

Aus dem
CharitéCentrum CC15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
Direktor: Prof. Dr. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Zerebrale Mechanismen und klinische Wirksamkeit der Spiegelillusion

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Christian Dohle, M. Phil.

Eingereicht: April 2017
Dekan: Professor Dr. med. Axel Radlach Pries
1. Gutachter: Professor Dr. med. Cornelius Weiller
2. Gutachter: Professor Dr. med. Friedhelm C. Hummel

Inhalt

Inhalt.....	2
Abkürzungen.....	3
1. Einleitung.....	4
1.1 Hintergrund.....	4
1.2 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit.....	5
2. Eigene Arbeiten.....	9
2.1 Überblick.....	9
2.2 Untersuchungen zur Spiegelillusion bei gesunden Probandinnen / Probanden mit fMRT	11
2.2.1 Nachweis einer lateralisierten Aktivierung durch die Spiegelillusion	11
2.2.2 Vergleich von Spiegelillusion und Bewegungsbeobachtung	16
2.3 Untersuchungen zur Spiegelillusion bei gesunden Probandinnen und Probanden mit anderen Bildgebungstechniken	21
2.3.1 Quantifizierung der Aktivierungsstärken durch die Spiegelillusion mittels fNIRS	21
2.3.2 Vergleich von Körperspiegelung und Koordinatenspiegelung mittels PET.....	31
2.4 Klinische Wirksamkeit der Spiegelillusion (Spiegeltherapie) bei Schlaganfallpatientinnen und -patienten	45
2.4.1 Klinische Effekte bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Parese	45
2.4.2 Funktionelle Bildgebung als potentieller Prädiktor des klinischen Effekts.....	55
3. Diskussion	70
4. Zusammenfassung	80
Danksagung.....	89
Lebenslauf des Autors	91
Erklärung	92

Abkürzungen

CIMT	Constraint Induced Movement Therapy
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
fNIRS	funktionelle Nah-Infrarot-Spektroskopie
M1	Primär motorischer Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RKS	Randomisierte Klinische Studie
ROI	Region of interest
S1	Primär somatosensibler Kortex
S2	Sekundär somatosensibler Kortex
SM1	Primär motorischer und somatosensibler Kortex
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SPM	Statistical Parametric Mapping (Software-Paket zur Analyse von Daten aus der funktionellen Bildgebung)
ST	Spiegeltherapie
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VR	Virtuelle Realität

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Jährlich erleiden allein in Deutschland etwa 200.000 bis 250.000 Menschen einen Schlaganfall (Hirnfarkt oder Blutung) [1]. Weltweit ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache und gleichzeitig die häufigste Ursache für eine Behinderung oder Pflegebedürftigkeit im Erwachsenenalter [2]. Eine der entscheidenden Punkte für die Ausprägung des Defizits in der Alltagskompetenz ist der Schweregrad der Halbseitenlähmung, die bei etwa 70 % der Patientinnen und Patienten auftritt [3,4]. Insbesondere nach ischämischen Schädigungen im Stromgebiet der A. cerebri media zeigt sich häufig ein völlig funktionsloser Arm, der bei ca. 50 % der Patientinnen und Patienten auch 3 Monate nach dem Ereignis keine relevante Funktion aufweist [5,6].

Die Wiederherstellung der gestörten Funktionen beruht auf einer möglichst intensiven Rehabilitation, insbesondere innerhalb der ersten Monate nach dem Ereignis. Dabei hat sich der Inhalt der rehabilitativen Verfahren in den letzten Jahren erheblich weiter entwickelt. Lange Zeit beruhte die sensomotorische Rehabilitation in der Regel auf traditionellen, eher intuitiven Konzepten (z. B. Bobath, Vojta, Perfetti, propriozeptive neuromuskuläre Fazilitierung), die eine konzeptionelle Basis, jedoch meist wenig wissenschaftliche Validierung aufweisen. Die wenigen vorliegenden vergleichenden Studien können keine Überlegenheit eines dieser Therapiekonzepte gegenüber anderen zeigen [7–9]. Erst in der jüngeren Vergangenheit hat sich in der Neurorehabilitation sowohl die grundlagenwissenschaftliche Fundierung als auch die Evaluation der Therapieverfahren im Rahmen von kontrollierten Studien wesentlich weiter entwickelt. So beruht beispielsweise das klassische Bobath-Konzept u. a. auf inhibierenden und fazilitierenden Körperpositionen, also eher „statischen“ Therapieansätzen [10]. Insbesondere die tierexperimentellen Arbeiten von Nudo und Mitarbeitern [11] zeigen jedoch eine klare gebrauchtsabhängige Plastizität des Nervensystems, so dass ein Therapieeffekt auf einer möglichst hohen Anzahl an Wiederholungen beruht. Dieses daraus resultierende Prinzip des „massed practice“ wird beispielsweise in der Constraint Induced Movement Therapy (CIMT) oder der gerätegestützten Rehabilitation der oberen und unteren Extremität eingesetzt [12].

Auch diese neuen Therapieansätze leisten jedoch nur eine *indirekte cerebrale Stimulation* durch hochrepetitive Bewegungen der betroffenen Extremität. Liegt aber beispielsweise simultan noch ein sensorisches Defizit vor, was bei etwa zwei Dritteln der Patientinnen und Patienten der Fall ist [13], ist der Effekt der Bewegung auf die zerebrale Plastizität limitiert. Daher ist in den letzten Jahren als Alternative eine *direkte cerebrale Stimulation* durch Repräsentation von Bewegungen in

den Vordergrund gerückt. Mögliche Ansätze dabei sind das mentale Training [14] oder Training mittels Bewegungsbeobachtung [15]. Ein weiteres Verfahren ist die sogenannte *Spiegeltherapie*, bei der Bewegungen der nicht betroffenen Extremität über einen in der Körpermitte positionierten Spiegel so erscheinen, als wären sie intakte Bewegungen der jeweils betroffenen Extremität. Das Konzept der Spiegelillusion und die therapeutische Anwendung als Spiegeltherapie wurde erstmals 1994 von Vilayanur Ramachandran entwickelt [16]. Erste positive Effekte zeigten sich bei Phantomschmerzen nach Armamputation [17]. Nachfolgend wurde die Spiegeltherapie für eine Vielzahl verschiedener Defizite postuliert. Eine der bedeutendsten Anwendungen ist sicherlich die Verbesserung einer Halbseitenlähmung nach Schlaganfall, die erstmals in einer Arbeit von Altschuler und Mitarbeitern 1999 beschrieben wurde [18]. Aufgrund des einfach zu realisierenden Aufbaus und dem intuitiven Wirkansatz erfreut sich die Spiegeltherapie einer weiterhin rasant wachsenden Beliebtheit, auch wenn die Mechanismen der Wirksamkeit und die klinischen Effekte lange Zeit nur ansatzweise verstanden wurden.

1.2 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Neuronale Mechanismen der Spiegelillusion

Bereits lange ist bekannt, dass die aktive Bewegungsdurchführung einer Extremität zu einem kontralateral betonten, bilateralem Bewegungsmuster führt [19]. Bereits frühe Studien zeigten zudem, dass auch bei der Beobachtung und mentalen Vorstellung von Bewegung ähnliche Aktivierungsmuster auftreten [20–22]. Im Vergleich zu diesen relativ gut untersuchten Vergleichen finden sich allerdings überraschend wenig Arbeiten zum Einfluss der visuellen Rückkopplung bei aktiver Bewegungsdurchführung, insbesondere bei Patientinnen und Patienten nach Schlaganfall. Dies hat sicherlich auch rein technische Gründe, denn eine Variation der visuellen Rückkopplung bei gleichzeitiger Bewegungsdurchführung ist insbesondere unter den Gegebenheiten eines fMRT-Scanners schwierig umzusetzen.

Die wenigen verfügbaren Studien der Spiegelillusion ohne Beteiligung des Autors dieser Arbeit zeigen ein uneinheitliches Bild. In einem Experiment bei gesunden Probandinnen und Probanden zum visuo-propriozeptiven Konflikt bei unterschiedlichen Bewegungen beider Händen fanden Fink und Kollegen 1999 mittels PET eine isolierte Aktivierung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex in den Bedingungen mit visuomotorischer Diskordanz (Benutzung des Spiegels) [23]. Matthys und Mitarbeiter zeigten 2009 in ihrer fMRT-Studie zusätzliche Aktivierungen im rechten

superioren temporalen Gyrus und rechten superioren occipitalen Gyrus durch die Benutzung des Spiegels [24]. In einer Nachfolgestudie an 18 Schlaganfall-Patientinnen und Patienten beschrieb dieselbe Gruppe Aktivierungen im Precuneus und posteriorem Zingulum als spezifisch für die Spiegelillusion [25]. Diers und Mitarbeiter beschränkten die Analyse ihrer fMRT-Studie auf die Areale M1, S1, S2 und SMA. Dabei fanden sie eine Aktivierung der zum visuellen Bild kontralateralen SM1 bei gespiegelten Bewegungen sowohl bei gesunden Probandinnen und Probanden als auch bei arm-amputierten Patientinnen und Patienten *ohne* Phantomschmerz, aber nicht bei Patientinnen und Patienten *mit* Phantomschmerz [26]. Auch weitere kleinere Studien an gesunden Probandinnen und Probanden mittels fMRT [27,28] und fNIRS [29] beschreiben diese Aktivierungen von M1.

Somit liefern diese Arbeiten kein klares Bild. Insbesondere bleibt auf der Basis dieser Studien unklar, ob die zum visuellen Bild kontralaterale M1 durch die Spiegelillusion aktiviert wird, was ein Korrelat für klinische Effekte der Spiegeltherapie sein könnte. Zu beachten ist dabei allerdings ein systematischer Confounder: In den meisten Studien waren die Handbewegungen und damit die visuelle Information in der Kontrollbedingung (ohne Spiegel) nur einseitig. Für die Spiegelillusion wurde meist ein realer Spiegel benutzt, der dann das Bild zweier synchron bewegender Hände erzeugte. Somit ist der beobachtete Aktivierungsunterschied nicht nur Ausdruck der reinen Spiegelillusion, sondern einer qualitativ unterschiedlichen Darstellung von zwei gegenüber einer bewegten Hand. Auch wurden in der Regel keine Instruktionen zur Lenkung der Aufmerksamkeit und Blickrichtung gegeben. Schließlich gab es auch methodische Unterschiede in den Auswertestrategien der einzelnen Studien.

Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse in die klinische Praxis ist noch ein weiterer Punkt zu beachten. Werden Armbewegungen im Spiegel betrachtet, sind dies eigentlich zwei gleichzeitig stattfindende, aber unterschiedliche Transformationen: Die Bewegungen beispielsweise eines rechten Arms werden im Spiegel als linker Arm visualisiert. Gleichzeitig erscheinen Bewegungen nach rechts im Spiegel als Bewegungen nach links. Die oben genannten Bildgebungsstudien untersuchten sämtlich nur Bewegung der Finger und der Hand, bei denen dieser zweite Effekt nicht relevant war. Dies ist in der klinischen Anwendung der Spiegeltherapie anders, die meist auch Armbewegungen erfordert. Dennoch konnte keine der genannten Arbeiten klären, ob diese beiden Prozesse neuronal unterschiedlich repräsentiert sind.

Ein erstes Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die neuronalen Mechanismen der Spiegelillusion systematisch zu untersuchen. Insbesondere soll der Effekt der Umkehrung des visuellen Bilds isoliert werden. Dabei sollen vor allem die folgenden Fragen beantwortet werden:

- (1) Welche Areale werden durch die isolierte Spiegelillusion aktiviert? Findet sich eine konsistente Aktivierung der M1 kontralateral zum visuellen Bild?
- (2) Lässt sich ein vergleichbares Aktivierungsmuster allein durch Bewegungsbeobachtung erzeugen?
- (3) Ist das Aktivierungsmuster durch die Spiegelillusion spezifisch, d.h. gibt es Unterschiede zwischen der Beobachtung der eigenen ungespiegelten oder der gespiegelten, kontralateralen Extremität?
- (4) Lassen sich die Effekte der Körperspiegelung und der Bewegungsspiegelung separieren?

Klinische Effekte der Spiegeltherapie bei Schlaganfall-Patientinnen und -Patienten

Die klinische Anwendung der Spiegelillusion ist die Spiegeltherapie (ST), die Benutzung des Spiegels bei Patientinnen und Patienten mit einseitiger Pathologie über einen längeren Zeitraum hinweg. Aufgrund der einfachen Anwendbarkeit erfreute sich die ST rasch einer immens steigenden Beliebtheit, auch wenn die Datenlage als Rechtfertigung lange eher dünn war. Ausgangspunkt für die Anwendung in der Schlaganfall-Rehabilitation ist die bereits erwähnte Arbeit von Altschuler und Mitarbeitern aus der Arbeitsgruppe um Ramachandran 1999 [18]. In ihrer Cross-Over-Studie bei 9 chronischen Schlaganfall-Patientinnen und -Patienten beurteilten sie Verbesserungen des Bewegungsumfangs, der Geschwindigkeit und der Bewegungsgenauigkeit auf einer selbstgewählten Skala von -3 bis +3. In dieser Studie führte die Anwendung eines Spiegels zu stärkeren Verbesserungen als eine Kontrolltherapie mit einer durchsichtigen Scheibe [18], allerdings enthielt diese hoch publizierte Arbeit bemerkenswerterweise keinerlei statistische Analyse. Ende des Jahres 2008 (vor Publikation der in dieser Arbeit vorgestellten klinischen Studie) waren über diese Originalarbeit hinaus lediglich vier randomisierte Studien publiziert worden [31–34]. Tezuka und Mitarbeitern hatten in ihrer Cross-Over-Studie keinen Inter-Gruppen-Vergleich durchgeführt und lieferten daher keinen statistisch validen Wirksamkeitsnachweis [33]. Das Patientenkollektiv von Rothgangel und Mitarbeitern hat starke Unterschiede in der Baseline, so dass die angegebenen Unterschiede in der Verbesserung praktisch nicht interpretiert werden dürfen [31]. Lediglich die beiden Arbeiten aus der Arbeitsgruppe um Yavuzer genügen heutigen Standards und zeigen statistisch valide, dass sich Patientinnen und Patienten in der subakuten Phase nach Schlaganfall unter der ST mehr verbesserten als unter einer Placebo-Therapie ohne Sicht auf die betroffene Extremität. Dieser Nachweis gelang zunächst für die untere [32] und später auch für die obere Extremität [34]. Über die genannten Publikationen hinaus fand sich in der kontinuierlichen Handsuche noch eine Promotionsarbeit von Acerra (2007), sowie eine nicht-randomisierte Studie im Cross-Over-Design, bei der zwei Varianten der ST mit anderen kognitiven Therapien verglichen

wurde [35]. Auch existierten drei Publikationen mit Fallbeschreibungen [36–38].

Bemerkenswerterweise gab es somit auch fast 10 Jahre nach der Erstpublikation keinen statistisch validen Nachweis, dass die ST einen stärkeren Effekt hätte als eine vergleichbare Therapie mit direkter Sicht auf die betroffene Extremität. Das ist der Ausgangspunkt der klinischen Studie der vorliegenden Arbeit. Die Hauptfrage ist:

- (5) Hat die Spiegeltherapie einen nachweisbaren klinischen Effekt auf die Verbesserung der Motorik, der Sensibilität und eines eventuell vorliegenden Neglects in der subakuten Phase nach erstmaligem, unilateralem Schlaganfall?

Da pathophysiologische Überlegungen nahelegen, dass die ST vor allem für schwer betroffene Patientinnen und Patienten geeignet wäre, wurden die Einschlusskriterien auf dieses Kollektiv beschränkt. Da bekannt ist, dass die größte Dynamik der motorischen Verbesserung innerhalb der ersten drei Monate nach Ereignis besteht, wurden zudem nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen das auslösende Ereignis nicht länger als sechs Wochen zurücklag.

Wie bei randomisierten klinischen Studien üblich, sind in den oben dargestellten Arbeiten nur Gruppenergebnisse ausgewertet. In der Praxis der Neurorehabilitation stellt sich allerdings häufig die Frage nach der individuellen Prognose einzelner Patientinnen und Patienten, gerade auch bei schwerem Defizit. Diese Frage ist in der Regel auf der Basis klinischer Studien und auch Meta-Analysen nicht zu beantworten. Da die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Bildgebungsstudien bereits Hinweise auf neuronale Korrelate der Spiegelillusion liefern, soll zuletzt überprüft werden, ob Bildgebungsdaten den Entscheidungsprozess unterstützen können. Daher erfolgt eine zusätzliche prospektive, nicht-randomisierte Studie mit der Frage:

- (6) Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Aktivierungsmuster der Spiegelillusion in der Bildgebung und dem klinischen Effekt der Spiegeltherapie?

Mit dieser Studie konnte unmittelbar der Zusammenhang zwischen den neurophysiologischen Grundlagen der Spiegelillusion und der therapeutischen Anwendung als Spiegeltherapie hergestellt werden.

2. Eigene Arbeiten

2.1 Überblick

In einer Serie von Experimenten wurden sowohl die neurophysiologischen Mechanismen bei gesunden Probandinnen und Probanden als auch die klinische Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten nach Schlaganfall evaluiert. In insgesamt vier Bildgebungsstudien wurde zunächst der Effekt der Spiegelillusion auf die zerebrale Aktivierung bei hirngesunden Probandinnen und Probanden untersucht. Zwei dieser Studien wurden mit funktioneller Kernspintomographie (fMRT) durchgeführt, für zwei weitere wurde aufgrund spezieller Fragestellungen auf andere Techniken zurückgegriffen (fNIRS, PET). In einer weiteren klinischen Studie wurde der therapeutische Effekt der Spiegeltherapie bei Patientinnen und Patienten nach Schlaganfall nachgewiesen. In einer abschließenden Arbeit wurden beide Ansätze kombiniert: In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurde untersucht, ob Bildgebungstechniken bei Schlaganfallpatientinnen und -patienten als Prädiktor für den Therapieerfolg dienen können.

In der ersten kernspintomographischen Arbeit [39] erfolgte die Entwicklung des Paradigmas zur Erfassung neurophysiologischer Effekte der Spiegelillusion. In dieser Arbeit wurde erstmalig nachgewiesen, dass die Spiegelillusion zu einer lateralisierten Aktivierung kontralateral zur beobachteten Hand führt. In einer Nachfolgestudie in Berlin [40] konnte dieser Effekt auch an einem zweiten Scanner im Wesentlichen identisch bestätigt werden. Zudem konnte in dieser zweiten Studie gezeigt werden, dass diese lateralisierte Aktivierung spezifisch für eine aktive, selbst durchgeführte Bewegung ist, und nicht durch die reine Beobachtung von Bewegung hervorgerufen wird.

In einer dritten Studie konnte das beschriebene Paradigma erfolgreich in die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) portiert werden [41]. Dieses Setup ermöglichte durch den Vergleich gegen eine Ruhebedingung eine quantitative Erfassung der Aktivierungsstärken in den zuvor identifizierten Schlüsselarealen. Es konnten zwei dissoziierte Aktivierungsmuster identifiziert werden, die unabhängig voneinander moduliert werden können: Aktivität in den primär motorischen Kortex lateralisiert kontralateral zur aktuell bewegten Hand, in den Precunei lateralisiert kontralateral zur visuell wahrgenommenen Hand. Somit ist die zuvor beschriebene lateralisierte Aktivierung kein isoliertes Phänomen, sondern Ausdruck der vollständigen Integration des Spiegelbilds in die normale Bewegungsverarbeitung. Mit der Etablierung dieses Experiments im fNIRS wurden auch die Voraussetzungen geschaffen, um das Paradigma in einem klinischen Setting ohne Kernspintomographie bei Patientinnen und Patienten anzuwenden.

