geringen Restparesen. Therapieempfehlungen lassen sich daraus nicht ableiten.

Empfehlung

L-Dopa kann bei subakuten Schlaganfallpatienten mit schwerer Armparese erwogen werden, um die Armrehabilitation zu unterstützen (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Der Einsatz für diese Indikation stellt einen „off label“-Gebrauch dar.

6.28.3. Fluoxetin

Fluoxetin ist ein Antidepressivum vom Typ eines Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers (SSRI), für das eine positive Wirkung auf die Erholung nach Schlaganfall in kleineren Studien als möglich erachtet wurde.

Randomisierte kontrollierte Studien

In einer Placebo-kontrollierten RKS wurde akute Schlaganfall-Patienten (n=118), die eine Hemiparese mit Armparese hatten, nicht depressiv waren und keine Schwere neurologische Behinderung hatten, Fluoxetin (90 Tage 20 mg täglich) oder Placebo verordnet (Chollet et al., 2011). Physiotherapie und sonstige Behandlung erfolgten in beiden Gruppen gleichermaßen nach den regional üblichen Standards. Für folgende Outcomes ergab sich eine Überlegenheit der Verumbehandlung: sowohl das Outcome nach 90 Tagen als auch die Erholungsrate (Veränderungswerte) für die selektive Beweglichkeit (FM Arm), das Outcome nach 90 Tagen für die Motorik insgesamt (NIHSS motorischer Score) und die Alltagsbehinderung (modifizierte Rankin Skala). Die für Alter, Schlaganfall-Anamnese und FM Arm-Baselinewerte adjustierte Gruppendifferenz der Veränderungsrate (0 bis 90 Tage) beim FM Arm zwischen Verum- und Placebogruppe betrug (MW [95 % KI]) 9,7 [3,6 bis 15,9] Punkte, konnte also als klinisch relevant erachtet werden. Die Behandlung wurde gut akzeptiert (Drop-out-Rate in der Verumgruppe 2, in der Placebogruppe 3 Personen). Nebenwirkungen wurden in der Verumgruppe numerisch häufiger (% Verum versus % Placebo) beobachtet für Übelkeit (9 vs. 0%), Durchfall (12 vs. 7%) und in Bezug auf einen bei einer Person der Verumgruppe auftretenden fokalen epileptischen Anfall.

Empfehlung

Fluoxetin kann zur Förderung der Erholung der Armmotorik (Körperfunktionen) nach Schlaganfall erwogen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0 [„off label“]; starker Konsens).

Wenn eingesetzt, sollte das Medikament möglichst bereits in der akuten Behandlungsphase begonnen und, soweit vertragen, für 3 Monate in einer Dosis von 20 mg verordnet werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

Der Einsatz für diese Indikation stellt einen „off label“-Gebrauch dar.

6.28.4. Donepezil

Donepezil ist ein primär zentraler (und peripherer) reversibler Acetylcholinesterase-Inhibitor, der die Acetylcholin (ACh)-Konzentration in cholinergen Synapsen erhöht und in der symptomatischen Behandlung bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ eingesetzt wird.

Randomisierte kontrollierte Studien

In einer kleineren Placebo-kontrollierten RKS wurde chronischen Schlaganfall-Patienten (n=24), die Minimalkriterien für eine CIMT erfüllten, Donepezil (2 Wochen 5 mg täglich, dann 4 Wochen 2 x 5 mg) oder Placebo eindosiert und in den letzten beiden Wochen eine CIMT-Behandlung durchgeführt (6 Stunden Shaping und 90% der Wachstunden Restriktion des nicht betroffenen Armes) (Nadeau et al., 2004). Nur für eine von zwei primären Outcome-Parameter (WMFT und MAL) ergab sich eine statistische Tendenz (WMFT) für eine Überlegenheit der Verumbehandlung, nicht für die zweite (MAL) und nicht für alle anderen Tests („Actual amount of use test, AAUT“, FM, BBT, Finger-Tapping, „Geriatric depression scale, GDS“, „Stroke impact scale, SIS“/items 8&9, „Caregiver strain index, CSI“).

Empfehlung

Das in der Frage der „Förderung der Armmotorik (Körperfunktionen, Aktivitäten) nach Schlaganfall“ geprüfte Medikament Donepezil kann wegen fehlendem klinisch relevanten Wirksamkeitsnachweis nicht empfohlen werden. Die Anwendung in dieser Indikation sollte nicht außerhalb eines Studienprotokolls erfolgen (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

6.28.5. d-Amphetamin

Amphetamin wird in der Medizin als Arzneistoff zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung und der Narkolepsie verwendet. Wegen seiner „anregenden“ Wirkung auf das Gehirn wurde untersucht, ob es die motorische Erholung nach Schlaganfall fördert.

Randomisierte kontrollierte Studien

Bei einer Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie bei (sub)akuten Schlaganfall-Patienten mit mäßiger bis kompletter Hemiparese erbrachten 10 x 10 mg d-Amphetamine oder Placebo in 5 Wochen (kombiniert mit Physiotherapie) keine signifikanten Unterschiede in der Erholung der selektiven Beweglichkeit (FM Arm) (eine deutlichere Verbesserung in der leichter betroffenen Subgruppe war auch durch Baseline-Differenzen erklärbar) (Gladstone et al., 2006).

Eine weitere Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit leichter Armparese erbrachte nach einer Behandlung mit 6 x 10 mg d-Amphetamine oder Placebo in 3 Wochen (kombiniert mit Arm-Fähigkeits-Training) keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Verbesserungen der sensomotorischen Fähigkeiten (TEMPA, Tapping, Aiming) und zwar weder im Sinne der Fazilitation (beübte Aufgaben) noch im Sinne der Erholung / des motorischen Lernens (Transfer, Langzeiteffekt [1 Jahr]) (Platz et al., 2005).

In einer kleineren RKS mit subakuten geriatrischen Schlaganfall-Patienten (n=25) wurden die Kombination von entweder 10 Mal täglich (a) 20 mg d-Amphetamin, (b) 100 mg L-Dopa, (c) 10 mg d-Amphetamin plus 50 mg L-Dopa, oder (d) Placebo 1 Stunde vor 60 Minuten Physiotherapie über 2 Wochen verglichen; weder nach der Therapie noch nach 3 Monaten ergaben sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede; numerisch hatte die 20 mg d-Amphetamin-Gruppe die stärksten motorischen Verbesserungen (FM) (Sonde und Lökk, 2007).

Subakute Schlaganfallpatienten mit mäßiger bis schwerer Arm-(Hemi-)Parese, die während stationärer Rehabilitationsbehandlung über 5 Wochen dienstags und donnerstags 1 bis 3 Stunden vor einer 1-stündigen Physiotherapie 10 mg d-Amphetamin erhielten, hatten nach 5 Wochen stärkere ADL-Verbesserungen (Chedoke-McMaster Stroke Assessment, CMSA, ADL, Effektstärke $\eta=0,23$) und Arm-Funktion (CMSA, Arm, Effektstärke $\eta=0,20$) (die Unterschiede waren 6 Monate und 12 Monate später nicht mehr statistisch signifikant) als die Placebo-Gruppe; Hand-, Bein- und Fußfunktion, posturale Kontrolle und der CMSA-Gesamt-Impairment-Score waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (Schuster et al., 2011).

Der Nutzen einer Medikation mit Amphetamin für die motorische Erholung ist nach einem Cochrane Review möglich, aber nicht zweifelsfrei belegt (Martinsson et al. 2006). Basierend auf 6 Studien (176 Patienten) wurden bei Schlaganfall-Patienten, die mit Amphetamin behandelt wurden, stärkere relative motorische Verbesserungen (u.a. Fugl-Meyer, Rivermead Motor Assessment; jeweils Arm und/oder Beinmotorik) von der initialen Untersuchung zur Nachuntersuchung festgestellt. Wenn die motorischen Werte bei der Nachuntersuchung verglichen wurden (8 Studien mit 226 Patienten), fanden sich jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Empfehlung

Das Medikament Amphetamin sollte für die Indikation „Förderung der Armmotorik (Körperfunktionen, Aktivitäten) nach Schlaganfall“ nicht außerhalb eines Studienprotokolls eingesetzt werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

6.28.6. Cerebrolysin

Cerebrolysin besteht aus Neuropeptiden niedrigen molekularen Gewichts sowie freien Aminosäuren, es wird aus Schweinehirnprotein gewonnen und hat neuroprotektive und neurotrophe Eigenschaften. Das Medikament ist in Österreich für die Schlaganfall-Behandlung zugelassen.

Randomisierte kontrollierte Studien

In einer RKS mit akuten Schlaganfall-Patienten wurde untersucht, ob Cerebrolysin die motorische Erholung, insbesondere der Armaktivitäten fördert (Muresanu et al., 2016). 208 Patienten wurden ab 24 bis 72 Std. nach Schlaganfall für 21 Tage mit i.v. Cerebrolysin (30 ml/Tag) oder Placebo (Kochsalzlösung) und begleitend rehabilitativ behandelt. Nicht nur nach der Behandlung, sondern auch bei der Nachbeobachtung 90 Tage nach Insult gabe es deutlich stärkere Verbesserungen in der Verum-Gruppe. Die mittleren Veränderungen von Baseline bis 90 Tage nach Insult betragen für den ARAT (primäre Variable) $30,7 \pm 19,9$ (MW \pm SD) [median 32,0 IQR 36,5] für Cerebrolysin und $15,9 \pm 16,8$ [median 11,0 IQR 22,0] nach Placebo-Gabe. Auch der „globale Status“, der mit 12 verschiedenen Skalen erhoben wurde, zeigte eine

relevante Überlegenheit der Erholung in der Cerebrolysin-Gruppe (Mann-Whitney estimator 0,62; 95% KI 0,58 – 0,65; $P < 0.0001$). Das Sicherheitsprofil von Cerebrolysin war dem der Placebo-Behandlung vergleichbar.

Empfehlungen

Cerebrolysin kann bei (sub)akuten Schlaganfallpatienten mit relevanter Armparese erwogen werden, wenn Behandlungsziele die motorische Erholung der Hand-/Armfunktion und insgesamt die funktionelle Erholung sind (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Wenn eingesetzt, sollte die Medikation möglichst früh (ab 24 bis 72 Stunden nach dem Schlaganfall) begonnen werden und, soweit, vertragen für 21 Tage begleitend zur Rehabilitation täglich intravenös verordnet werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens); spezifische Informationen des Herstellers sind dabei zu beachten.

6.28.7. Intraartikuläre Injektionen (Schultergelenk des paretischen Armes)

Randomisierte kontrollierte Studien

Eine Placebo-kontrollierte Studie mit 3-maliger intraartikulärer Injektion (Tramcinolon vs. Placebo) zeigte bei subakuten und chronischen Schlaganfall-Patienten mit Schulterschmerzen und Beweglichkeitseinschränkungen (n=37) 3 Wochen nach der letzten Injektion nur numerische Differenzen bezgl. der Schmerzen und ebenfalls keine klinisch oder statistisch signifikanten Unterschiede der selektiven Beweglichkeit (FM Arm) oder Armaktivitäten (ARAT) (Snels et al., 2000).

Bei einer nicht Placebo-kontrollierten RKS bei (subakuten und) chronischen Schlaganfall-Patienten mit Schulterschmerzen, die klinisch das Bild einer „frozen shoulder“ oder eines „Impingement-Syndroms“ boten, konnte durch eine (je nach klinischer Präsentation differenzierte) intraartikuläre Injektion mit Lokalanästhetikum und Glukokortikoid (9 ml 2%

Prilocain und 1 ml Triamcinolonacetat) bei paralleler Übungstherapie und TENS-Behandlung über 3 Wochen (15 Einheiten) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit alleiniger Übungstherapie/TENS eine stärkere Minderung von Schmerz und Verbesserung der passiven Schultergelenksbeweglichkeit erreicht werden (mit einem auch 4 Wochen später fortbestehendem Effekt); die Behandlung hatte auf die motorische Funktionsverbesserung (Brunnstrom Skala) keinen differentiellen Effekt (Lakse et al., 2009).

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit schlaff-pletischer Schultermuskulatur (Huang et al., 2016), die 1 mal pro Woche über 3 Wochen entweder subakromial Ultraschall-gestützt eine Hyaluronsäure-Injektion bekamen oder eine 0,9% NaCl-Injektion, waren nach der Verum-Behandlung die selbstebwerteten Schulterschmerzen (VAS) niedriger.

Chronische Schlaganfallpatienten mit Armparese und Schulterschmerzen (n=29) zeigten nach entweder (max.)100 E Botulinumtoxin (Botox[®]) verteilt auf M. infraspinatus, subscapularis und pectoralis oder 40 mg Triamcinoloneacetat intraartikulär (und zur Verblindung entweder 0,9% NaCl entweder intraartikulär oder die genannte Muskulatur) vergleichbar nicht ausgeprägte Effekte auf die selektive Armbeweglichkeit und Spastik (FM Arm, MAS; sekundäre Variablen), aber nach beiden Interventionen auch nach 12 Wochen (nach Botulinumtoxin nur numerisch bessere, n.s.) Effekte auf Schulterschmerz sowie passive Schultergelenksbeweglichkeit (primäre Ergebnisvariablen) (Lim et al., 2008).

Empfehlungen

Bei subakuten und chronischen Schlaganfall-Patienten mit Schulterschmerzen, die klinisch das Bild einer „frozen shoulder“ oder eines „Impingement-Syndroms“ bieten, kann parallel zur physikalischen und Übungstherapie eine (je nach klinischer Präsentation differenzierte) intraartikuläre Injektion mit Lokalanästhetikum und Glukokortikoid (9 ml 2% Prilocain und 1 ml Triamcinolonacetat) erwogen werden, um Schmerzen und passive Beweglichkeit zu verbessern; eine Alternative ist 40 mg Triamcinolonacetat i.a. (oder Botulinumtoxin A niedrig dosiert in die betroffene Schultermuskulatur) (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

6.28.8. Triggerpunkt-Behandlung mit Lidocain-Infiltration

Randomisierte kontrollierte Studien

In einer RKS mit subakuten Schlaganfallpatienten mit schwerer Armlähmung und hemiparetischen Schulterschmerzen (n=24) erhielten zur Hälfte eine „Segmentale Neuromyotherapie“. Dabei wurden in zwölf 45-minütigen Sitzungen in 4 Wochen Triggerpunkte detektiert, im betroffenen spinalen Segment mit 1% Lidocain-Lösung paraspinale Blocks gesetzt und die Triggerpunkte infiltriert. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte die Experimentalgruppe nach der Behandlung und bei einem 2 Monats-Follow up leicht stärkere Verbesserungen der selektiven Armbeweglichkeit (FM Arm im Mittel post: 2,5 vs. - 0,5) und beim Follow up auch eine Tendenz zu weniger Schulterschmerz (VAS, „Neer’s Test“) (Ratmansky et al., 2012).

Empfehlung

Eine Empfehlung für eine Triggerpunkt-Behandlung mit Lidocain-Infiltration zum Zweck der Unterstützung der Armrehabilitation nach Schlaganfall kann auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht ausgesprochen werden (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; starker Konsens).

6.28.9. Antihypertensive Medikation

Randomisierte kontrollierte Studien

Für den Angiotensin II Rezeptor-Blocker Olmesartan konnte im Vergleich zum Calciumkanalblocker Amlodipin bei hypertensiven Patienten mit einem ersten Schlaganfall (n=35) bei vergleichbarer RR-Senkung und –Kontrolle ein verbesserter cerebraler Blutfluss in beiden Hemisphären und eine verbesserte cerebrovaskuläre Reservekapazität in der betroffenen Hemisphäre nachgewiesen werden sowie auch eine verbesserte Erholung der Beinfunktion und motorischen Funktion insgesamt (Brunnstrom-Stadien); für die Hand- und Armfunktion waren die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht statistisch absicherbar (Matsumoto et al., 2009).

Empfehlung

Da für den Angiotensin II Rezeptor-Blocker Olmesartan im Vergleich zum Calciumkanalblocker Amlodipin keine differentiellen Effekte auf die Arm- und Handfunktion nachgewiesen wurden, kann bezüglich der Armrehabilitation keine Empfehlung ausgesprochen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: moderate Qualität; starker Konsens).

6.29. Transplantation menschlicher neuraler Zellen

Randomisierte kontrollierte Studien

Die Transplantation menschlicher Neurone unter und um die Schlaganfall-Region in den Basalganglien führte bei chronischen Schlaganfall-Patienten zu einer diskret verbesserten Armfunktion (ARA), jedoch nicht zu einer verbesserten selektiven Beweglichkeit (FM) (beides sekundäre Studienvariablen) (Kondziolka et al., 2005).

Empfehlung

Die Transplantation menschlicher Neurone sollte nicht außerhalb eines Studienprotokolls durchgeführt werden (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: sehr niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens). Diese Ablehnung ist auch durch die potentiellen Risiken begründet.

6.30. Vermeidung von Komplikationen der Armparese - Lagerung, Taping und passives Bewegen

Schwere Lähmungen gehen oftmals mit der Entwicklung von Spastik und eingeschränkter Beweglichkeit einher. Zur Behandlung der Spastik sei auf die gesonderte LL der DGN verwiesen (Platz et al., 2019). An dieser Stelle seien einige Referenzen genannt, die mögliche Wirkungen von Lagerungsschienen und „Taping“ auf die Armrehabilitation (mit) untersuchten und deswegen bei der systematischen Literaturbewertung dieser LL Berücksichtigung fanden.

Randomisierte kontrollierte Studien

Die Lagerung von Fingern und Handgelenk in Extension sowie der Schulter in Abduktion und mäßiger Außenrotation (jeweils für 30 Minuten pro Tag für bis zu 12 Wochen) konnte bei subakuten Schlaganfallpatienten mit schwerer Hemiparese oder Hemiplegie die Entwicklung von Bewegungseinschränkungen (Schulteraußenrotation und Handgelenksexension) nicht verhindern (das Protokoll war jedoch nur zu ca. 60% eingehalten) (Turton and Britton, 2005).

Andererseits konnte eine zwei Mal tägliche 30 minütige Lagerung über 5 Wochen (mit möglichst maximaler Schulterabduktion, -außenrotation, Ellenbogenextension und Supination) in einem ähnlichen Patientenkollektiv die Entwicklung der Schulterabduktionseinschränkung deutlich reduzieren (de Jong et al., 2006).

Auch eine tägliche Lagerung in der maximalen komfortablen Außenrotation der Schulter (5 x pro Woche für 30 Minuten) über 4 Wochen kann bei akuten Schlaganfallpatienten mit geringer Willkürmotorik der betroffenen Extremität die Entstehung bzw. Weiterentwicklung der Kontraktur der Innenrotatoren vermindern (Ada et al., 2005).

Mehrwöchiges Taping der hemiparetischen Schulter hatte bei subakuten Schlaganfallpatienten mit schwerer Armparese zwar keinen Einfluss auf (Schulterschmerz und) die Armfunktion (Hanger et al., 2000). Eine prophylaktische Behandlung bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Schulterlähmung mittels „Taping“ über 4 Wochen (Erneuerung des Tapes alle 3-4 Tage) konnte jedoch die Anzahl schmerzfreier Tage erhöhen (Griffin et al., 2006). Eine Reduktion der Entwicklung von Schulterschmerzen und eine bessere passive Schulterflexion wurden auch bei 44 subakuten Schlaganfall-Patienten mit schlaffer Schultermuskulatur im hemiparetischen Arm nach „Kinesiologie-Taping“ an 5 Tagen pro Woche für 3 Wochen in Vergleich zu einem „Sham“-Taping berichtet; die aktive Armfunktion war nicht unterschiedlich beeinflusst (Huang et al., 2016).

In einer Pilotstudie konnten numerisch kleinere positive Effekte eines Schulter-„Taping“ über 4 Wochen auf die aktive Armfunktion (MAS) dokumentiert, jedoch statistisch nicht abgesichert werden (Appel et al., 2011). Analoges wurde in einer weiteren Pilotstudie mit subakuten Schlaganfall-Patienten mit leichten bis mittelschweren Armparesen auch für Armaktivitäten

mit dem ARAT beobachtet (n=19; Effektgröße 0,34; ohne Test auf statistische Signifikanz), die über 4 Wochen ein individuell nach Schädigungsmuster („scapular winging“, „excessive internal gleno-humeral“, „gleno-humeral malalignment“) adaptiertes Schulter-Taping erhielten; der Unterschied ist ggf. durch „Ausreißer“ in der Experimentalgruppe bedingt (vergleichbare Median-Werte bei unterschiedlichen Mittelwerten und in der Experimentalgruppe breiterem Bereich der Veränderungen); die Studie (Appel et al., 2015) diente dazu, ein Protokoll für eine RKS zu testen.

Auch wenn bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armparese (Brunnstrom Studien 1 und 2) (n=162) ein Taping mit Reposition im Glenohumeral-Gelenk mit einem Sham-Taping (ohne Reposition) über 2 Wochen verglichen wurde, ergaben sich nach 2 Wochen keine signifikanten Unterschiede bzgl. Schmerz (VAS), passive Schulterbeweglichkeit (Goniometer) oder selbst beurteilter Armfunktion (Shoulder Pain and Disability Index, SPADI); lediglich für einen Vergleich von der Baseline- zu einer 30 Tage-Messung ergab sich für das Taping (mit Reposition) ein Vorteil in Bezug auf Schmerz und Armfunktion (Pandian et al., 2013).

Bei subakuten Schlaganfallpatienten mit schwerer Armparese (MRC < 3) führte eine geräteunterstützte kontinuierliche passive Bewegung der Schulter in Abduktion und Außenrotation im Vergleich zu einer supervidierten Selbstmobilisation des betroffenen Armes (5 x 25 Minuten pro Woche für 4 Wochen) zwar im Trend zu einer besseren Schulterstabilität, aber nicht zu einer besseren Erholung der aktiven Beweglichkeit oder Kraft (Lynch et al., 2005).

Das nächtliche Tragen einer Handgelenksnachtlagerungsschiene (12 Std pro Nacht für 4 Wochen) hat bei subakuten Schlaganfall-Patienten ohne aktive Handgelenksexension, die ansonsten tagsüber aktive motorische Therapie und eine Lagerung mit einem aufblasbaren Splint erhalten, keinen zusätzlichen Nutzen für die Finger- und Handgelenksbeweglichkeit, Schmerz oder Armfunktion (Lannin et al., 2003).

Wenn eine Handgelenksorthese für mindestens 6 Stunden tagsüber von täglich rehabilitativ behandelten subakuten Schlaganfall-Patienten mit mäßiger bis schwerer Armparese getragen wurde, konnte dadurch oftmals die Entwicklung von Handschmerzen verhindert werden; ein Einfluss auf die Entwicklung eines Handödems oder die motorische Erholung wurden nicht beobachtet (Bürge et al., 2008).

Systematische Reviews

Gemäß eines systematischen Cochrane Reviews gibt es bisher keine ausreichende Evidenz (Ada et al. 2005), dass Armschlingen bei Schlaganfall-Patienten eine Subluxation der Schulter verhindern, deren Funktion verbessern oder Schmerzen reduzieren können. Es fehlen jedoch auch sichere Hinweise darauf, dass eine solche Schlinge Kontrakturen fördert. Ein „Strapping“ der Schulter, eine Unterstützung des Glenohumeralgelenkes durch einen Tape-Verband, verzögerte nachweislich den Zeitpunkt des Auftretens von Schulterschmerzen, aber nicht deren Stärke. Auf die Funktionserholung oder die Entwicklung von Kontrakturen hatte es keinen Einfluss.

Langhorne et al. (2009) hatten in ihrem systematischen Review über verschiedene Trainingsinterventionen geschlussfolgert, dass Splinting oder Orthesen die Armfunktion nach Schlaganfall nicht nachweislich verbessern (3 RKS, n=105: Armfunktion SMD=0,10, 95% KI -0,27 bis 0,48).

In einem systematischen Review mit Metaanalysen wurde untersucht, ob durch „Strapping“ der Schulter, eine Unterstützung des Glenohumeralgelenkes und ggf des „skapulo-thorakalen Gelenkes“ durch einen Tape-Verband die Armfunktion, die passive Gelenkbeweglichkeit, die Teilhabe oder Schmerz verbessert werden können (8 Studien, darunter 4 RKS mit 305 Teilnehmern) (Appel et al., 2014). Signifikante Effekte konnten lediglich für die Anzahl schmerzfreier Tage dokumentiert werden (1 RKS, n=162).

Der SR mit Metaanalyse von Borisova und Bohannon (2009) untersuchte, ob Positionierung die Entwicklung einer Außenrotationseinschränkung bei Schlaganfallpatienten verhindern kann (5 RKS, 126 Teilnehmer). Gelagert wurde für 20 oder 30 Minuten, 2 bis 3 Mal pro Tag an 5 oder 7 Tagen pro Woche für 4 bis 12 Wochen. Im Vergleich zu den Kontrollgruppen wurde kein besseres Ergebnis für die Schulteraußenrotationsbeweglichkeit erzielt (SMD -0,216, 95% KI -0,573 - 0,141).

Ein systematischer Review mit Metaanalyse, der 4 RKS mit 126 Teilnehmern einschloss (Tyson und Kent, 2011), schlussfolgerte, dass für subakute und chronische Schlaganfallpatienten das nächtliche Tragen von thermoplastischen Schienen (bis 12 Stunden)

bzw. tagsüber (für wenigstens 6 Wochen) über 4 bis 12 Wochen verglichen mit Routine-Behandlung keine signifikanten Effekt auf die Armfunktion (MAS), passive Daumenbeweglichkeit, Handgelengsextendierbarkeit, Schmerz oder Spastik hatte; 1 RKS (30 Teilnehmer) zeigte jedoch eine geringere Rate an Handgelenkschmerzentwicklung in der Orthesegruppe.

Veerbeek et al. (2014) untersuchten in ihrem systematischen Review die Wirksamkeit verschiedener physiotherapeutischer Verfahren nach Schlaganfall und fanden für supportive Techniken (Taping) oder Schultergelenksorthesen zur Vermeidung oder Behandlung einer Schultersubluxation, oder Luftschienen um den betroffenen Arm sowie Splints und Gipsschalen für den gelähmten Arm keine signifikante Effekte auf motorische Armfunktionen (Schädigung) oder Arm-Hand-Aktivitäten.

