

Aus der Klinik für Neurologie und dem Centrum für Schlaganfallforschung
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Neuronale Korrelate der Spiegelillusion
an Normalpersonen und Schlaganfallpatienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Claire Lydia Fritsch

aus Frankfurt am Main

Datum der Promotion: 9. September 2016

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	4
Abstrakt	4
Abstract	6
Einführung.....	8
Methoden.....	10
Ergebnisse	13
Diskussion	16
Literaturverzeichnis.....	22
Eidesstattliche Versicherung	26
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	27
Druckversionen der Publikationen	29
Lebenslauf	57
Publikationsliste	58
Danksagung	59

Zusammenfassung

Abstrakt

Einführung: Spiegeltherapie wird zunehmend in der Therapie von Schmerzsyndromen und den Symptomen nach Schlaganfall eingesetzt. Positive Effekte auf Motorik und Sensibilität sind beschrieben. Der Effekt des Spiegels auf die Hirnaktivität, insbesondere der beiden Hemisphären, bei Gesunden als auch bei Schlaganfallpatienten ist noch unzureichend geklärt.

Methoden: Untersucht wurden 15 gesunde, rechtshändige Probanden, sowie 5 Schlaganfallpatienten mit schwerer Armparese, die Finger-Daumen-Oppositionsbewegungen unter normaler (NOR) und gespiegelter (MIR) visueller Kontrolle durchführten. Die Normalprobanden beobachteten anschließend dieselben Bewegungen einer fremden Hand (OBS). Mit SPM8 wurden die fMRT Daten analysiert. Für Normalprobanden erfolgte eine Gruppenanalyse für den Kontrast MIR > NOR und umgekehrt, sowie für den Kontrast der Beobachtung einer rechten (RH) und linken Hand (LH). Mit jeweils der bewegten > der statischen Bedingung wurde für MIR, NOR und OBS eine Lateralisierungsanalyse der aktivierten Areale anhand von Zuordnungen der SPM Anatomy Toolbox durchgeführt. Für alle Probanden und Patienten wurde schließlich der Kontrast MIR > NOR und umgekehrt auch auf Einzelebene gerechnet und die Aktivierungsstärke bei Normalprobanden mit der Bewegungsgeschwindigkeit und subjektiver Stärke der Spiegelillusion korreliert.

Ergebnisse: Der Kontrast MIR > NOR auf Gruppenebene zeigte lateralisierte Gehirnaktivierungen im Precuneus jeweils kontralateral zur visuell wahrgenommenen Hand. Der Kontrast OBS RH > LH und umgekehrt führte zu keiner signifikanten Aktivierung. In der Berechnung jeweils der bewegten > statischen Kondition fanden sich signifikante Aktivierungen in den Arealen BA 2, 3b, 4, 44 und 6, in V5 und dem SPL 5 und 7. Hierbei zeigte sich in BA 4 eine Lateralisierung strikt kontralateral zur bewegten Hand, wohingegen die Lateralisierung der

primär sensorischen Areale durch die Art der visuellen Wahrnehmung (NOR oder MIR) beeinflussbar war. Auf Einzelebene konnte bei den meisten Patienten die in der Gruppenanalyse beobachtete lateralisierte Aktivierung im Precuneus festgestellt werden.

Schlussfolgerungen: Ein Effekt auf die Aktivität im Precuneus zeigte sich nur durch die Anwendung von gespiegelter visueller Rückkopplung, nicht aber bei reiner Beobachtung einer rechten oder linken Hand. Dies bedeutet, dass die Spiegeltherapie, nicht aber die Videotherapie, eine lateralisierte kortikale Aktivierungsänderung auslöst. Die Lateralisierungsanalyse ergab einen direkten Einfluss der Spiegelillusion nur auf die primär sensorischen, nicht auf die primär motorischen Areale. Dies legt unterschiedliche Wirkmechanismen der Spiegeltherapie bezüglich motorischer, im Gegensatz zu sensorischer Erholung nach Schlaganfall nahe, insbesondere auch mit unterschiedlichen Zeitverläufen. Der auch auf Einzelebene an Patienten beobachtete Effekt des Spiegels spricht dafür, dass die an Normalprobanden beschriebenen kortikalen Korrelate der Spiegeltherapie wahrscheinlich vergleichbar sind für Schlaganfallpatienten.

Abstract

Introduction: Mirror therapy is increasingly employed for the treatment of pain syndrome and symptoms following stroke. Positive effects on motor and sensory functions have been described. The mirror's effect on brain activity, especially of the two hemispheres, in patients and healthy controls, is still not fully understood.

Methods: 15 healthy right-handed subjects and 5 stroke patients with severe arm paresis performed finger-thumb opposition movements under normal (NOR) and mirrored (MIR) visual control in an fMRI setting. Normal subjects then observed those same movements performed by a third person's hand (OBS). Data was analysed with SPM8. A group analysis of the contrasts $MIR > NOR$ and vice versa as well as $OBS\ RH > LH$ and vice versa was carried out for normal subjects. With the respective moved $>$ static condition of MIR, NOR and OBS, a laterality analysis was conducted for detected regions mapped by the Anatomy Toolbox. Finally, for all participants, $MIR > NOR$ and vice versa was also calculated on a single subject level and normal subject's activation strength was correlated with movement speed and reported subjective strength of the mirror illusion.