Während die ersten Experimente der Serie als Modell für die Spiegelillusion ausschließlich Fingerbewegungen einer statisch gehaltenen Hand untersuchten, wurden in einer vierten Arbeit großräumige Armbewegungen untersucht, so wie sie meist auch in der Realität relevant sind [42]. In einem derartigen Setting führt die Anwendung des Spiegels aber nicht nur zu einer Körperspiegelung, sondern auch zu einer Spiegelung der Bewegungsrichtung in der horizontalen Ebene (Koordinatentransformation). In dem Experiment unter Nutzung der virtuellen Realität konnten in einem kombinierten Ansatz aus Kinematik und funktioneller Bildgebung (PET) beide Prozesse voneinander separiert werden.

In dem weiteren Block dieser Arbeit werden schließlich die Effekte der therapeutischen Anwendung der Spiegelillusion, der Spiegeltherapie, beschrieben. Eine randomisierte klinische Studie [30] zeigte, dass die Anwendung der Spiegeltherapie im Vergleich zu einer Kontrolltherapie zu klinisch relevanten Verbesserungen im Bereich der Motorik, der Sensibilität und eines eventuell bestehenden Neglects führt. Allerdings zeigte sich eine große inter-individuelle Variabilität zwischen den Patientinnen und Patienten. In einer prospektiven Folgestudie wurde das klinische Assessment um fNIRS ergänzt. Es konnte demonstriert werden, dass die Aktivierungsänderung im Bereich der Präcunei durch die Spiegelillusion mit dem Erfolg eines Therapieregimes unter Einschluss der Spiegeltherapie korreliert [43]. Somit könnte die funktionelle Bildgebung, so wie sie in den ersten Studien etabliert worden ist, auch Grundlage für eine rationelle Therapieplanung bilden.

2.2 Untersuchungen zur Spiegelillusion bei gesunden Probandinnen / Probanden mit fMRT

2.2.1 Nachweis einer lateralisierten Aktivierung durch die Spiegelillusion

Dohle C, Kleiser R, Seitz RJ, Freund H-J (2004): Body Scheme Gates Visual Processing. *J Neurophysiol*, 91(5): 2376-9

Zielsetzung:

Evaluation des Einflusses der visuellen Lateralität auf das zerebrale Aktivierungsmuster bei der Durchführung von Fingerbewegungen unter visueller Kontrolle

Methoden:

Sechs rechtshändige gesunde Probandinnen und Probanden (mittleres Alter 29 Jahre) führten eine Bewegung mit der rechten oder linken Hand unter visueller Rückkopplung mittels eines Videosystems durch. Die eigene Hand wurde entweder in der unveränderten Orientierung oder gespiegelt dargeboten. Die Hirnaktivität wurde in einem 1,5 Tesla Kernspintomographen erfasst und mit der Software Brain Voyager 4.9 ausgewertet ($P < 0,01$, corrected).

Resultate:

Der Vergleich beider Bedingungen gegen Ruhe zeigte das bekannte bilaterale motorische Netzwerk, lateralisiert kontralateral zur bewegten Hand. Im Vergleich der gespiegelten zur ungespiegelten visuellen Rückkopplung fand sich für beide Hände eine zusätzliche signifikante Aktivierung der primären und höheren visuellen Areale, jeweils kontralateral zu der Lateralität der sichtbaren Hand.

Schlussfolgerung:

Diese Studie zeigt, dass das sich auch in den primären und höheren visuellen Arealen Einflüsse des Körperschemas finden.

Volltext (frei):

Dohle C, Kleiser R, Seitz RJ, Freund H-J (2004): Body Scheme Gates Visual Processing. *J Neurophysiol*, 91(5): 2376-9

<http://dx.doi.org/10.1152/jn.00929.2003>

Volltext (frei):

Dohle C, Kleiser R, Seitz RJ, Freund H-J (2004): Body Scheme Gates Visual Processing. *J Neurophysiol*, 91(5): 2376-9

<http://dx.doi.org/10.1152/jn.00929.2003>

Volltext (frei):

Dohle C, Kleiser R, Seitz RJ, Freund H-J (2004): Body Scheme Gates Visual Processing. *J Neurophysiol*, 91(5): 2376-9

<http://dx.doi.org/10.1152/jn.00929.2003>

Volltext (frei):

Dohle C, Kleiser R, Seitz RJ, Freund H-J (2004): Body Scheme Gates Visual Processing. *J Neurophysiol*, 91(5): 2376-9

<http://dx.doi.org/10.1152/jn.00929.2003>

2.2.2 Vergleich von Spiegelillusion und Bewegungsbeobachtung

Wang J, Fritsch C, Bernading J, Holtze S, Mauritz K-H, Brunetti M, Dohle C (2013): A Comparison of Neural Mechanisms in Mirror Therapy and Movement Observation Therapy. J Rehabil Med, 45 (4): 410-3

Zielsetzung:

Vergleich der zerebralen Aktivierung zwischen Bewegungsdurchführung unter visueller Kontrolle und Bewegungsbeobachtung

Methoden:

15 rechtshändige gesunde Probandinnen und Probanden (Alter 22 bis 56 Jahre) führten Bewegungen mit der rechten oder linken Hand unter visueller Rückkopplung mittels eines Videosystems durch, die entweder in der unveränderten Orientierung oder gespiegelt dargeboten wurden. In einer zweiten Aufgabe erfolgte die reine Beobachtung eines vorher aufgenommenen Videos einer gleichartig orientierten rechten oder linken Hand mit dem Ziel der nachfolgenden Imitation. Die Hirnaktivität wurde in einem 3 Tesla Kernspintomographen erfasst und mit der Software SPM 8 ($p < 0,01$, false discovery rate) und einer minimalen Clustergröße von 20 Voxel ausgewertet.

Resultate:

In Übereinstimmung mit dem ersten Experiment führte die Spiegelung von Bewegungen zu einer zusätzlichen Aktivierung im Bereich der primären und höheren visuellen Areale, strikt kontralateral zur beobachteten Extremität. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Bewegungsbeobachtung einer fremden rechten oder linken Hand.

Schlussfolgerung:

Eine lateralisierte Aktivierung findet sich nur bei der aktiven Bewegungsdurchführung unter visueller Kontrolle, nicht jedoch bei der Beobachtung einer fremden rechten oder linken Extremität.

Volltext (frei):

Wang J, Fritsch C, Bernading J, Holtze S, Mauritz K-H, Brunetti M, Dohle C (2013): A Comparison of Neural Mechanisms in Mirror Therapy and Movement Observation Therapy. J Rehabil Med, 45 (4): 410-3

<http://dx.doi.org/10.2340/16501977-1127>

Volltext (frei):

Wang J, Fritsch C, Bernading J, Holtze S, Mauritz K-H, Brunetti M, Dohle C (2013): A Comparison of Neural Mechanisms in Mirror Therapy and Movement Observation Therapy. J Rehabil Med, 45 (4): 410-3

<http://dx.doi.org/10.2340/16501977-1127>

Volltext (frei):

Wang J, Fritsch C, Bernading J, Holtze S, Mauritz K-H, Brunetti M, Dohle C (2013): A Comparison of Neural Mechanisms in Mirror Therapy and Movement Observation Therapy. J Rehabil Med, 45 (4): 410-3

<http://dx.doi.org/10.2340/16501977-1127>

Volltext (frei):

Wang J, Fritsch C, Bernading J, Holtze S, Mauritz K-H, Brunetti M, Dohle C (2013): A Comparison of Neural Mechanisms in Mirror Therapy and Movement Observation Therapy. J Rehabil Med, 45 (4): 410-3

<http://dx.doi.org/10.2340/16501977-1127>

2.3 Untersuchungen zur Spiegelillusion bei gesunden Probandinnen und Probanden mit anderen Bildgebungstechniken

2.3.1 Quantifizierung der Aktivierungsstärken durch die Spiegelillusion mittels fNIRS

Mehnert J, Brunetti M, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2013): Effect of a mirror-like illusion on activation in the precuneus assessed with functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt* 18 (6): 066001

Zielsetzung:

Direkter Vergleich der Aktivierungsstärke unter normaler und gespiegelter Rückkopplung im Bereich des Precuneus und des primär motorischen Kortex.

Methoden:

20 rechtshändige gesunde Probandinnen und Probanden (Alter: 21 bis 50 Jahre) führten Bewegungen mit der rechten oder linken Hand unter visueller Rückkopplung mittels eines Videosystems durch, die entweder in der unveränderten Orientierung oder gespiegelt dargeboten wurde. Die Erfassung der Hirnaktivität erfolgte mittels eines fNIRS-Systems mit insgesamt 20 Optoden im Bereich der primären motorischen Kortexes (M1) sowie der Precunee beider Hemisphären. Für die Auswertung wurde auf etablierte Matlab-Routinen zurückgegriffen, die in der Kombination von Sende- und Empfangsoptoden Aktivierungsstärken von 38 Kanälen lieferte. Eine Auswahl dieser Kanäle wurde zu insgesamt 4 Regions of interest (ROIs) in beiden Hemisphären zusammengefasst.

Resultate:

Die Varianzanalyse (ANOVA) der ROIs zeigte ein dissoziiertes Muster. Im Bereich der Precunee führte die Spiegelillusion zu einer signifikanten Inversion eines hemisphärischen Lateralisierungsmusters kontralateral zur wahrgenommenen Hand, unabhängig von der tatsächlich bewegten Hand. Im Kontrast dazu zeigte das Aktivierungsmuster im Bereich der primär motorischen Kortexes eine Lateralisierung kontralateral zu der jeweils bewegten Hand, unabhängig von der visuellen Rückkopplung.

Schlussfolgerung:

Diese Resultate erweitern das Konzept der bisher beschriebenen Hemisphärenrivalität zwischen den primär motorischen Kortexes auch auf die visuellen Areale (Precuneus). Sie zeigen insbesondere, dass die Spiegelillusion in gleicher Art und Weise in die Bewegungskontrolle integriert wird wie eine normale Bewegung unter direkter visueller Rückkopplung.