Empfehlungen

Durch Lagerungsorthesen und Taping von Gelenken des schwer betroffenen zentral-
paretischen Armes wird die aktive Funktionserholung nicht gefördert; sie sollten für ein solches
Behandlungsziel nicht durchgeführt werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere
Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

Mehrständiges Anlegen von geeigneten Handgelenkslagerungsschienen und glenohumerales
Schulter-Taping können einen positiven, ggf. auch prophylaktischen Effekt auf Schmerzen in
den behandelten Gelenken bei schwerer Armlähmung haben und können für dieses
Behandlungsziel erwogen werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität;
Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Analog gilt dies auch für andere Maßnahmen zur Lagerung, die das Herabhängen eines schwer
gelähmten Armes verhindern wie die Nutzung eines Lagerungskissens oder eines
Rollstuhltisches; diese sollten grundsätzlich durchgeführt werden (Evidenz 5
[Expertenmeinung], Einschätzung der Effekte: sehr niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B
[klinische Relevanz]; starker Konsens).

7. Klinische Empfehlungen im Überblick

Im voran gegangenen Abschnitt wurden die Ergebnisse der Wirksamkeitsprüfungen im Überblick dargestellt. Darauf basierend sollen nun für die klinische Versorgung konkrete Entscheidungshilfen abgeleitet werden.

Aus den Ergebnissen der Wirksamkeitsprüfungen wird im Überblick deutlich, dass es in der Behandlung der Armlähmung nach Schlaganfall wirksame Therapieverfahren gibt, die z.T. parallel eine Berechtigung haben, d.h., in der klinischen Versorgung alternativ oder sich auch gegenseitig ergänzend zum Einsatz kommen können.

Die Empfehlungen werden hier noch einmal im Überblick präsentiert.

7.1. Zeitpunkt, Dauer und Intensität der aktiven Übungstherapie

7.1.1. Zeitpunkt und Dauer der Behandlung

Soweit der klinische Zustand des Patienten es erlaubt, sollte ein früher Beginn der Rehabilitation der Armmotorik innerhalb weniger Tage nach dem Schlaganfall erfolgen (Evidenz niedrig [da kein RCT mit frühem vs. spätem Beginn], Einschätzung der Effekte: sehr niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B [klinische Plausibilität]; starker Konsens).

Wird bei subakuten Schlaganfallpatienten eine Beschleunigung der Armaktivitäten angestrebt, dann sollen werktägliche Behandlungsintensitäten von mindestens 30 Minuten zum Einsatz kommen (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: hohe Qualität; Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

Bei fortbestehenden funktionellen Defiziten (Kriterium 1) und der individuellen Dokumentation von funktionellen Verbesserungen unter Therapie (bzw. auch funktionellen Verschlechterungen nach deren Absetzung) (Kriterium 2) sollten zur Erreichung individueller Therapieziele auch im chronischen Stadium Maßnahmen spezifischer Armrehabilitation durchgeführt werden; wöchentlich 90 - 270 Minuten strukturiertes repetitives Training von Schulter-, Ellenbogen-, sowie Handgelenks- und Fingerbewegungen bei mittelschwerer bis schwerer Armlähmung, ggf. unterstützt durch (EMG-getriggerte) Elektrostimulation oder

funktionelles aufgabenbezogenes Training mit wiederkehrenden Behandlungsphasen (und Pausen) sollten zur Verbesserung der Armaktivitäten im Alltag durchgeführt (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

Andererseits ist zu beachten, dass in der chronischen Phase sowohl kürzere intensivere als auch längere weniger intensive (nicht kontinuierliche) Behandlungsformen wirksam sind.

Zu den verschiedenen zur Anwendung kommenden Verfahren (Art, Dauer, Intensität) wird unten Näheres ausgeführt.

7.1.2. Intensität der aktiven Übungstherapie

Für subakute Schlaganfallpatienten soll mehrwöchig mindestens 30 Minuten werktägliche zusätzliche spezifische an der aktiven Funktion orientierte Armrehabilitation erfolgen, wenn eine zusätzliche Funktionsverbesserung oder zumindest Beschleunigung der Wiederherstellung der Armmotorik das Behandlungsziel ist (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: hohe Qualität; Empfehlungsgrad A; starker Konsens); spezifisches Armtraining bis zu 2-3 Stunden pro Tag über 2 bis 20 Wochen sollte zur Wirkverstärkung auf Bewegungsselektivität und Armaktivitäten erwogen werden, wenn dies umsetzbar ist und dies der Patientenpräferenz entspricht (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

Bei nachweislich sehr schlechter Erholungsprognose (Plegie des Armes, MEP-Verlust und MRI-Nachweis einer deutlichen Pyramidenbahnschädigung) können auch früh nach dem Schlaganfall die Therapieziele „Vermeidung von Sekundärkomplikationen“ und „Kompensationstraining mit dem nicht-paretischen Arm“ gegenüber aktiven Funktionsrestitutionsversuchen priorisiert werden (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität [Unsicherheiten der Repräsentativität und der individuellen Abschätzung]; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.2. Organisationsformen

7.2.1. Zirkeltraining

Für geeignete Patienten sollte, wenn eine Verbesserung der Armfunktion und -aktivität angestrebt wird, als Organisationsform der Behandlung ein mehrwöchiges Zirkeltraining ausreichender Intensität (z.B. 3 – 5 Stunden pro Woche für mehrere Wochen) bedacht werden, auch in späteren Krankheitsphasen (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

7.2.2. Eigentaining

Wenn bei subakuten oder chronischen Schlaganfallpatienten der Arm nicht komplett plegisch ist und Verbesserungen der Arm- Handaktivitäten das Behandlungsziel sind, sollte ein an die Armlähmungsschwere adaptiertes tägliches Eigentaining (60 - 90 Minuten/Tag; auch als Training zuhause) mit intermittierender Supervision (1 – 2 Therapeuten-Patienten-Kontakte pro Woche) bedacht werden.

Dazu sollen spezifische individuell adaptierte Übungsempfehlungen eingesetzt werden:

- In der subakuten Phase für entweder leichte, mittelschwere oder schwere Parese mit repetitiven Übungen mit den Zielen Kräftigung, aktives Bewegungsausmaß, grob- und feinmotorische Aufgaben, inklusive Übungsmaterial;
- in der chronischen Phase ein Training für einige Wochen mit überwiegender Orientierung an individuell spezifisch relevanten funktionellen Alltagszielen;
- für Patienten mit schweren Lähmungen ist auch ein Spiegeltraining eine Option [subakut und chronisch].

Die Adhärenz sollte dabei zur Motivationssteigerung kontinuierlich erfasst und bewertet werden, z.B. durch Nutzung eines Logbuchs oder gerätegestützter Dokumentation (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B, starker Konsens).

7.2.3. Training mit einer pflegenden Person oder Angehörigen

Wenn keine andere Therapie in ausreichender Intensität möglich ist, kann ein Training mit einer pflegenden Person oder Angehörigen unter therapeutischer Anleitung und Supervision als Therapieoption erwogen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.2.4. Telerehabilitation

Armtherapie kann als Telerehabilitation durchgeführt werden, ob präferierbar oder nicht hängt von den spezifischen Umständen ab wie z.B. die Therapieinhalte, technische Umsetzbarkeit und die Patientenpräferenz (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.3. Klassische Physiotherapie-Schulen und „hands on“-Therapien

Eine überlegene Wirksamkeit einer der länger bekannten therapeutischen Schulen gegenüber einer anderen lässt sich für die Armrehabilitation aus der beurteilten Literatur nicht ableiten. Gegenüber anderen spezifischen Therapieformen waren sie – soweit untersucht – hinsichtlich ihrer Wirksamkeit entweder vergleichbar oder unterlegen. Eine Empfehlung für eine der Schulen (Bobath, PNF, „traditionelle Techniken“) kann nicht gegeben werden. (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: hohe Qualität; Konsens).

Die Evidenz zu „hands on“-Therapien (ohne o.g. „Schulen“) mit Gelenksmobilisation, passiven Übungen und Dehnen der Flexoren am Arm ist zu gering, um darauf eine Empfehlung zu basieren (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität, Konsens).

7.4. Neuro- und sportwissenschaftliche sowie psychologische Strategien zum motorischen Lernen

Extrinsisches Feedback über die qualitative Ausführung der (Gelenks-)Bewegungen („knowledge of performance“, KP) oder über das Ergebnis einer Bewegung (z.B. Dauer und Präzision) („knowledge of result“, KR) kann in der Armrehabilitation eingesetzt werden, da es eine Trainings-induzierte Verbesserung der motorischen Kontrolle unterstützen kann (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige bis mittlere Qualität, Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.5. Repetitives Üben einzelner selektiver Bewegungen

Ein an das individuelle Leistungsvermögen angepasstes repetitives Üben selektierter Bewegungen (z.B. nur Schulterbewegungen, Zielbewegungen oder Fingerbewegungssequenz) ausreichender Intensität (30 Minuten werktäglich) kann erwogen werden, wenn Verbesserungen der Armfunktion und –aktivität angestrebt werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Eine allgemeine Empfehlung für das repetitive Üben einzelner selektiver Bewegungen kann wegen der Inkonsistenz der Ergebnisse nicht gegeben werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.6. Bilaterales Training

Eine auf Funktions- oder Aktivitätsverbesserung zielende Armrehabilitationsbehandlung kann mit bilateralen Übungen gestaltet werden (Evidenz 1a, mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Für leichter betroffene Patienten im chronischen Stadium sollte bilaterales Training nicht bevorzugt angeboten werden, wenn Armaktivitäten und Einsatz des betroffenen Armes im Alltag verbessert werden sollen (Evidenz 1a, mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B-; Konsens).

7.7. Schädigungsorientiertes Training (Impairment-oriented training, IOT)

Das *Schädigungs-orientierte Training* (Impairment-oriented training, IOT[®]) bietet zwei Therapieverfahren, das *Arm-Fähigkeits-Training*[®] (AFT) für Patienten mit leichter Parese und das *systematische repetitive Basis-Training*[®] (ABT) für Patienten mit schwerer Parese.

Ein Arm-BASIS-Training (ABT) sollte bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Parese durchgeführt werden, wenn das Behandlungsziel eine Verbesserung der selektiven Armbeweglichkeit ist (Evidenz 1b, mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

Ein Arm-Fähigkeits-Training (AFT) sollte bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit leichter Parese durchgeführt werden, wenn das Behandlungsziel die Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Sensomotorik (Fein- und Zielmotorik) ist (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

7.8. Aufgaben-spezifisches Training

Ein Aufgaben-spezifisches Training führte in einer randomisierten kontrollierten Studie bei subakuten Schlaganfall-Patienten im Vergleich zu einer zeitlich gleich intensiven Brunnstrom- bzw. Bobaththerapie zu einer stärkeren Verbesserung der Armfunktion, wenn Therapeuten bei einem standardisierten aus der Sicht der Patienten Aufgaben-spezifischen Training auf das repetitive Training und das adäquate Bewegungsverhalten und –lernen auf der Schädigungsebene achteten. In einem Cochrane Review wurde ansonsten beurteilt, dass ein Aufgaben-spezifisches Training einen statistisch absicherbaren, aber über Studien hinweg variablen und in Bezug auf mögliche Verzerrungen („Bias“) unsicheren Effekt auf die Verbesserung der Arm- oder Handfunktion hat. Es ist daher eine Therapieoption; Aufgaben-spezifisches Training kann zur Verbesserung der Armaktivitäten eingesetzt werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Wenn ein Aufgaben-spezifisches Training angeboten wird, können Feedback, zufällig verteiltes Training und eine klare Aufgaben-Fokussierung den Therapieeffekt unterstützen (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.9. Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) und modifizierte CIMT (mCIMT)

Wenn Schlaganfallpatienten eine mäßige Armparese bei zumindest teilweise erhaltener Handfunktion und gleichzeitig einem fehlenden substantiellen spontanen Gebrauch des Armes im Alltag zeigen, ferner keine schwere Spastik oder Schmerzen im betroffenen Arm haben, das Ziel der verstärkte Einsatz des betroffenen Armes im Alltag ist und die Therapie organisatorisch umsetzbar ist, soll eine CIMT oder mCIMT angewendet werden, in den ersten 6 Wochen nach Schlaganfall modifiziert mit nicht mehr als 2 Stunden Training pro Tag und bis zu 6 Stunden Restriktion kombiniert (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: hohe Qualität; Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

Eine Restriktion („Forced use“) außerhalb der Therapiesitzungen wird empfohlen, wenn sie mit einem „Transferpaket“ während der Sitzung verbunden wird. (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

7.10. Kognitiv sensomotorisches Training (Perfetti)

Ein an das individuelle Leistungsvermögen angepasstes kognitiv sensomotorisches Training nach Perfetti ausreichender Intensität (30 Minuten werktäglich über mehrere Wochen) kann bei akuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armparese zur Verbesserung der Armaktivität erwogen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität (Subgruppe einer RKS); Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.11. Funktionelles Kraft-Training

Das „funktionelle Kraft-Training“ mit repetitivem Aufgaben-bezogenen Training und intendiertem Kraftaufbau für diese Aufgaben (z.B. durch Widerstand, Gewichte, Aufgabenschwierigkeit) kann bei Patienten mit (leichten bis) mäßigen bis mäßig schweren (inkompletten) Armlähmungen zur Verbesserung der (Griff-)Kraft und der Armfunktion sowohl bei subakuten als auch chronischen Schlaganfall-Patienten als eine Trainingsform

erwogen werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität, Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.12. Spiegeltherapie

Eine zur Standardtherapie zusätzliche mehrwöchige Spiegeltherapie, bei der Bewegungen der „gesunden“ Hand, auch aufgabenbezogen, im Spiegel beobachtet wie Bewegungen der betroffenen Hand visuell wahrgenommen werden (z.B. für 30 Minuten pro Werktag), sollte bei subakuten und chronischen Schlaganfall-Patienten bei mittelschweren bis schweren Armparesen ggf. als supervidiertes Eigentaining durchgeführt werden, wenn eine Verbesserung der motorischen Funktion (auf Schädigungs- oder Aktivitätsebene) angestrebt wird und erreichbar scheint (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

Eine Spiegeltherapie kann zur Mitbehandlung neuropathischer Schmerzen beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom („Complex regional pain syndrome, CRPS“) zur Anwendung kommen (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.13. Mentales Training

Zusätzlich zur sonstigen motorischen Therapie kann ein über mehrere (3 – 10) Wochen durchgeführtes zwei Mal wöchentlich bis tägliches mentales Training (10 – 60 Minuten) mit vorgestelltem Gebrauch des betroffenen Armes im Alltag bei subakuten und chronischen Schlaganfall-Patienten mit vorhandener Restfunktion der Hand erwogen werden, wenn eine Verbesserung der Armaktivitäten Behandlungsziel ist bzw. bei subakuten Schlaganfall-Patienten auch eine Verbesserung der selektiven Bewegungsfähigkeit im paretischen Arm (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0 [nicht ohne Weiteres bei allen Betroffenen umsetzbar]; starker Konsens).

Alleiniges mentales motorisches ohne paralleles physisches motorisches Training sollte nicht durchgeführt werden mit dem Ziel, die Armmotorik nach Schlaganfall zu fördern (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

7.14. Bewegungsbeobachtung („Action observation“)

Die Datenlage zur Bewegungsbeobachtung („action observation“) ist noch zu schwach und dabei inkonsistent, um daraus Empfehlungen für die klinische Praxis abzuleiten (Evidenz 2a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; starker Konsens).

7.15. Musiktherapie und rhythmische auditorische Stimulation (RAS)

Für Musiktherapie zur Unterstützung der Armrehabilitation nach Schlaganfall liegt keine Evidenz vor, die eine Empfehlung rechtfertigt (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität).

Rhythmische auditorische Stimulation (RAS) kann erwogen werden, wenn bei subakuten und chronischen Schlaganfallpatienten mit gleichförmigen repetitiven (z. B. bilateralen) Bewegungen trainiert wird, um die selektive Bewegungsfähigkeit zu verbessern (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.16. Geräte-unterstützte Therapie (passive Therapiemittel)

7.16.1. BATRAC („bilateral arm training with rhythmic auditory cueing“)

Bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit inkompletter Armparese konnten wiederholt zumindest leichte Verbesserungen auf die selektive Bewegungsfähigkeit und Armaktivitäten nach BATRAC gezeigt werden, jedoch ohne Überlegenheit gegenüber Vergleichstherapien. Bei chronischen Schlaganfall-Patienten mit mittelschwerer Armparese kann ein BATRAC-Training erwogen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; 0; starker Konsens).

7.16.2. Reha-Slide

Reha-Slide erlaubt (unilaterales oder) bilaterales Training von bis zu 3 Freiheitsgraden mit Schulter-, Ellenbogen- und Flexions-/Extensions-Handgelenksbewegungen. Das so genannte „Nudelholz“ kann auf einer (schrägen) Ebene nach hinten und zurück sowie seitlich bewegt werden; der Widerstand ist dabei variabel festlegbar, das System kann als „Computermaus“ benutzt werden (ermöglicht visuelles Feedback und den Einsatz von Computerspielen).

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armparese kann ein tägliches Reha-Slide-Training erwogen werden, wenn das Behandlungsziel die Verbesserung der aktiven Arm-/Hand-Funktion ggf. in Verbindung mit einer Spastikprävention ist (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.16.3. Aktiv-passives bilaterales Priming

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit Armparese kann ein tägliches 15-minütiges aktiv-passives bilaterales Priming vor der aktiven Armrehabilitationstherapie erwogen werden, wenn das Behandlungsziel die Beschleunigung der Erholung der aktiven Arm-/Hand-Funktion ist (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.16.4. Arm-Ergometer

Bei subakuten Schlaganfall-Patienten mit schwerer Armparese kann ein tägliches Arm-Ergometer-Training angeboten werden, wenn das Behandlungsziel die Unterstützung der aktiven Arm-/Hand-Funktion ist (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.16.5. Upper limbs' encircling motion (ULEM)-Apparat

Beim ULEM drehen Patienten im Stehen mit beiden Händen ein Stange des Gerätes gegen Widerstand (individuell anpassbar) im Kreis und erhalten ein graphisches visuelles Feedback über ihre Bewegungen.

Das ULEM-Training führte, wenn als „add on“-Therapie durchgeführt, nicht statistisch absicherbar zu einer besseren motorischen Erholung der Hand-/Armfunktion. Eine Empfehlung für das ULEM Training kann auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht ausgesprochen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; starker Konsens).

7.16.6. Dynamische Handorthesen zur Unterstützung der Fingerextension

Dynamische Handorthesen zur Unterstützung der Fingerextension beim aktiven Training von Reich- und Greifbewegungen zeigten bzgl. der motorischen Behandlungsziele Armaktivitäten und selbstbeurteilter Einsetzbarkeit des Armes keinen nachweislichen Zusatznutzen. Eine Empfehlung für den Einsatz dynamischer Handorthesen für diesen Zweck kann auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht ausgesprochen werden (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; starker Konsens).

7.16.7. Trunc Restraint und Reich- und Greifbewegungen

Rumpfrestriction bei repetitivem Training von Reich- und Greifbewegungen, ggf. geräteunterstützt bei schweren Lähmungen, bzw. auch bei mCIMT reduziert kompensatorische Rumpfbewegungen und fördert die Erholung der proximalen Armfunktion und sollte bei vorliegenden kompensatorischen Rumpfbewegungen in der Therapie von Reich- und Greifbewegungen bei zumindest mittelschwerer Armparese durchgeführt werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

7.17. Geräte-unterstützte Therapie mit virtueller Realitäts-(VR)-Anwendungen

Als virtuelle Realität, kurz VR, wird die Darstellung und gleichzeitige Wahrnehmung der einer „Wirklichkeit (Realität)“ in einer in Echtzeit computergenerierten, interaktiven virtuellen Umgebung bezeichnet. VR-basierte Systeme können für rehabilitative Zwecke genutzt werden, z.B. für bestimmte Trainingsformen.

Bei subakuten und chronischen Schlaganfall-Patienten mit leichter bis mittelschwerer Armparese bzw. bei Geräten mit Armgewichtsentlastung auch bei schwerer inkompletter

Parese kann ein VR-unterstütztes Handtraining oder Armtraining in einer Einrichtung oder als häusliches Eigentaining zusätzlich erwogen werden, wenn das Behandlungsziel die Verbesserung der selektiven Bewegungsfähigkeit oder des aktiven Bewegungsausmaßes ist (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.18. Biofeedback (elektromyographisch [EMG] oder Neurofeedback [cerebrale Aktivität])

Beim EMG-Biofeedback werden Muskelaktivitätssignale, beim Neurofeedback Gehirnaktivität, die mit einer Bewegungsintention einhergehen, technisch sichtbar und/oder hörbar und damit direkt erlebbar gemacht. Auf diese Weise (Feedback) soll Patienten eine verstärkte Möglichkeit gegeben werden, die Verbindung zwischen Bewegungswunsch und einer Aktivierung oder Bewegung ihres gelähmten Armes wiederherzustellen.

Eine Empfehlung für den Einsatz eines EMG-Biofeedback oder Neurofeedback (kortikale Aktivität) für die Armrehabilitation nach Schlaganfall kann auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht ausgesprochen werden (EMG: Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Neurofeedback: Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; starker Konsens).

7.19. Neuromuskuläre, EMG-getriggerte und funktionelle Elektrostimulation (NMES, EMG-ES & FES)

Eine halbstündige (bis mehrstündige tägliche) NMES der Schultermuskulatur (M. supraspinatus, M. deltoideus, pars posterior) kann bei subakuten Patienten zur Behandlung oder Verhinderung einer Subluxation erwogen werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens), nicht jedoch, um primär Schmerzen oder Armfunktion zu behandeln (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

Bei schwerer inkompletter Parese der Handgelenks- und Fingerextensoren kann eine NMES, oder wenn möglich eine EMG-getriggerte NMES der Unterarmextensoren-muskulatur erwogen werden, wenn das Behandlungsziel die Förderung der selektiven Bewegungsfähigkeit und

Armfunktionen im subakuten oder chronischen Stadium ist (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens). Oberflächenelektroden werden als ausreichend beurteilt, implantierbare Elektroden für die Unterarmextensorenmuskulatur sollten dabei nicht eingesetzt werden (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

Wenn eine Elektrostimulation der paretischen Finger-/Handextensoren durch die kontralaterale Hand kontrolliert erfolgte (Handschuh registriert Öffnung der gesunden Hand, entsprechend erfolgt eine proportional intensive NMES der Finger-/Handextensoren der paretischen Hand; “contralaterally controlled FES, CCFES“), war das nicht sicher effektiver als eine zyklische NMES der Handöffner der paretischen Hand (am ehesten für chronische Schlaganfall-Patienten mit nur mäßiger, nicht schwerer Armparese). Für chronische Schlaganfall-Patienten kann eine proportional intensive NMES der Finger-/Handextensoren der paretischen Hand (“contralaterally controlled FES, CCFES“) oder eine EMG-getriggerte CCFES erwogen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Bei der Subgruppe der Patienten mit schwerer inkompletter Handlähmung und zumindest teilweise erhaltener proximaler Motorik (Bewegungs- und Haltefunktion) kann eine funktionale mehrkanalige Stimulation (FES) zur Induktion von Greifen und Loslassen oder Finger- und Handextension mit Training (ggf. selektiver Bewegungen und) alltäglicher Aktivitäten erwogen werden, insbesondere, wenn das Behandlungsziel eine Verbesserung von selektiver Bewegungsfähigkeit und Armaktivitäten ist und die Patienten bereit sind, 1 – 2 Stunden pro Tag damit zu trainieren (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Eine FES kann auch für Schulter- und Ellenbogenbewegungen erwogen werden (Evidenz mittel, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0).

Die Durchführung der Therapie mit NMES, EMG-NMES und FES kann in Kleingruppen erwogen werden, bei selektierten Patienten auch als Heimtraining (cave: nicht selektives Innervationsverhalten mit Kokontraktion) (Evidenz niedrig [kein RKS einzeln vs. Kleingruppe bzw. mit Therapeut oder zuhause], Einschätzung der Effekte: sehr niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Bei der NMES, EMG-NMES und FES sollen die in Studien benannten Kontraindikationen bedacht werden: Herz- und Hirnschrittmacher, potentiell lebensbedrohliche

Herzrhythmusstörungen, epileptische Anfälle in der jüngeren Vergangenheit, Metall-Implantate im behandelten Arm (Evidenz 5 [Expertenmeinung], Einschätzung der Effekte: sehr niedrige Qualität; Empfehlungsgrad A [klinische Relevanz, medikolegale Aspekte]; starker Konsens). Spezifische Sicherheitshinweise sind den jeweiligen Gerätedokumenten zu entnehmen bzw. vom Hersteller zu erfragen.

7.20. Arm-Robot-Therapie (mechanische, aktive Therapiemittel)

Bei schweren Armlähmungen (z.B. keine Bewegung gegen Eigenschwere möglich) ist eine Arm-Robot-Therapie insbesondere im subakuten Stadium eine sinnvolle Ergänzung. Insbesondere im subakuten Stadium können spezifische Bewegungen, die noch nicht selbständig ausgeführt werden könnten, technisch unterstützt mit hohen Repetitionsraten unter Supervision geübt / trainiert werden. Dadurch können – je nach Gerät – entweder Schulter- und Ellenbogenbewegungen (z.B. mit dem MIT-Manus/InMotion Arm, MIME, NeReBot oder ReoGo), Unterarm- und Handgelenksbewegungen (z.B. NeReBot [Unterarm], Bi-Manu-Track, Hand Mentor) oder Fingerbewegungen (z.B. mit dem Reha-Digit, Amadeo Hand, Hand Mentor oder Gloreha) aktiv beübt und deren Restitution im Sinne der Willküraktivität gefördert werden. Im Vergleich zur zyklischen neuromuskulären (NMES) oder EMG-getriggerten Elektrostimulation (EMG-NMES) der Hand- und Fingerextensoren kann die Arm-Robot-Therapie effektiver sein, ist aber auch in der Anschaffung kostspieliger und nur z.T. kommerziell erhältlich; eine kombiniert integrierte EMG-NMES-Robot-Therapie könnte therapeutisch sinnvoll sein, ist bislang jedoch wenig untersucht.

Wenn eine Arm-Robot-Therapie indikationsgerecht angeboten werden kann, sollte sie bei subakuten Schlaganfall-Patienten durchgeführt werden, wenn das Behandlungsziel die Verbesserung der selektiven Beweglichkeit bei schwerer Armlähmung (und mittelbar der Armaktivitäten) ist (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: hohe Qualität; Empfehlungsgrad B [unklare Langzeit-Effekte]; starker Konsens). Auch im chronischen Stadium kann eine Arm-Robot-Therapie für diese Indikation erwogen werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität [unsichere Effekte]; Empfehlungsgrad 0).