Results: Contrasting $MIR > NOR$ on the group level showed lateralised cerebral activations at Precuneus contralateral to the observed hand. The comparison of $OBS\ RH > LH$ and vice versa provoked no significant activation. When calculating the moved $>$ static condition, significant activations were seen in area BA 2, 3b, 4, 44 and 6, in V5 as well as SPL 5 and 7. BA 4 was lateralised strictly contralateral to the moved hand, while lateralisation of primary somatosensory areas proved to be dependent on the type of visual feedback (NOR or MIR). On a single subject level, the mirror's effect was similar for most patients.

Conclusion: An effect on Precuneus was only observed during movement mirroring, not during movement observation of a right or a left hand. This shows that mirror therapy elicits lateralised cortical activation changes, while video therapy does not. Laterality analysis showed a direct

influence of the mirror illusion only on primary somatosensory areas, but not on primary motor areas. This implies a different working mechanism of mirror therapy for motor and sensory recovery after stroke as well as different processing. The effect of the mirror could also be found in most of the patients. Therefore cortical correlates of mirror therapy described in healthy controls probably also apply for stroke patients.

Einführung

Schlaganfall zählt zu den häufigsten Ursachen für Behinderung und Tod. Die Einschränkung der Armfunktion ist eines der tragischsten Symptome nach Schlaganfall. In der Rehabilitation der oberen Armfunktion von Halbseitigelähmten werden üblicherweise aktive und passive Bewegungstherapien angewandt¹⁻⁴. Jedoch erfordern einige dieser Therapiestrategien eine gewisse Bewegungsfähigkeit der betroffenen Extremität, sodass sie bei Patienten mit schwerer Armparese nur begrenzt einsetzbar sind. Alternativ dazu gibt es auch Therapieansätze mit visueller Stimulation, zum Beispiel in Form von Spiegeltherapie (ST)⁵⁻⁸. Bei der ST wird ein Spiegel in der Sagittalachse so vor dem Patienten platziert, dass das Spiegelbild der gesunden Extremität die Sicht auf die betroffene Hand überlagert. Dadurch entsteht die sogenannte Spiegelillusion. Durch das Training mit dem Spiegel können Schlaganfallpatienten motorische und sensorische Fähigkeiten wiedererlangen⁸. Trotz klinischer Evidenz, auch in Hinblick auf Schmerzreduktion bei Patienten mit CRPS oder Phantomschmerzen nach Amputation^{9;10}, sind die zugrundeliegenden kortikalen Mechanismen, insbesondere der Beitrag der beiden Hemisphären, weitgehend unverstanden. Eine weitere Therapieform mit visueller Stimulation ist die sogenannte Bewegungsbeobachtungstherapie (Motion observation therapy, MOT). Auch die MOT kann Erfolge in der Rehabilitation motorischer Funktionen bei Schlaganfall-¹¹ und Parkinsonpatienten¹² erzielen. Der Unterschied zwischen ST und MOT, besonders bezüglich des neuronalen Wirkmechanismus, ist jedoch unklar. Dabei geht es unter anderem um die Effekte in höheren visuellen Arealen, besonders in V6/Precuneus. In mehreren Studien fand man eine zusätzliche lateralisierte Aktivierung durch die Spiegelillusion in diesem Areal^{13;14}.

Als morphologisches Korrelat der Spiegelillusion wurde auch das Spiegelneuronensystem (Mirror Neuron System, MNS) vermutet^{7;15}. Darunter versteht man Neurone, die sowohl bei der Durchführung eigener Handlungen, als auch bei der Beobachtung derselben Handlungen bei einer dritten Person aktiviert sind^{16;17}.

Auf eine Gehirnhälfte lateralisierte Aktivierungen wurden auch im primären motorischen Kortex (M1) nach ST gefunden^{18;19}. Dies trat vor allem nach erfolgtem Spiegeltraining auf und korreliert mit den motorischen Verbesserungen, die klinisch bei halbseitig gelähmten Schlaganfallpatienten mit der ST erzielt werden konnten.

Neben der motorischen Rehabilitation, wurde vielfach auch eine erhebliche Erholung sensorischer Fähigkeiten durch die ST beobachtet^{9;20-22}. Sensible Fähigkeiten sind eine Voraussetzung für motorische Funktion²³. Das weist darauf hin, dass auch in somatosensiblen Gehirnarealen ein Effekt der Spiegelillusion zu erwarten ist. Jedoch gibt es erst wenige Studien, die sich mit dem Effekt des Spiegels auf die Regionen des primären somatosensiblen Kortex (S1) befassen^{24;25}.

Insgesamt wurden die meisten bildgebenden Studien zur ST an Normalprobanden durchgeführt¹³⁻¹⁵. Oft ist in diesem Fall die Vergleichbarkeit zu Patienten mit Gehirnläsionen nicht gegeben.

Der Aufbau der vorliegenden Studie entstand in Anlehnung an eine frühere Studie zur ST¹³. Mittels funktionellem MRT sollte nun für dieses Modellparadigma anhand eines Vergleichs zur MOT überprüft werden, ob das beobachtete Aktivierungsmuster spezifisch für die Spiegelillusion ist²⁶. Weiterhin sollte die interhemisphärische Aktivierung, insbesondere die Lateralisierung von M1 und S1, betrachtet werden²⁷. Auch Schlaganfallpatienten wurden untersucht, sodass es schließlich darum ging, einen Vergleich der kortikalen lateralisierten Aktivierungen in V6 zwischen Normalprobanden und Patienten auf Einzelebene zu ziehen²⁸.