Volltext (frei):

Mehnert J, Brunetti M, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2013): Effect of a mirror-like illusion on activation in the precuneus assessed with functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt* 18 (6): 066001

<http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.18.6.066001>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4023640> (frei)

Volltext (frei):

Mehnert J, Brunetti M, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2013): Effect of a mirror-like illusion on activation in the precuneus assessed with functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt* 18 (6): 066001

<http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.18.6.066001>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4023640> (frei)

Volltext (frei):

Mehnert J, Brunetti M, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2013): Effect of a mirror-like illusion on activation in the precuneus assessed with functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt* 18 (6): 066001

<http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.18.6.066001>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4023640> (frei)

Volltext (frei):

Mehnert J, Brunetti M, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2013): Effect of a mirror-like illusion on activation in the precuneus assessed with functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt* 18 (6): 066001

<http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.18.6.066001>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4023640> (frei)

Volltext (frei):

Mehnert J, Brunetti M, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2013): Effect of a mirror-like illusion on activation in the precuneus assessed with functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt* 18 (6): 066001

<http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.18.6.066001>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4023640> (frei)

Volltext (frei):

Mehnert J, Brunetti M, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2013): Effect of a mirror-like illusion on activation in the precuneus assessed with functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt* 18 (6): 066001

<http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.18.6.066001>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4023640> (frei)

Volltext (frei):

Mehnert J, Brunetti M, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2013): Effect of a mirror-like illusion on activation in the precuneus assessed with functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt* 18 (6): 066001

<http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.18.6.066001>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4023640> (frei)

Volltext (frei):

Mehnert J, Brunetti M, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2013): Effect of a mirror-like illusion on activation in the precuneus assessed with functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt* 18 (6): 066001

<http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.18.6.066001>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4023640> (frei)

Volltext (frei):

Mehnert J, Brunetti M, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2013): Effect of a mirror-like illusion on activation in the precuneus assessed with functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt* 18 (6): 066001

<http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.18.6.066001>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4023640> (frei)

2.3.2 Vergleich von Körperspiegelung und Koordinatenspiegelung mittels PET

Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J (2011): Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 208 (4): 543 - 55

Zielsetzung:

Evaluation des Effekts einer Körper- und / oder Koordinatenspiegelung auf Bewegungsausführung und zerebrale Aktivierung.

Methoden:

10 hirngesunde Probandinnen und Probanden (Alter: 19 bis 42 Jahre) führten Bewegungen mit ihrem rechten Arm durch, die über ein Virtual-Reality-System als Bewegungen eines virtuellen Arms dargeboten wurden. Variiert wurden die Darstellung (als rechter oder linker Arm) und die Bewegungsrichtung (mit und ohne Koordinatenspiegelung an der Sagittalachse), so dass 4 verschiedene Konditionen resultierten. Die Bewegungsdaten wurden mittels selbstentwickelter Matlab-Routinen analysiert. Die Hirnaktivität wurde mit einem O15-Butanol-PET erfasst und mit SPM99 ($P < 0.0001$, nicht korrigiert) ausgewertet.

Resultate:

Die Form der tatsächlich durchgeführten Trajektorien war nur abhängig von der Lateralität des dargestellten Arms, begleitet von einer zusätzlichen Aktivierung im jeweils kontralateralen Precuneus. Beide Effekte waren unabhängig von einer eventuellen Koordinatenspiegelung. Die Koordinatenspiegelung beeinträchtigte die Genauigkeit der Bewegungsausführung, jedoch nicht die Form der Trajektorie, und führte zu einer zusätzlichen Aktivierung der linken Insula. In den beiden Bedingungen, die sich nicht real, sondern nur mittels virtueller Realität darstellen ließen, fand sich eine zusätzliche Aktivierung des linken mittleren temporalen Gyrius, dies war jedoch ohne Einfluss auf die Bewegungskinetik.

Schlussfolgerung:

Die Befunde demonstrieren eine sowohl kinematisch als auch in der Hirnaktivität erfassbare Dissoziation der Körperspiegelung von der Koordinatenspiegelung: Die visuelle Rückkopplung bestimmt die Bewegungsausführung, unabhängig von der zugrundeliegenden Biomechanik.

Volltext:

Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J (2011): Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 208 (4): 543 - 55
<http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2503-0>

Volltext:

Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J (2011):

Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 208 (4): 543 - 55

<http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2503-0>

Volltext:

Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J (2011):

Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 208 (4): 543 - 55

<http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2503-0>

Volltext:

Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J (2011): Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 208 (4): 543 - 55
<http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2503-0>

Volltext:

Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J (2011): Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 208 (4): 543 - 55
<http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2503-0>

Volltext:

Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J (2011):

Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 208 (4): 543 - 55

<http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2503-0>

Volltext:

Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J (2011): Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 208 (4): 543 - 55
<http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2503-0>

Volltext:

Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J (2011):

Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 208 (4): 543 - 55

<http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2503-0>

Volltext:

Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J (2011):

Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 208 (4): 543 - 55

<http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2503-0>

Volltext:

Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J (2011):

Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 208 (4): 543 - 55

<http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2503-0>

Volltext:

Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J (2011): Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 208 (4): 543 - 55
<http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2503-0>

Volltext:

Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J (2011):

Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 208 (4): 543 - 55

<http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2503-0>

Volltext:

Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J (2011): Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res* 208 (4): 543 - 55
<http://dx.doi.org/10.1007/s00221-010-2503-0>

2.4 Klinische Wirksamkeit der Spiegelillusion (Spiegeltherapie) bei Schlaganfallpatientinnen und -patienten

2.4.1 Klinische Effekte bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Parese

Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Küst J, Rietz C, Karbe H (2009): Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair* 23(3): 209 - 17

Zielsetzung:

Evaluation des klinischen Effekts der Spiegeltherapie im Vergleich zu einer Kontrolltherapie.

Methoden:

36 Patientinnen und Patienten mit schwerer Armlähmung nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall im Stromgebiet der A. cerebri media nicht mehr als 8 Wochen vor Studieneinschluss erhielten eine 6-wöchige zusätzliche Therapie (30 min/Tag, 5 Tage/Woche), randomisiert entweder Spiegeltherapie oder eine vergleichbare Kontrolltherapie. Die primären Outcomevariablen waren die jeweiligen Unterscores des Fugl-Meyer-Assessments für die obere Extremität, die von verblindeten Assessoren erhoben wurden. Ergänzend erfolgte eine Testung der Arm-Funktionalität und neuropsychologischer Defizite, insbesondere Hemineglect.

Resultate:

Die Spiegeltherapie zeigte keinen signifikanten Effekt auf die motorische Verbesserung der oberen Extremität bei allen Patientinnen und Patienten, wohl aber eine Überlegenheit in der Subgruppe der 25 Patientinnen und Patienten mit vollständiger distaler Plegie zu Therapiebeginn. Darüber hinaus zeigte sich in der Gruppe der mit Spiegeltherapie behandelten Patientinnen und Patienten, eine signifikante Verbesserung der Oberflächensensibilität. Beide Effekte waren unabhängig von der Seite der geschädigten Hemisphäre. Zudem führte die Spiegeltherapie im Gruppenvergleich zu einer hochsignifikanten Verbesserung eines eventuell vorliegenden visuellen Hemineglects.

Schlussfolgerung:

Die Anwendung der Spiegeltherapie in der Frühphase nach ischämischen Schlaganfall ist eine vielversprechende Methode zur Verbesserung von Defiziten der Sensorik und der gerichteten Aufmerksamkeit. Zudem kann sie die motorische Erholung bei distaler Plegie der oberen Extremität fördern.

Volltext:

Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Küst J, Rietz C, Karbe H (2009): Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair* 23(3): 209 - 17

<http://dx.doi.org/10.1177/1545968308324786>

Volltext:

Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Küst J, Rietz C, Karbe H (2009): Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair* 23(3): 209 - 17

<http://dx.doi.org/10.1177/1545968308324786>

Volltext:

Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Küst J, Rietz C, Karbe H (2009): Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair* 23(3): 209 - 17

<http://dx.doi.org/10.1177/1545968308324786>

Volltext:

Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Küst J, Rietz C, Karbe H (2009): Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair* 23(3): 209 - 17
<http://dx.doi.org/10.1177/1545968308324786>

Volltext:

Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Küst J, Rietz C, Karbe H (2009): Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair* 23(3): 209 - 17

<http://dx.doi.org/10.1177/1545968308324786>

Volltext:

Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Küst J, Rietz C, Karbe H (2009): Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair* 23(3): 209 - 17

<http://dx.doi.org/10.1177/1545968308324786>

Volltext:

Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Küst J, Rietz C, Karbe H (2009): Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair* 23(3): 209 - 17

<http://dx.doi.org/10.1177/1545968308324786>

Volltext:

Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Küst J, Rietz C, Karbe H (2009): Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair* 23(3): 209 - 17

<http://dx.doi.org/10.1177/1545968308324786>

Volltext:

Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Küst J, Rietz C, Karbe H (2009): Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair* 23(3): 209 - 17

<http://dx.doi.org/10.1177/1545968308324786>

2.4.2 Funktionelle Bildgebung als potentieller Prädiktor des klinischen Effekts

Brunetti M, Morkisch N, Fritsch C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015): Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34

Zielsetzung:

Entwicklung von Kriterien zur Vorhersage des Effekts der Spiegeltherapie nach Schlaganfall

Methoden:

Elf Patientinnen und Patienten mit schwerer Armlähmung nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall im Stromgebiet der A. cerebri media nicht mehr als 8 Wochen vor Studieneinschluss erhielten über 4 Wochen zusätzlich Spiegeltherapie für die obere Extremität (30 min/Tag, 5 Tage/Woche). Vor und nach Therapie erfolgte eine intensive klinische Testung, ebenso wie eine Erfassung von Hirnaktivität mittels fNIRS unter normaler und gespiegelter visueller Rückkopplung. Mittels Diskriminanzanalyse wurden die Charakteristika bestimmt, die die „Responder“ von den „Nicht-Respondern“ unterschieden.

Resultate:

Auf der Basis ihrer klinischen Verbesserung wurden sechs der elf Patientinnen und Patienten als „Responder“ und fünf als „Nicht-Responder“ klassifiziert. Als diskriminierende Variablen wurden die initiale motorische Funktion des Armes und die Aktivitätsänderung in den Precunei durch die Spiegelillusion identifiziert.