Sowohl für die neuromuskuläre Elektrostimulation als auch die Arm-Robot-Therapie ist zu bedenken, dass nur wenige spezifische Bewegungen beübt werden (können). Zur umfassenderen Therapie sollten zusätzliche spezifische, nicht apparativ gestützte Therapiemaßnahmen durchgeführt werden; die apparativ unterstützten Verfahren sollten im Behandlungskonzept für die Armlähmung nach Schlaganfall einen wichtigen ergänzenden (aber nicht alleine hinreichenden) Baustein der Therapie darstellen (Evidenz 5, Einschätzung der Effekte: sehr niedrig Qualität; Empfehlungsgrad B [klinische Beurteilung]; starker Konsens).

7.21. Akupunktur / Elektroakupunktur

Der Nutzen einer Akupressur oder einer (Elektro-)Akupunktur für die motorische Rehabilitation des Armes nach Schlaganfall ist nicht sicher belegt; in den bewerteten Studien bestehen Mängel in Bezug auf die dokumentierte methodische Qualität der Studien, Heterogenität bzw. Abwesenheit eines differentiellen Therapieeffektes. In der größten RKS ist die motorische Erholung in der Akupunktur aber auch nicht schlechter als in der Gruppe, die zeitlich relativ intensiv Physio- (Bobath-Behandlung) und Ergotherapie erhielt.

Akupunktur kann als Zusatztherapie erwogen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.22. Sensible elektrische Stimulation, Vibrationsstimulation, thermische Stimulation und sensible Stimulation durch intermittierende pneumatische Kompression

Elektrische, Vibrations-, pneumatisch-kompressive bzw. auch thermische sensible Stimulationen könnten ein Potential für die (somatosensible und) motorische Armrehabilitation haben, was am ehesten für die (2-stündige) periphere Nervenstimulation (in Kombination mit intensivem Training) und die thermische Stimulation belegt ist.

Sie können als Zusatztherapie erwogen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.23. Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Zur Verbesserung der Armfunktion nach Schlaganfall sollte bei Patienten mit (leichter bis) mäßiger Armparese im akuten/subakuten Stadium eine tägliche inhibitorische niederfrequente 1 Hz Stimulation des kontraläsionalen motorischen Kortex oder eine hochfrequente 3, 5, 10 oder 20 Hz Stimulation des ipsiläsionalen motorischen Kortex (alternativ iTBS), z.B. für 5 Tage durchgeführt werden, wenn dies angeboten werden und in erfahrener Hand durchgeführt werden kann (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

Die Therapie kann auch im chronischen Stadium erwogen werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0 [schwächerer Effekt]; starker Konsens).

Für eine kombinierte nieder- und hochfrequente rTMS beider Hemisphären (in einer Sitzung oder über Zeiträume) kann eine Empfehlung auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht ausgesprochen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; starker Konsens).

Beim Einsatz der rTMS sollen die internationalen Sicherheitsstandards, Kontraindikationen und gerätespezifischen medikolegalen Aspekte berücksichtigt werden (Evidenz 5 [Expertenmeinung], Einschätzung der Effekte: sehr niedrige Qualität; Empfehlungsgrad A [klinische Relevanz, medikolegale Aspekte]; starker Konsens).

7.24. Repetitive periphere Magnetstimulation (rPMS)

In der Indikation „Verbesserung der Armfunktion“ sollte ein klinischer Einsatz (außerhalb eines Studienprotokolls) wegen des fehlenden Wirksamkeitsnachweises bei erhöhtem Ressourceneinsatz nicht erfolgen (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

7.25. Transkranielle Gleichstromtherapie („transcranial direct current stimulation, tDCS“)

Bei subakuten und chronischen Schlaganfallpatienten mit mäßig schwerer bis schwerer Armparese sollten bei insgesamt nicht stabil nachweisbaren positiven Therapieeffekten in Bezug auf eine Verbesserung der Armfunktion eine anodale (exzitatorische) Stimulation (atDCS) des ipsiläsionalen motorischen Kortex, oder eine kathodale des kontraläsionalen Kortex (ktDCS), oder eine kombiniert bihemisphärische Stimulation außerhalb von Studienprotokollen nicht durchgeführt werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

7.26. Epidurale elektrische Stimulation des motorischen Kortex

Die epidurale elektrische Stimulation des motorischen Kortex hat einerseits keinen stabilen Nachweis eines therapeutischen Potentials für Schlaganfallpatienten mit Armlähmungen und ist andererseits mit relevanten Risiken verbunden; die Datenlage spricht daher gegen einen Einsatz in der Regelversorgung. Eine Anwendung außerhalb von Studienprotokollen bei fraglichem Nutzen und noch nicht hinreichend bekanntem Nutzen-Risiko-Profil (sowie der hohen Kosten) sollte nicht erfolgen (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

7.27. Nervus vagus-Stimulation (VNS)

Für die Nervus vagus-Stimulation in Kombination mit Armtraining gibt es nur eine kleinere RKS, die primär die Frage der Sicherheit adressierte. Eine Anwendung außerhalb von Studienprotokollen bei unklarem Nutzen-Risiko-Profil, der (theoretisch) hohen Kosten und fehlender Verfügbarkeit (Zulassung in der Indikation) sollte nicht erfolgen (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

7.28. Medikation

7.28.1. Botulinumtoxin A

Auf die gesonderte S2k-Leitlinie „Therapie des spastischen Syndroms“, erstellt unter Federführung der Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), sei verwiesen (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-078.html>). An dieser Stelle sollen wenige funktionsorientierte Aspekte berücksichtigt werden.

Wenn bei schwerer Armparese nach Schlaganfall die Körperhygiene, das Kleiden oder die Lagerung des Armes Spastik-bedingt beeinträchtigt sind, sollte eine Behandlung mit Botulinumtoxin A durchgeführt werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; 1 Stimmenthaltung, starker Konsens).

Bei Spastik-assoziierten Armschmerzen sollte die Möglichkeit der Behandlung mit Botulinumtoxin A bedacht werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; 1 Stimmenthaltung, starker Konsens).

Zur Förderung der aktiven Armmotorik bzw. -funktion bei akuten, subakuten und chronischen Schlaganfallpatienten mit Armspastik kann Botulinumtoxin A nicht grundständig empfohlen werden; im Rahmen einer individuellen Behandlungsplanung kann eine Spastikbehandlung mit Botulinumtoxin A auch zur Unterstützung der aktiven Funktion erwogen werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; 1 Stimmenthaltung, starker Konsens).

7.28.2. L-Dopa

L-Dopa, auch Levodopa genannt, dient als Vorläufer verschiedener biologisch relevanter Stoffe, unter anderem des Dopamins, des Adrenalins und Noradrenalins, die Botenstoffe im Gehirn („Neurotransmitter“) darstellen, deren Bildung im Gehirn durch die Gabe von L-Dopa angeregt werden kann.

L-Dopa kann bei subakuten Schlaganfallpatienten mit schwerer Armparese erwogen werden, um die Armrehabilitation zu unterstützen (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Der Einsatz für diese Indikation stellt einen „off label“-Gebrauch dar.

7.28.3. Fluoxetin

Fluoxetin ist ein gegen Depressionen eingesetzter Arzneistoff (Antidepressivum). Er zählt zur Klasse der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Da er die cerebralen Neurotransmitter beeinflusst, die mit funktioneller Erholung in Zusammenhang gebracht werden, wurde sein Einsatz auch in dieser Indikation geprüft.

Fluoxetin kann zur Förderung der Erholung der Armmotorik (Körperfunktionen) nach Schlaganfall erwogen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0 [„off label“]; starker Konsens).

Wenn eingesetzt, sollte das Medikament möglichst bereits in der akuten Behandlungsphase begonnen und, soweit vertragen, für 3 Monate in einer Dosis von 20 mg verordnet werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

Der Einsatz für diese Indikation stellt einen „off label“-Gebrauch dar.

7.28.4. Donepezil

Donepezil ist ein primär zentraler (und peripherer) reversibler Acetylcholinesterase-Inhibitor, der die Acetylcholin (ACh)-Konzentration in cholinergen Synapsen erhöht und in der symptomatischen Behandlung bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ eingesetzt wird.

Das in der Frage der „Förderung der Armmotorik (Körperfunktionen, Aktivitäten) nach Schlaganfall“ geprüfte Medikament Donepezil kann wegen fehlendem klinisch relevanten Wirksamkeitsnachweis nicht empfohlen werden. Die Anwendung in dieser Indikation sollte

nicht außerhalb eines Studienprotokolls erfolgen (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

7.28.5. d-Amphetamin

Amphetamin wird in der Medizin als Arzneistoff zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung und der Narkolepsie verwendet. Wegen seiner „anregenden“ Wirkung auf das Gehirn wurde untersucht, ob es die motorische Erholung nach Schlaganfall fördert.

Das Medikament Amphetamin sollte für die Indikation „Förderung der Armmotorik (Körperfunktionen, Aktivitäten) nach Schlaganfall“ nicht außerhalb eines Studienprotokolls eingesetzt werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

7.28.6. Cerebrolysin

Cerebrolysin besteht aus Neuropeptiden niedrigen molekularen Gewichts sowie freien Aminosäuren, es wird aus Schweinehirnprotein gewonnen und hat neuroprotektive und neurotrophe Eigenschaften. Das Medikament ist in Österreich zugelassen (nicht überall verfügbar).

Cerebrolysin kann bei (sub)akuten Schlaganfallpatienten mit relevanter Armparese erwogen werden, wenn Behandlungsziele die motorische Erholung der Hand-/Armfunktion und insgesamt die funktionelle Erholung sind (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Wenn eingesetzt, sollte die Medikation möglichst früh (ab 24 bis 72 Stunden nach dem Schlaganfall) begonnen werden und, soweit, vertragen für 21 Tage begleitend zur Rehabilitation täglich intravenös verordnet werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B; starker Konsens); spezifische Informationen des Herstellers sind dabei zu beachten.

7.28.7. Intraartikuläre Injektionen (Schultergelenk des paretischen Armes)

Bei subakuten und chronischen Schlaganfall-Patienten mit Schulterschmerzen, die klinisch das Bild einer „frozen shoulder“ oder eines „Impingement-Syndroms“ bieten, kann parallel zur physikalischen und Übungstherapie eine (je nach klinischer Präsentation differenzierte) intraartikuläre Injektion mit Lokalanästhetikum und Glukokortikoid (9 ml 2% Prilocain und 1 ml Triamcinolonacetat) erwogen werden, um Schmerzen und passive Beweglichkeit zu verbessern; eine Alternative ist 40 mg Triamcinolonacetat i.a. (oder Botulinumtoxin A niedrig dosiert in die betroffene Schultermuskulatur) (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

7.28.8. Triggerpunkt-Behandlung mit Lidocain-Infiltration

Eine Empfehlung für eine Triggerpunkt-Behandlung mit Lidocain-Infiltration zum Zweck der Unterstützung der Armrehabilitation nach Schlaganfall kann auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht ausgesprochen werden (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; starker Konsens).

7.28.9. Antihypertensive Medikation

Da für den Angiotensin II Rezeptor-Blocker Olmesartan im Vergleich zum Calciumkanalblocker Amlodipin keine differentiellen Effekte auf die Arm- und Handfunktion nachgewiesen wurden, kann bezüglich der Armrehabilitation keine Empfehlung ausgesprochen werden (Evidenz 1b, Einschätzung der Effekte: moderate Qualität; starker Konsens).

7.29. Transplantation menschlicher neuraler Zellen

Die Transplantation menschlicher Neurone sollte nicht außerhalb eines Studienprotokolls durchgeführt werden (Evidenz 2b, Einschätzung der Effekte: sehr niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens). Diese Ablehnung ist auch durch die potentiellen Risiken begründet.

7.30. Vermeidung von Komplikationen der Armparese - Lagerung, Taping und passives Bewegen

Schwere Lähmungen gehen oftmals mit der Entwicklung eingeschränkter passiver Beweglichkeit und damit assoziierter Schmerzen einher.

Durch Lagerungsschienen und Taping von Gelenken des schwer betroffenen zentral-paretischen Armes wird die aktive Funktionserholung nicht gefördert; sie sollten für ein solches Behandlungsziel nicht durchgeführt werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: mittlere Qualität; Empfehlungsgrad B-; starker Konsens).

Mehrständiges Anlegen von geeigneten Handgelenkslagerungsschienen und glenohumerales Schulter-Taping können einen positiven, ggf. auch prophylaktischen Effekt auf Schmerzen in den behandelten Gelenken bei schwerer Armlähmung haben und können für dieses Behandlungsziel erwogen werden (Evidenz 1a, Einschätzung der Effekte: niedrige Qualität; Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

Analog gilt dies auch für andere Maßnahmen zur Lagerung, die das Herabhängen eines schwer gelähmten Armes verhindern wie die Nutzung eines Lagerungskissens oder eines Rollstuhltisches; diese sollten grundsätzlich durchgeführt werden (Evidenz 5 [Expertenmeinung], Einschätzung der Effekte: sehr niedrige Qualität; Empfehlungsgrad B [klinische Relevanz]; starker Konsens).

8. Literaturverzeichnis

a. Systematische Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RKS)

1. Abdullah Abdollahi F, Case Lazarro ED, Listenberger M, Kenyon RV, Kovic M, Bogey RA et al. Error augmentation enhancing arm recovery in individuals with chronic stroke: a randomized crossover design. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014;28(2):120-8.
2. Abdullah HA, Tarry C, Lambert C, Barreca S, Allen BO. Results of clinicians using a therapeutic robotic system in an inpatient stroke rehabilitation unit. *J.Neuroeng.Rehabil*. 2011;8:50. doi: 10.1186/1743-0003-8-50.:50-8.
3. Abo M, Kakuda W, Momosaki R, Harashima H, Kojima M, Watanabe S et al. Randomized, multicenter, comparative study of NEURO versus CIMT in poststroke patients with upper limb hemiparesis: the NEURO-VERIFY Study. *Int J Stroke*. 2014;9(5):607-12.
4. Ackerley SJ, Byblow WD, Barber PA, MacDonald H, McIntyre-Robinson A, Stinear CM. Primed Physical Therapy Enhances Recovery of Upper Limb Function in Chronic Stroke Patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30(4):339-48.
5. Ada L, Goddard E, McCully J, Stavrinou T, Bampton J. Thirty minutes of positioning reduces the development of shoulder external rotation contracture after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 230-234.
6. Alberts JL, Butler AJ, Wolf SL. The effects of constraint-induced therapy on precision grip: a preliminary study. *Neurorehabil.Neural Repair*. 2004;18(4):250-8.
7. Allman C, Amadi U, Winkler AM, Wilkins L, Filippini N, Kischka U et al. Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke. *Sci Transl.Med*. 2016;8(330):330re1.
8. Almhdawi KA, Mathiowetz VG, White M, delMas RC. Efficacy of Occupational Therapy Task-oriented Approach in Upper Extremity Post-stroke Rehabilitation. *Occup Ther Int*. 2016;23(4):444-56.
9. Alon G, Levitt AF, McCarthy PA. Functional electrical stimulation enhancement of upper extremity functional recovery during stroke rehabilitation: a pilot study. *Neurorehabil.Neural Repair* 2007;21(3):207-15.
10. Alon G, Levitt AF, McCarthy PA. Functional electrical stimulation (FES) may modify the poor prognosis of stroke survivors with severe motor loss of the upper extremity: a preliminary study. *Am.J.Phys.Med.Rehabil*. 2008;87(8):627-36.
11. Altschuler EL, Wisdom SB, Stone L et al. Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet* 1999; 353: 2035-2036.
12. Ang KK, Guan C, Phua KS, Wang C, Zhao L, Teo WP et al. Facilitating effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery brain-computer interface with robotic feedback for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(3 Suppl):S79-S87.
13. Ang KK, Chua KS, Phua KS, Wang C, Chin ZY, Kuah CW et al. A Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke. *Clin EEG.Neurosci*. 2015;46(4):310-20.

14. Appel C, Mayston M, Perry L. Feasibility study of a randomized controlled trial protocol to examine clinical effectiveness of shoulder strapping in acute stroke patients. *Clin.Rehabil.* 2011;25(9):833-43.
15. Appel C, Perry L, Jones F. Testing a Protocol for a Randomized Controlled Trial of Therapeutic versus Placebo Shoulder Strapping as an Adjuvant Intervention Early after Stroke. *Occup Ther Int.* 2015;22(2):71-84.
16. Armagan O, Tascioglu F, Oner C. Electromyographic biofeedback in the treatment of the hemiplegic hand: a placebo-controlled study. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 856-861.
17. Arya KN, Verma R, Garg RK, Sharma VP, Agarwal M, Aggarwal GG. Meaningful task-specific training (MTST) for stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Top.Stroke Rehabil.* 2012;19(3):193-211.
18. Arya KN, Pandian S, Kumar D, Puri V. Task-Based Mirror Therapy Augmenting Motor Recovery in Poststroke Hemiparesis: A Randomized Controlled Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(8):1738-48.
19. Ausenda C, Carnovali M. Transfer of motor skill learning from the healthy hand to the paretic hand in stroke patients: a randomized controlled trial. *Eur.J.Phys.Rehabil.Med.* 2011;47(3):417-25.
20. Au-Yeung SS, Hui-Chan CW. Electrical acupoint stimulation of the affected arm in acute stroke: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Clin Rehabil.* 2014;28(2):149-58.
21. Ballester BR, Maier M, San Segundo Mozo RM, Castaneda V, Duff A, Verschure PF MJ. Counteracting learned non-use in chronic stroke patients with reinforcement-induced movement therapy. *J Neuroeng.Rehabil.* 2016;13(1):74-0178.
22. Bang DH, Shin WS, Choi SJ. The effects of modified constraint-induced movement therapy combined with trunk restraint in subacute stroke: a double-blinded randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2015a;29(6):561-9.
23. Bang DH, Shin WS, Choi HS. Effects of modified constraint-induced movement therapy combined with trunk restraint in chronic stroke: A double-blinded randomized controlled pilot trial. *NeuroRehabilitation.* 2015b;37(1):131-7.
24. Bang DH. Effect of Modified Constraint-Induced Movement Therapy Combined with Auditory Feedback for Trunk Control on Upper Extremity in Subacute Stroke Patients with Moderate Impairment: Randomized Controlled Pilot Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(7):1606-12.
25. Barker RN, Brauer SG, Carson RG. Training of reaching in stroke survivors with severe and chronic upper limb paresis using a novel nonrobotic device: a randomized clinical trial. *Stroke* 2008;39(6):1800-7.
26. Barker RN, Brauer S, Carson R. Training-induced changes in the pattern of triceps to biceps activation during reaching tasks after chronic and severe stroke. *Exp.Brain Res.* 2009;196(4):483-96.
27. Barry JG, Ross SA, Woehrle J. Therapy incorporating a dynamic wrist-hand orthosis versus manual assistance in chronic stroke: a pilot study. *J.Neurol.Phys.Ther.* 2012;36(1):17-24.
28. Bartolo M, De Nunzio AM, Sebastiano F, Spicciato F, Tortola P, Nilsson J et al. Arm weight support training improves functional motor outcome and movement smoothness after stroke. *Funct.Neurol.* 2014;29(1):15-21.

29. Barzel A, Ketels G, Stark A, Tetzlaff B, Daubmann A, Wegscheider K et al. Home-based constraint-induced movement therapy for patients with upper limb dysfunction after stroke (HOMECIMT): a cluster-randomised, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(9):893-902.
30. Basmajian JV, Gowland CA, Finlayson MA et al. Stroke treatment: comparison of integrated behavioral-physical therapy vs traditional physical therapy programs. *Arch Phys Med Rehabil* 1987; 68: 267-272.
31. Bhatt E, Nagpal A, Greer KH, Grunewald TK, Steele JL, Wiemiller JW et al. Effect of finger tracking combined with electrical stimulation on brain reorganization and hand function in subjects with stroke. *Exp.Brain Res.* 2007;182(4):435-47.
32. Blennerhassett J, Dite W. Additional task-related practice improves mobility and upper limb function early after stroke: a randomised controlled trial. *Aust.J.Physiother.* 2004;50(4):219-24.
33. Boake C, Noser EA, Ro T, Baraniuk S, Gaber M, Johnson R et al. Constraint-induced movement therapy during early stroke rehabilitation. *Neurorehabil.Neural Repair* 2007;21(1):14-24.
34. Bolognini N, Vallar G, Casati C, Latif LA, El-Nazer R, Williams J et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2011;25(9):819-29.
35. Bowman BR, Baker LL, Waters RL. Positional feedback and electrical stimulation: an automated treatment for the hemiplegic wrist. *Arch Phys Med Rehabil* 1979; 60: 497-502.
36. Boyd LA, Vidoni ED, Wessel BD. Motor learning after stroke: is skill acquisition a prerequisite for contralesional neuroplastic change? *Neurosci.Lett.* 2010;482(1):21-5.
37. Broeren J, Claesson L, Goude D, Rydmark M, Sunnerhagen KS. Virtual rehabilitation in an activity centre for community-dwelling persons with stroke. The possibilities of 3-dimensional computer games. *Cerebrovasc.Dis.* 2008;26(3):289-96.
38. Brogardh C, Vestling M, Sjolund BH. Shortened constraint-induced movement therapy in subacute stroke - no effect of using a restraint: a randomized controlled study with independent observers. *J.Rehabil.Med.* 2009;41(4):231-6.
39. Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, Cramer SC. Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery.* 2006;58(3):464-73.
40. Brunner IC, Skouen JS, Strand LI. Is modified constraint-induced movement therapy more effective than bimanual training in improving arm motor function in the subacute phase post stroke? A randomized controlled trial. *Clin.Rehabil.* 2012;26(12):1078-86.
41. Burgar CG, Lum PS, Scremin AM, Garber SL, Van der Loos HF, Kenney D et al. Robot-assisted upper-limb therapy in acute rehabilitation setting following stroke: Department of Veterans Affairs multisite clinical trial. *J.Rehabil.Res.Dev.* 2011;48(4):445-58.
42. Burge E, Kupper D, Finckh A, Ryerson S, Schnider A, Leemann B. Neutral functional realignment orthosis prevents hand pain in patients with subacute stroke: a randomized trial. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2008;89(10):1857-62.
43. Bustamante VK, Montes S, Madrigal MJ, Burciaga A, Martinez ME, Johnson MJ. Technology-assisted stroke rehabilitation in Mexico: a pilot randomized trial comparing traditional therapy to circuit training in a Robot/technology-assisted therapy gym. *J Neuroeng.Rehabil.* 2016;13(1):83-0190.

44. Byl N, Roderick J, Mohamed O et al. Effectiveness of sensory and motor rehabilitation of the upper limb following the principles of neuroplasticity: patients stable poststroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2003;17: 176-191.
45. Cacchio A, De BE, De B, V, Santilli V, Spacca G. Mirror therapy in complex regional pain syndrome type 1 of the upper limb in stroke patients. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2009;23(8):792-9.
46. Caliandro P, Celletti C, Padua L, Minciotti I, Russo G, Granata G et al. Focal muscle vibration in the treatment of upper limb spasticity: a pilot randomized controlled trial in patients with chronic stroke. *Arch.Phys.Med.Rehabil*. 2012;93(9):1656-61.
47. Cambier DC, De Corte E, Danneels LA, Witvrouw EE. Treating sensory impairments in the post-stroke upper limb with intermittent pneumatic compression. Results of a preliminary trial. *Clin Rehabil* 2003;17: 14-20.
48. Cameirao MS, Badia SB, Duarte E, Frisoli A, Verschure PF. The combined impact of virtual reality neurorehabilitation and its interfaces on upper extremity functional recovery in patients with chronic stroke. *Stroke*. 2012;43(10):2720-8.
49. Cauraugh J, Light K, Kim S, Thigpen M, Behrman A. Chronic motor dysfunction after stroke: recovering wrist and finger extension by electromyography-triggered neuromuscular stimulation. *Stroke* 2000;31: 1360-1364.
50. Cauraugh JH, Kim S. Two coupled motor recovery protocols are better than one: electromyogram-triggered neuromuscular stimulation and bilateral movements. *Stroke* 2002;33: 1589-1594.
51. Carey JR, Durfee WK, Bhatt E, Nagpal A, Weinstein SA, Anderson KM et al. Comparison of finger tracking versus simple movement training via telerehabilitation to alter hand function and cortical reorganization after stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 2007;21(3):216-32.
52. Carmeli E, Peleg S, Bartur G, Elbo E, Vatine JJ. HandTutor enhanced hand rehabilitation after stroke--a pilot study. *Physiother.Res.Int*. 2011;16(4):191-200.
53. Carrico C, Chelette KC, Westgate PM, Powell E, Nichols L, Fleischer A et al. Nerve Stimulation Enhances Task-Oriented Training in Chronic, Severe Motor Deficit After Stroke: A Randomized Trial. *Stroke*. 2016a;47(7):1879-84.
54. Carrico C, Chelette KC 2nd, Westgate PM, Salmon-Powell E, Nichols L, Sawaki L. Randomized Trial of Peripheral Nerve Stimulation to Enhance Modified Constraint-Induced Therapy After Stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016b Jun;95(6):397-406.
55. Cauraugh JH, Kim SB. Stroke motor recovery: active neuromuscular stimulation and repetitive practice schedules. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1562-1566.
56. Cauraugh JH, Kim SB, Summers JJ. Chronic stroke longitudinal motor improvements: cumulative learning evidence found in the upper extremity. *Cerebrovasc.Dis*. 2008;25(1-2):115-21.
57. Cauraugh JH, Coombes SA, Lodha N, Naik SK, Summers JJ. Upper extremity improvements in chronic stroke: coupled bilateral load training. *Restor.Neurol.Neurosci*. 2009;27(1):17-25.
58. Cauraugh JH, Naik SK, Lodha N, Coombes SA, Summers JJ. Long-term rehabilitation for chronic stroke arm movements: a randomized controlled trial. *Clin.Rehabil*. 2011;25(12):1086-96.
59. Celletti C, Sinibaldi E, Pierelli F, Monari G, Camerota F. Focal Muscle Vibration and Progressive Modular Rebalancing with neurokinetic facilitations in post- stroke recovery of upper limb. *Clin Ter*. 2017;168(1):e33-e36.

60. Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, Wolk R, Cohen LG. Somatosensory stimulation enhances the effects of training functional hand tasks in patients with chronic stroke. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2007;88(11):1369-76.
61. Cha HG, Kim MK. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on arm function and decreasing unilateral spatial neglect in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2016;30(7):649-56.
62. Chae J, Bethoux F, Bohine T, Dobos L, Davis T, Friedl A. Neuromuscular stimulation for upper extremity motor and functional recovery in acute hemiplegia. *Stroke* 1998; 29: 975-979.
63. Chae J, Harley MY, Hisel TZ, Corrigan CM, Demchak JA, Wong YT et al. Intramuscular electrical stimulation for upper limb recovery in chronic hemiparesis: an exploratory randomized clinical trial. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2009;23(6):569-78.
64. Chan MK, Tong RK, Chung KY. Bilateral upper limb training with functional electric stimulation in patients with chronic stroke. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2009;23(4):357-65.
65. Chang WH, Kim YH, Bang OY, Kim ST, Park YH, Lee PK. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J.Rehabil.Med.* 2010;42(8):758-64.
66. Chanubol R, Wongphaet P, Chavanich N, Werner C, Hesse S, Bardeleben A et al. A randomized controlled trial of Cognitive Sensory Motor Training Therapy on the recovery of arm function in acute stroke patients. *Clin.Rehabil.* 2012;26(12):1096-104.
67. Charles JR, Wolf SL, Schneider JA, Gordon AM. Efficacy of a child-friendly form of constraint-induced movement therapy in hemiplegic cerebral palsy: a randomized control trial. *Dev.Med.Child Neurol.* 2006;48(8):635-42.
68. Chen JC, Liang CC, Shaw FZ. Facilitation of sensory and motor recovery by thermal intervention for the hemiplegic upper limb in acute stroke patients: a single-blind randomized clinical trial. *Stroke.* 2005;36(12):2665-9.
69. Chen L, Fang J, Ma R, Gu X, Chen L, Li J et al. Additional effects of acupuncture on early comprehensive rehabilitation in patients with mild to moderate acute ischemic stroke: a multicenter randomized controlled trial. *BMC Complement Altern.Med.* 2016;16:226. doi: 10.1186/s12906-016-1193-y.:226-1193.
70. Chollet F1, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, Bejot Y, Deltour S, Jaillard A, Niclot P, Guillon B, Moulin T, Marque P, Pariente J, Arnaud C, Loubinoux I. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011 Feb;10(2):123-30.
71. Church C, Price C, Pandyan AD, Huntley S, Curless R, Rodgers H. Randomized controlled trial to evaluate the effect of surface neuromuscular electrical stimulation to the shoulder after acute stroke. *Stroke.* 2006;37(12):2995-3001.
72. Cirstea CM, Ptito A, Levin MF. Feedback and cognition in arm motor skill reacquisition after stroke. *Stroke.* 2006;37(5):1237-42.
73. Cirstea MC, Levin MF. Improvement of arm movement patterns and endpoint control depends on type of feedback during practice in stroke survivors. *Neurorehabil.Neural Repair* 2007;21(5):398-411.
74. Colomer C, NOe E, Llorens R. Mirror therapy in chronic stroke survivors with severely impaired upper limb function: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016;52(3):271-8.

75. Conroy SS, Whitall J, Dipietro L, Jones-Lush LM, Zhan M, Finley MA et al. Effect of gravity on robot-assisted motor training after chronic stroke: a randomized trial. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2011;92(11):1754-61.
76. Corti M, McGuirk TE, Wu SS, Patten C. Differential effects of power training versus functional task practice on compensation and restoration of arm function after stroke. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2012;26(7):842-54.
77. Cousins E, Ward A, Roffe C, Rimington L, Pandyan A. Does low-dose botulinum toxin help the recovery of arm function when given early after stroke? A phase II randomized controlled pilot study to estimate effect size. *Clin.Rehabil.* 2010;24(6):501-13.
78. Cowles T, Clark A, Mares K, Peryer G, Stuck R, Pomeroy V. Observation-to-imitate plus practice could add little to physical therapy benefits within 31 days of stroke: translational randomized controlled trial. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2013;27(2):173-82.
79. Crosbie JH, Lennon S, McGoldrick MC, McNeill MD, McDonough SM. Virtual reality in the rehabilitation of the arm after hemiplegic stroke: a randomized controlled pilot study. *Clin.Rehabil.* 2012;26(9):798-806.
80. Crow JL, Lincoln NB, Nouri FM, De Weerd W. The effectiveness of EMG biofeedback in the treatment of arm function after stroke. *Int Disabil Stud* 1989;11: 155-160.
81. Curado MR, Cossio EG, Broetz D, Agostini M, Cho W, Brasil FL et al. Residual Upper Arm Motor Function Primes Innervation of Paretic Forearm Muscles in Chronic Stroke after Brain-Machine Interface (BMI) Training. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140161.
82. da Silva CM, Bermudez IB, Duarte E, Verschure PF. Virtual reality based rehabilitation speeds up functional recovery of the upper extremities after stroke: a randomized controlled pilot study in the acute phase of stroke using the rehabilitation gaming system. *Restor.Neurol.Neurosci.* 2011;29(5):287-98.
83. da Silva PB, Antunes FN, Graef P, Cechetti F, Pagnussat AS. Strength training associated with task-oriented training to enhance upper-limb motor function in elderly patients with mild impairment after stroke: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015;94(1):11-9.
84. Dahl AE, Askim T, Stock R, Langorgen E, Lydersen S, Indredavik B. Short- and long-term outcome of constraint-induced movement therapy after stroke: a randomized controlled feasibility trial. *Clin.Rehabil.* 2008;22(5):436-47.
85. Daly JJ, Hogan N, Perepezko EM, Krebs HI, Rogers JM, Goyal KS et al. Response to upper-limb robotics and functional neuromuscular stimulation following stroke. *J.Rehabil.Res.Dev.* 2005;42(6):723-36.
86. Dawson J, Pierce D, Dixit A, Kimberley TJ, Robertson M, Tarver B et al. Safety, Feasibility, and Efficacy of Vagus Nerve Stimulation Paired With Upper-Limb Rehabilitation After Ischemic Stroke. *Stroke.* 2016;47(1):143-50.
87. de Araujo RC, Junior FL, Rocha DN, Sono TS, Pinotti M. Effects of intensive arm training with an electromechanical orthosis in chronic stroke patients: a preliminary study. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2011;92(11):1746-53.
88. de Jong LD, Nieuwboer A, Aufdemkampe G. Contracture preventive positioning of the hemiplegic arm in subacute stroke patients: a pilot randomized controlled trial. *Clin.Rehabil.* 2006;20(8):656-67.
89. de Kroon JR, IJzerman MJ, Lankhorst GJ, Zilvold G. Electrical stimulation of the upper limb in stroke: stimulation of the extensors of the hand vs. alternate stimulation of flexors and extensors. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83: 592-600.

90. de Kroon, Jr., Ijzerman MJ. Electrical stimulation of the upper extremity in stroke: cyclic versus EMG-triggered stimulation. *Clin.Rehabil.* 2008;22(8):690-7.
91. Del Felice, Daloli V, Masiero S, Manganotti P. Contralesional Cathodal versus Dual Transcranial Direct Current Stimulation for Decreasing Upper Limb Spasticity in Chronic Stroke Individuals: A Clinical and Neurophysiological Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(12):2932-41.
92. de Oliveira CR, Cacho EW, Ortolan RL, Cliquet A, Jr., Borges G. Trunk restraint therapy: the continuous use of the harness could promote feedback dependence in poststroke patients: a randomized trial. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(12):e641.
93. Desrosiers J, Bourbonnais D, Corriveau H, Gosselin S, Bravo G. Effectiveness of unilateral and symmetrical bilateral task training for arm during the subacute phase after stroke: a randomized controlled trial. *Clin.Rehabil.* 2005;19(6):581-93.
94. Dickstein R, Hocherman S, Pillar T, Shaham R. Stroke rehabilitation. Three exercise therapy approaches. *Phys Ther* 1986; 66: 1233-1238.
95. Dogan-Aslan M, Nakipoglu-Yuzer GF, Dogan A, Karabay I, Ozgirgin N. The effect of electromyographic biofeedback treatment in improving upper extremity functioning of patients with hemiplegic stroke. *J.Stroke Cerebrovasc.Dis.* 2012;21(3):187-92.
96. Dohle C, Pullen J, Nakaten A, Kust J, Rietz C, Karbe H. Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: a randomized controlled trial. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2009;23(3):209-17.
97. Donaldson C, Tallis R, Miller S, Sunderland A, Lemon R, Pomeroy V. Effects of conventional physical therapy and functional strength training on upper limb motor recovery after stroke: a randomized phase II study. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2009;23(4):389-97.
98. Dromerick AW, Edwards DF, Hahn M. Does the application of constraint-induced movement therapy during acute rehabilitation reduce arm impairment after ischemic stroke? *Stroke* 2000; 31: 2984-2988.
99. Dromerick AW, Lang CE, Birkenmeier RL, Wagner JM, Miller JP, Videen TO et al. Very Early Constraint-Induced Movement during Stroke Rehabilitation (VECTORS): A single-center RCT. *Neurology.* 2009;73(3):195-201.
100. Duncan P, Richards L, Wallace D, Stoker-Yates J, Pohl P, Luchies C, Ogle A, Studenski S. A randomized, controlled pilot study of a home-based exercise program for individuals with mild and moderate stroke. *Stroke.* 1998;29(10):2055-60.
101. Duncan P, Studenski S, Richards L et al. Randomized clinical trial of therapeutic exercise in subacute stroke. *Stroke* 2003; 34: 2173-2180.
102. Ellis MD, Sukal-Moulton T, Dewald JP. Progressive shoulder abduction loading is a crucial element of arm rehabilitation in chronic stroke. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2009;23(8):862-9.
103. Ertelt D, Small S, Solodkin A et al. Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *NeuroImage* 2007; 36: T164-T173.
104. Faghri PD, Rodgers MM, Glaser RM, Bors JG, Ho C, Akuthota P. The effects of functional electrical stimulation on shoulder subluxation, arm function recovery, and shoulder pain in hemiplegic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 73-79.
105. Fasoli SE, Krebs HI, Stein J, Frontera WR, Hogan N. Effects of robotic therapy on motor impairment and recovery in chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003 Apr;84(4):477-82.

106. Fasoli SE, Krebs HI, Ferraro M, Hogan N, Volpe BT. Does shorter rehabilitation limit potential recovery poststroke? *Neurorehabil.Neural Repair*. 2004;18(2):88-94.
107. Feys H, De Weerdt WJ, Selz BE et al. Effect of a therapeutic intervention for the hemiplegic upper limb in the acute phase after stroke: a single-blind, randomized, controlled multicenter trial. *Stroke* 1998;29: 785-792.
108. Feys H, De Weerdt W, Verbeke G, Steck GC, Capiou C, Kiekens C et al. Early and repetitive stimulation of the arm can substantially improve the long-term outcome after stroke: a 5-year follow-up study of a randomized trial. *Stroke*. 2004;35(4):924-9.
109. Fil A, Armutlu K, Atay AO, Kerimoglu U, Elibol B. The effect of electrical stimulation in combination with Bobath techniques in the prevention of shoulder subluxation in acute stroke patients. *Clin.Rehabil*. 2011;25(1):51-9.
110. Fischer HC, Stubblefield K, Kline T, Luo X, Kenyon RV, Kamper DG. Hand rehabilitation following stroke: a pilot study of assisted finger extension training in a virtual environment. *Top.Stroke Rehabil*. 2007;14(1):1-12.
111. Fleming MK, Sorinola IO, Roberts-Lewis SF, Wolfe CD, Wellwood I, Newham DJ. The effect of combined somatosensory stimulation and task-specific training on upper limb function in chronic stroke: a double-blind randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(2):143-52.
112. Fluet GG, Merians AS, Qiu Q, Davidow A, Adamovich SV. Comparing integrated training of the hand and arm with isolated training of the same effectors in persons with stroke using haptically rendered virtual environments, a randomized clinical trial. *J Neuroeng.Rehabil*. 2014;11:126. doi: 10.1186/1743-0003-11-126.:126-11.
113. Franceschini M, Ceravolo MG, Agosti M, Cavallini P, Bonassi S, Dall'Armi V et al. Clinical relevance of action observation in upper-limb stroke rehabilitation: a possible role in recovery of functional dexterity. A randomized clinical trial. *Neurorehabil.Neural Repair*. 2012;26(5):456-62.
114. Francisco G, Chae J, Chawla H et al. Electromyogram-triggered neuromuscular stimulation for improving the arm function of acute stroke survivors: a randomized pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79:570-575.
115. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 2006;37(8):2115-22.
116. Friedman N, Chan V, Reinkensmeyer AN, Beroukhim A, Zambrano GJ, Bachman M et al. Retraining and assessing hand movement after stroke using the MusicGlove: comparison with conventional hand therapy and isometric grip training. *J Neuroeng.Rehabil*. 2014;11:76. doi: 10.1186/1743-0003-11-76.:76-11.
117. Gabr U, Levine P, Page SJ. Home-based electromyography-triggered stimulation in chronic stroke. *Clin.Rehabil*. 2005;19(7):737-45.
118. Gauthier LV, Taub E, Perkins C, Ortmann M, Mark VW, Uswatte G. Remodeling the brain: plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. *Stroke* 2008;39(5):1520-5.
119. Gelber DA, Josefczyk PB, Herrman D, Good DC, Verhulst SJ. Comparison of two therapy approaches in the rehabilitation of the pure motor hemiparetic stroke patient. *J Neuro Rehab* 1995; 9: 191-196.
120. Gillick BT, Krach LE, Feyma T, Rich TL, Moberg K, Thomas W et al. Primed low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and constraint-induced

- movement therapy in pediatric hemiparesis: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(1):44-52.
121. Gladstone DJ, Danells CJ, Armesto A, McIlroy WE, Staines WR, Graham SJ et al. Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke.* 2006;37(1):179-85.
 122. Globas C, Lam JM, Zhang W, Imanbayev A, Hertler B, Becker C et al. Mesencephalic corticospinal atrophy predicts baseline deficit but not response to unilateral or bilateral arm training in chronic stroke. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2011;25(1):81-7.
 123. Grabherr L, Jola C, Berra G, Theiler R, Mast FW. Motor imagery training improves precision of an upper limb movement in patients with hemiparesis. *NeuroRehabilitation.* 2015;36(2):157-66.
 124. Gracies JM, Bayle N, Goldberg S, Simpson DM. Botulinum toxin type B in the spastic arm: a randomized, double-blind, placebo-controlled, preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(7):1303-11.
 125. Griffin A, Bernhardt J. Strapping the hemiplegic shoulder prevents development of pain during rehabilitation: a randomized controlled trial. *Clin.Rehabil.* 2006;20(4):287-95.
 126. Gygyax MJ, Schneider P, Newman CJ. Mirror therapy in children with hemiplegia: a pilot study. *Dev.Med.Child Neurol.* 2011;53(5):473-6.
 127. Hammer A, Lindmark B. Is forced use of the paretic upper limb beneficial? A randomized pilot study during subacute post-stroke recovery. *Clin.Rehabil.* 2009a;23(5):424-33.
 128. Hammer AM, Lindmark B. Effects of forced use on arm function in the subacute phase after stroke: a randomized, clinical pilot study. *Phys.Ther.* 2009b;89(6):526-39.
 129. Han C, Wang Q, Meng PP, Qi MZ. Effects of intensity of arm training on hemiplegic upper extremity motor recovery in stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin.Rehabil.* 2013;27(1):75-81.
 130. Hanger HC, Whitewood P, Brown G et al. A randomized controlled trial of strapping to prevent post-stroke shoulder pain. *Clin Rehabil* 2000; 14: 370-380.
 131. Hara Y, Ogawa S, Muraoka Y. Hybrid power-assisted functional electrical stimulation to improve hemiparetic upper-extremity function. *Am.J.Phys.Med.Rehabil.* 2006;85(12):977-85.
 132. Hara Y, Ogawa S, Tsujiuchi K, Muraoka Y. A home-based rehabilitation program for the hemiplegic upper extremity by power-assisted functional electrical stimulation. *Disabil.Rehabil.* 2008;30(4):296-304.
 133. Harris JE, Eng JJ, Miller WC, Dawson AS. A self-administered Graded Repetitive Arm Supplementary Program (GRASP) improves arm function during inpatient stroke rehabilitation: a multi-site randomized controlled trial. *Stroke.* 2009;40(6):2123-8.
 134. Hayner K, Gibson G, Giles GM. Comparison of constraint-induced movement therapy and bilateral treatment of equal intensity in people with chronic upper-extremity dysfunction after cerebrovascular accident. *Am.J.Occup.Ther.* 2010;64(4):528-39.
 135. Hayward KS, Barker RN, Brauer SG, Lloyd D, Horsley SA, Carson RG. SMART Arm with outcome-triggered electrical stimulation: a pilot randomized clinical trial. *Top.Stroke Rehabil.* 2013;20(4):289-98.
 136. Hemmen B, Seelen HA. Effects of movement imagery and electromyography-triggered feedback on arm hand function in stroke patients in the subacute phase. *Clin.Rehabil.* 2007;21(7):587-94.

137. Hermens H, Huijgen B, Giacomozzi C, Ilsbrouckx S, Macellari V, Prats E et al. Clinical assessment of the HELLODOC tele-rehabilitation service. *Ann.Ist.Super.Sanita.* 2008;44(2):154-63.
138. Hesse S, Werner C, Pohl M, Rueckriem S, Mehrholz J, Lingnau ML. Computerized arm training improves the motor control of the severely affected arm after stroke: a single-blinded randomized trial in two centers. *Stroke.* 2005;36(9):1960-6.
139. Hesse S, Werner C, Pohl M, Mehrholz J, Puzich U, Krebs HI. Mechanical arm trainer for the treatment of the severely affected arm after a stroke: a single-blinded randomized trial in two centers. *Am.J.Phys.Med.Rehabil.* 2008;87(10):779-88.
140. Hesse S, Kuhlmann H, Wilk J, Tomelleri C, Kirker SG. A new electromechanical trainer for sensorimotor rehabilitation of paralysed fingers: a case series in chronic and acute stroke patients. *J.Neuroeng.Rehabil.* 2008;5:21. doi: 10.1186/1743-0003-5-21.:21-5.
141. Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, Tomelleri C, Pohl M, Werner C. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2011;25(9):838-46.
142. Hesse S, Mach H, Frohlich S, Behrend S, Werner C, Melzer I. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: a randomized controlled trial. *Clin.Rehabil.* 2012;26(3):237-45.
143. Hesse S, Hess A, Werner CC, Kabbert N, Buschfort R. Effect on arm function and cost of robot-assisted group therapy in subacute patients with stroke and a moderately to severely affected arm: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2014;28(7):637-47.
144. Higgins J, Salbach NM, Wood-Dauphinee S, Richards CL, Cote R, Mayo NE. The effect of a task-oriented intervention on arm function in people with stroke: a randomized controlled trial. *Clin.Rehabil.* 2006;20(4):296-310.
145. Hong IK, Choi JB, Lee JH. Cortical changes after mental imagery training combined with electromyography-triggered electrical stimulation in patients with chronic stroke. *Stroke.* 2012;43(9):2506-9.
146. Housman SJ, Scott KM, Reinkensmeyer DJ. A randomized controlled trial of gravity-supported, computer-enhanced arm exercise for individuals with severe hemiparesis. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2009;23(5):505-14.
147. Hsieh YW, Wu CY, Liao WW, Lin KC, Wu KY, Lee CY. Effects of treatment intensity in upper limb robot-assisted therapy for chronic stroke: a pilot randomized controlled trial. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2011;25(6):503-11.
148. Hsieh YW, Liing RJ, Lin KC, Wu CY, Liou TH, Lin JC et al. Sequencing bilateral robot-assisted arm therapy and constraint-induced therapy improves reach to press and trunk kinematics in patients with stroke. *J Neuroeng.Rehabil.* 2016;13:31. doi: 10.1186/s12984-016-0138-5.:31-0138.
149. Hsu SS, Hu MH, Wang YH, Yip PK, Chiu JW, Hsieh CL. Dose-response relation between neuromuscular electrical stimulation and upper-extremity function in patients with stroke. *Stroke.* 2010;41(4):821-4.
150. Hsu YF, Huang YZ, Lin YY, Tang CW, Liao KK, Lee PL et al. Intermittent theta burst stimulation over ipsilesional primary motor cortex of subacute ischemic stroke patients: a pilot study. *Brain Stimul.* 2013;6(2):166-74.
151. Hu XL, Tong RK, Ho NS, Xue JJ, Rong W, Li LS. Wrist Rehabilitation Assisted by an Electromyography-Driven Neuromuscular Electrical Stimulation Robot After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(8):767-76.

152. Huang M, Harvey RL, Stoykov ME, Ruland S, Weinand M, Lowry D et al. Cortical stimulation for upper limb recovery following ischemic stroke: a small phase II pilot study of a fully implanted stimulator. *Top.Stroke Rehabil.* 2008;15(2):160-72.
153. Huang YC, Leong CP, Wang L, Wang LY, Yang YC, Chuang CY et al. Effect of kinesiology taping on hemiplegic shoulder pain and functional outcomes in subacute stroke patients: a randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016;52(6):774-81.
154. Huang YC, Leong CP, Wang L, Chen MJ, Chuang CY, Liaw MY et al. The effects of hyaluronic acid on hemiplegic shoulder injury and pain in patients with subacute stroke: A randomized controlled pilot study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(49):e5547.
155. Hubbard IJ, Carey LM, Budd TW, Levi C, McElduff P, Hudson S et al. A Randomized Controlled Trial of the Effect of Early Upper-Limb Training on Stroke Recovery and Brain Activation. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(8):703-13.
156. Huijgen BC, Vollenbroek-Hutten MM, Zampolini M, Opisso E, Bernabeu M, Van NJ et al. Feasibility of a home-based telerehabilitation system compared to usual care: arm/hand function in patients with stroke, traumatic brain injury and multiple sclerosis. *J.Telemed.Telecare.* 2008;14(5):249-56.
157. Hunter SM, Hammett L, Ball S, Smith N, Anderson C, Clark A et al. Dose-response study of mobilisation and tactile stimulation therapy for the upper extremity early after stroke: a phase I trial. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2011;25(4):314-22.
158. Huseyinsinoglu BE, Ozdincler AR, Krespi Y. Bobath Concept versus constraint-induced movement therapy to improve arm functional recovery in stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin.Rehabil.* 2012;26(8):705-15.
159. Hwang CH, Seong JW, Son DS. Individual finger synchronized robot-assisted hand rehabilitation in subacute to chronic stroke: a prospective randomized clinical trial of efficacy. *Clin.Rehabil.* 2012;26(8):696-704.
160. Ietswaart M, Johnston M, Dijkerman HC, Joice S, Scott CL, MacWalter RS et al. Mental practice with motor imagery in stroke recovery: randomized controlled trial of efficacy. *Brain.* 2011;134(Pt 5):1373-86.
161. Ikuno K, Kawaguchi S, Kitabepu S, Kitaura M, Tokuhisa K, Morimoto S et al. Effects of peripheral sensory nerve stimulation plus task-oriented training on upper extremity function in patients with subacute stroke: a pilot randomized crossover trial. *Clin.Rehabil.* 2012;26(11):999-1009.
162. Inglis J, Donald MW, Monga TN, Sproule M, Young MJ. Electromyographic biofeedback and physical therapy of the hemiplegic upper limb. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 755-759.
163. Jang WH, Kwon HC, Yoo KJ, Jang SH. The effect of a wrist-hand stretching device for spasticity in chronic hemiparetic stroke patients. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016;52(1):65-71.
164. Jang YY, Kim TH, Lee BH. Effects of Brain-Computer Interface-controlled Functional Electrical Stimulation Training on Shoulder Subluxation for Patients with Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Occup Ther Int.* 2016;23(2):175-85.
165. Jeon HS, Woo YK, Yi CH, Kwon OY, Jung MY, Lee YH et al. Effect of intensive training with a spring-assisted hand orthosis on movement smoothness in upper extremity following stroke: a pilot clinical trial. *Top.Stroke Rehabil.* 2012;19(4):320-8.

166. Johannsen L, Wing AM, Pelton T, Kitaka K, Zietz D, Brittle N et al. Seated bilateral leg exercise effects on hemiparetic lower extremity function in chronic stroke. *Neurorehabil.Neural Repair*. 2010;24(3):243-53.
167. Kang HS, Sok SR, Kang JS. Effects of Meridian acupuncture for stroke patients in Korea. *J.Clin.Nurs*. 2009;18(15):2145-52.
168. Khan CM, Oesch PR, Gamper UN, Kool JP, Beer S. Potential effectiveness of three different treatment approaches to improve minimal to moderate arm and hand function after stroke--a pilot randomized clinical trial. *Clin.Rehabil*. 2011;25(11):1032-41.
169. Kilinc M, Avcu F, Onursal O, Ayvat E, Savcun DC, Aksu YS. The effects of Bobath-based trunk exercises on trunk control, functional capacity, balance, and gait: a pilot randomized controlled trial. *Top Stroke Rehabil*. 2016;23(1):50-8.
170. Kim DG, Cho YW, Hong JH, Song JC, Chung HA, Bai DS et al. Effect of constraint-induced movement therapy with modified opposition restriction orthosis in chronic hemiparetic patients with stroke. *NeuroRehabilitation*. 2008;23(3):239-44.
171. Kim DY, Lim JY, Kang EK, You DS, Oh MK, Oh BM et al. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *Am.J.Phys.Med.Rehabil*. 2010;89(11):879-86.
172. Kim H, Miller LM, Fedulow I, Simkins M, Abrams GM, Byl N et al. Kinematic data analysis for post-stroke patients following bilateral versus unilateral rehabilitation with an upper limb wearable robotic system. *IEEE Trans.Neural Syst.Rehabil.Eng*. 2013;21(2):153-64.
173. Kim H, Lee G, Song C. Effect of functional electrical stimulation with mirror therapy on upper extremity motor function in poststroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(4):655-61.
174. Kim SH, Park JH, Jung MY, Yoo EY. Effects of Task-Oriented Training as an Added Treatment to Electromyogram-Triggered Neuromuscular Stimulation on Upper Extremity Function in Chronic Stroke Patients. *Occup Ther Int*. 2016;23(2):165-74.
175. Kim T, Kim S, Lee B. Effects of Action Observational Training Plus Brain-Computer Interface-Based Functional Electrical Stimulation on Paretic Arm Motor Recovery in Patient with Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Occup Ther Int*. 2016;23(1):39-47.
176. Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, Dorsey LL, Lojovich JM, Carey JR. Electrical stimulation driving functional improvements and cortical changes in subjects with stroke. *Exp Brain Res* 2004; 154:450-460.
177. Kiper P, Piron L, Turolla A, Stozek J, Tonin P. The effectiveness of reinforced feedback in virtual environment in the first 12 months after stroke. *Neurol.Neurochir.Pol*. 2011;45(5):436-44.
178. Kiper P, Agostini M, Luque-Moreno C, Tonin P, Turolla A. Reinforced feedback in virtual environment for rehabilitation of upper extremity dysfunction after stroke: preliminary data from a randomized controlled trial. *Biomed Res Int*. 2014;2014:752128. doi: 10.1155/2014/752128. Epub;2014 Mar 13.:752128.
179. Kirton A, Chen R, Friefeld S, Gunraj C, Pontigon AM, Deveber G. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(6):507-13.
180. Kirton A, Andersen J, Herrero M, Nettel-Aguirre A, Carsolio L, Damji O et al. Brain stimulation and constraint for perinatal stroke hemiparesis: The PLASTIC CHAMPS Trial. *Neurology*. 2016;86(18):1659-67.