Methoden

Normalprobanden

18 gesunde Rechtshänder nahmen an der Studie teil. Drei mussten aufgrund von zu großen Bewegungsartefakten ausgeschlossen werden, sodass 15 Probanden (6 weiblich, 22-56 Jahre alt, mittleres Alter 33.7 Jahre) in die Auswertung eingingen.

Patienten

In der Abteilung für neurologische Rehabilitation der MEDIAN Klinik Berlin-Kladow wurden von August 2010 bis August 2011 fünf stationäre Patienten (eine weiblich, mittleres Alter 61 Jahre, von 50-72 Jahre) mit schwerer Armparese nach erstmaligem einseitigem ischämischen Infarkt rekrutiert. Einschlusskriterien waren: Eine Handgelenksexension $< 20^\circ$ und eine metacarpophalangeale Gelenkextensionsfähigkeit $< 10^\circ$. Patienten mussten zudem kognitiv in der Lage sein, den Anweisungen zu folgen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit orthopädischen, rheumatischen oder anderen Erkrankungen, die die Bewegung der nichtbetroffenen oberen Extremität einschränkten und Patienten mit Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung. Die Ethik Kommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigte die Studie und Patienten und Probanden erklärten vor Beginn der Untersuchungen ihr Einverständnis mit den Studienbedingungen.

Versuchsaufbau

Die Probanden / Patienten hielten im MRT Scanner entweder ihre rechte (RH) oder linke (LH) / nichtbetroffene Hand auf Hüfthöhe und führten Zeigefinger-Daumen Oppositionsbewegungen durch. Die Spiegelillusion wurde mittels einer on-line Videokette impliziert, auf einer Versuchsbrille wurden jeweils die visuellen Stimuli dargeboten.

Es wurden folgende Protokolle durchgeführt: Für Bewegungsausführung, hielten die Probanden / Patienten entweder ihre Hand ruhig oder führten eine Finger-Daumen Oppositionsbewegung durch. In der Hälfte dieser Durchgänge wurde das visuelle Feedback gespiegelt, sodass entweder

das normale oder das gespiegelte Bild der eigenen Hand erschien. Insgesamt entstanden so vier verschiedene Bedingungen (NOR bewegt, NOR statisch, MIR bewegt, MIR statisch). Für die reine Bewegungsbeobachtung wurden den Probanden Videoclips vorgespielt, die ähnliche Zeigefinger-Daumen Oppositionsbewegungen einer fremden Hand zeigten (OBS), die sie anschließend imitierten. Beide Protokolle wurden für die rechte und linke Hand getrennt durchgeführt (bei Patienten nur für die betroffene Hand).

Behaviorale Daten

Zeigefinger-Daumen Oppositionsbewegungen bei Normalprobanden während jeder Bedingung wurden gefilmt und später ausgezählt. Der Friedman Test wurde durchgeführt um signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zwischen den Konditionen festzustellen.

fMRT Messungen und Datenaufbereitung

fMRT Messungen wurden auf einem 3 Tesla Scanner mit einer 12-Kanal Kopf Matrix Spule durchgeführt. Die funktionellen Aufnahmen wurden mit SPM 8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, London) ausgewertet. Die Bilder wurden neu ausgerichtet um Artefakte auszuschließen und mit den entsprechenden anatomischen (T1-gewichteten) Bildern coregistriert und räumlich normalisiert um Vergleichbarkeit zwischen mehreren Probanden zu gewähren. Bei der Aufbereitung von Patientendaten entfiel dieser Schritt. Anschließend wurden die Bilder mit einem Gaus Filter (FWHM = 8mm) räumlich geglättet.

Gruppenanalyse I²⁶

Zuerst wurden nur die sechs Bedingungen, in denen eine Handbewegung zu sehen war analysiert: RH/LH NOR, RH/LH MIR und OBS RH/LH. Nur zwischen den Bedingungen, die sich ausschließlich im visuellen Feedback (MIR und NOR) unterschieden, wurden T-Kontraste berechnet: also für MIR > NOR (für jeweils die linke und rechte Hand) und zwischen Bewegungsbeobachtung (OBS) einer rechten und einer linken Hand. Ein $p < 0.01$ (false

discovery rate, FDR) und eine minimale Cluster Größe von 20 Voxel definierten statistische Signifikanz.

*Gruppenanalyse II*²⁷

Jeweils die Kontraste bewegt (MOV) > statisch (STA) wurden mit einer Signifikanz von $p < 0.001$ (unc.) für RH/LH NOR, RH/LH MIR, RH/LH OBS berechnet und die jeweiligen Aktivierungen anhand der SPM Anatomy Toolbox anatomisch zugeordnet. Mit dem Aktivierungsvolumen auf beiden Gehirnhälften wurde für jede entdeckte Region ein Lateralisierungsindex (LI) berechnet.

*Einzelanalyse*²⁸

Um die Aktivierungsunterschiede zwischen gespiegelten (MIR) und ungespiegelten (NOR) Bewegungen beider Hände / der nicht betroffenen Hand darzustellen, wurden für jeden Proband und Patient T-Kontraste berechnet (MIR MOV > NOR MOV und umgekehrt). Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.001$ (unc.) gesetzt. Anhand anatomischer Kriterien²⁹ wurde der maximale T-Wert innerhalb der Precuneus Region als Kriterium für die Stärke der Aktivierung definiert.