Schlussfolgerung:

Die Studie bestätigt die bereits vorbeschriebene Abhängigkeit der motorischen Verbesserung nach Schlaganfall von der initialen motorischen Funktion. Die Stärke der zerebralen Aktivitätsänderung durch die Spiegelillusion hat einen zusätzlichen prädiktiven Wert, dessen Spezifität allerdings in kontrollierten Studien bestätigt werden muss.

Volltext (frei):

Brunetti M, Morkisch N, Fritsch C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015):
Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor
Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34
<http://dx.doi.org/10.3233/RNN-140421>

Volltext (frei):

Brunetti M, Morkisch N, Fritsch C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015):
Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor
Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34
<http://dx.doi.org/10.3233/RNN-140421>

Volltext (frei):

Brunetti M, Morkisch N, Fritsch C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015):
Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor
Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34
<http://dx.doi.org/10.3233/RNN-140421>

Volltext (frei):

Brunetti M, Morkisch N, Fritsch C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015):
Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor
Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34
<http://dx.doi.org/10.3233/RNN-140421>

Volltext (frei):

Brunetti M, Morkisch N, Fritzsich C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015):
Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor
Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34
<http://dx.doi.org/10.3233/RNN-140421>

Volltext (frei):

Brunetti M, Morkisch N, Fritsch C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015):
Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor
Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34
<http://dx.doi.org/10.3233/RNN-140421>

Volltext (frei):

Brunetti M, Morkisch N, Fritsch C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015):
Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor
Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34
<http://dx.doi.org/10.3233/RNN-140421>

Volltext (frei):

Brunetti M, Morkisch N, Fritsch C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015):
Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor
Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34
<http://dx.doi.org/10.3233/RNN-140421>

Volltext (frei):

Brunetti M, Morkisch N, Fritsch C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015):
Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor
Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34
<http://dx.doi.org/10.3233/RNN-140421>

Volltext (frei):

Brunetti M, Morkisch N, Fritsch C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015):
Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor
Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34
<http://dx.doi.org/10.3233/RNN-140421>

Volltext (frei):

Brunetti M, Morkisch N, Fritsch C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015):
Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor
Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34
<http://dx.doi.org/10.3233/RNN-140421>

Volltext (frei):

Brunetti M, Morkisch N, Fritzsich C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015):
Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor
Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34
<http://dx.doi.org/10.3233/RNN-140421>

Volltext (frei):

Brunetti M, Morkisch N, Fritsch C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015):
Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor
Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34
<http://dx.doi.org/10.3233/RNN-140421>

Volltext (frei):

Brunetti M, Morkisch N, Fritsch C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C (2015):
Potential Determinants of Efficacy of Mirror Therapy in Stroke Patients - A Pilot Study. *Restor
Neurol Neurosci* 33(4): 421 - 34
<http://dx.doi.org/10.3233/RNN-140421>

3. Diskussion

Die vorliegende Serie von Experimenten konnte für die obere Extremität sowohl die neurophysiologischen Effekte als auch die klinische Wirksamkeit der Spiegelillusion demonstrieren. Vier Bildgebungsstudien bei gesunden Probandinnen und Probanden zeigten über drei Messtechniken (fMRT, fNIRS, PET) hinweg konsistent ein Aktivierungsmuster mit interhemisphärischer Dissoziation: Die Durchführung von Bewegungen unter visueller Kontrolle führt zu einer kontralateral betonten bilateralen Aktivierung, insbesondere im Bereich der primär motorischen Kortex (M1). Das Aktivierungsmuster auf M1 ist dabei unbeeinflusst von der Art der visuellen Rückkopplung. Im Kontrast dazu bestimmt die Lateralität der visuellen Rückkopplung die Aktivierungsstärke in visuellen Arealen, insbesondere im Bereich der Precunei beider Hemisphären. Somit bildet die Spiegelillusion keinen Sonderfall, sondern wird in gleicher Art und Weise in die zerebrale Verarbeitung integriert wie Bewegungen unter direkter visueller Kontrolle. Im Umkehrschluss zeigt dies aber auch, dass die Spiegelillusion mit Invertierung der visuellen Rückkopplung zu einer zusätzlichen Aktivierung und damit auch Trainingseffekt der jeweils kontralateralen Hemisphäre führen kann. Die Effekte der längerfristigen Anwendung der Spiegelillusion als Spiegeltherapie nach Schlaganfall konnten für die Motorik, die Sensorik und für eine eventuell vorliegende Halbseitenvernachlässigung (visueller Hemineglect) bestätigt werden. Im Einklang mit den genannten Bildgebungsbefunden fand sich jedoch kein zusätzlicher Effekt auf die Fingermotorik, wenn bereits aktive Bewegungen möglich waren. Die abschließende Studie zeigte zudem, dass die Stärke der Änderung der Hirnaktivität durch die Spiegelillusion ein Prädiktor für den klinischen Effekt der Spiegeltherapie sein kann.

Kortikale Mechanismen der Spiegelillusion bei gesunden Probandinnen und Probanden

Aufgrund der eingangs ausgeführten zunehmenden Popularität der Spiegeltherapie wurden insbesondere in den letzten Jahren eine Reihe von Arbeiten zur Spiegelillusion realisiert und veröffentlicht. Eine rezente systematische Übersichtsarbeit von Deconinck und Mitarbeitern fand insgesamt 33 Studien mit verschiedenen neurophysiologischen Techniken [44], davon 12 Bildgebungs-Arbeiten bei gesunden Probandinnen und Probanden unter Benutzung von fMRT (8), PET (2) oder fNIRS (2). Sechs dieser 12 Arbeiten stammen aus der Arbeitsgruppe des Autors dieser Arbeit und nutzten technische Lösungen für die Spiegelillusion. Die sechs Arbeiten aus anderen Arbeitsgruppen hatten die Spiegelillusion mit einem realen Spiegel realisiert. Wie bereits ausgeführt, ist allerdings in diesen Fällen der Vergleich mit einer ungespiegelten Bewegung

methodisch nicht exakt, da sie die Illusion *zweier* synchron bewegender Hände gegen die *einer* bewegenden Hand vergleicht. Außerdem war bei der Mehrzahl der Studien nicht definiert, auf welche Extremität (reale Hand oder ihr Spiegelbild) die Probandinnen und Probanden ihre Aufmerksamkeit lenken sollten. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der hier dargestellten fMRT- und fNIRS-Arbeiten mit einer Video-Projektion gearbeitet, die die isolierte Variation der visuellen Lateralität einer Extremität ermöglichte [39–41]. Nur die Studie der Arbeitsgruppe um Adamovich setzte ein für klinisches Training entwickeltes VR-Setup im fMRT ein [27], welches - vergleichbar mit der VR-Studie dieser Arbeit [42] - ebenfalls eine exakte Variation des visuellen Feedbacks erlaubt.

Unter der Berücksichtigung dieser Randbedingungen zeigt sich das folgende Bild, was leider in der Übersichtsarbeit von Deconinck und Mitarbeitern nicht fehlerfrei dargestellt ist: Eine Aktivierung der höheren visuellen Areale, insbesondere des Precuneus, durch die Spiegelillusion findet sich in allen Arbeiten aus der Arbeitsgruppe des Autors [39–43,45,46] mit streng unilateralem Feedback. Zudem wird eine Aktivierung des Precuneus berichtet in einer weiteren Studie mit bilateralem Feedback, bei dem aber die Probandinnen und Probanden in beiden Aufgaben explizite Instruktionen über Ihre Blickrichtung bekommen hatten [24]. In der VR-Studie von Merians und Mitarbeitern 2009 [27] bestand zwar auch ein streng unilaterales Feedback, allerdings war die fMRT-Analyse hier mittels Definition einer ROI auf die primären motorischen und sensorischen Areale beschränkt, so dass keine Aussagen über weitergehende Aktivierungen gemacht werden können. Diese Einschränkung des Beobachtungsfelds gilt auch für die zwei weiteren Arbeiten von Imai und Mitarbeitern [29] und Diers und Mitarbeitern [26]. Die beiden Studien mit bilateralem Feedback ohne explizite Instruktion [23,28] zeigten keine parieto-occipitalen Aktivierungen.

Aktivierungsänderungen im Bereich des primär motorischen Kortex (M1) wurden in den vier kleineren Studien von Shinoura et al. 2008 (5 Probandinnen und Probanden [28]), Merians et al. 2009 (3 [27]), Imai et al. 2008 (5 [29]) und Diers et al. 2010 (9 [26]) beschrieben. Bei drei dieser Arbeiten [26,27,29] war die Analyse auf einen Bereich begrenzt. Allerdings betrachteten diese Arbeiten M1 und S1 zusammen, ohne diese Areale voneinander zu unterscheiden. Eine Analyse von Fritsch et al. aus der Arbeitsgruppe des Autors (nicht Teil dieser Arbeit) adressierte genau diese Fragestellung und ordnete die Aktivierung mittels eines etablierten neuroanatomischen Standards den beiden Regionen zu [45]. Hier fanden sich keine direkten Effekte der Spiegelillusion auf M1, wohl aber (unterschiedlich für beide Hände) auf S1. Bildgebungsstudien, die beide Areale zusammen betrachten, sind daher offensichtlich nicht in der Lage, diese Effekte präzise zu beschreiben. In den acht anderen Bildgebungsstudien [23,24,39,40,40–42] zeigte sich keine Aktivierungsänderung auf M1.

Als alternative Technik kann dies die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) untersuchen, die die kortikomuskuläre Erregbarkeit und damit nur die Pyramidenbahn erfasst. Bis 2015 fanden sich insgesamt sieben TMS-Studien zur Spiegelillusion [47–52]. Auch hier zeigte eine genauere Analyse, dass eine signifikante Erhöhung der kortikomuskulären Erregbarkeit als Maß für die Aktivierung von M1 nur im direkten Vergleich zu einer Kontrollbedingung ohne visuelle Rückkopplung zu finden ist.