181. Klamroth-Marganska V, Blanco J, Campen K, Curt A, Dietz V, Ettlin T et al. Three-dimensional, task-specific robot therapy of the arm after stroke: a multicentre, parallel-group randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):159-66.
182. Knutson JS, Harley MY, Hisel TZ, Hogan SD, Maloney MM, Chae J. Contralaterally controlled functional electrical stimulation for upper extremity hemiplegia: an early-phase randomized clinical trial in subacute stroke patients. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2012;26(3):239-46.
183. Knutson JS, Gunzler DD, Wilson RD, Chae J. Contralaterally Controlled Functional Electrical Stimulation Improves Hand Dexterity in Chronic Hemiparesis: A Randomized Trial. *Stroke.* 2016;47(10):2596-602.
184. Kondziolka D, Steinberg GK, Wechsler L, Meltzer CC, Elder E, Gebel J et al. Neurotransplantation for patients with subcortical motor stroke: a phase 2 randomized trial. *J. Neurosurg.* 2005;103(1):38-45.
185. Kowalczewski J, Gritsenko V, Ashworth N, Ellaway P, Prochazka A. Upper-extremity functional electric stimulation-assisted exercises on a workstation in the subacute phase of stroke recovery. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2007;88(7):833-9.
186. Krawczyk M, Sidaway M, Radwanska A, Zaborska J, Ujma R, Czlonkowska A. Effects of sling and voluntary constraint during constraint-induced movement therapy for the arm after stroke: a randomized, prospective, single-centre, blinded observer rated study. *Clin. Rehabil.* 2012;26(11):990-8.
187. Kutner NG, Zhang R, Butler AJ, Wolf SL, Alberts JL. Quality-of-life change associated with robotic-assisted therapy to improve hand motor function in patients with subacute stroke: a randomized clinical trial. *Phys. Ther.* 2010;90(4):493-504.
188. 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: 191-196.
189. Kwakkel G, Kollen BJ, Wagenaar RC. Long term effects of intensity of upper and lower limb training after stroke: a randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 473-479.
190. Kwon JS, Park MJ, Yoon IJ, Park SH. Effects of virtual reality on upper extremity function and activities of daily living performance in acute stroke: a double-blind randomized clinical trial. *NeuroRehabilitation.* 2012;31(4):379-85.
191. Lai JM, Francisco GE, Willis FB. Dynamic splinting after treatment with botulinum toxin type-A: a randomized controlled pilot study. *Adv. Ther.* 2009;26(2):241-8.
192. Lakse E, Gunduz B, Erhan B, Celik EC. The effect of local injections in hemiplegic shoulder pain: a prospective, randomized, controlled study. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2009;88(10):805-11.
193. Lang CE, Strube MJ, Bland MD, Waddell KJ, Cherry-Allen KM, Nudo RJ et al. Dose response of task-specific upper limb training in people at least 6 months poststroke: A phase II, single-blind, randomized, controlled trial. *Ann Neurol.* 2016;80(3):342-54.
194. Langhammer B, Stanghelle JK. Bobath or motor relearning programme? A comparison of two different approaches of physiotherapy in stroke rehabilitation: a randomized controlled study. *Clin Rehabil* 2000; 14: 361-369.
195. Langhammer B, Stanghelle JK. Bobath or motor relearning programme? A follow-up one and four years post stroke. *Clin Rehabil* 2003; 17: 731-734.

196. Langhammer B, Stanghelle JK. Can physiotherapy after stroke based on the Bobath concept result in improved quality of movement compared to the motor relearning programme. *Physiother.Res.Int.* 2011;16(2):69-80.
197. Lannin NA, Horsley SA, Herbert R, McCluskey A, Cusick A. Splinting the hand in the functional position after brain impairment: a randomized, controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 297-302.
198. Lannin NA, Cusick A, McCluskey A, Herbert RD. Effects of splinting on wrist contracture after stroke: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2007;38(1):111-6.
199. Lee D, Lee M, Lee K, Song C. Asymmetric training using virtual reality reflection equipment and the enhancement of upper limb function in stroke patients: a randomized controlled trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(6):1319-26.
200. Lee MM, Cho HY, Song CH. The mirror therapy program enhances upper-limb motor recovery and motor function in acute stroke patients. *Am.J.Phys.Med.Rehabil.* 2012;91(8):689-96, quiz.
201. Lee YY, Lin KC, Wu CY, Liao CH, Lin JC, Chen CL. Combining Afferent Stimulation and Mirror Therapy for Improving Muscular, Sensorimotor, and Daily Functions After Chronic Stroke: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015;94(10 Suppl 1):859-68.
202. Lee YY, Lin KC, Cheng HJ, Wu CY, Hsieh YW, Chen CK. Effects of combining robot-assisted therapy with neuromuscular electrical stimulation on motor impairment, motor and daily function, and quality of life in patients with chronic stroke: a double-blinded randomized controlled trial. *J Neuroeng.Rehabil.* 2015;12:96. doi: 10.1186/s12984-015-0088-3.:96-0088.
203. Lemmens RJ, Timmermans AA, Janssen-Potten YJ, Pulles SA, Geers RP, Bakx WG et al. Accelerometry measuring the outcome of robot-supported upper limb training in chronic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;9(5):e96414.
204. Levy R, Ruland S, Weinand M, Lowry D, Dafer R, Bakay R. Cortical stimulation for the rehabilitation of patients with hemiparetic stroke: a multicenter feasibility study of safety and efficacy. *J.Neurosurg.* 2008;108(4):707-14.
205. Levy RM, Harvey RL, Kissela BM, Winstein CJ, Lutsep HL, Parrish TB et al. Epidural Electrical Stimulation for Stroke Rehabilitation: Results of the Prospective, Multicenter, Randomized, Single-Blinded Everest Trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30(2):107-19.
206. Liao WW, Wu CY, Hsieh YW, Lin KC, Chang WY. Effects of robot-assisted upper limb rehabilitation on daily function and real-world arm activity in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial. *Clin.Rehabil.* 2012;26(2):111-20.
207. Lim JY, Koh JH, Paik NJ. Intramuscular botulinum toxin-A reduces hemiplegic shoulder pain: a randomized, double-blind, comparative study versus intraarticular triamcinolone acetonide. *Stroke.* 2008;39(1):126-31.
208. Lima RC, Michaelsen SM, Nascimento LR, Polese JC, Pereira ND, Teixeira-Salmela LF. Addition of trunk restraint to home-based modified constraint-induced movement therapy does not bring additional benefits in chronic stroke individuals with mild and moderate upper limb impairments: A pilot randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation.* 2014;35(3):391-404.
209. Lin CH, Chou LW, Luo HJ, Tsai PY, Lieu FK, Chiang SL et al. Effects of Computer-Aided Interlimb Force Coupling Training on Paretic Hand and Arm Motor Control

- following Chronic Stroke: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131048.
210. Lin KC, Wu CY, Wei TH, Lee CY, Liu JS. Effects of modified constraint-induced movement therapy on reach-to-grasp movements and functional performance after chronic stroke: a randomized controlled study. *Clin.Rehabil*. 2007;21(12):1075-86.
211. Lin KC, Chang YF, Wu CY, Chen YA. Effects of constraint-induced therapy versus bilateral arm training on motor performance, daily functions, and quality of life in stroke survivors. *Neurorehabil.Neural Repair*. 2009a;23(5):441-8.
212. 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*. 2009b;23(2):160-5.
213. Lin KC, Chen YA, Chen CL, Wu CY, Chang YF. The effects of bilateral arm training on motor control and functional performance in chronic stroke: a randomized controlled study. *Neurorehabil.Neural Repair*. 2010;24(1):42-51.
214. Lin KC, Huang PC, Chen YT, Wu CY, Huang WL. Combining afferent stimulation and mirror therapy for rehabilitating motor function, motor control, ambulation, and daily functions after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014;28(2):153-62.
215. Lin Z, Yan T. Long-term effectiveness of neuromuscular electrical stimulation for promoting motor recovery of the upper extremity after stroke. *J.Rehabil.Med*. 2011;43(6):506-10.
216. Lincoln NB, Parry RH, Vass CD. Randomized, controlled trial to evaluate increased intensity of physiotherapy treatment of arm function after stroke. *Stroke* 1999; 30: 573-579.
217. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*. 2010;75(24):2176-84.
218. Liu KP, Chan CC. Pilot randomized controlled trial of self-regulation in promoting function in acute poststroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(7):1262-7.
219. Liu W, Mukherjee M, Sun C, Liu H, McPeak LK. Electroacupuncture may help motor recovery in chronic stroke survivors: a pilot study. *J.Rehabil.Res.Dev*. 2008;45(4):587-95.
220. Lo AC, Guarino PD, Richards LG, Haselkorn JK, Wittenberg GF, Federman DG et al. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *N.Engl.J.Med*. 2010;362(19):1772-83.
221. Logigian MK, Samuels MA, Falconer J, Zagar R. Clinical exercise trial for stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1983; 64: 364-367.
222. Lubart AA, Leibovitz AI, Peleg LD, Yarovoy AI, Gal GO, Mizrahi EH et al. Action Observation of Motor Skills Followed by Immediate Sleep Enhances the Motor Rehabilitation of Older Adults With Stroke. *J Geriatr Phys Ther*. 2017;10.
223. Lüdemann-Podubecka J, Bosl K, Theilig S, Wiederer R, Nowak DA. The Effectiveness of 1 Hz rTMS Over the Primary Motor Area of the Unaffected Hemisphere to Improve Hand Function After Stroke Depends on Hemispheric Dominance. *Brain Stimul*. 2015;8(4):823-30.
224. Luft AR, McCombe-Waller S, Whitall J, Forrester LW, Macko R, Sorkin JD et al. Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(15):1853-61.

225. Lum PS, Burgar CG, Shor PC, Majmundar M, Van der LM. Robot-assisted movement training compared with conventional therapy techniques for the rehabilitation of upper-limb motor function after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 952-959.
226. Lum PS, Burgar CG, Van der LM, Shor PC, Majmundar M, Yap R. MIME robotic device for upper-limb neurorehabilitation in subacute stroke subjects: A follow-up study. *J.Rehabil.Res.Dev.* 2006;43(5):631-42.
227. Lynch D, Ferraro M, Krol J, Trudell CM, Christos P, Volpe BT. Continuous passive motion improves shoulder joint integrity following stroke. *Clin.Rehabil.* 2005;19(6):594-9.
228. Mangold S, Schuster C, Keller T, Zimmermann-Schlatter A, Ettl T. Motor training of upper extremity with functional electrical stimulation in early stroke rehabilitation. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2009;23(2):184-90.
229. Mares K, Cross J, Clark A, Vaughan S, Barton GR, Poland F et al. Feasibility of a randomized controlled trial of functional strength training for people between six months and five years after stroke: FeSTivaLS trial. *Trials.* 2014;15:322. doi: 10.1186/1745-6215-15-322.:322-15.
230. Masiero S, Celia A, Armani M, Rosati G. A novel robot device in rehabilitation of post-stroke hemiplegic upper limbs. *Aging Clin.Exp.Res.* 2006;18(6):531-5.
231. Masiero S, Celia A, Rosati G, Armani M. Robotic-assisted rehabilitation of the upper limb after acute stroke. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2007;88(2):142-9.
232. Masiero S, Armani M, Ferlini G, Rosati G, Rossi A. Randomized trial of a robotic assistive device for the upper extremity during early inpatient stroke rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair.* 2014;28(4):377-86.
233. Matsumoto S, Shimodozono M, Miyata R, Kawahira K. Benefits of the angiotensin II receptor antagonist olmesartan in controlling hypertension and cerebral hemodynamics after stroke. *Hypertens.Res.* 2009;32(11):1015-21.
234. Matsuura A, Onoda K, Oguro H, Yamaguchi S. Magnetic stimulation and movement-related cortical activity for acute stroke with hemiparesis. *Eur J Neurol.* 2015;22(12):1526-32.
235. McCabe J, Monkiewicz M, Holcomb J, Pundik S, Daly JJ. Comparison of robotics, functional electrical stimulation, and motor learning methods for treatment of persistent upper extremity dysfunction after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(6):981-90.
236. McCombe WS, Liu W, Whittall J. Temporal and spatial control following bilateral versus unilateral training. *Hum.Mov.Sci.* 2008;27(5):749-58.
237. McDonnell MN, Hillier SL, Miles TS, Thompson PD, Ridding MC. Influence of combined afferent stimulation and task-specific training following stroke: a pilot randomized controlled trial. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2007;21(5):435-43.
238. McNulty PA, Thompson-Butel AG, Faux SG, Lin G, Katrak PH, Harris LR et al. The efficacy of Wii-based Movement Therapy for upper limb rehabilitation in the chronic poststroke period: a randomized controlled trial. *Int J Stroke.* 2015;10(8):1253-60.
239. Meythaler JM, Vogtle L, Brunner RC. A preliminary assessment of the benefits of the addition of botulinum toxin a to a conventional therapy program on the function of people with longstanding stroke. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2009;90(9):1453-61.
240. Michaelsen SM, Levin MF. Short-term effects of practice with trunk restraint on reaching movements in patients with chronic stroke: a controlled trial. *Stroke.* 2004;35(8):1914-9.

241. Michaelsen SM, Dannenbaum R, Levin MF. Task-specific training with trunk restraint on arm recovery in stroke: randomized control trial. *Stroke*. 2006;37(1):186-92.
242. Michielsen ME, Selles RW, van der Geest JN, Eckhardt M, Yavuzer G, Stam HJ et al. Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients: a phase II randomized controlled trial. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2011;25(3):223-33.
243. Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Hino T et al. Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims: a pilot study. *Stroke*. 2013;44(4):1091-8.
244. Milot MH, Spencer SJ, Chan V, Allington JP, Klein J, Chou C et al. A crossover pilot study evaluating the functional outcomes of two different types of robotic movement training in chronic stroke survivors using the arm exoskeleton BONES. *J Neuroeng.Rehabil*. 2013;10:112. doi: 10.1186/1743-0003-10-112.:112-10.
245. Morris JH, Van WF, Joice S, Ogston SA, Cole I, MacWalter RS. A comparison of bilateral and unilateral upper-limb task training in early poststroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Arch.Phys.Med.Rehabil*. 2008;89(7):1237-45.
246. Morris JH, Van WF. Responses of the less affected arm to bilateral upper limb task training in early rehabilitation after stroke: a randomized controlled trial. *Arch.Phys.Med.Rehabil*. 2012;93(7):1129-37.
247. Mueller K, Butefisch CM, Seitz RJ, Homberg V. Mental practice improves hand function after hemiparetic stroke. *Restor.Neurol.Neurosci*. 2007;25(5-6):501-11.
248. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016;47(1):151-9.
249. Myint JM, Yuen GF, Yu TK, Kng CP, Wong AM, Chow KK et al. A study of constraint-induced movement therapy in subacute stroke patients in Hong Kong. *Clin.Rehabil*. 2008;22(2):112-24.
250. Nadeau SE, Behrman AL, Davis SE, Reid K, Wu SS, Stidham BS et al. Donepezil as an adjuvant to constraint-induced therapy for upper-limb dysfunction after stroke: an exploratory randomized clinical trial. *J.Rehabil.Res.Dev*. 2004;41(4):525-34.
251. Nair DG, Renga V, Lindenberg R, Zhu L, Schlaug G. Optimizing recovery potential through simultaneous occupational therapy and non-invasive brain-stimulation using tDCS. *Restor.Neurol.Neurosci*. 2011;29(6):411-20.
252. Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, Müller S, Diener HC. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. *Neuroimage*. 2001;13:1146-54.
253. Ochi M, Saeki S, Oda T, Matsushima Y, Hachisuka K. Effects of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation combined with robotic therapy on severely affected arms in chronic stroke patients. *J.Rehabil.Med*. 2013;45(2):137-40.
254. Orihuela-Espina F, Roldan GF, Sanchez-Villavicencio I, Palafox L, Leder R, Sucar LE et al. Robot training for hand motor recovery in subacute stroke patients: A randomized controlled trial. *J Hand Ther*. 2016;29(1):51-7.
255. Page SJ, Sisto SA, Levine P, Johnston MV, Hughes M. Modified constraint induced therapy: a randomized feasibility and efficacy study. *J Rehabil Res Dev* 2001; 38: 583-590.
256. Page SJ, Sisto S, Johnston MV, Levine P. Modified constraint-induced therapy after subacute stroke: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair* 2002; 16: 290-295.

257. Page SJ, Sisto S, Levine P, McGrath RE. Efficacy of modified constraint-induced movement therapy in chronic stroke: a single-blinded randomized controlled trial. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2004;85(1):14-8.
258. Page SJ, Levine P, Leonard AC. Effects of mental practice on affected limb use and function in chronic stroke. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2005;86(3):399-402.
259. Page SJ, Levine P, Leonard AC. Modified constraint-induced therapy in acute stroke: a randomized controlled pilot study. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2005;19(1):27-32.
260. Page SJ, Levine P, Leonard A. Mental practice in chronic stroke: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Stroke.* 2007;38(4):1293-7.
261. Page SJ, Levine P, Leonard A, Szaflarski JP, Kissela BM. Modified constraint-induced therapy in chronic stroke: results of a single-blinded randomized controlled trial. *Phys.Ther.* 2008;88(3):333-40.
262. Page SJ, Levine P, Khoury JC. Modified constraint-induced therapy combined with mental practice: thinking through better motor outcomes. *Stroke* 2009;40(2):551-4.
263. Page SJ, Dunning K, Hermann V, Leonard A, Levine P. Longer versus shorter mental practice sessions for affected upper extremity movement after stroke: a randomized controlled trial. *Clin.Rehabil.* 2011;25(7):627-37.
264. Page SJ, Levin L, Hermann V, Dunning K, Levine P. Longer versus shorter daily durations of electrical stimulation during task-specific practice in moderately impaired stroke. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2012;93(2):200-6.
265. Pandian JD, Kaur P, Arora R, Vishwambaran DK, Toor G, Mathangi S et al. Shoulder taping reduces injury and pain in stroke patients: randomized controlled trial. *Neurology.* 2013;80(6):528-32.
266. Pandian S, Arya KN, Davidson EW. Comparison of Brunnstrom movement therapy and Motor Relearning Program in rehabilitation of post-stroke hemiparetic hand: a randomized trial. *J.Bodyw.Mov Ther.* 2012;16(3):330-7.
267. Pang MY, Harris JE, Eng JJ. A community-based upper-extremity group exercise program improves motor function and performance of functional activities in chronic stroke: a randomized controlled trial. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2006;87(1):1-9.
268. Paoloni M, Tavernese E, Fini M, Sale P, Franceschini M, Santilli V et al. Segmental muscle vibration modifies muscle activation during reaching in chronic stroke: A pilot study. *NeuroRehabilitation.* 2014;35(3):405-14.
269. Parry RH, Lincoln NB, Vass CD. Effect of severity of arm impairment on response to additional physiotherapy early after stroke. *Clin Rehabil* 1999; 13: 187-198.
270. Patten C, Condliffe EG, Dairaghi CA, Lum PS. Concurrent neuromechanical and functional gains following upper-extremity power training post-stroke. *J.Neuroeng.Rehabil.* 2013;10:1. doi: 10.1186/1743-0003-10-1.:1-10.
271. Pennati GV, Da RC, Messineo I, Bonaiuti D. How could robotic training and botulinum toxin be combined in chronic post stroke upper limb spasticity? A pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015;51(4):381-7.
272. Persch AC, Page SJ, Murray C. Paretic upper extremity movement gains are retained 3 months after training with an electrical stimulation neuroprosthesis. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2012;93(11):2122-5.
273. Piron L, Turolla A, Tonin P, Piccione F, Lain L, Dam M. Satisfaction with care in post-stroke patients undergoing a telerehabilitation programme at home. *J.Telemed.Telecare.* 2008;14(5):257-60.

274. Piron L, Turolla A, Agostini M, Zucconi C, Cortese F, Zampolini M et al. Exercises for paretic upper limb after stroke: a combined virtual-reality and telemedicine approach. *J.Rehabil.Med.* 2009;41(12):1016-102.
275. Piron L, Turolla A, Agostini M, Zucconi CS, Ventura L, Tonin P et al. Motor learning principles for rehabilitation: a pilot randomized controlled study in poststroke patients. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2010;24(6):501-8.
276. Platz T, Winter T, Mülller N, Pinkowski C, Eickhof C, Mauritz K-H. Arm ability training for stroke and traumatic brain injury patients with mild arm paresis: A single-blind, randomized, controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 961-968.
277. Platz T, Eickhof C, van Kaick S, Engel U, Pinkowski C, Kalok S et al. Impairment-oriented training or Bobath therapy for severe arm paresis after stroke: a single-blind, multicentre randomized controlled trial. *Clin.Rehabil.* 2005;19(7):714-24.
278. Platz T, Kim IH, Engel U, Pinkowski C, Eickhof C, Kutzner M. Amphetamine fails to facilitate motor performance and to enhance motor recovery among stroke patients with mild arm paresis: interim analysis and termination of a double blind, randomised, placebo-controlled trial. *Restor.Neurol.Neurosci.* 2005;23(5-6):271-80.
279. Platz T, van Kaick S, Moller L, Freund S, Winter T, Kim IH. Impairment-oriented training and adaptive motor cortex reorganisation after stroke: a fTMS study. *J.Neurol.* 2005;252(11):1363-71.
280. Platz T, van Kaick S, Mehrholz J, Leidner O, Eickhof C, Pohl M. Best conventional therapy versus modular impairment-oriented training for arm paresis after stroke: a single-blind, multicenter randomized controlled trial. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2009;23(7):706-16.
281. Ploughman M, Corbett D. Can forced-use therapy be clinically applied after stroke? An exploratory randomized controlled trial. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2004;85(9):1417-23.
282. Pomeroy VM, Cloud G, Tallis RC, Donaldson C, Nayak V, Miller S. Transcranial magnetic stimulation and muscle contraction to enhance stroke recovery: a randomized proof-of-principle and feasibility investigation. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2007;21(6):509-17.
283. Pomeroy VM, Hunter SM, Johansen-Berg H, Ward NS, Kennedy N, Chandler E, Weir CJ, Rothwell J, Wing A, Grey M, Barton G, Leavey N. Functional strength training versus movement performance therapy for upper limb motor recovery early after stroke: a RCT. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2018 Jun.
284. Popovic DB, Popovic MB, Sinkjaer T, Stefanovic A, Schwirtlich L. Restitution of reaching and grasping promoted by functional electrical therapy. *Artificial Organs* 2002; 26:271-275.
285. Popovic M, Popovic D, Sinkjær T, Stefanovic A, Schwirtlich L. Clinical evaluation of functional electrical therapy in acute hemiplegic subjects. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 2003; 40:443-454.
286. Popovic DB, Popovic MB, Sinkjaer T, Stefanovic A, Schwirtlich L. Therapy of paretic arm in hemiplegic subjects augmented with a neural prosthesis: a cross-over study. *Can.J.Physiol Pharmacol.* 2004;82(8-9):749-56.
287. Popovic MD, Kostic MD, Rodic SZ, Konstantinovic LM. Feedback-mediated upper extremities exercise: increasing patient motivation in poststroke rehabilitation. *Biomed Res Int.* 2014;2014:520374. doi: 10.1155/2014/520374. Epub 2014 Jun 2.:520374.
288. Powell J, Pandyan AD, Granat M, Cameron M, Stott DJ. Electrical stimulation of wrist extensors in poststroke hemiplegia. *Stroke* 1999;30: 1384-1389.