Mit SPSS 18 (SPSS Inc. Chicago, USA) wurde für T-Werte im Precuneus unter den Bedingungen MIR MOV > NOR MOV und NOR MOV > MIR MOV bei Normalprobanden, ein 95% Konfidenzintervall (KI) jeweils für die rechte und linke Hand berechnet, wobei nicht signifikante T-Werte den Wert 0.0 erhielten. Spearman Korrelationen und Wilcoxon signed-rank Test wurden berechnet. Für alle Tests wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0.05$ gesetzt.

Ergebnisse

Behaviorale Daten

Der Friedman Test wies keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Finger-Daumen Bewegungen zwischen den einzelnen Bedingungen auf ($p < 0.41$).

Gruppenanalyse I

Die gespiegelten Bewegungen (MIR > NOR) lösten zusätzliche Aktivierungen in den primären und höheren visuellen Regionen (inklusive Precuneus), stets kontralateral zur gesehenen Hand, aus. Dieses Muster zeigte sich stärker für die Bedingungen, bei denen die rechte Hand bewegt wurde. Im umgekehrten Vergleich (NOR > MIR) wurde eine relative Verstärkung des Precuneus nur der linken Hemisphäre bei Bewegungen der rechten Hand deutlich. Im Kontrast dazu, waren bei dem Vergleich von reiner Bewegungsbeobachtung einer rechten und einer linken Hand (RH OBS > LH OBS und umgekehrt) keine signifikanten Aktivierungsunterschiede zu beobachten. Die Effektstärken in den Precuneus beider Hemisphären bestätigten, dass signifikante Lateralisierungen nur während Bewegungsausführung und nicht während reiner Bewegungsbeobachtung auftraten.

Gruppenanalyse II

Die ungespiegelte Bewegungsaufgabe NOR (MOV > STA) aktivierte hauptsächlich den visuellen Kortex V5, premotorische und motorische (BA 6, 44, 4) und primär somatosensible Areale (BA 2, 3b, 3a), sowie den posterioren parietalen Kortex mit SPL 5 und 7. Gespiegelte Bewegungen (MIR MOV > STA) lösten größere Aktivierungen aus als ungespiegelte Bewegungen. Bei OBS (MOV > STA) fanden sich Aktivierungen im visuellen Kortex V5, in allen Regionen des primären somatosensiblen Kortex (BA 2, 3b, 1, 3a), in parietalen Arealen (SPL 5, 7, IPC und hIP), premotorischen und motorischen Arealen (BA 6, 4 und 44) und, in geringerer Ausprägung, auch in BA 18 und V3.

In den aktiven Aufgaben war BA 4 vorwiegend kontralateral zur bewegten Hand aktiviert. Im Vergleich dieser Region unter unterschiedlichem Feedback gab es nur einen geringen Unterschied der LIs (NOR → MIR: 0.95 → 0.94 in RH; -0.83 → -0.89 in LH). Im primären somatosensiblen Kortex hingegen verblieben Aktivierungen der BA 3a, BA 3b und BA 2 während der aktiven Bewegungsaufgaben für Bewegungen der RH vorwiegend kontralateral, änderten aber ihre Lateralisierung von NOR zu MIR für Bewegungen der LH: BA 3a und BA 2 von ipsilateral nach nahezu symmetrisch (LI: 1.0 → -0.27 und 0.77 → -0.03) und BA 3b von ipsilateral nach vorwiegend kontralateral (LI: 0.25 → -0.63).

Einzelanalyse

Auf der Single-Subject Ebene zeigten 10 der 15 Normalprobanden signifikante lateralisierte zerebrale Aktivierungen während gespiegelter Bewegungen ihrer rechten Hand (RH MIR MOV > RH NOR MOV). 13 der 15 Normalprobanden zeigten signifikant unterschiedliche Gehirnaktivierungen unter gespiegelmtem Feedback der Bewegungen ihrer linken Hand (LH MIR MOV > LH NOR MOV). Nur bei einem Normalproband konnten keine signifikanten Gehirnaktivierungen, weder bei Bewegungen der rechten, noch der linken Hand, gefunden werden. T-Werte im Precuneus korrelierten weder mit der Zahl der Finger-Daumen Bewegungen, noch mit der Stärke der subjektiven Erfahrung der Spiegelillusion (im Fragebogen erfragt). Der umgekehrte Vergleich (NOR MOV > MIR MOV) zeigte signifikante Aktivierungsunterschiede bei 12 Normalprobanden während Bewegungen der rechten Hand und bei 10 während Bewegungen der linken Hand. Nur bei einem der Normalprobanden wurde keine signifikante Aktivierung für beide Hände gefunden. Es gab keine Korrelation zwischen der Stärke der Aktivierung in (MIR MOV > NOR MOV) und (NOR MOV > MIR MOV) für beide Hände. Ein signifikanter Unterschied mit höheren T-Werten in der Spiegelbedingung wurde jedoch nur für die linken Hand ($p = 0.04$) gefunden.

Die Stärke der Aktivierungen im Precuneus aller Patienten lag innerhalb des 95% KI der Normalprobanden. Nur einer der fünf Patienten zeigte keinen signifikanten Aktivierungsunterschied. Im umgekehrten Vergleich (NOR MOV > MIR MOV) konnte nur bei einem Patienten ein signifikanter Aktivierungsunterschied gefunden werden, der im 95% KI der Normalprobanden lag.

Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die neuronalen Korrelate der Spiegelillusion sowie deren Lateralisierung im Precuneus und in den primär motorischen und sensorischen Arealen betrachtet. Anhand einer Beobachtungsbedingung konnten auch die Bedingungen der MOT nachgestellt werden und mit denen der ST verglichen werden. Schließlich wurden die Ergebnisse von Normalprobanden und Patienten verglichen.

Gruppenanalyse

Die erste Gruppenanalyse zeigt deutlich, dass nur gespiegelte Bilder eigener Handbewegungen, aber nicht passive Beobachtung, lateralisierte Gehirnaktivierungen im parieto-okzipitalen Kortex auf der Hemisphäre kontralateral zur visuell wahrgenommenen Hand hervorrufen. Dieser Effekt kann nicht auf eine Halbfeld Stimulierung zurückgeführt werden, da weder der umgekehrte Vergleich (NOR > MIR) noch die Beobachtungsaufgabe einen solchen Effekt aufwies.

Die Ergebnisse passen zu einer früheren Studie mit ähnlichem Aufbau im Modellparadigma zum Precuneus¹³. Anders als bei Dohle et al., wurden in der vorliegenden Studie nicht die statischen und die bewegten Bedingungen zusammen analysiert, sondern nur die bewegten Bedingungen. Diese Herangehensweise ermöglicht den Vergleich zur Bewegungsbeobachtungsaufgabe und zeigt, dass lateralisierte Aktivierungen nicht symmetrisch, sondern stärker für Bewegungen der rechten Hand auftreten. Die Auswertung der umgekehrten Bedingung (NOR > MIR) zeigt nun außerdem eine zusätzliche Aktivierung für die rechte Hand im kontralateralen Precuneus.

Als Korrelat des Spiegels wurde der stärkste Effekt im Precuneus beider Hemisphären gefunden. Daher wird angenommen, dass der parieto-okzipitale Kortex entscheidend für den Prozess der visuell wahrgenommenen Extremitätenkonfiguration einer Körperseite ist und so die Effekte der ST vermittelt.

Zuvor wurde spekuliert, dass der zugrundeliegende Mechanismus der ST im MNS zu finden sei⁷.

Die vorliegenden Untersuchungen deckten keine zusätzlichen Aktivierungen des MNS während

der Aufgabe der gespiegelten Bewegungen auf. Allerdings ist anhand der vorliegenden Daten eine ähnliche Aktivierung des MNS für alle Bedingungen nicht auszuschließen.

Soweit bekannt, wurde Bewegungsbeobachtung einer rechten und linken Hand mit zentraler Fixierung noch nie direkt verglichen. Die ST unterscheidet sich von der MOT durch Handlungsmacht der eigenen aktiven Bewegungen. Durch den Seitenvergleich der OBS und der MIR Bedingungen konnte dieser Unterschied auf struktureller Ebene belegt werden.

Möglicherweise ist es sinnvoll, den Unterschied auch auf der Ebene der interhemisphärischen Hemmung zu betrachten. Für Schlaganfallpatienten wird angenommen, dass die nicht betroffene Hemisphäre die betroffene mittels eines transkallosalen Inhibitionsmechanismus weiter hemmt und dadurch motorische Fähigkeiten verschlechtert³⁰. Mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist man verleitet zu behaupten, dass ST, nicht aber MOT, selektiv die betroffene Hemisphäre aktiviert und die interhemisphärische Balance positiv beeinflusst, was die positiven Effekte der ST, besonders in schweren Hemiparese Fällen⁵ erklären würde.

In der zweiten Gruppenanalyse wurde die Lateralisierung des neuronalen Netzwerks untersucht, das Handbewegungen unter normalem (NOR) und gespiegeltem (MIR) visuellen Feedback zugeschrieben werden kann. Die Lateralisierungsanalyse zeigte unterschiedliche Effekte von gespiegelten Bewegungen auf primär motorische und somatosensible Areale. Im primären motorischen Kortex (BA 4) war die Lateralisierung begrenzt auf die Hemisphäre kontralateral zur bewegten Extremität, unabhängig vom visuellen Feedback (MIR oder NOR).

Fast alle funktionellen bildgebenden Untersuchungen der Spiegelillusion haben gezeigt, dass keine unmittelbare Aktivierungsänderung im primär motorischen Kortex durch die Spiegelillusion ausgelöst wird^{5;6;15;31}. Wenige Studien fanden direkte Effekte der Spiegelillusion auf M1-Aktivität in einem funktionellen Bildgebungssetting bei gesunden Kontrollen und Amputationspatienten ohne Phantomschmerz^{24;25}. Da beide Studien einen echten Spiegel einsetzten, könnte es sein, dass die zusätzliche M1 Aktivierung dort durch die höhere Anzahl an

Händen (die eigene Hand und ihre Reflektion im Spiegel) und nicht durch den Lateralitätswechsel ausgelöst worden ist. Diese Interpretation wird gestützt anhand der Matthys Studie¹⁵, die mit einem ähnlichen Paradigma keinen Unterschied in M1 oder S1 feststellten, aber in beiden Bedingungen (mirror und no-mirror) zwei Hände präsentierten und Instruktionen über die Blickrichtung gaben.