Somit kann aus der Gesamtzahl der Studien das folgende Bild über die neurophysiologischen Effekte der Spiegelillusion abgeleitet werden: Eine lateralisierte Aktivierung, insbesondere im Bereich des Precuneus ist vermutlich Ausdruck der Aufmerksamkeit auf die Repräsentation der (einen) visuell dargestellten Extremität. Die Aktivierung auch primärer visueller Areale ist dabei am Ehesten als Top-Down-Modulation, ausgehend vom Precuneus zu werten. Sichere Nachweise einer in der Bildgebung fassbaren erhöhten Aktivität auf M1 finden sich nicht, wohl aber Hinweise auf eine erhöhte kortikomuskuläre Erregbarkeit in der TMS. Dies kann ebenfalls als Bahnung im Rahmen der beschriebenen Top-Down-Modulation gewertet werden [53]. Dies ist aber offensichtlich unterschiedlich von Effekten auf die Sensorik, bei denen sich eine direkte Veränderung des Aktivierungsmusters im Bereich der primären sensorischen Areale findet [45].

Verschiedentlich werden immer wieder Spiegelneurone als Korrelat der Spiegeltherapie postuliert. Spiegelneurone sind Zellgruppen, die nicht nur bei der eigenen Durchführung von Bewegung aktiv sind, sondern auch bei deren Beobachtung [54,55]. Die inhaltliche und semantische Analogie dieser beiden Begriffe liegt nahe, allerdings fanden sich weder in den Studien des Autors noch in anderen Bildgebungsstudien Nachweise auf eine spezifische Aktivierung durch die Spiegelillusion [44]. Nach Ansicht des Autors ist eine (vermutlich bilaterale) Aktivierung des Spiegelneuronensystems durch den Prozess der Bewegungsdurchführung unter visueller Kontrolle durchaus wahrscheinlich, aber nicht als Schlüsselstruktur der Spiegelillusion.

Kortikale Mechanismen der Spiegelillusion bei Schlaganfallpatienten

Im Vergleich zu der breiten Datenbasis zum Effekt der Spiegelillusion bei gesunden Probandinnen und Probanden liegen deutlich weniger Befunde bei Patientinnen und Patienten nach Schlaganfall vor. Die bereits oben erwähnte Übersichtsarbeit von Deconinck und Mitarbeitern (2015) beschreibt drei fMRT-Arbeiten zur Spiegelillusion bei Schlaganfall-Patientinnen und Patienten, davon eine aus der Arbeitsgruppe des Autors dieser Arbeit [46]. Die in der vorliegenden Arbeit dargestellte Patientenstudie von Brunetti und Mitarbeitern [43] war in diese Übersicht noch nicht integriert

worden. Merians und Mitarbeiter [27] untersuchten den Effekt der bereits oben beschriebenen virtuellen Spiegelillusion bei einem Patienten. In ihrer auf die ipsilaterale SM1 beschränkten Analyse fanden sie ein zu gesunden Probandinnen und Probanden vergleichbares Aktivitätsmuster, ohne dies näher zu quantifizieren. Michielsen und Mitarbeiter [25] untersuchten den Effekt eines realen Spiegels bei insgesamt 18 Patientinnen und Patienten in der chronischen Phase nach Schlaganfall. In dieser anspruchsvollen Studie wurden uni- und bimanuelle Bewegungen mit Blick auf die reale oder gespiegelte Hand jeweils gegen Ruhe und untereinander verglichen. Dabei waren aber immer zwei Hände sichtbar. In diesem Design fand sich bei unimanuellen Bewegungen kein Unterschied zwischen dem Blick auf die nicht-betroffene Hand und deren Spiegelbild. Bei bimanuellen Bewegungen zeigte sich jedoch beim Blick auf das Spiegelbild der nicht-betroffenen Hand im Vergleich zum direkten Blick auf die betroffene Hand eine zusätzliche Aktivierung im Bereich beider Precunei sowie dem posterioren cingulären Kortex [25]. Leider ist kein direkter Vergleich mit der Untersuchung von gesunden Probandinnen und Probanden aus der gleichen Arbeitsgruppe möglich [24], da in beiden Studien unterschiedliche Auswertungsstrategien angewandt wurden. Auf den ersten Blick überrascht das Fehlen spezifischer Aktivierungen im Vergleich der Bedingungen mit unimanuellen Bewegungen. Offensichtlich ist dies Ausdruck des konstanten bilateralen Feedbacks ohne aktive Bewegungsdurchführung. Darüber hinaus kann die Gruppe der Schlaganfall-Patienten nicht als homogen betrachtet werden, was eine Gruppenanalyse methodisch schwierig macht.

In der Arbeitsgruppe des Autors wurden daher über Gruppenvergleiche hinaus Einzelfallanalysen von Patientinnen und Patienten durchgeführt. In einer ersten fMRT-Studie [46] (nicht in dieser Arbeit) wurden die Aktivierungsmuster des hier auch beschriebenen Probandenkollektivs mit denen von fünf subakuten Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Parese nach Schlaganfall verglichen. Es fanden sich im Wesentlichen vergleichbare Muster, besonders auch im Bereich des Precuneus, allerdings mit einer großen inter-individuellen Variabilität. Diese Befunde wurden bestätigt durch die Ergebnisse der in der vorliegenden Arbeit dargestellten Patientenstudie mit fNIRS [43], die den Effekt der Spiegelillusion auf die Aktivität in den Precunei quantifizierte. Auch hier fand sich eine große inter-individuelle Variabilität, die zudem zu der klinischen Verbesserung unter einem Therapieregime mit Spiegeltherapie in Relation gesetzt werden konnte.

Zusammenfassend scheint es für das Verständnis der Spiegelillusion bei Patientinnen und Patienten nach Schlaganfall eher wenig sinnvoll, Bildgebungsstudien für Patientengruppen zu analysieren, da deren einzelne Aktivierungsmuster zu heterogen sind. Wie gezeigt, sind spezifische Einzelfallanalysen präziser und bieten sogar Potential für eine objektive Therapieplanung.

Dies wirft allerdings ein logistisches Problem auf. Im Unterschied zu den strukturellen MR-Bildern, die mittlerweile in vielen Einrichtungen routinemäßig zur Akutdiagnostik eingesetzt werden, sind funktionelle Messungen mit aktiver Durchführung bestimmter Aufgaben im Scanner ungleich schwieriger zu realisieren und werden von vielen Patientinnen und Patienten gerade in der Frühphase nach dem Ereignis häufig nicht toleriert. Zudem ist die Kernspintomographie zwar regelhaft an Akuteinrichtungen und Universitätskliniken, aber nur in Ausnahmefällen an Rehabilitationseinrichtungen angesiedelt. Schon aus diesen rein praktischen Gründen scheint fMRT absehbar nicht geeignet, in größerem Stil in der Rehabilitation zum Einsatz zu kommen. Hier kann nach Ansicht des Autors die Methode der fNIRS eine relevante Alternative sein. fNIRS hat insbesondere im Vergleich zum fMRT eine deutlich geringere zeitliche und räumliche Auflösung, bietet jedoch den immensen Vorteil, dass nur wenig räumliche Einschränkungen bestehen [56,57]. Daher ist die Erfassung von Hirnaktivität sogar während einer komplexen Aktivität wie Fahrradfahren möglich [58]. Die hier dargestellten Arbeiten haben die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der fNIRS und der fMRT bei präzise definierten Zielregionen demonstriert [41].

Klinische Effekte auf Paresen nach Schlaganfall

Wie bereits eingangs ausgeführt, ging die Methode der Spiegelillusion bzw. der Spiegeltherapie im Wesentlichen von der Arbeitsgruppe um Ramachandran aus [16]. Anwendungen für den Einsatz bei Phantomschmerz [17], Halbseitenlähmung nach Schlaganfall [18] oder visuellen Hemineglect [59] wurden postuliert, aber die zugrundeliegende Datenbasis war lange nur sehr dünn bzw. rein spekulativ [59]. Wie in der Einleitung ausführlich dargestellt, lagen zum Zeitpunkt der Publikation der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen randomisierten klinischen Studie [30] für die obere Extremität nur vier weitere kontrollierte Studien vor, die aber teilweise erhebliche methodische Schwächen aufwiesen [18,31,33,34]. Die Arbeit des Autors hat die Evidenz zum Einsatz der Spiegeltherapie nach Schlaganfall erheblich erweitert und weitere Arbeiten stimuliert. Die Studie gehört bis heute zu den meist zitierten Arbeiten zu diesem Thema.

In der Zwischenzeit hat sich die Evidenzlage weiter verbessert. Im Unterschied beispielsweise zu gerätegestützten rehabilitativen Verfahren ist die Spiegeltherapie prinzipiell einfach zu realisieren, daher wurden weltweit Studien durchgeführt. In einem systematischen Cochrane-Review unter S des Autors fanden sich bei einer Suche im Juni 2011 bereits 14 randomisierte klinische Studien mit einer Gesamtzahl von 567 Teilnehmern, die die strengen Einschlusskriterien der Cochrane Collaboration erfüllten [60]. In der Metaanalyse fand sich ein signifikanter Effekt der Spiegeltherapie auf die motorische Funktion gegenüber einer Kontrolltherapie. Gegenwärtig erfolgt eine

Aktualisierung dieses Reviews. Zum Suchzeitpunkt September 2016 fanden sich über 50 Arbeiten, die derzeit ausgewertet werden. Damit wird die Spiegeltherapie neben der Constraint Induced Movement Therapy, dessen 2015 publiziertes Cochrane-Review 42 Studien auflistete [61], zu den Verfahren mit dem mit Abstand höchsten Wirksamkeitsnachweis in der Neurorehabilitation gehören.