289. Prange GB, Kottink AI, Buurke JH, Eckhardt MM, van Keulen-Rouweler BJ, Ribbers GM et al. The effect of arm support combined with rehabilitation games on upper-extremity function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(2):174-82.
290. Rabadi M, Galgano M, Lynch D, Akerman M, Lesser M, Volpe B. A pilot study of activity-based therapy in the arm motor recovery post stroke: a randomized controlled trial. *Clin.Rehabil*. 2008;22(12):1071-82.
291. Ramos-Murguialday A, Broetz D, Rea M, Laer L, Yilmaz O, Brasil FL et al. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. *Ann.Neurol*. 2013;74(1):100-8.
292. Ratmansky M, Defrin R, Soroker N. A randomized controlled study of segmental neuromyotherapy for post-stroke hemiplegic shoulder pain. *J.Rehabil.Med*. 2012;44(10):830-6.
293. Rayegani SM, Raeissadat SA, Sedighipour L, Rezazadeh IM, Bahrami MH, Eliaspour D et al. Effect of neurofeedback and electromyographic-biofeedback therapy on improving hand function in stroke patients. *Top Stroke Rehabil*. 2014;21(2):137-51.
294. Reinkensmeyer DJ, Wolbrecht ET, Chan V, Chou C, Cramer SC, Bobrow JE. Comparison of three-dimensional, assist-as-needed robotic arm/hand movement training provided with Pneu-WREX to conventional tabletop therapy after chronic stroke. *Am.J.Phys.Med.Rehabil*. 2012;91(11 Suppl 3):S232-S241.
295. Riccio I, Iolascon G, Barillari MR, Gimigliano R, Gimigliano F. Mental practice is effective in upper limb recovery after stroke: a randomized single-blind cross-over study. *Eur.J.Phys.Rehabil.Med*. 2010;46(1):19-25.
296. Richards L, Gonzalez Rothi LJ, Davis S, Wu SS, Nadeau SE. Limited dose response to constraint-induced movement therapy in patients with chronic stroke. *Clin.Rehabil*. 2006;20(12):1066-74.
297. Ring H, Rosenthal N. Controlled study of neuroprosthetic functional electrical stimulation in sub-acute post-stroke rehabilitation. *J.Rehabil.Med*. 2005;37(1):32-6.
298. Rocha S, Silva E, Foerster A, Wiesiolek C, Chagas AP, Machado G et al. The impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with modified constraint-induced movement therapy (mCIMT) on upper limb function in chronic stroke: a double-blind randomized controlled trial. *Disabil Rehabil*. 2016;38(7):653-60.
299. Rodgers H, Mackintosh J, Price C et al. Does an early increased-intensity interdisciplinary upper limb therapy programme following acute stroke improve outcome? *Clin Rehabil* 2003; 17: 579-589.
300. Rodgers H, Bosomworth H, Krebs H, van Wijck F, Howel D, Wilson N et al. Robot assisted training for the upper limb after stroke (RATULS): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2019;394(10192):51-62.
301. Rodrigues LC, Farias NC, Gomes RP, Michaelsen SM. Feasibility and effectiveness of adding object-related bilateral symmetrical training to mirror therapy in chronic stroke: A randomized controlled pilot study. *Physiother Theory Pract*. 2016;32(2):83-91.
302. Rosales RL, Kong KH, Goh KJ, Kumthornthip W, Mok VC, Delgado-De Los Santos MM et al. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil.Neural Repair*. 2012;26(7):812-21.
303. Rosewilliam S, Malhotra S, Roffe C, Jones P, Pandyan AD. Can surface neuromuscular electrical stimulation of the wrist and hand combined with routine therapy facilitate

- recovery of arm function in patients with stroke? *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2012;93(10):1715-21.
304. Ross LF, Harvey LA, Lannin NA. Do people with acquired brain impairment benefit from additional therapy specifically directed at the hand? A randomized controlled trial. *Clin.Rehabil.* 2009;23(6):492-503.
305. Rösser N, Heuschmann P, Wersching H, Breitenstein C, Knecht S, Flöel A. Levodopa improves procedural motor learning in chronic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89:1633-41.
306. Rothgangel AS, Morton A, van der Hout JWE, Beurskens AJHM. Spiegeltherapie in der Neurologischen Rehabilitation: Effektivität in Bezug auf die Arm-und Handfunktionen bei chronischen Schlaganfallpatienten. *Neurol Rehabil* 2007; 13: 271-276.
307. Sale P, Ceravolo MG, Franceschini M. Action observation therapy in the subacute phase promotes dexterity recovery in right-hemisphere stroke patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014:457538. doi: 10.1155/2014/457538. Epub; %2014 May 22.:457538.
308. Saposnik G, Teasell R, Mamdani M, Hall J, McIlroy W, Cheung D et al. Effectiveness of virtual reality using Wii gaming technology in stroke rehabilitation: a pilot randomized clinical trial and proof of principle. *Stroke.* 2010;41(7):1477-84.
309. Sasaki N, Kakuda W, Abo M. Bilateral high- and low-frequency rTMS in acute stroke patients with hemiparesis: a comparative study with unilateral high-frequency rTMS. *Brain Inj.* 2014;28(13-14):1682-6.
310. Sattler V, Acket B, Raposo N, Albucher JF, Thalamas C, Loubinoux I et al. Anodal tDCS Combined With Radial Nerve Stimulation Promotes Hand Motor Recovery in the Acute Phase After Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(8):743-54.
311. Sawaki L, Butler AJ, Leng X, Wassenaar PA, Mohammad YM, Blanton S et al. Constraint-induced movement therapy results in increased motor map area in subjects 3 to 9 months after stroke. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2008;22(5):505-13.
312. Sällström S, Kjendahl A, Østen PE, Stanghelle JH, Borchgrevink CF. Acupuncture in the treatment of stroke patients in the subacute stage: a randomized, controlled study. *Complementary Therapies in Medicine* 1996;4:193-7.
313. Schuster C, Maunz G, Lutz K, Kischka U, Sturzenegger R, Ettl T. Dexamphetamine improves upper extremity outcome during rehabilitation after stroke: a pilot randomized controlled trial. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2011;25(8):749-55.
314. Scheidtmann K, Fries W, Müller F, Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet* 2001;358:787-90.
315. Seniow J, Bilik M, Lesniak M, Waldowski K, Iwanski S, Czlonkowska A. Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2012;26(9):1072-9.
316. Shaw L, Rodgers H, Price C, Van WF, Shackley P, Steen N et al. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technol.Assess.* 2010;14(26):1-iv.
317. Shaw LC, Price CI, van Wijck FM, Shackley P, Steen N, Barnes MP et al. Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: effect on impairment, activity limitation, and pain. *Stroke.* 2011;42(5):1371-9.

318. Shen Y, Yin Z, Fan Y, Chen CF, Dai W, Yi W et al. Comparison of the Effects of Contralaterally Controlled Functional Electrical Stimulation and Neuromuscular Electrical Stimulation on Upper Extremity Functions in Patients with Stroke. *CNS.Neurol Disord.Drug Targets*. 2015;14(10):1260-6.
319. Shimodozono M, Noma T, Matsumoto S, Miyata R, Etoh S, Kawahira K. Repetitive facilitative exercise under continuous electrical stimulation for severe arm impairment after sub-acute stroke: a randomized controlled pilot study. *Brain Inj*. 2014;28(2):203-10.
320. Shin HK, Cho SH, Jeon HS, Lee YH, Song JC, Jang SH et al. Cortical effect and functional recovery by the electromyography-triggered neuromuscular stimulation in chronic stroke patients. *Neurosci.Lett*. 2008;442(3):174-9.
321. Shin JH, Kim MY, Lee JY, Jeon YJ, Kim S, Lee S et al. Effects of virtual reality-based rehabilitation on distal upper extremity function and health-related quality of life: a single-blinded, randomized controlled trial. *J Neuroeng.Rehabil*. 2016;13:17. doi: 10.1186/s12984-016-0125-x.:17-0125.
322. Shindo K, Fujiwara T, Hara J, Oba H, Hotta F, Tsuji T et al. Effectiveness of hybrid assistive neuromuscular dynamic stimulation therapy in patients with subacute stroke: a randomized controlled pilot trial. *Neurorehabil.Neural Repair*. 2011;25(9):830-7.
323. Simpson DM, Gracies JM, Yablon SA, Barbano R, Brashear A. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo-controlled study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*. 2009;80(4):380-5.
324. Smania N, Gandolfi M, Paolucci S, Iosa M, Ianes P, Recchia S et al. Reduced-intensity modified constraint-induced movement therapy versus conventional therapy for upper extremity rehabilitation after stroke: a multicenter trial. *Neurorehabil.Neural Repair*. 2012;26(9):1035-45.
325. Snels IA, Beckerman H, Twisk JW, Dekker JH, Peter De Koning, Koppe PA, Lankhorst GJ, Bouter LM. Effect of triamcinolone acetonide injections on hemiplegic shoulder pain : A randomized clinical trial. *Stroke*. 2000;31(10):2396-401
326. Sonde L, Gip C, Fernaeus SE, Nilsson CG, Viitanen M. Stimulation with low frequency (1.7 Hz) transcutaneous electric nerve stimulation (low-tens) increase motor function of the post-stroke paretic arm. *Scand J Rehabil Med* 1998; 30: 95-99.
327. Sonde L, Kalimo H, Fernaeus SE, Viitanen M. Low TENS treatment on post-stroke paretic arm: a three-year follow-up. *Clin Rehabil* 2000;14: 14-19.
328. Sonde L, Lokk J. Effects of amphetamine and/or L-dopa and physiotherapy after stroke - a blinded randomized study. *Acta Neurol.Scand*. 2007;115(1):55-9.
329. Stefano M, Patrizia P, Mario A, Ferlini G, Rizzello R, Rosati G. Robotic upper limb rehabilitation after acute stroke by NeReBot: evaluation of treatment costs. *Biomed Res Int*. 2014;2014:265634. doi: 10.1155/2014/265634. Epub; %2014 Apr 23.:265634.
330. Stein J, Krebs HI, Frontera WR, Fasoli SE, Hughes R, Hogan N. Comparison of two techniques of robot-aided upper limb exercise training after stroke. *Am.J.Phys.Med.Rehabil*. 2004;83(9):720-8.
331. Stein J, Hughes R, D'Andrea S, Therrien B, Niemi J, Krebs K et al. Stochastic resonance stimulation for upper limb rehabilitation poststroke. *Am.J.Phys.Med.Rehabil*. 2010;89(9):697-705.
332. Sterr A, Elbert T, Berthold I, Kolbel S, Rockstroh B, Taub E. Longer versus shorter daily constraint-induced movement therapy of chronic hemiparesis: an exploratory study. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83:1374-1377.

333. Stinear CM, Barber PA, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Priming the motor system enhances the effects of upper limb therapy in chronic stroke. *Brain*. 2008;131(Pt 5):1381-90.
334. Stinear CM, Petoe MA, Anwar S, Barber PA, Byblow WD. Bilateral priming accelerates recovery of upper limb function after stroke: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2014;45(1):205-10.
335. Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, Barber PA, Smith MC. Predicting Recovery Potential for Individual Stroke Patients Increases Rehabilitation Efficiency. *Stroke*. 2017;48(4):1011-9.
336. Stoykov ME, Lewis GN, Corcos DM. Comparison of bilateral and unilateral training for upper extremity hemiparesis in stroke. *Neurorehabil.Neural Repair*. 2009;23(9):945-53.
337. Straudi S, Fregni F, Martinuzzi C, Pavarelli C, Salvioli S, Basaglia N. tDCS and Robotics on Upper Limb Stroke Rehabilitation: Effect Modification by Stroke Duration and Type of Stroke. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5068127. doi: 10.1155/2016/5068127. Epub;2016 Mar 31.:5068127.
338. Studenski S, Duncan PW, Perera S, Reker D, Lai SM, Richards L. Daily functioning and quality of life in a randomized controlled trial of therapeutic exercise for subacute stroke survivors. *Stroke*. 2005;36(8):1764-70.
339. Subramanian SK, Lourenco CB, Chilingaryan G, Sveistrup H, Levin MF. Arm motor recovery using a virtual reality intervention in chronic stroke: randomized control trial. *Neurorehabil.Neural Repair*. 2013;27(1):13-23.
340. Sullivan JE, Hurley D, Hedman LD. Afferent stimulation provided by glove electrode during task-specific arm exercise following stroke. *Clin.Rehabil*. 2012;26(11):1010-20.
341. Summers JJ, Kagerer FA, Garry MI, Hiraga CY, Loftus A, Cauraugh JH. Bilateral and unilateral movement training on upper limb function in chronic stroke patients: A TMS study. *J.Neurol.Sci*. 2007;252(1):76-82.
342. Sun SF, Hsu CW, Sun HP, Hwang CW, Yang CL, Wang JL. Combined botulinum toxin type A with modified constraint-induced movement therapy for chronic stroke patients with upper extremity spasticity: a randomized controlled study. *Neurorehabil.Neural Repair*. 2010;24(1):34-41.
343. Sunderland A, Tinson DJ, Bradley EL, Fletcher D, Langton HR, Wade DT. Enhanced physical therapy improves recovery of arm function after stroke. A randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 530-535.
344. Sunderland A, Fletcher D, Bradley L, Tinson D, Hewer RL, Wade DT. Enhanced physical therapy for arm function after stroke: a one year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 856-858.
345. Suputtitada A, Suwanwela NC, Tumvitee S. Effectiveness of constraint-induced movement therapy in chronic stroke patients. *J.Med.Assoc.Thai*. 2004;87(12):1482-90.
346. Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *J.Rehabil.Med*. 2008;40(4):298-303.
347. Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Matsuo Y, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke. *J.Rehabil.Med*. 2009;41(13):1049-54.

348. Talelli P, Wallace A, Dileone M, Hoad D, Cheeran B, Oliver R et al. Theta burst stimulation in the rehabilitation of the upper limb: a semirandomized, placebo-controlled trial in chronic stroke patients. *Neurorehabil.Neural Repair*. 2012;26(8):976-87.
349. Tarkka IM, Pitkanen K, Popovic DB, Vanninen R, Kononen M. Functional electrical therapy for hemiparesis alleviates disability and enhances neuroplasticity. *Tohoku J.Exp.Med*. 2011;225(1):71-6.
350. Taub E, Miller NE, Novack TA et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 347-354.
351. Taub E, Ramey SL, DeLuca S, Echols K. Efficacy of constraint-induced movement therapy for children with cerebral palsy with asymmetric motor impairment. *Pediatrics*. 2004;113(2):305-12.
352. Taub E, Griffin A, Uswatte G, Gammons K, Nick J, Law CR. Treatment of congenital hemiparesis with pediatric constraint-induced movement therapy. *J.Child Neurol*. 2011;26(9):1163-73.
353. Taub E, Uswatte G, Mark VW, Morris DM, Barman J, Bowman MH et al. Method for enhancing real-world use of a more affected arm in chronic stroke: transfer package of constraint-induced movement therapy. *Stroke*. 2013;44(5):1383-8.
354. Thielbar KO, Lord TJ, Fischer HC, Lazzaro EC, Barth KC, Stoykov ME et al. Training finger individuation with a mechatronic-virtual reality system leads to improved fine motor control post-stroke. *J Neuroeng.Rehabil*. 2014;11:171. doi: 10.1186/1743-0003-11-171.:171-11.
355. Thielman G. Rehabilitation of reaching poststroke: a randomized pilot investigation of tactile versus auditory feedback for trunk control. *J.Neurol.Phys.Ther*. 2010;34(3):138-44.
356. Thielman G. Insights into upper limb kinematics and trunk control one year after task-related training in chronic post-stroke individuals. *J.Hand Ther*. 2013;26(2):156-60.
357. Thielman GT, Dean CM, Gentile AM. Rehabilitation of reaching after stroke: task-related training versus progressive resistive exercise. *Arch.Phys.Med.Rehabil*. 2004;85(10):1613-8.
358. Thieme H, Bayn M, Wurg M, Zange C, Pohl M, Behrens J. Mirror therapy for patients with severe arm paresis after stroke--a randomized controlled trial. *Clin.Rehabil*. 2013;27(4):314-24.
359. Thrane G, Askim T, Stock R, Indredavik B, Gjone R, Erichsen A et al. Efficacy of Constraint-Induced Movement Therapy in Early Stroke Rehabilitation: A Randomized Controlled Multisite Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(6):517-25.
360. Thrasher TA, Zivanovic V, McIlroy W, Popovic MR. Rehabilitation of reaching and grasping function in severe hemiplegic patients using functional electrical stimulation therapy. *Neurorehabil.Neural Repair*. 2008;22(6):706-14.
361. Timmermans AA, Verbunt JA, van WR, Moennekens M, Pernot DH, Seelen HA. Effect of mental practice on the improvement of function and daily activity performance of the upper extremity in patients with subacute stroke: a randomized clinical trial. *J.Am.Med.Dir.Assoc*. 2013;14(3):204-12.
362. Timmermans AA, Lemmens RJ, Monfrance M, Geers RP, Bakx W, Smeets RJ et al. Effects of task-oriented robot training on arm function, activity, and quality of life in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. *J Neuroeng.Rehabil*. 2014;11:45. doi: 10.1186/1743-0003-11-45.:45-11.

363. Tomic TJ, Savic AM, Vidakovic AS, Rodic SZ, Isakovic MS, Rodriguez-de-Pablo C et al. ArmAssist Robotic System versus Matched Conventional Therapy for Poststroke Upper Limb Rehabilitation: A Randomized Clinical Trial. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7659893.
364. Tong Y, Forreider B, Sun X, Geng X, Zhang W, Du H et al. Music-supported therapy (MST) in improving post-stroke patients' upper-limb motor function: a randomised controlled pilot study. *Neurol Res.* 2015;37(5):434-40.
365. Treger I, Aidinof L, Lehrer H, Kalichman L. Modified constraint-induced movement therapy improved upper limb function in subacute poststroke patients: a small-scale clinical trial. *Top.Stroke Rehabil.* 2012;19(4):287-93.
366. Turner-Stokes L, Baguley IJ, De GS, Katrak P, Davies L, McCrory P et al. Goal attainment scaling in the evaluation of treatment of upper limb spasticity with botulinum toxin: a secondary analysis from a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *J.Rehabil.Med.* 2010;42(1):81-9.
367. Turton AJ, Britton E. A pilot randomized controlled trial of a daily muscle stretch regime to prevent contractures in the arm after stroke. *Clin.Rehabil.* 2005;19(6):600-12.
368. Tyson S, Wilkinson J, Thomas N, Selles R, McCabe C, Tyrrell P et al. Phase II Pragmatic Randomized Controlled Trial of Patient-Led Therapies (Mirror Therapy and Lower-Limb Exercises) During Inpatient Stroke Rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(9):818-26.
369. Underwood J, Clark PC, Blanton S, Aycock DM, Wolf SL. Pain, fatigue, and intensity of practice in people with stroke who are receiving constraint-induced movement therapy. *Phys.Ther.* 2006;86(9):1241-50.
370. van Delden AL, Peper CL, Nienhuys KN, Zijp NI, Beek PJ, Kwakkel G. Unilateral versus bilateral upper limb training after stroke: the Upper Limb Training After Stroke clinical trial. *Stroke.* 2013;44(9):2613-6.
371. van der Lee JH, Wagenaar RC, Lankhorst GJ, Vogelaar TW, Deville WL, Bouter LM. Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: results from a single-blind randomized clinical trial. *Stroke* 1999; 30: 2369-2375.
372. 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):503-8.
373. Volpe BT, Krebs HI, Hogan N, Edelsteinn L, Diels CM, Aisen ML. Robot training enhanced motor outcome in patients with stroke maintained over 3 years. *Neurology* 1999; 53: 1874-1876.
374. Volpe BT, Krebs HI, Hogan N, Edelstein OL, Diels C, Aisen M. A novel approach to stroke rehabilitation: robot-aided sensorimotor stimulation. *Neurology* 2000; 54: 1938-1944.
375. Volpe BT, Lynch D, Rykman-Berland A, Ferraro M, Galgano M, Hogan N et al. Intensive sensorimotor arm training mediated by therapist or robot improves hemiparesis in patients with chronic stroke. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2008;22(3):305-10.
376. Vural S Pervane, Nakipoglu Yuzer GF, Sezgin OD, Demir OS, Ozgirgin N. Effects of Mirror Therapy in Stroke Patients With Complex Regional Pain Syndrome Type 1: A Randomized Controlled Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97(4):575-81.

377. Waddell KJ, Strube MJ, Bailey RR, Klaesner JW, Birkenmeier RL, Dromerick AW et al. Does Task-Specific Training Improve Upper Limb Performance in Daily Life Poststroke? *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(3):290-300.
378. Wagner TH, Lo AC, Peduzzi P, Bravata DM, Huang GD, Krebs HI et al. An economic analysis of robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *Stroke*. 2011;42(9):2630-2.
379. Wang CP, Tsai PY, Yang TF, Yang KY, Wang CC. Differential effect of conditioning sequences in coupling inhibitory/facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation for poststroke motor recovery. *CNS.Neurosci.Ther*. 2014;20(4):355-63.
380. Wang Q, Zhao JL, Zhu QX, Li J, Meng PP. Comparison of conventional therapy, intensive therapy and modified constraint-induced movement therapy to improve upper extremity function after stroke. *J.Rehabil.Med*. 2011;43(7):619-25.
381. Wang T, Wang X, Wang H, He X, Su J, Zhu Y et al. Effects of ULEM apparatus on motor function of patients with stroke. *m. Brain Inj*. 2007;21(11):1203-8.
382. Wayne PM, Krebs DE, Macklin EA, Schnyer R, Kaptchuk TJ, Parker SW et al. Acupuncture for upper-extremity rehabilitation in chronic stroke: a randomized sham-controlled study. *Arch.Phys.Med.Rehabil*. 2005;86(12):2248-55.
383. Whittall J, Waller SM, Sorkin JD, Forrester LW, Macko RF, Hanley DF et al. Bilateral and unilateral arm training improve motor function through differing neuroplastic mechanisms: a single-blinded randomized controlled trial. *Neurorehabil.Neural Repair*. 2011;25(2):118-29.
384. Willis JK, Morello A, Davie A, Rice JC, Bennett JT. Forced use treatment of childhood hemiparesis. *Pediatrics* 2002; 110: 94-96.
385. Wilson RD, Page SJ, Delahanty M, Knutson JS, Gunzler DD, Sheffler LR et al. Upper-Limb Recovery After Stroke: A Randomized Controlled Trial Comparing EMG-Triggered, Cyclic, and Sensory Electrical Stimulation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30(10):978-87.
386. Winstein CJ, Rose DK, Tan SM, Lewthwaite R, Chui HC, Azen SP. A randomized controlled comparison of upper-extremity rehabilitation strategies in acute stroke: A pilot study of immediate and long-term outcomes. *Arch.Phys.Med.Rehabil*. 2004;85(4):620-8.
387. Winstein CJ, Wolf SL, Dromerick AW, Lane CJ, Nelsen MA, Lewthwaite R et al. Effect of a Task-Oriented Rehabilitation Program on Upper Extremity Recovery Following Motor Stroke: The ICARE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(6):571-81.
388. Wolf SL, Catlin PA, Blanton S, Edelman J, Lehrer N, Schroeder D. Overcoming limitations in elbow movement in the presence of antagonist hyperactivity. *Phys Ther* 1994; 74: 826-835.
389. 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):2095-104.
390. 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.
391. Wolf SL, Thompson PA, Winstein CJ, Miller JP, Blanton SR, Nichols-Larsen DS et al. The EXCITE stroke trial: comparing early and delayed constraint-induced movement therapy. *Stroke*. 2010;41(10):2309-15.

392. Wolf SL, Milton SB, Reiss A, Easley KA, Shenvi NV, Clark PC. Further assessment to determine the additive effect of botulinum toxin type A on an upper extremity exercise program to enhance function among individuals with chronic stroke but extensor capability. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2012;93(4):578-87.
393. Wolf SL, Sahu K, Bay RC, Buchanan S, Reiss A, Linder S et al. The HAAPI (Home Arm Assistance Progression Initiative) Trial: A Novel Robotics Delivery Approach in Stroke Rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(10):958-68.
394. Wong AM, Su TY, Tang FT, Cheng PT, Liaw MY. Clinical trial of electrical acupuncture on hemiplegic stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil* 1999; 78: 117-122.
395. Wu CY, Chen CL, Tang SF, Lin KC, Huang YY. Kinematic and clinical analyses of upper-extremity movements after constraint-induced movement therapy in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2007a ;88(8):964-70.
396. Wu CY, Lin KC, Chen HC, Chen IH, Hong WH. Effects of modified constraint-induced movement therapy on movement kinematics and daily function in patients with stroke: a kinematic study of motor control mechanisms. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2007b;21(5):460-6.
397. Wu CY, Chen CL, Tsai WC, Lin KC, Chou SH. A randomized controlled trial of modified constraint-induced movement therapy for elderly stroke survivors: changes in motor impairment, daily functioning, and quality of life. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007c; 88(3):273-8.
398. Wu CY, Chuang LL, Lin KC, Chen HC, Tsay PK. Randomized trial of distributed constraint-induced therapy versus bilateral arm training for the rehabilitation of upper-limb motor control and function after stroke. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2011;25(2):130-9.
399. Wu CY, Chen YA, Chen HC, Lin KC, Yeh IL. Pilot trial of distributed constraint-induced therapy with trunk restraint to improve poststroke reach to grasp and trunk kinematics. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2012;26(3):247-55.
400. Wu CY, Chen YA, Lin KC, Chao CP, Chen YT. Constraint-induced therapy with trunk restraint for improving functional outcomes and trunk-arm control after stroke: a randomized controlled trial. *Phys.Ther.* 2012;92(4):483-92.
401. Wu CY, Yang CL, Chuang LL, Lin KC, Chen HC, Chen MD et al. Effect of therapist-based versus robot-assisted bilateral arm training on motor control, functional performance, and quality of life after chronic stroke: a clinical trial. *Phys.Ther.* 2012;92(8):1006-16.
402. Wu CY, Huang PC, Chen YT, Lin KC, Yang HW. Effects of mirror therapy on motor and sensory recovery in chronic stroke: a randomized controlled trial. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2013;94(6):1023-30.
403. Wu D, Qian L, Zorowitz RD, Zhang L, Qu Y, Yuan Y. Effects on decreasing upper-limb poststroke muscle tone using transcranial direct current stimulation: a randomized sham-controlled study. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2013;94(1):1-8.
404. Wu HC, Lin YC, Hsu MJ, Liu SM, Hsieh CL, Lin JH. Effect of thermal stimulation on upper extremity motor recovery 3 months after stroke. *Stroke.* 2010;41(10):2378-80.
405. Yavuzer G, Senel A, Atay MB, Stam HJ. "Playstation eyetoy games" improve upper extremity-related motor functioning in subacute stroke: a randomized controlled clinical trial. *Eur.J.Phys.Rehabil.Med.* 2008;44(3):237-44.