Andererseits gibt es Studien, die einen Effekt auf M1 kontralateral zur gesehenen Hand im Anschluss an eine Phase ausführlichen Spiegeltrainings berichten^{6;18;32;33}. Daher ist anzunehmen, dass ST Plastizität in M1 kontralateral zur gesehenen Extremität induziert, jedoch ist dies höchstwahrscheinlich einem Trainingseffekt und nicht einem unmittelbaren Effekt durch die Spiegelillusion zuzuschreiben.

Im primären somatosensiblen Kortex (BA 3a, 3b and 2) hingegen, war die Lateralisierung abhängig vom visuellen Feedback (NOR oder MIR) und von der ausführenden Hand.

Man weiß nur wenig über die Effekte der Spiegelillusion auf somatosensible Areale.

Wahrscheinlich waren Diers et al. die einzigen, die S1 direkt (zusammen mit M1) Aktivität unter der Spiegelillusion untersucht haben²⁴. Da sich ihr Aufbau jedoch von dem der vorliegenden Studie unterscheidet, ist der direkte Vergleich der Ergebnisse nicht möglich. Einige klinische Studien berichten eine Verbesserung der sensiblen Funktion nach ST^{5;20-22;34}. In Anbetracht dessen, dass für taktile Diskrimination, im Gegensatz zu motorischen Funktionen⁸, signifikante Verbesserung schon nach einer einzigen Sitzung ST berichtet wurde²¹, gehen wir davon aus, dass motorische und sensorische Erholung nach Schlaganfall auf verschiedenen kortikalen Mechanismen beruhen.

In der vorliegenden Studie entstanden die Lateralisierungsänderungen der Aktivität auf S1 aufgrund des gespiegelten Feedbacks nur bei Bewegungen der linken Hand. Das könnte darauf hindeuten, dass ST effektiver für sensible Defizite nach links-hemisphärischer Läsion ist, jedoch erfordert diese Hypothese weitere Erforschung.

Einzelanalyse

Erweiternd zur ersten Auswertung der Normalprobandendaten, fanden wir durch gespiegelte Bewegungen lateralisierte zerebrale Aktivierungen nicht nur in der Gruppenanalyse, sondern auch in einzelnen Probanden. Auch hier war der größte Effekt im Precuneus zu verzeichnen. Bei den meisten der Normalprobanden und Patienten konnte dieser Effekt der Spiegelillusion verzeichnet werden. Ein genauerer Blick auf die Stärke der Aktivierungen zeigte Übereinstimmung mit früheren Studien^{13;14}. Nach erfolgter Korrelation kann man sagen, dass der Effekt im Precuneus weder Bewegungsausführungsunterschieden zugeschrieben werden kann (Zahl der Finger-Daumen Oppositionssequenzen) noch der subjektiv wahrgenommenen Stärke der Spiegelillusion (Fragebogen). Stärke und Ausmaß der Aktivierungen in visuellen Regionen und im Precuneus war vergleichbar zwischen Schlaganfallpatienten und Normalprobanden. Es konnte also gezeigt werden, dass die Spiegelillusion auch in Patienten mit schwerer Hemiparese, bei denen man eine Verminderung der Repräsentation von aktiven Bewegungen auf der kontraläsionalen Extremität erwartet, auszulösen ist. Möglicherweise ist dies die neurophysiologische Basis der klinischen Verbesserung, die in dieser Gruppe nach ST beobachtet werden konnte⁵. Da es keine Korrelation zwischen externalen Variablen (Bewegungsgeschwindigkeit, subjektive Erfahrung) und der im fMRT gemessenen Stärke der Aktivierung gab, kann man annehmen, dass die Stärke der Aktivierung an sich keinen eigenen Aussagewert trägt. Schon eher ist wohl entscheidend, ob diese zusätzliche Aktivierung überhaupt auftritt oder nicht.

Einschränkungen der Studie

Trotz der klaren Ergebnisse, gibt es einige Einschränkungen bezüglich der Interpretation der Ergebnisse. Zum einen entspricht der modellhafte Aufbau mittels Videokette nicht exakt den Bedingungen der ST, da dies nicht im MR-setting zu realisieren ist. Wahrscheinlich könnten andere Bildgebungsmethoden (zum Beispiel NIRS) dafür geeigneter sein.

Als weitere Einschränkung ist zu erwähnen, dass das Alter der Normalprobanden nicht vergleichbar zu dem der Schlaganfallpatienten war. Jedoch zeigte die negative Korrelation von Alter und Aktivierungsstärke in Normalprobanden eher eine Abnahme der zusätzlichen Aktivierungen durch die Spiegelillusion mit dem Alter. Daher ist es umso bemerkenswerter, dass die lateralisierten Aktivierungen auch in älteren Patienten mit links-hemisphärischer Läsion gefunden werden konnten.

Außerdem ist die Patientenstichprobe eher klein. Diese fünf Schlaganfallpatienten waren in der Tat die einzigen, die in der genannten Rekrutierungsphase die jeweiligen Kriterien erfüllten. Insbesondere die Teilnahme an der fMRT-Untersuchung schränkte die Teilnehmerzahl ein. Auch diesbezüglich scheint es vielversprechend alternative Techniken, wie z.B. NIRS, anzuwenden, um die Gehirnaktivität bei Schlaganfallpatienten zu messen³¹.