Die beschriebene Metaanalyse [60] bestätigt aber auch die Ergebnisse und Überlegungen zum differentiellen Einsatz der Spiegeltherapie. Prinzipiell waren alle Studien darauf ausgelegt, den Effekt der Spiegelillusion zu erfassen. Dementsprechend wurde in den Studien in der Regel eine Kontrolltherapie gewählt, die sich nur durch die visuelle Rückkopplung von der Spiegeltherapie unterscheiden sollte, während der motorische Part stets gleich gehalten wurde. Die visuelle Rückkopplung wurde in der Kontrollgruppe prinzipiell auf zwei verschiedene Arten realisiert: Entweder wurde der Spiegel vollständig weggelassen oder an dessen Stelle eine nicht durchsichtige Trennwand positioniert. In einer separaten Metaanalyse für diese beiden verschiedenen Kontrolltherapien zeigte sich sehr eindrucksvoll, dass ein signifikanter Effekt der Spiegeltherapie nur bei den Studien bestand, bei denen in der Kontrolltherapie überhaupt keine visuelle Rückkopplung gegeben war (undurchsichtige Trennwand). Bei erhaltener visueller Rückkopplung in der Kontrollgruppe (direkte Sicht auf die betroffene Extremität) zeigte sich nur ein grenzwertiger Effekt [60]. Diese Befunde entsprechen sowohl den grundlagenwissenschaftlichen als auch den klinischen Ergebnissen der Studien des Autors: Im Bereich des Precuneus unterscheidet sich die Aktivierungsstärke durch die Spiegelillusion nicht von der der direkten Sicht auf eine gleichartig orientierte Extremität [41]. Somit kann die Spiegeltherapie keinen Effekt haben, der über den eines aktiven Trainings mit der betroffenen Extremität hinausgeht - wenn dies denn möglich ist. Dies zeigt auch die klinische Studie [30]: Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen findet sich nur für die Subgruppe der distal plegischen Patientinnen und Patienten. Bei diesen Patientinnen und Patienten ohne aktive Willkürmotorik bietet die Spiegelillusion tatsächlich einen echten Vorteil im Vergleich zur realen Situation, in der keine selbst-induzierte Bewegung möglich ist.

Die Tatsache, dass sich dieser Effekt nur bei der distalen, nicht aber bei der proximalen Motorik der oberen Extremität nachweisen lässt, steht im Einklang mit anderen Befunden. Sowohl kinematische Analysen von Bewegungen [62], die Analyse ipsilateraler Antworten bei motorisch evozierten Potentialen [63] als auch klinische Studien, z. B. nach Hemisphärektomie [64], zeigen, dass die proximale Motorik in weitaus höherem Maße bilateral organisiert ist, d. h. beide Hemisphären Zugriff auf beide Körperhälften haben. Die Organisation der distalen Motorik ist viel stärker lateralisiert, so ist im Wesentlichen nur eine Hemisphäre kompetent für die Kontrolle der jeweils

kontralateralen Hand [65]. Daher ist es auch plausibel, dass ein Verfahren wie die Spiegeltherapie, das auf einer lateralisierten Repräsentation von Bewegung beruht, vor allem auf die distale Komponente wirksam ist. Zur Verbesserung proximaler Defizite scheint die Stimulation ipsilateraler Projektion geeigneter, z.B. im Rahmen eines bilateralen Trainings [66].

Klinische Effekte auf andere Symptome

Das oben Gesagte gilt zunächst nur für die motorische Domäne, die am weitaus besten untersucht ist [60]. Die klinische Studie des Autors beschreibt aber auch Verbesserungen im Bereich der Oberflächensensibilität durch die Spiegeltherapie [30]. Dieser Befund wurde in anderen Studien bestätigt [67,68]. Insgesamt ist allerdings die Datenlage für Interventionen zur Verbesserung sensorischer Funktionen deutlich schlechter, was vermutlich in der schlechten Objektivierbarkeit begründet ist. Dennoch zeigte sich die Spiegeltherapie in einem systematischen Cochrane-Review als eines der wenigen Therapieverfahren, zu dem überhaupt Studien akzeptabler Qualität vorliegen [69]. Klinische Beobachtungen, auch bei anderen Krankheitsbildern, legen nahe, dass Veränderungen im Bereich der Sensorik auf einer wesentlich kürzeren Zeitskala zu beobachten sind [70]. Dies korreliert mit den dargestellten Ergebnissen der Analyse von Fritzsche et al. [45]. Hier zeigte sich, dass die primär somatosensiblen Areale – anders als die primär motorischen – unmittelbar auf die Spiegelillusion reagieren. Dies legt nahe, dass die Rehabilitation von sensorischen Störungen anderen Wirkmechanismen unterliegt als die Rehabilitation von motorischen Störungen. Eine genauere klinische Analyse setzt aber adäquate Messinstrumente für die verschiedenen Modalitäten voraus. In der Vorbereitung einer derartigen Studie wurde unter Beteiligung des Autors eine der wenigen existierenden etablierten Skalen, das Rivermead Assessment of Somatosensory Performance (RASP) standardisiert ins Deutsche übersetzt und validiert und steht nun auch für andere Arbeitsgruppen zur Verfügung [71].

Ein dritter klinischer Nutzen der Spiegeltherapie nach Schlaganfall zeigte sich in der hier berichteten Studie in der Verbesserung eines eventuell vorliegenden visuellen Hemineglects [30]. Dieser Effekt konnte nachfolgend in weiteren Studien bestätigt werden [72,73], ist aber vermutlich unmittelbar durch die Wahl des Setups bedingt: Das Wesen der Spiegeltherapie besteht darin, die Aufmerksamkeit der Patientinnen und Patienten auf das Spiegelbild der nicht-betroffenen Extremität und damit in den betroffenen visuellen Halbraum zu lenken. Daher findet bei der Durchführung der Spiegeltherapie gleichzeitig auch eine Halbfeldstimulation statt. Somit sollte die Spiegeltherapie nicht als originäre Therapiemaßnahme für einen Hemineglect gesehen werden, sie ist aber gerade dann auch einsetzbar, wenn dieses Symptom mit anderen Therapieverfahren inter-

feriert. Interessanterweise wurde die Spiegeltherapie bereits 1999 von Ramachandran zur Therapie des Hemineglects postuliert [59]. In seiner ursprünglichen Arbeit schlug er allerdings eine Positionierung des Spiegels im nicht-betroffenen Halbraum vor, um über die Spiegelung die Wahrnehmung für den betroffenen Halbraum zu verbessern. Dieses Konzept konnte nie validiert werden.

Über den Schlaganfall hinaus ist die Spiegeltherapie auch sehr populär in der Behandlung von Schmerzsyndromen wie Phantomschmerz oder Komplex-Regionales Schmerzsyndrom [17,74]. Hier wird sie allerdings häufig nicht nur isoliert, sondern im Rahmen eines dreistufigen „Mental Imagery Program“ eingesetzt [75,76]. Schmerzsyndrome finden sich auch häufig nach Schlaganfall, gerade bei schweren Armlähmungen[77]. Klinische Studien zeigten eine Wirksamkeit bei diesem Krankheitsbild [78,79], allerdings fand sich in der klinischen Studie des Autors kein Effekt [30]. Dies konnte in einer weiteren Metaanalyse unter Beteiligung des Autors bestätigt werden. Demnach reduziert die Spiegeltherapie Schmerzen nach Schlaganfall nach dessen Auftreten, sie scheint aber keinen Effekt auf die Entstehung bei primär schmerzfreien Patientinnen und Patienten zu haben [80]. Untersuchungen anderer Krankheitsbilder legen nahe, dass die Grundlage dieser pathologischen Schmerzzustände Fehlrepräsentationen im Bereich von S1 sind [81,82].

Implikationen zur Durchführung der Spiegeltherapie

Aus den genannten Befunden ergeben sich unmittelbar Konsequenzen für die praktische Durchführung. Wie bereits ausgeführt, werden für die Spiegeltherapie verschiedene Therapieprotokolle postuliert [83–85]. Unterschiede bestehen bei der Wahl des visuellen Feedbacks (unilateral vs. bilateral), dem Bewegungsauftrag für die nicht-betroffene Extremität, dem Bewegungsauftrag für die betroffene Extremität und bei der Instruktion an die Patientinnen und Patienten. Für alle genannten Zielkriterien sollte eine kontinuierliche Aufmerksamkeit für das Spiegelbild der nicht-betroffenen Extremität erreicht werden. Ein Therapieprogramm sollte daher möglichst adaptiv sein, um ein „Shaping“ an den aktuellen Leistungsstand der Patientinnen und Patienten zu ermöglichen

Bezüglich der Frage des unilateralen oder bilateralen Feedbacks zeigt sich in allen hier vorgestellten Bildgebungsarbeiten eine lateralisierte Aktivierung bei unmittelbarer gespiegelter Rückkopplung einer strikt unilateralen Bewegung [39–43]. Anders als von einigen Autoren postuliert [37], scheint somit eine bilaterale visuelle Rückkopplung nicht obligate Grundlage der Spiegelillusion und damit auch nicht notwendig für die Durchführung der Spiegeltherapie. Eine

rezente, mehrarmige Studie zeigte auch klinisch, dass unilaterales Training mit gerichteter Aufmerksamkeit ausschließlich auf das Spiegelbild der nicht-betroffenen Extremität einen besseren Therapieeffekt hat als bilaterales Training mit oder ohne Spiegel [86]. Bezüglich des Bewegungsauftrags für die nicht-betroffene Extremität sollten während der Durchführung der Spiegeltherapie keine Koordinatentransformation verlangt werden. In der VR-Studie [42] konnte eindeutig gezeigt werden, dass diese zerebral unterschiedlich organisiert ist und den Effekt der Spiegelillusion auf die Aktivierungsstärke im Precuneus reduziert [42]. Darüber hinaus gibt es auch Befunde, dass bestimmte Patientinnen und Patienten diese Koordinatentransformation gar nicht leisten können und repetitiv in den Spiegel greifen („Spiegelagnosie“ – [87–89]).

Die mentale Vorstellung von Bewegung scheint ein unabhängiger Prozess zu sein, daher sollte auch während der Durchführung der Spiegeltherapie keine explizite Aufmerksamkeit auf die Vorstellung von Bewegungen gerichtet werden. Weitergehende Arbeiten aus der Arbeitsgruppe des Autors zeigen sogar, dass die Aufmerksamkeit auf die Bewegungsvorstellung während der Durchführung der Spiegeltherapie die Aufmerksamkeit auf die Durchführung der Bewegungsaufgaben im Spiegel und damit auch potentiell den Therapieeffekt reduzierten [90].

Unter Beachtung dieser genannten Punkte wurden in der Arbeitsgruppe des Autors standardisierte Therapieprotokolle entwickelt. Grundlage für die erste (in Bonn) durchgeführte klinische Studie [30] war das „Bonner Therapieprotokoll“ [85], was bereits viele der o.g. Punkte berücksichtigte. Aufgrund der weiteren Erkenntnisse, die auch in dieser Arbeit dargestellt sind, wurde dies zum „Berliner Spiegeltherapieprotokoll“ (BeST) weiterentwickelt und ebenfalls als Therapiemanual publiziert [91]. Dieses Therapieprotokoll ist mittlerweile in vielen Kliniken fester Bestandteil des Therapieangebots.