406. Yavuzer G, Selles R, Sezer N, Sutbeyaz S, Busmann JB, Koseoglu F et al. Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2008;89(3):393-8.
407. Yen JG, Wang RY, Chen HH, Hong CT. Effectiveness of modified constraint-induced movement therapy on upper limb function in stroke subjects. *Acta Neurol.Taiwan.* 2005;14(1):16-20.
408. Zhao JG, Cao CH, Liu CZ, Han BJ, Zhang J, Li ZG et al. Effect of acupuncture treatment on spastic states of stroke patients. *J.Neurol.Sci.* 2009;276(1-2):143-7.
409. Zhuangl LX, Xu SF, D'Adamo CR, Jia C, He J, Han DX et al. An effectiveness study comparing acupuncture, physiotherapy, and their combination in poststroke rehabilitation: a multicentered, randomized, controlled clinical trial. *Altern.Ther.Health Med.* 2012;18(3):8-14.
410. Zollo L, Rossini L, Bravi M, Magrone G, Sterzi S, Guglielmelli E. Quantitative evaluation of upper-limb motor control in robot-aided rehabilitation. *Med.Biol.Eng Comput.* 2011;49(10):1131-44.
411. Zondervan DK, Augsburger R, Bodenhofer B, Friedman N, Reinkensmeyer DJ, Cramer SC. Machine-Based, Self-guided Home Therapy for Individuals With Severe Arm Impairment After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(5):395-406.

b. Suche nach RKS (2017), die jedoch nicht für das Critical Appraisal selektiert wurden (nicht priorisiert)

1. Amasyali SY, Yaliman A. Comparison of the effects of mirror therapy and electromyography-triggered neuromuscular stimulation on hand functions in stroke patients: a pilot study. *Int J Rehabil Res.* 2016;39(4):302-7.
2. Bang DH, Shin WS, Choi HS. Effects of modified constraint-induced movement therapy combined with trunk restraint in chronic stroke: A double-blinded randomized controlled pilot trial. *NeuroRehabilitation.* 2015;37(1):131-7.
3. Barros Galvao SC, Borba Costa dos SR, Borba dos SP, Cabral ME, Monte-Silva K. Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(2):222-9.
4. Blesneag AV, Slavoaca DF, Popa L, Stan AD, Jemna N, Isai MF et al. Low-frequency rTMS in patients with subacute ischemic stroke: clinical evaluation of short and long-term outcomes and neurophysiological assessment of cortical excitability. *J Med Life.* 2015;8(3):378-87.
5. Bower KJ, Clark RA, McGinley JL, Martin CL, Miller KJ. Clinical feasibility of the Nintendo Wii for balance training post-stroke: a phase II randomized controlled trial in an inpatient setting. *Clin Rehabil.* 2014;28(9):912-23.
6. Boyaci A, Topuz O, Alkan H, Ozgen M, Sarsan A, Yildiz N et al. Comparison of the effectiveness of active and passive neuromuscular electrical stimulation of hemiplegic upper extremities: a randomized, controlled trial. *Int J Rehabil Res.* 2013;36(4):315-22.

7. Brokaw EB, Nichols D, Holley RJ, Lum PS. Robotic therapy provides a stimulus for upper limb motor recovery after stroke that is complementary to and distinct from conventional therapy. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014;28(4):367-76.
8. Carrico C, Chelette KC, Westgate PM, Salmon-Powell E, Nichols L, Sawaki L. Randomized Trial of Peripheral Nerve Stimulation to Enhance Modified Constraint-Induced Therapy After Stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016;95(6):397-406.
9. Colomer C, NOe E, Llorens R. Mirror therapy in chronic stroke survivors with severely impaired upper limb function: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016;52(3):271-8.
10. Cordo P, Wolf S, Lou JS, Bogey R, Stevenson M, Hayes J et al. Treatment of severe hand impairment following stroke by combining assisted movement, muscle vibration, and biofeedback. *J Neurol Phys Ther*. 2013;37(4):194-203.
11. Cramer SC, Enney LA, Russell CK, Simeoni M, Thompson TR. Proof-of-Concept Randomized Trial of the Monoclonal Antibody GSK249320 Versus Placebo in Stroke Patients. *Stroke*. 2017;48(3):692-8.
12. de Jong LD, Dijkstra PU, Gerritsen J, Geurts AC, Postema K. Combined arm stretch positioning and neuromuscular electrical stimulation during rehabilitation does not improve range of motion, shoulder pain or function in patients after stroke: a randomised trial. *J Physiother*. 2013;59(4):245-54.
13. Dorsch S, Ada L, Canning CG. EMG-triggered electrical stimulation is a feasible intervention to apply to multiple arm muscles in people early after stroke, but does not improve strength and activity more than usual therapy: a randomized feasibility trial. *Clin Rehabil*. 2014;28(5):482-90.
14. Figlewski K, Blicher JU, Mortensen J, Severinsen KE, Nielsen JF, Andersen H. Transcranial Direct Current Stimulation Potentiates Improvements in Functional Ability in Patients With Chronic Stroke Receiving Constraint-Induced Movement Therapy. *Stroke*. 2017;48(1):229-32.
15. Fusco A, Iosa M, Venturiero V, De AD, Morone G, Maglione L et al. After vs. priming effects of anodal transcranial direct current stimulation on upper extremity motor recovery in patients with subacute stroke. *Restor.Neurol Neurosci*. 2014;32(2):301-12.
16. Gharib NM, Aboumousa AM, Elowishy AA, Rezk-Allah SS, Yousef FS. Efficacy of electrical stimulation as an adjunct to repetitive task practice therapy on skilled hand performance in hemiparetic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2015;29(4):355-64.
17. Gillick BT, Krach LE, Feyma T, Rich TL, Moberg K, Menk J et al. Safety of primed repetitive transcranial magnetic stimulation and modified constraint-induced movement therapy in a randomized controlled trial in pediatric hemiparesis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(4 Suppl):S104-S113.
18. Givon N, Zeilig G, Weingarden H, Rand D. Video-games used in a group setting is feasible and effective to improve indicators of physical activity in individuals with chronic stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2016;30(4):383-92.
19. Hosomi K, Morris S, Sakamoto T, Taguchi J, Maruo T, Kageyama Y et al. Daily Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Poststroke Upper Limb Paresis in the Subacute Period. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(7):1655-64.
20. Jeon S, Kim Y, Jung K, Chung Y. The effects of electromyography-triggered electrical stimulation on shoulder subluxation, muscle activation, pain, and function in persons with stroke: A pilot study. *NeuroRehabilitation*. 2017;40(1):69-75.

21. Kim JH, Lee BH. Mirror therapy combined with biofeedback functional electrical stimulation for motor recovery of upper extremities after stroke: a pilot randomized controlled trial. *Occup Ther Int*. 2015;22(2):51-60.
22. Kirton A, Ciechanski P, Zewdie E, Andersen J, Nettel-Aguirre A, Carlson H et al. Transcranial direct current stimulation for children with perinatal stroke and hemiparesis. *Neurology*. 2017;88(3):259-67.
23. Kojima K, Ikuno K, Morii Y, Tokuhisa K, Morimoto S, Shomoto K. Feasibility study of a combined treatment of electromyography-triggered neuromuscular stimulation and mirror therapy in stroke patients: a randomized crossover trial. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(2):235-44.
24. Krewer C, Hartl S, Muller F, Koenig E. Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on upper-limb spasticity and impairment in patients with spastic hemiparesis: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(6):1039-47.
25. Lee S, Kim Y, Lee BH. Effect of Virtual Reality-based Bilateral Upper Extremity Training on Upper Extremity Function after Stroke: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Occup Ther Int*. 2016;23(4):357-68.
26. Lee SJ, Chun MH. Combination transcranial direct current stimulation and virtual reality therapy for upper extremity training in patients with subacute stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(3):431-8.
27. Lin KC, Chen YT, Huang PC, Wu CY, Huang WL, Yang HW et al. Effect of mirror therapy combined with somatosensory stimulation on motor recovery and daily function in stroke patients: A pilot study. *J Formos.Med Assoc*. 2014;113(7):422-8.
28. Mirela CL, Matei D, Ignat B, Popescu CD. Mirror therapy enhances upper extremity motor recovery in stroke patients. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(4):597-603.
29. Mortensen J, Figlewski K, Andersen H. Combined transcranial direct current stimulation and home-based occupational therapy for upper limb motor impairment following intracerebral hemorrhage: a double-blind randomized controlled trial. *Disabil Rehabil*. 2016;38(7):637-43.
30. Sale P, Franceschini M, Mazzoleni S, Palma E, Agosti M, Posteraro F. Effects of upper limb robot-assisted therapy on motor recovery in subacute stroke patients. *J Neuroeng.Rehabil*. 2014;11:104. doi: 10.1186/1743-0003-11-104.:104-11.
31. Sale P, Mazzoleni S, Lombardi V, Galafate D, Massimiani MP, Posteraro F et al. Recovery of hand function with robot-assisted therapy in acute stroke patients: a randomized-controlled trial. *Int J Rehabil Res*. 2014;37(3):236-42.
32. Samuelkamaleshkumar S, Reethajanetsureka S, Pauljebharaj P, Benshamir B, Padankatti SM, David JA. Mirror therapy enhances motor performance in the paretic upper limb after stroke: a pilot randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(11):2000-5.
33. Saposnik G, Cohen LG, Mamdani M, Pooyania S, Ploughman M, Cheung D et al. Efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(10):1019-27.
34. Shin JH, Ryu H, Jang SH. A task-specific interactive game-based virtual reality rehabilitation system for patients with stroke: a usability test and two clinical experiments. *J Neuroeng.Rehabil*. 2014;11:32. doi: 10.1186/1743-0003-11-32.:32-11.

35. Shin JH, Bog PS, Ho JS. Effects of game-based virtual reality on health-related quality of life in chronic stroke patients: A randomized, controlled study. *Comput.Biol.Med.* 2015;63:92-8. doi: 10.1016/j.compbiomed.2015.03.011. Epub;2015 Mar 23.:92-8.
36. Susanto EA, Tong RK, Ockenfeld C, Ho NS. Efficacy of robot-assisted fingers training in chronic stroke survivors: a pilot randomized-controlled trial. *J Neuroeng.Rehabil.* 2015;12:42. doi: 10.1186/s12984-015-0033-5.:42-0033.
37. Takahashi K, Domen K, Sakamoto T, Toshima M, Otaka Y, Seto M et al. Efficacy of Upper Extremity Robotic Therapy in Subacute Poststroke Hemiplegia: An Exploratory Randomized Trial. *Stroke.* 2016;47(5):1385-8.
38. Tang Q, Tan L, Li B, Huang X, Ouyang C, Zhan H et al. Early sitting, standing, and walking in conjunction with contemporary Bobath approach for stroke patients with severe motor deficit. *Top Stroke Rehabil.* 2014;21(2):120-7.
39. Triccas LT, Burridge JH, Hughes A, Verheyden G, Desikan M, Rothwell J. A double-blinded randomised controlled trial exploring the effect of anodal transcranial direct current stimulation and uni-lateral robot therapy for the impaired upper limb in sub-acute and chronic stroke. *NeuroRehabilitation.* 2015;37(2):181-91.
40. Turkbey TA, Kutlay S, Gok H. Clinical feasibility of Xbox Kinect™ training for stroke rehabilitation: A single-blind randomized controlled pilot study. *J Rehabil Med.* 2017;49(1):22-9.
41. van Delden AL, Beek PJ, Roerdink M, Kwakkel G, Peper CL. Unilateral and bilateral upper-limb training interventions after stroke have similar effects on bimanual coupling strength. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(3):255-67.
42. Viana RT, Laurentino GE, Souza RJ, Fonseca JB, Silva Filho EM, Dias SN et al. Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: a pilot randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation.* 2014;34(3):437-46.
43. Yin CW, Sien NY, Ying LA, Chung SF, Tan May LD. Virtual reality for upper extremity rehabilitation in early stroke: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2014;28(11):1107-14.
44. Zheng CJ, Liao WJ, Xia WG. Effect of combined low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and virtual reality training on upper limb function in subacute stroke: a double-blind randomized controlled trail. *J Huazhong.Univ Sci Technol.Med Sci.* 2015;35(2):248-54.

c. Suche nach systematischen Reviews (einschl. Cochrane Reviews)

1. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C. Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. 2005, Issue 1. Art. No.: CD0038632004.
2. Appel C, Perry L, Jones F. Shoulder strapping for stroke-related upper limb dysfunction and shoulder impairments: systematic review. *NeuroRehabilitation.* 2014;35(2):191-204.
3. Barclay-Goddard RE, Stevenson TJ, Poluha W, Thalman L. Mental practice for treating upper extremity deficits in individuals with hemiparesis after stroke. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2011(5):CD005950.

4. Bertani R, Melegari C, De Cola MC, Bramanti A, Bramanti P, Calabro RS. Effects of robot-assisted upper limb rehabilitation in stroke patients: a systematic review with meta-analysis. *Neurol Sci.* 2017;10:2995.
5. Bolton DA, Cauraugh JH, Hausenblas HA. Electromyogram-triggered neuromuscular stimulation and stroke motor recovery of arm/hand functions: a meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2004 Aug 30; 223(2): 121-7.
6. Bonaiuti D, Rebasti L, Sioli P. The constraint induced movement therapy: a systematic review of randomised controlled trials on the adult stroke patients. *Eura.Medicophys.* 2007;43(2):139-46.
7. Borisova Y, Bohannon RW. Positioning to prevent or reduce shoulder range of motion impairments after stroke: a meta-analysis. *Clin.Rehabil.* 2009;23(8):681-6.
8. Bradt J, Magee WL, Dileo C, Wheeler BL, McGilloway E. Music therapy for acquired brain injury. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2010(7):CD006787.
9. Braun S, Beurskens AJ, Borm PJ, Schack T, Wade DT. The effects of mental practice in stroke rehabilitation: a systematic review. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2006;87(6):842-52.
10. Braun S, Kleynen M, van HT, Kruithof N, Wade D, Beurskens A. The effects of mental practice in neurological rehabilitation; a systematic review and meta-analysis. *Front Hum.Neurosci.* 2013;7:390. doi: 10.3389/fnhum.2013.00390. eCollection;2013.:390.
11. Butler AJ, Shuster M, O'Hara E, Hurley K, Middlebrooks D, Guilkey K. A meta-analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors. *J.Hand Ther.* 2013;26(2):162-70.
12. Cai Y, Zhang CS, Liu S, Wen Z, Zhang AL, Guo X et al. Electroacupuncture for Poststroke Spasticity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017(17):10.
13. Castellini G, Gianola S, Banzi R, Corbetta D, Gatti R, Sirtori V et al. Constraint-induced movement therapy: trial sequential analysis applied to Cochrane collaboration systematic review results. *Trials.* 2014;15:512.
14. Choo PL, Gallagher HL, Morris J, Pomeroy VM, van WF. Correlations between arm motor behavior and brain function following bilateral arm training after stroke: a systematic review. *Brain Behav.* 2015;5(12):e00411.
15. Cooke EV, Mares K, Clark A, Tallis RC, Pomeroy VM. The effects of increased dose of exercise-based therapies to enhance motor recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC.Med.* 2010;8:60. doi: 10.1186/1741-7015-8-60.:60-8.
16. Corbetta D, Sirtori V, Castellini G, Moja L, Gatti R. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2015, Issue10. Art.No.: CD004433.
17. Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review. *Am.J.Phys.Med.Rehabil.* 2012;91(3):254-70.
18. Coupar F, Pollock A, van WF, Morris J, Langhorne P. Simultaneous bilateral training for improving arm function after stroke. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2010, Issue 4. Art.No.: CD006432.
19. Coupar F, Pollock A, Legg LA, Sackley C, van VP. Home-based therapy programmes for upper limb functional recovery following stroke. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2012, Issue 5. Art.No.: CD006755.

20. Dashtipour K, Chen JJ, Walker HW, Lee MY. Systematic literature review of abobotulinumtoxinA in clinical trials for adult upper limb spasticity. *Am.J.Phys.Med.Rehabil.* 2015;94(3):229-38.
21. de Kroon JR, van der Lee JH, IJzerman MJ, Lankhorst GJ. Therapeutic electrical stimulation to improve motor control and functional abilities of the upper extremity after stroke: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2002 Jun;16(4): 350-60.
22. Demetrios M, Khan F, Turner-Stokes L, Brand C, McSweeney S. Multidisciplinary rehabilitation following botulinum toxin and other focal intramuscular treatment for post-stroke spasticity. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2013, Issue 6. Art.No.: CD009689.
23. Doyle S, Bennett S, Fasoli SE, McKenna KT. Interventions for sensory impairment in the upper limb after stroke. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2010(6):CD006331.
24. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2016, Issue 3. Art.No.: CD009645.
25. Elsner B, Kwakkel G, Kugler J, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after stroke: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* (2017) 14:95, DOI 10.1186/s12984-017-0301-7
26. Etoom M, Hawamdeh M, Hawamdeh Z, Alwardat M, Giordani L, Bacciu S et al. Constraint-induced movement therapy as a rehabilitation intervention for upper extremity in stroke patients: systematic review and meta-analysis. *Int.J.Rehabil.Res.* 2016.
27. Ezendam D, Bongers RM, Jannink MJ. Systematic review of the effectiveness of mirror therapy in upper extremity function. *Disabil.Rehabil.* 2009;31(26):2135-49.
28. Farmer SE, Durairaj V, Swain I, Pandyan AD. Assistive technologies: can they contribute to rehabilitation of the upper limb after stroke? *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2014;95(5):968-85.
29. Foley N, Pereira S, Salter K, Fernandez MM, Speechley M, Sequeira K et al. Treatment with botulinum toxin improves upper-extremity function post stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2013;94(5):977-89.
30. French B, Leathley M, Sutton C, McAdam J, Thomas L, Forster A et al. A systematic review of repetitive functional task practice with modelling of resource use, costs and effectiveness. *Health Technol.Assess.* 2008;12(30):iii, ix-iii,117.
31. French B, Thomas LH, Coupe J, McMahon NE, Connell L, Harrison J et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD006073.
32. Galvin R, Murphy B, Cusack T, Stokes E. The impact of increased duration of exercise therapy on functional recovery following stroke--what is the evidence? *Top.Stroke Rehabil.* 2008;15(4):365-77.
33. Glegg SM, Tatla SK, Holsti L. The GestureTek virtual reality system in rehabilitation: a scoping review. *Disabil.Rehabil.Assist.Technol.* 2014;9(2):89-111.
34. Graef P, Dadalt ML, Rodrigues DA, Stein C, Pagnussat AS. Transcranial magnetic stimulation combined with upper-limb training for improving function after stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2016;369:149-58.
35. Hakkennes S, Keating JL. Constraint-induced movement therapy following stroke: a systematic review of randomised controlled trials. *Aust J Physiother.* 2005; 51(4): 221-31.

36. Harris JE, Eng JJ. Strength training improves upper-limb function in individuals with stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2010;41(1):136-40.
37. Hatem SM, Saussez G, Della FM, Prist V, Zhang X, Dispa D et al. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. *Front Hum. Neurosci.* 2016;10:442.
38. Hayward K, Barker R, Brauer S. Interventions to promote upper limb recovery in stroke survivors with severe paresis: a systematic review. *Disabil.Rehabil.* 2010;32(24):1973-86.
39. Henderson A, Korner-Bitensky N, Levin M. Virtual reality in stroke rehabilitation: a systematic review of its effectiveness for upper limb motor recovery. *Top.Stroke Rehabil.* 2007;14(2):52-61.
40. Hesse S, Mehrholz J, Werner C. Robot-assisted upper and lower limb rehabilitation after stroke: walking and arm/hand function. *Dtsch.Arztebl.Int.* 2008;105(18):330-6.
41. Israely S, Carmeli E. Error augmentation as a possible technique for improving upper extremity motor performance after a stroke - a systematic review. *Top.Stroke Rehabil.* 2016;23(2):116-25.
42. Johansson T, Wild C. Telerehabilitation in stroke care--a systematic review. *J.Telemed.Telecare.* 2011;17(1):1-6.
43. Kandel M, Beis JM, Le CL, Guesdon H, Paysant J. Non-invasive cerebral stimulation for the upper limb rehabilitation after stroke: a review. *Ann.Phys.Rehabil.Med.* 2012;55(9-10):657-80.
44. Kho AY, Liu KP, Chung RC. Meta-analysis on the effect of mental imagery on motor recovery of the hemiplegic upper extremity function. *Aust.Occup.Ther.J.* 2014;61(2):38-48.
45. Kwakkel G, Kollen BJ, Krebs HI. Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2008;22(2):111-21.
46. Kwakkel G, Veerbeek JM, van Wegen EE, Wolf SL. Constraint-induced movement therapy after stroke. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):224-34.
47. Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(8):741-54.
48. Latimer CP, Keeling J, Lin B, Henderson M, Hale LA. The impact of bilateral therapy on upper limb function after chronic stroke: a systematic review. *Disabil.Rehabil.* 2010;32(15):1221-31.
49. Laver KE, Schoene D, Crotty M, George S, Lannin NA, Sherrington C. Telerehabilitation services for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD010255.
50. Laver KE, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD008349
51. Lee JH, Baker LL, Johnson RE, Tilson JK. Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation for management of shoulder subluxation post-stroke: A systematic review with meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2017;269215517700696.
52. Lee Y, Kim MY, Park JH, Park HY. Comparison of the effects of bilateral and unilateral training after stroke: A meta-analysis. *NeuroRehabilitation.* 2017;40(3):301-13.

53. Ludemann-Podubecka J, Bosl K, Rothhardt S, Verheyden G, Nowak DA. Transcranial direct current stimulation for motor recovery of upper limb function after stroke. *Neurosci.Biobehav.Rev.* 2014;47:245-59.
54. Machado S, Lattari E, de Sa AS, Rocha NB, Yuan TF, Paes F et al. Is mental practice an effective adjunct therapeutic strategy for upper limb motor restoration after stroke? A systematic review and meta- analysis. *CNS.Neurol.Disord.Drug Targets.* 2015;14(5):567-75.
55. Magee WL, Clark I, Tamplin J, Bradt J. Music interventions for acquired brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD006787.
56. Martinsson L, Hårdemark H, Eksborg S. Amphetamines for improving recovery after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Art. No.: CD002090.
57. McCombe Waller S, Whittall J. Bilateral arm training: why and who benefits? *NeuroRehabilitation.* 2008;23(1):29-41.
58. McEwen SE, Huijbregts MP, Ryan JD, Polatajko HJ. Cognitive strategy use to enhance motor skill acquisition post-stroke: a critical review. *Brain Inj.* 2009;23(4):263-77.
59. McIntyre A, Viana R, Janzen S, Mehta S, Pereira S, Teasell R. Systematic review and meta-analysis of constraint-induced movement therapy in the hemiparetic upper extremity more than six months post stroke. *Top.Stroke Rehabil.* 2012;19(6):499-513.
60. Mehrholz J, Pohl M, Platz T, Kugler J, Elsner B. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2018, Issue 9. Art.No.:CD006876.
61. Meilink A, Hemmen B, Seelen HA, Kwakkel G. Impact of EMG-triggered neuromuscular stimulation of the wrist and finger extensors of the paretic hand after stroke: a systematic review of the literature. *Clin.Rehabil.* 2008;22(4):291-305.
62. Molier BI, Van Asseldonk EH, Hermens HJ, Jannink MJ. Nature, timing, frequency and type of augmented feedback; does it influence motor relearning of the hemiparetic arm after stroke? A systematic review. *Disabil.Rehabil.* 2010;32(22):1799-809.
63. Momosaki R, Yamada N, Ota E, Abo M. Repetitive peripheral magnetic stimulation for activities of daily living and functional ability in people after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
64. Moumdjian L, Sarkamo T, Leone C, Leman M, Feys P. Effectiveness of music-based interventions on motricity or cognitive functioning in neurological populations: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017;53(3):466-82.
65. Nijland R, Kwakkel G, Bakers J, van WE. Constraint-induced movement therapy for the upper paretic limb in acute or sub-acute stroke: a systematic review. *Int.J.Stroke.* 2011;6(5):425-33.
66. Nilsen DM, Gillen G, Gordon AM. Use of mental practice to improve upper-limb recovery after stroke: a systematic review. *Am.J.Occup.Ther.* 2010;64(5):695-708.
67. Nilsen DM, Gillen G, Geller D, Hreha K, Osei E, Saleem GT. Effectiveness of interventions to improve occupational performance of people with motor impairments after stroke: an evidence-based review. *Am.J.Occup.Ther.* 2015;69(1):6901180030p1-9.
68. Norouzi-Gheidari N, Archambault PS, Fung J. Effects of robot-assisted therapy on stroke rehabilitation in upper limbs: systematic review and meta-analysis of the literature. *J.Rehabil.Res.Dev.* 2012;49(4):479-96.

69. Olvey EL, Armstrong EP, Grizzle AJ. Contemporary pharmacologic treatments for spasticity of the upper limb after stroke: a systematic review. *Clin. Ther.* 2010;32(14):2282-303.
70. Ont.Health Technol.Assess. Constraint-induced movement therapy for rehabilitation of arm dysfunction after stroke in adults: an evidence-based analysis. *Ont.Health Technol.Assess.Ser.* 2011;11(6):1-58.
71. Oujamaa L, Relave I, Froger J, Mottet D, Pelissier JY. Rehabilitation of arm function after stroke. Literature review. *Ann.Phys.Rehabil.Med.* 2009;52(3):269-93.
72. Pain LM, Baker R, Richardson D, Agur AM. Effect of trunk-restraint training on function and compensatory trunk, shoulder and elbow patterns during post-stroke reach: a systematic review. *Disabil.Rehabil.* 2015;37(7):553-62.
73. Parker J, Mountain G, Hammerton J. A review of the evidence underpinning the use of visual and auditory feedback for computer technology in post-stroke upper-limb rehabilitation. *Disabil.Rehabil.Assist.Technol.* 2011;6(6):465-72.
74. Pelton T, vanVliet P, Hollands K. Interventions for improving coordination of reach to grasp following stroke: a systematic review. *Int.J.Evid.Based.Healthc.* 2012;10(2):89-102.
75. Perez-Cruzado D, Merchan-Baeza JA, Gonzalez-Sanchez M, Cuesta-Vargas AI. Systematic review of mirror therapy compared with conventional rehabilitation in upper extremity function in stroke survivors. *Aust Occup Ther J.* 2017;64(2):91-112.
76. Peter O, Fazekas G, Zsiga K, Denes Z. Robot-mediated upper limb physiotherapy: review and recommendations for future clinical trials. *Int.J.Rehabil.Res.* 2011;34(3):196-202.
77. Peurala SH, Kantanen MP, Sjogren T, Paltamaa J, Karhula M, Heinonen A. Effectiveness of constraint-induced movement therapy on activity and participation after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin.Rehabil.* 2012;26(3):209-23.
78. Pietrzak E, Cotea C, Pullman S. Using commercial video games for upper limb stroke rehabilitation: is this the way of the future? *Top.Stroke Rehabil.* 2014;21(2):152-62.
79. Pollock A, Farmer SE, Brady MC, Langhorne P, Mead GE, Mehrholz J et al. Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2014, Issue 11. Art.No.: CD010820.
80. Pomeroy VM, King L, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P. Electrostimulation for promoting recovery of movement or functional ability after stroke. 2006. Art. No.: CD003241.
81. Price CIM, Pandyan AD. Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain. 2000. Art. No.: CD001698. DOI: 10.1002/14651858. CD001698. (The Cochrane Library ISSN 1464-780X).
82. Pulman J, Buckley E. Assessing the efficacy of different upper limb hemiparesis interventions on improving health-related quality of life in stroke patients: a systematic review. *Top.Stroke Rehabil.* 2013;20(2):171-88.
83. Pulman J, Buckley E, Clark-Carter D. A meta-analysis evaluating the effectiveness of two different upper limb hemiparesis interventions on improving health-related quality of life following stroke. *Top.Stroke Rehabil.* 2013;20(2):189-96.
84. Rothgangel AS, Braun SM, Beurskens AJ, Seitz RJ, Wade DT. The clinical aspects of mirror therapy in rehabilitation: a systematic review of the literature. *Int.J.Rehabil.Res.* 2011;34(1):1-13.