Zusammenfassend liefern die drei Studien einige neue Aspekte zu visuellen Rehabilitationsverfahren des paretischen Arms nach Schlaganfall. Es konnte gezeigt werden, dass lateralisierte zerebrale Aktivierungen im Precuneus nur im Setting der ST und nicht in MOT auszulösen sind. Zum Beitrag der Hemisphären konnte dargestellt werden, dass die Wirkmechanismen der ST in primär motorischen und somatosensiblen Arealen verschieden ablaufen: M1 wird nicht direkt durch die Spiegelillusion moduliert; Plastizität in dieser Region kann erst nach längerem Training erreicht werden. Im Gegensatz dazu wird die Aktivität in S1 unmittelbar durch die Spiegelillusion moduliert, was daraufhin deutet, dass ST eine wirkungsvolle Technik für die schnelle Wiedererlangung sensibler Funktionen darstellt, eventuell besonders nach linkshemisphärischer Läsion. Weitere Forschung zum Beitrag der Hemisphären und sensorischer Funktion scheint notwendig um die verschiedenen Erholungsmuster nach Schlaganfall zu untersuchen.

Der in der Gruppenanalyse beobachtete Effekt im visuo-okzipitalen Kortex kontralateral zur gesehenen Hand wurde auch bei den meisten einzelnen Probanden und Patienten, jedoch nicht

bei allen durch die Spiegelillusion ausgelöst. Gehirnaktivierungen aufgrund der Spiegelillusion bei Schlaganfallpatienten sind vergleichbar mit denen gesunder Probanden, sogar bei Patienten mit schwerer Hemiparese. Um herauszufinden, ob dieses beobachtete Aktivierungsmuster als Prädiktor für den Erfolg von ST dient, sind weitere klinische und bildgebende Patientenstudien mit größeren Teilnehmerzahlen notwendig. Schließlich könnte diese Herangehensweise dabei helfen Patienten auszuwählen, die von der Anwendung von ST profitieren könnten.

Schlussendlich konnten die Resultate der vorliegenden Studie bereits dazu verwendet werden, das Therapieprotokoll der ST im Klinikalltag zu optimieren³⁵.

Literaturverzeichnis

- 1 Butefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci* 1995;130:59-68.
- 2 Feys H, De WW, Verbeke G 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;35:924-929.
- 3 Mehrholz J, Platz T, Kugler J, Pohl M. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving arm function and activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006876.
- 4 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;19:287-293.
- 5 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;23:209-217.
- 6 Michielsen ME, Selles RW, van der Geest JN et al. Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients: a phase II randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25:223-233.
- 7 Yavuzer G, Selles R, Sezer N et al. Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:393-398.
- 8 Thieme H, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Dohle C. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD008449.
- 9 Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* 2004;108:192-198.
- 10 Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc Biol Sci* 1996;263:377-386.

- 11 Ertelt D, Small S, Solodkin A et al. Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage* 2007;36 Suppl 2:T164-T173.
- 12 Buccino G, Gatti R, Giusti MC et al. Action observation treatment improves autonomy in daily activities in Parkinson's disease patients: results from a pilot study. *Mov Disord* 2011;26:1963-1964.
- 13 Dohle C, Kleiser R, Seitz RJ, Freund HJ. Body scheme gates visual processing. *J Neurophysiol* 2004;91:2376-2379.
- 14 Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT et al. Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 2011;208:543-555.
- 15 Matthys K, Smits M, van der Geest JN et al. Mirror-induced visual illusion of hand movements: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:675-681.
- 16 Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 1996;119 (Pt 2):593-609.
- 17 Rizzolatti G, Fadiga L, Matelli M et al. Localization of grasp representations in humans by PET: 1. Observation versus execution. *Exp Brain Res* 1996;111:246-252.
- 18 Hamzei F, Lappchen CH, Glauche V, Mader I, Rijntjes M, Weiller C. Functional plasticity induced by mirror training: the mirror as the element connecting both hands to one hemisphere. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:484-496.
- 19 Michielsen ME, Smits M, Ribbers GM et al. The neuronal correlates of mirror therapy: an fMRI study on mirror induced visual illusions in patients with stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:393-398.
- 20 Acerra NE. Sensorimotor dysfunction in CRPS1 and stroke: characterisation, prediction and intervention. PhD Thesis 2007.
- 21 Moseley GL, Wiech K. The effect of tactile discrimination training is enhanced when patients watch the reflected image of their unaffected limb during training. *Pain* 2009;144:314-319.

- 22 Doyle S, Bennett S, Fasoli SE, McKenna KT. Interventions for sensory impairment in the upper limb after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD006331.
- 23 Kwakkel G, Wagenaar RC, Kollen BJ, Lankhorst GJ. Predicting disability in stroke--a critical review of the literature. *Age Ageing* 1996;25:479-489.
- 24 Diers M, Christmann C, Koeppe C, Ruf M, Flor H. Mirrored, imagined and executed movements differentially activate sensorimotor cortex in amputees with and without phantom limb pain. *Pain* 2010;149:296-304.
- 25 Shinoura N, Suzuki Y, Watanabe Y et al. Mirror therapy activates outside of cerebellum and ipsilateral M1. *NeuroRehabilitation* 2008;23:245-252.
- 26 Wang J, Fritsch C, Bernarding J et al. A comparison of neural mechanisms in mirror therapy and movement observation therapy. *J Rehabil Med* 2013;45(4):410-3.
- 27 Fritsch C, Wang J, Dos Santos LF, Mauritz KH, Brunetti M, Dohle C. Different effects of the mirror illusion on motor and somatosensory processing. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(2):269-80.
- 28 Wang J, Fritsch C, Bernarding J et al. Cerebral activation evoked by the mirror illusion of the hand in stroke patients compared to normal subjects. *NeuroRehabilitation*. 2013;33(4):593-603.
- 29 Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 2006;129:564-583.
- 30 Grefkes C, Nowak DA, Wang LE, Dafotakis M, Eickhoff SB, Fink GR. Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling. *Neuroimage* 2010;50:233-242.
- 31 Mehnert J, Brunetti M, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C. Effect of a mirror-like illusion on activation in the precuneus assessed with functional near-infrared spectroscopy. *Journal of Biomedical Optics*. In press.
- 32 Giraux P, Sirigu A. Illusory movements of the paralyzed limb restore motor cortex activity. *Neuroimage* 2003;20:S107-S111.

- 33 Nojima I, Mima T, Koganemaru S, Thabit MN, Fukuyama H, Kawamata T. Human motor plasticity induced by mirror visual feedback. *J Neurosci* 2012;32:1293-1300.
- 34 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.
- 35 Morkisch N, Lommack R, Kadow L, Rietz C, Dohle C. Evaluation eines standardisierten Therapieprotokolls zur Spiegeltherapie. *Neurologie & Rehabilitation*. Hippocampus Verlag. In preparation.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Claire Lydia Fritsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neuronale Korrelate der Spiegelillusion an Normalpersonen und Schlaganfallpatienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Fritzsch C, Wang J, Ferreira Dos Santos L, Mauritz KH, Brunetti M, Dohle C.

Different effects of the mirror illusion on motor and somatosensory processing. Restor Neurol Neurosci, 2014;32(2):269-80

Beitrag im Einzelnen: Probandenrekrutierung, Datenerhebung (MRT), Datenauswertung in SPM8, fernere Datenanalyse, Literaturrecherche, Erstellung aller Grafiken und Tabellen, Verfassen des Artikels.

Wang J, Fritzsch C, Bernarding J, Holtze S, Mauritz KH, Brunetti M, Dohle C. A comparison of neural mechanisms in mirror therapy and movement observation therapy. J Rehabil Med 2013;45(4):410-3.

Beitrag im Einzelnen: Probandenrekrutierung, Datenerhebung (MRT), Datenauswertung in SPM8, Erstellung von Grafiken, Korrekturlesen des Artikels.

Wang J, Fritzsch C, Bernarding, J, Krause T, Mauritz K-H, Brunetti M, Dohle C. Cerebral activation evoked by the mirror illusion of the hand in stroke patients compared to normal subjects. NeuroRehabilitation, 2013;33(4):593-603.

Beitrag im Einzelnen: Probandenrekrutierung, Datenerhebung (MRT), Datenauswertung in SPM8, Korrekturlesen des Artikels

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Druckversionen der Publikationen

Fritsch C, Wang J, Ferreira Dos Santos L, Mauritz KH, Brunetti M, Dohle C.

Different effects of the mirror illusion on motor and somatosensory processing. *Restor Neurol Neurosci*, 2014;32(2):269-80.

<https://doi.org/10.3233/RNN-130343>

Wang J, Fritsch C, Bernarding J, Holtze S, Mauritz KH, Brunetti M, Dohle C. A comparison of neural mechanisms in mirror therapy and movement observation therapy. *J Rehabil Med* 2013;45(4):410-3.

<https://doi.org/10.2340/16501977-1127>

Wang J, Fritsch C, Bernarding, J, Krause T, Mauritz K-H, Brunetti M, Dohle C. Cerebral activation evoked by the mirror illusion of the hand in stroke patients compared to normal subjects. *NeuroRehabilitation*, 2013;33(4):593-603.

<https://doi.org/10.3233/NRE-130999>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. Wang J, Fritzsich C, Bernarding J, Holtze S, Mauritz KH, Brunetti M, Dohle C., A comparison of neural mechanisms in mirror therapy and movement observation therapy. *J Rehabil Med.* 2013 Apr;45(4):410-3.
2. Fritzsich C, Wang J, Ferreira Dos Santos L, Mauritz KH, Brunetti M, Dohle C. Different effects of the mirror illusion on motor and somatosensory processing. *Restor Neurol Neurosci*, 2014;32(2):269-80
3. Wang J, Fritzsich C, Bernarding, J, Krause T, Mauritz K-H, Brunetti M, Dohle C. Cerebral activation evoked by the mirror illusion of the hand in stroke patients compared to normal subjects. *NeuroRehabilitation*, 2013;33(4):593-603.

Kongressbeiträge:

4. Brunetti M, Wang J, Fritzsich C, Bernarding J, Holtze S, Mauritz K-H, Dohle C. Experience of agency during movement observation causes lateralized cerebral activations. Poster presentation at DGKN 2012.
5. Fritzsich C, Wang J, Mauritz K-H, Ferreira Dos Santos L, Brunetti M, Dohle C. Different effects of mirror therapy on motor and sensory processing. Poster presentation at DGKN 2013.

Danksagung

Ich möchte ganz herzlich danken Herrn Christian Dohle für die essentielle Unterstützung und Begleitung dieser Arbeit und meiner wissenschaftlichen Laufbahn.

Vielen Dank auch den Mitarbeiterinnen aus dem Team in Kladow, meinen KommilitonInnen und allen anderen, die mich in den letzten Jahren auf dem Weg begleitet haben.

Schließlich bin ich meinen Eltern, meiner Oma, meinem Bruder und meiner Herzensfamilie in Berlin überaus dankbar - für alles.