85. Saposnik G, Levin M. Virtual reality in stroke rehabilitation: a meta-analysis and implications for clinicians. *Stroke*. 2011;42(5):1380-6.
86. Sehatzadeh S. Effect of Increased Intensity of Physiotherapy on Patient Outcomes After Stroke: An Evidence-Based Analysis. *Ont.Health Technol.Assess.Ser.* 2015;15(6):1-42.
87. Shi YX, Tian JH, Yang KH, Zhao Y. Modified constraint-induced movement therapy versus traditional rehabilitation in patients with upper-extremity dysfunction after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 2011;92(6):972-82.
88. Stevenson T, Thalman L, Christie H, Poluha W. Constraint-Induced Movement Therapy Compared to Dose-Matched Interventions for Upper-Limb Dysfunction in Adult Survivors of Stroke: A Systematic Review with Meta-analysis. *Physiother.Can.* 2012;64(4):397-413.
89. Stewart KC, Cauraugh JH, Summers JJ. Bilateral movement training and stroke rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2006 May 15; 244(1-2): 89-95.
90. Subramanian SK, Massie CL, Malcolm MP, Levin MF. Does provision of extrinsic feedback result in improved motor learning in the upper limb poststroke? A systematic review of the evidence. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2010;24(2):113-24.
91. Teasell R, Foley N, Pereira S, Sequeira K, Miller T. Evidence to practice: botulinum toxin in the treatment of spasticity post stroke. *Top.Stroke Rehabil.* 2012;19(2):115-21.
92. Tedesco Triccas L, Burridge JH, Hughes AM, Pickering RM, Desikan M, Rothwell JC et al. Multiple sessions of transcranial direct current stimulation and upper extremity rehabilitation in stroke: A review and meta-analysis. *Clin.Neurophysiol.* 2016;127(1):946-55.
93. Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Borgetto B, Dohle C. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2018, Issue 7. Art.No.:CD008449.
94. Thomson K, Pollock A, Bugge C, Brady M. Commercial gaming devices for stroke upper limb rehabilitation: a systematic review. *Int.J.Stroke.* 2014;9(4):479-88.
95. Thrane G, Friberg O, Anke A, Indredavik B. A meta-analysis of constraint-induced movement therapy after stroke. *J.Rehabil.Med.* 2014;46(9):833-42.
96. Timmermans AA, Spooren AI, Kingma H, Seelen HA. Influence of task-oriented training content on skilled arm-hand performance in stroke: a systematic review. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2010;24(9):858-70.
97. Tyson SF, Kent RM. The effect of upper limb orthotics after stroke: a systematic review. *NeuroRehabilitation.* 2011;28(1):29-36.
98. Urton ML, Kohia M, Davis J, Neill MR. Systematic literature review of treatment interventions for upper extremity hemiparesis following stroke. *Occup.Ther.Int.* 2007;14(1):11-27.
99. Vafadar AK, Cote JN, Archambault PS. Effectiveness of functional electrical stimulation in improving clinical outcomes in the upper arm following stroke: a systematic review and meta-analysis. *Biomed.Res.Int.* 2015;2015:729768. doi: 10.1155/2015/729768. Epub; %2015 Jan 22.:729768.
100. van Delden AE, Peper CE, Beek PJ, Kwakkel G. Unilateral versus bilateral upper limb exercise therapy after stroke: a systematic review. *J.Rehabil.Med.* 2012;44(2):106-17.

101. van der Lee JH, Snels IAK, Beckerman H, Lankhorst GJ, Wagenaar RC, Bouter LM. Exercise therapy for arm function in stroke patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin.Rehabil.* 2001;15:20-31.
102. Veerbeek JM, van WE, van PR, van der Wees PJ, Hendriks E, Rietberg M et al. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS.One.* 2014;9(2):e87987.
103. Veerbeek JM, Langbroek-Amersfoort AC, van Wegen EE, Meskers CG, Kwakkel G. Effects of Robot-Assisted Therapy for the Upper Limb After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017;31(2):107-21.
104. Vloothuis-Judith DM, Mulder M, Veerbeek JM, Konijnenbelt M, Visser-Meily-Johanna MA, Ket-Johannes CF et al. Caregiver-mediated exercises for improving outcomes after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
105. Wee SK, Hughes AM, Warner M, Burridge JH. Trunk restraint to promote upper extremity recovery in stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Neurorehabil.Neural Repair.* 2014;28(7):660-77.
106. Winter J, Hunter S, Sim J, Crome P. Hands-on therapy interventions for upper limb motor dysfunction following stroke. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2011(6):CD006609.
107. Wolf A, Scheiderer R, Napolitan N, Belden C, Shaub L, Whitford M. Efficacy and task structure of bimanual training post stroke: a systematic review. *Top.Stroke Rehabil.* 2014;21(3):181-96.
108. Woodford H, Price C. EMG biofeedback for the recovery of motor function after stroke. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2006. Art. No.: CD004585.
109. Xiang H, Sun J, Tang X, Zeng K, Wu X. The effect and optimal parameters of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in stroke patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Rehabilitation* 2019;00(0):1-18.
110. Yoo GE, Kim SJ. Rhythmic Auditory Cueing in Motor Rehabilitation for Stroke Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *J.Music.Ther.* 2016:thw003.
111. Zhang L, Xing G, Fan Y, Guo Z, Chen H, Mu Q. Short- and Long-term Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper Limb Motor Function after Stroke: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Rehabilitation* 2017;31(9):1137-53.
112. Zhang C, Li-Tsang CW, Au RK. Robotic approaches for the rehabilitation of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rehabil Res.* 2017;40(1):19-28.
113. Zhang Y, Cai J, Zhang Y, Ren T, Zhao M, Zhao Q. Improvement in Stroke-induced Motor Dysfunction by Music-supported Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:38521. doi: 10.1038/srep38521.:38521.
114. Zimmermann-Schlatter A, Schuster C, Puhan MA, Siekierka E, Steurer J. Efficacy of motor imagery in post-stroke rehabilitation: a systematic review. *J.Neuroeng.Rehabil.* 2008;5:8. doi: 10.1186/1743-0003-5-8.:8-5.

d. Weitere Literaturangaben

1. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, Rind D, Montori VM, Brito JP, Norris S, Elbarbary M, Post P, Nasser M, Shukla V, Jaeschke R, Brozek J, Djulbegovic B, Guyatt G. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013 Jul;66(7):726-35.
2. Ashworth B. Preliminary Trial of Carisoprodol in Multiple Sclerosis. *The Practitioner* 1964; 192: 540-2
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012. (Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>; Zugriff am 14.05.2020)
4. Balshem H, Helfand M, Schuenemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64: 401-406.
5. Bohannon R, Smith M. Interrater reliability of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. *Physical Therapy* 1987;67:206-7.
6. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 1988.
7. Demeurisse G, Demol O, Robaye E. Motor Evaluation in Vascular Hemiplegia. *European Neurology* 1980;19:382-9.
8. Desrosiers J ©, Hébert R, Dutil E. TEMPA. Administration manual. National Library of Canada. 1991. ISBN 2-921470-08-X
9. Desrosiers J, Malouin F, Bourbonnais D, Richards CL, Rochette A, Bravo G. Arm and leg Impairments and disabilities after stroke rehabilitation: relation to handicap. *Clinical Rehabilitation* 2003; 17: 666-673.
10. Fugl-Meyer A, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine* 1975;7:13-31.
11. Gilmore PE, Spaulding SJ. Motor learning and the use of videotape feedback after stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2007 Sep-Oct;14(5):28-36.
12. Guyatt G, Vist G, Falck-Ytter Y, Kunz R, Magrini N, Schünemann H. An emerging consensus on grading recommendations? *ACP J Club* 2006; 144:A8-9.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann, HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924-6.
14. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth community stroke study, 1989-1990. *Stroke* 2002; 33: 1034-1040.
15. Jang SH, You SH, Hallett M, Cho YW, Park CM, Cho SH, Lee HY, Kim TH. Cortical reorganization and associated functional motor recovery after virtual reality in patients with chronic stroke: an experimenterblind preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86: 2218–2223.
16. van Kaick S, Platz T. Motorisches Assessment bei zentralen Paresen. *Nervenheilkunde* 25: 159-165, 2006.

17. van der Lee JH, Roorda LD, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. Improving the Action Research Arm test: a unidimensional hierarchical scale. *Clin Rehabil* 2002;16:646-53.
18. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipović SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Langguth B, Leocani L, Londero A, Nardone R, Nguyen JP, Nyffeler T, Oliveira-Maia AJ, Oliviero A, Padberg F, Palm U, Paulus W, Poulet E, Quartarone A, Rachid F, Rektorová I, Rossi S, Sahlsten H, Schecklmann M, Szekely D, Ziemann U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*. 2020 Feb;131:474-528.
19. Lincoln N, Leadbitter D. Assessment of Motor Function in Stroke Patients. *Physiotherapy* 1979;65:48-51.
20. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *International J of Rehabilitation Research* 1981;4:483-492.
21. Mathiowetz V, Volland G, Kashman N, Weber K. Adult norms for the Box and Block test of manual dexterity. *American Journal of Occupational Therapy* 1985a;39:386-391.
22. Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, Volland G. Adult norms for Nine Hole Peg test of finger dexterity. *Occupational Therapy Journal of Research* 1985b;5:25-38.
23. Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJM, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ. Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review. *Clinical Rehabilitation* 2003; 17: 119-129.
24. Mercier L, Audet T, Herbert R, Rochette A, Dubois MF. Impact of motor, cognitive, and perceptual disorders on the ability to perform activities of daily living after stroke. *Stroke* 2001; 32: 2602-2608.
25. Muche-Borowski C, Kopp I. Medizinische und rechtliche Verbindlichkeit von Leitlinien. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 2015; 29:116–120
26. Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of upper extremity function in stroke patients: The Copenhagen Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 394-398.
27. Nyffeler T, Vanbellingen T, Kaufmann BC, Pflugshaupt T, Bauer D, Frey J, Chechlacz M, Bohlhalter S, Müri RM, Nef T, Cazzoli D. Theta burst stimulation in neglect after stroke: functional outcome and response variability origins. *Brain* 2019; 142: 992-1008.
28. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Oxford centre for Evidence-based Medicine – Levels of evidence. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>; last version March 2009
29. Platz T, Pinkowski C, van Wijck F, Johnson G. ARM. Arm Rehabilitation Measurement, Manual for performance and scoring. Baden-Baden, Deutscher Wissenschafts-Verlag: 2005.
30. Platz T. IOT Impairment-Oriented Training. Schädigungs-orientiertes Training. Theorie und deutschsprachige Manuale für Therapie und Assessment. Arm-BASIS-Training, Arm-Fähigkeits-Training, Fugl-Meyer test (Arm), TEMPA. Deutscher Wissenschafts-Verlag (DWV), Baden-Baden, 2006.
31. Platz T, Quintern J. Methodik der Leitlinien-Entwicklung der Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR). *Neurologie & Rehabilitation*. 2008; 14:11-12.

32. Platz T, Roschka S, Christel MI, Duecker F, Rothwell JC, Sack A. Early stages of motor skill learning and the specific relevance of the cortical motor system - a combined behavioural training and theta burst TMS study. *Restor Neurol Neurosci.* 2012a; 30:199-211.
33. Platz T, Roschka S, Doppl K, Roth C, Lotze M, Sack AT, Rothwell JC. Prolonged motor skill learning - a combined behavioural training and theta burst TMS study. *Restor Neurol Neurosci.* 2012b; 30(3):213-24.
34. Platz T, Vuadens P, Eickhof C, Arnold P, van Kaick S, Heise K. REPAS, a summary rating scale for REsistance to PASSive movement: item selection, reliability and validity. *Disability and Rehabilitation*, DOI: 10.1080/09638280701191743, 2008 (published ahead of print 04 May 2007)
35. Platz T, Schmuck L. [Arm rehabilitation : Current concepts and therapeutic options]. *Nervenarzt.* 2016;87(10):1057-61.
36. Platz T. Leitlinien in der Neurorehabilitation. *Aktuelle Neurologie.* 2017; 44: 539–544.
37. Platz T et al. S2k-Leitlinie: Therapie des spastischen Syndroms. Eine fachgesellschaftsübergreifende Aktualisierung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *DGNeurologie* 2:258–279, 2019
38. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71–2.
39. Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW III, Fleming WC, Nepo-muceno CS, Connell JS, Crago JE. Technique to improve chronic motordeficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74:347–354.
40. Tyson SF, Kent RM. Orthotic devices after stroke and other non-progressive brain lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD003694 (withdrawn).
41. Vanbellingen T, Ottiger B, Maaijwee N, Pflugshaupt T, Bohlhalter S, Müri RM, Nef T, Cazzoli D, Nyffeler T. Spatial Neglect Predicts Upper Limb Use in the Activities of Daily Living. *Cerebrovasc Dis.* 2017; 44: 122-127.
42. Wade DT, Langton-Hewer R, Wood VA, Skilbeck CE, Ismail HM. The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery. *JNNP* 1983; 46: 521-524.
43. Wade D. *Measurement in Neurological Rehabilitation*, Oxford Medical Publications:1992.
44. Walker CM, Sunderland A, Sharma J, Walker MF. The impact of cognitive impairment on upper body dressing difficulties after stroke: a video analysis of patterns of recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 43–48.
45. WHO. *The ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health)*. Geneva: World Health Organization, 2001.
46. Winstein C, Wing AM, Whittall J. Motor control and learning principles for rehabilitation of upper limb movements after brain injury. In: Grafman J, Robertson IH: *Handbook of Neuropsychology*, 2nd Edition, 2003, 9: 79-138

9. Redaktionelle Angaben

9.1. Mitglieder der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe

Systematische Literaturrecherche und –bewertung:

Prof. Dr. med. Thomas Platz

Dr. med. Linda Schmuck

Sybille Roschka, E.T., bc.(NL), M.Sc.

Dokumentationsassistentz:

Katharina Rupp

9.2. Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas Platz

BDH-Klinik Greifswald

An-Institut der Universität Greifswald

Karl-Liebknecht-Ring 26a, 17491 Greifswald

e-mail: t.platz@bdh-klinik-greifswald.de

10. Danksagungen und Anmerkungen

Frau Dr. med. Linda Schmuck, die 200 RKS der Leitlinie im Rahmen ihrer Promotion kritisch bewertete, sei für ihr herausragendes Engagement und ihre sehr sorgfältige Arbeitsweise bei der Anwendung der komplexen Methodik des „critical appraisal“ herzlich gedankt.

Herrn Prof. Dr. med. Dennis A. Nowak und Herrn Dr. Matthias Kraemer sei für ihre Unterstützung beim Screening nach relevanten Referenzen anlässlich der elektronischen Suche in 2009 herzlich gedankt.

Für die methodische Beratung von Frau Prof. Dr.med. Ina Kopp sowie Frau Dr. med. Monika Nothacker und Unterstützung beim Konsentierungsverfahren durch Frau Dr. Susanne Blödt von der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) sei ebenfalls herzlich gedankt.

11. Leitlinienreport

11.1. Schlüsselwörter (Deutsch)

Arm, Motorik, Schlaganfall, Rehabilitation, Training, Physiotherapie, Ergotherapie

11.2. Keywords (Englisch)

Arm, motor, stroke, rehabilitation, training, physiotherapy, occupational therapy

11.3. Geltungsbereich und Zweck

- Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Hohe Versorgungsrelevanz (Häufigkeit und Alltags- sowie Therapierelevanz der Störung)

- Zielorientierung der Leitlinie

Transparenz der gegenwärtig besten Evidenz und Empfehlungen für die therapeutische Praxis (Arzt, Therapeut, Patient/Angehörige)

- Patientenzielgruppe

Patienten mit Armlähmung nach Schlaganfall.

- Versorgungsbereich

Stationäre, rehabilitative und ambulante Versorgung (Krankenhäuser, Frühreha- und Rehabilitationskliniken, Tageskliniken, ärztl. und therapeutische Praxen)

- Anwenderzielgruppe/Adressaten

Neurologisch und (neuro)rehabilitativ tätige Ärzt*innen, Ergotherapeut*innen, Physiotherapeut*innen, Patient*innen, Angehörige; Information für Ärzte der Gebiete Allgemeinmedizin, Innere Medizin (hausärztliche Tätigkeit) und Geriatrie

11.4. Redaktionskomitee

Federführend (korrespondierender Autor):

Prof. Dr. med. Thomas Platz, Greifswald (DGNER und DGN)

Delegierte (Mandatsträger) der beteiligten Fachgesellschaften:

Dr. med. Klemens Fheodoroff (OeGNER)

Prof. Dr. rer. med. Jan Mehrholz (DGNKN)

PD Dr. med. Thomas Nyffeler (SGN/SGNER)

Sybille Roschka, M.Sc. (DVE)

Dr. med. Wilfried Schupp (DGPRM)

Dr. rer. medic. Holm Thieme (ZVK)

Delegierte (Mandatsträger) der beteiligten Patientenvertretungen:

Anna Engel, M.Sc. (SDSH)

11.5. Entwicklungsstufe der Leitlinie: S3

11.6. Finanzierung der Leitlinie

Die Mitwirkung von Sybille Roschka, E.T., Bc.(NL), M.Sc. und von Frau Katharina Rupp im Sinne einer bezahlten Tätigkeit im „An-Institut“ (BDH-Klinik Greifswald als An-Institut der Universität Greifswald) war durch die Unterstützung des Bundesverband für Rehabilitation e.V. (BDH) ermöglicht worden. Auch die Leitlinienkoordination war durch den Bundesverband für Rehabilitation e.V. (BDH) unterstützt worden, der als Arbeitgeber Professor Platz die notwendigen zeitlichen Freiräume ermöglichte. Die finanziell unterstützende Organisation hat inhaltlich keinen Einfluss auf die Leitlinie genommen.

Die Kosten für die Moderation von Frau Dr. S. Blödt (AWMF) wurden von der federführenden Fachgesellschaft, der Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNER) übernommen.

11.7. Methodik der Leitlinienentwicklung

Es handelt sich um eine S3-Leitlinie, das bedeutet eine systematisch evidenz- und fachgesellschaftsübergreifend konsensbasierte Leitlinie mit repräsentativem Gremium sowie einer strukturierten Konsensfindung unter neutraler Moderation.

11.8. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Als Fachgesellschaften waren die Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNER) (federführend), die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), die Deutsche Gesellschaft für Neurotraumatologie und klinische Neurorehabilitation (DGNKN), die Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR), der Deutscher Verband der Ergotherapeuten e.V. (DVE), die Österreichische Gesellschaft für Neurorehabilitation (OeGNER), die Schweizerische Gesellschaft für Neurorehabilitation (SGNER), die Schweizerische Gesellschaft für Neurologie (SGN), und der Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK) beteiligt. Die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe (SDSH) nahm als Vertreter der Betroffenen teil.

11.9. Recherche, Auswahl und Bewertung der wissenschaftlichen Belege

Die Literatursuche berücksichtigte alle bewertete Referenzen der evidenzbasierten S2e Vorgängerleitlinie (Platz, 2009) sowie systematischen Literaturrecherchen mit PubMed- und Cochrane-Library-Suchen nach relevanten systematischen Reviews (SR) und randomisierten kontrollierten Studien (RKS): Suche nach RKS in PubMed in 03.2009, 11.2013 und zuletzt 07.2017; Suchen nach SR in PubMed und der Cochrane Library in 03.2009, 05.2016 und zuletzt 07.2017.

Es erfolgte ein Screening nach Titel und Abstracts, eine Selektion relevanter Referenzen nach Volltext, eine standardisierte Validitätsbeurteilung, Datenextraktion und Ableitungen für die Praxis für jede einzelne beurteilte Referenz mit Evidenztabelle. Alle Prozesse erfolgten nach dem 4-Augen-Prinzip. Basierend auf den Referenzen zu einzelnen Interventionen erfolgte dann

eine Synopse der Evidenz, eine Beurteilung der Qualität der Evidenz nach GRADE und die Ableitung der Empfehlungen mit Graduierung ihrer Empfehlungsstärken gemäß des AWMF-Regelwerkes.

11.10. Erstellung der Leitlinie

Vom Federführenden wurde auf Basis der o.g. Evidenz ein Entwurf der Leitlinie erstellt. Dieser wurde allen Mitgliedern des Redaktionskomitees zur kritischen Überarbeitung zur Verfügung gestellt. Die Kommentare der Mitglieder des Redaktionskomitees wurden dann in einer Neufassung des Manuskripts integriert und allen zur nochmaligen kritischen Durchsicht wieder vorgelegt.

11.11. Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) beim Koordinator eingereicht. Alle Interessenerklärungen wurden durch einen anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGNER auf thematisch relevante Interessen begutachtet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden **thematischen Bezug**, auf **thematische Relevanz**, **Art und Intensität der Beziehung** sowie auf die **absolute Höhe der Bezüge** durchgesehen.

Folgende **Bewertungskriterien** wurden zugrunde gelegt:

- bezahlte Gutachter-/Beratertätigkeit für Industrieunternehmen
- Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat/Advisory Board: bezahlte Tätigkeit für Industrieunternehmen
- Vorträge: bezahlt durch die Industrie
- Autoren- oder Ko-Autorenschaft: nur wenn industriegelenkt
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: direkt- oder teilfinanziert von Industrieunternehmen
- Eigentümerinteressen (Patente, Aktienbesitz) mit Leitlinienbezug

- indirekte Interessen mit Relevanz

Bewertung der dargelegten Interessen

Zum Umgang mit Interessen hat die Leitliniengruppe folgende Vorgehensweise gewählt:

Bei thematischem Bezug zur Leitlinie wurde als geringer Interessenkonflikt Vortragstätigkeiten, Buchkapitel und Tätigkeiten für öffentliche Institutionen gewertet. Als moderater Interessenkonflikt mit Konsequenz der Stimmenthaltung wurde Advisory Board/Beratertätigkeit, Eigentümerinteresse und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position gewertet. Als hoher Interessenkonflikt gewertet worden wäre z.B., wenn eine Person ihr Einkommen direkt von der Industrie bezieht. Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikten entgegen wirken, kann die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die systematische Evidenzaufbereitung, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation sowie die Diskussion der Interessenerklärungen zu Beginn der Konsenskonferenz gewertet werden. Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

11.12. Konsensusfindung

Für die Konsensusfindung wurde die fertiggestellte Leitlinie mit all ihren Empfehlungen den Mandatsträgern aller beteiligter Fachgesellschaften und Verbände (gemeinsam das „Redaktionskomitee“) zur Verfügung gestellt. Die Mitglieder des Redaktionskomitees wurden dabei aufgefordert, schriftlich ihre Zustimmung oder Ablehnung zu den einzelnen Empfehlungen, ggf. mit Änderungswünschen, abzugeben. Die Änderungswünsche und Begründungen wurden an das Redaktionskomitee insgesamt zurückgemeldet.

Abschließend wurden die Empfehlungen am 26.02.2020, am 18.03.2020 und am 02.04.2020 im Rahmen dreier Videokonferenzen mit den Mandatsträgern unter Moderation der AWMF konsentiert. Die strukturierte Konsensfindung erfolgte nach dem Prinzip des nominalen Gruppenprozess wie folgt:

- Vorstellung der Empfehlung
- Inhaltliche Rückfragen

- Abstimmung der Empfehlung und der Alternativvorschläge
- Bei fehlendem Konsens Diskussion und erneute Abstimmung

Entschuldigt bei der Konsensuskonferenz am 26.02.2020 waren TN (SGN/SGNR) und HT (ZVK); am 18.03.2020 JM (DGNKN) sowie am 02.04.2020 TN (SGN/SGNR) und HT (ZVK). TN (SGN/SGNR) und HT (ZVK) hatten zuvor für die Konferenz am 26.02. ihr Votum zu den Empfehlungen abgegeben, JM (DGNKN) und HT (ZVK) für die Konferenz am 18.03.2020, sowie TN (SGN/SGNR) und HT (ZVK) für die Konferenz am 2.04.2020. Die SDSH war bei den Konsensuskonferenzen jeweils durch AE vertreten.

Soweit Änderungen der Empfehlungen als Resultat der Diskussion vorgeschlagen wurden, wurde über diese erneut abgestimmt. Die Zustimmung und Enthaltung (gewertet als „Nein“ Stimme) der nicht anwesenden Mandatsträger wurden berücksichtigt, sofern der Originalvorschlag ohne Änderungen abgestimmt und konsentiert wurde. Die formelle Konsenstärke bezieht sich daher auf die 7 - 9 Mandate; 7 bei Modifikationen der Empfehlungstexte während der Konferenzen. Wichtige Aspekte der Diskussion wurden in den Hintergrundtext aufgenommen.

11.13. Autorisierung durch die beteiligten Fachgesellschaften und den patientenvertretenden Verband

Die vom Redaktionskomitee verabschiedete Version der Leitlinie wurde den Vorständen der genannten beteiligten Fachgesellschaften und dem patientenvertretenden Verband vor Veröffentlichung übermittelt und von ihnen autorisiert.

11.14. Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie ist über das Portal der AWMF, www.awmf.org, sowie über die Websites der Deutschen Gesellschaft für NeuroRehabilitation (DGNER), www.dgner.de, und der Schweizerischen Gesellschaft für Neurorehabilitation (SGNR), www.sgnr.ch, frei zugänglich.

11.15. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Stand: 23.04.2020

Gültig bis:22.04.2025

Die nächste Aktualisierung ist für 2021 geplant.

Ansprechpartner für die Aktualisierung: Prof. Dr. med. T. Platz

Versions-Nummer:	2.0
Erstveröffentlichung:	12/2009
Überarbeitung von:	04/2020
Nächste Überprüfung geplant:	04/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online