Limitationen und Ausblick

Die dargestellten Arbeiten konnten das Verständnis der Spiegelillusion und auch der Wirksamkeit der Spiegeltherapie erweitern, sie weisen jedoch noch methodische Einschränkungen auf. So ist streng genommen der direkte Vergleich zwischen Ergebnissen der Studien bei gesunden Probandinnen und Probanden und bei Patientinnen und Patienten nach Schlaganfall nur eingeschränkt gerechtfertigt, da die jeweiligen Kollektive unterschiedlichen Altersgruppen angehörten. Sowohl die Studien mit gesunden Probandinnen und Probanden im fMRT [39,40], im PET [42] als auch mit fNIRS [41] wurden im Wesentlichen an jüngeren Probandinnen und Probanden bis etwa 40 Jahren durchgeführt, während die Schlaganfall-Patientinnen und Patienten ein deutlich höheres

Lebensalter aufwiesen. Eine Einzelfallanalyse für die fMRT-Daten [46] zeigte eine schwache negative Korrelation der Stärke der Aktivitätsänderung durch die Spiegelillusion mit dem Alter, allerdings hier nur bis zu einem Alter von 56 Jahren. Die Bildgebungsstudien zeigten vergleichbare Aktivierungsmuster der Spiegelillusion von gesunden Probandinnen und Probanden und Patientinnen und Patienten im fMRT [46] und fNRIS [43]. Ähnliche Befunde konnten in anderen Arbeitsgruppen beispielsweise für die Bewegungsbeobachtung erhoben werden [92]. Dennoch wären streng genommen zusätzliche Studien mit einem gesunden Probandenkollektiv im höheren Lebensalter erforderlich, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse definitiv zu belegen.

Außerdem muss erwähnt werden, dass zur Realisierung der Spiegelillusion bei allen Bildgebungsstudien des Autors auf technische Hilfsmittel zurückgegriffen wurde (Videokamera, Computergraphik). Wie oben ausgeführt, erfolgte diese Auswahl explizit, um methodisch saubere Vergleiche der verschiedenen visuellen Rückkopplungen zu ermöglichen. Verhaltensstudien mit virtueller Realität zeigten, dass die Identifikation als „eigen“ im Wesentlichen von der räumlichen und zeitlichen Kongruenz zu der eigenen Bewegungsdurchführung abhängt. Ab einer zeitlichen Verzögerung von ca. 100 ms wird die Darstellung nicht mehr als eigen klassifiziert [93]. Diese Grenze wurde bei beiden Techniken weit unterschritten. Dennoch wäre formell eine direkte Vergleichsstudie der Hirnaktivität zwischen den technischen Lösungen und einem realen Spiegel bei sonst gleichen Randbedingungen erforderlich.

Auch wenn die volle Äquivalenz technischer Lösungen zu einem konventionellen Spiegel formal noch gezeigt werden muss, zeigen sich aber nach Ansicht des Autors ausreichend robuste Effekte, um die Entwicklung technischer Therapieangebote auf dieser Basis zu rechtfertigen. Derartige Lösungen sind zur Erhöhung der Anwendungsfrequenz unbedingt erforderlich. Erste VR-basierte Anwendungen existieren bereits [27,94,95], sind jedoch noch sehr durch die traditionellen Konzepte der Computerspielindustrie beeinflusst [96]. Es gibt derzeit kein Trainingssystem, in dem die dargestellten spezifischen neurophysiologischen Befunde der Spiegeltherapie berücksichtigt sind. Dies ist ein Ziel der Arbeitsgruppe des Autors als Teilprojekt im Innovationscluster „BeMobil – Bewegungsfähigkeit und Mobilität wiedererlangen“ (www.bemobil.net).

Zusammenfassend konnte am Beispiel der Spiegeltherapie dargestellt werden, wie der enge Abgleich von grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Befunden in einem interdisziplinären Setting zu einer Optimierung der neurorehabilitativen Praxis führt. Dieser Weg kann und sollte auch für andere Therapiemaßnahmen beschrritten werden. Der Autor hofft, mit dieser Arbeit einen Impuls für weitere Projekte dieser Art gegeben zu haben.

4. Zusammenfassung

Der Schlaganfall gehört zu den häufigsten Ursachen für eine Behinderung im Erwachsenenalter. Dabei weisen vor allem schwere Armlähmungen eine schlechte Prognose auf. Die Rehabilitation beruht weiterhin meistens auf indirekter zerebraler Stimulation durch hochfrequente Übungsbehandlung der betroffenen Extremität. Durch Nutzung der visuellen Körperrepräsentation kann aber auch eine direkte Stimulation geschädigter Areale erreicht werden. Eine dieser Techniken ist die Spiegelillusion, bei der über einen Spiegel die nicht-betroffene Extremität so präsentiert wird, als wäre es die betroffene Extremität.

Die vorliegende Arbeit beschreibt zunächst eine Serie von insgesamt vier Bildgebungsstudien an hirngesunden Probandinnen und Probanden, die die zerebralen Mechanismen der Spiegelillusion präzisieren. Es wurden zwei dissoziierte Aktivierungsmuster bei der Durchführung von Bewegungen unter visueller Kontrolle identifiziert, die unabhängig voneinander moduliert werden können: Das bilaterale Aktivierungsmuster in den primär motorischen Kortex ist lateralisiert kontralateral zur aktuell bewegten Hand, das in den Precunei ist lateralisiert kontralateral zur visuell wahrgenommenen Hand. Somit führt die Bewegungsspiegelung zu einer quantifizierbaren Aktivitätsumkehr und damit lateralisierten Aktivierung im Bereich der Precunei. Dieses Muster findet sich nicht bei der reinen Bewegungsbeobachtung. Eine eventuelle zusätzliche Bewegungsspiegelung in der Sagittalebene stellt einen weiteren, davon unabhängigen Prozess dar.

Weitere Studien beschrieben die therapeutischen Effekte der längerfristigen Anwendung der Spiegelillusion als Spiegeltherapie bei Patientinnen und Patienten nach Schlaganfall. In einer randomisierten klinischen Studie konnten positive Effekte auf die Motorik, die Sensibilität und einen eventuell vorliegenden Hemin neglect gezeigt werden. In einer prospektiven Studie wurden beide Ansätze kombiniert: Hier zeigte die vor Therapiebeginn gemessene Aktivitätsänderung in den Precunei durch die Spiegelillusion einen prädiktiven Wert für den Erfolg eines Therapieregimes unter Einschluss der Spiegeltherapie.

Durch diese Serie von neurophysiologischen und klinischen Befunden konnte ein optimiertes Therapieprotokoll definiert werden. Perspektivisch bieten die Arbeiten eine Grundlage zur Integration der funktionellen Bildgebung in die Therapieplanung für die neurologische Rehabilitation.

5. Literaturangaben

1. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU. Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschritte Neurol · Psychiatr.* Dezember 2002;70(12):657–62.
2. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez M-G, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT-A, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fèvre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FGR, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gonzalez-Medina D, Gosselin R, Grainger R, Grant B, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo J-P, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laden F, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Levinson D, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer A-C, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mock C, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KMV, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leòn FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJC, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiebe N, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SRM, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh P-H, Zaidi AKM, Zheng Z-J, Zonies D, Lopez AD,

AlMazroa MA, Memish ZA. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl*. 15. Dezember 2012;380(9859):2197–223.

3. Heller A, Wade DT, Wood VA, Sunderland A, Hewer RL, Ward E. Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. Juni 1987;50(6):714–9.
4. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76:399–405.
5. Wade DT, Langton-Hewer R, Wood VA, Skilbeck CE, Ismail HM. The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. Juni 1983;46(6):521–4.
6. Kwakkel G, Kollen BJ, Grond J van der, Prevo AJH. Probability of Regaining Dexterity in the Flaccid Upper Limb. *Stroke*. 1. September 2003;34(9):2181–6.
7. Dickstein R, Hocherman S, Pillar T, Shaham R. Stroke rehabilitation. Three exercise therapy approaches. *Phys Ther*. August 1986;66(8):1233–8.
8. Logigian MK, Samuels MA, Falconer J, Zagar R. Clinical exercise trial for stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. August 1983;64(8):364–7.
9. Stern PH, McDowell F, Miller JM, Robinson M. Effects of facilitation exercise techniques in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. September 1970;51(9):526–31.
10. Bobath B. *Die Hemiplegie Erwachsener. Befundaufnahme, Beurteilung und Behandlung*. Stuttgart: Thieme Georg Verlag; 1997.
11. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct.[comment]. *Science*. 1996;272:1791–4.
12. Taub E, Uswatte G, Pidikiti R. Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation--a clinical review. *J Rehabil Res Dev*. Juli 1999;36(3):237–51.
13. Tyson SF, Hanley M, Chillala J, Selley AB, Tallis RC. Sensory loss in hospital-admitted people with stroke: characteristics, associated factors, and relationship with function. *Neurorehabil Neural Repair*. April 2008;22(2):166–72.
14. Malouin F, Jackson PL, Richards CL. Towards the integration of mental practice in rehabilitation programs. A critical review. *Front Hum Neurosci [Internet]*. 2013 [zitiert 18. Februar 2017];7. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00576/abstract>
15. Ertelt D, Small S, Solodkin A, Dettmers C, McNamara A, Binkofski F, Buccino G. Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage*. 2007;36 Suppl 2:164–73.
16. Ramachandran VS. Phantom limbs, neglect syndromes, repressed memories, and Freudian psychology. *Int Rev Neurobiol*. 1994;37:291–333.
17. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Cobb S. Touching the phantom limb. *Nature*.

1995;377:489–90.

18. Altschuler EL, Wisdom SB, Stone L, Foster C, Galasko D, Llewellyn DME, Ramachandran VS. Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *The Lancet*. 1999;353(9169):2035–2036.
19. Roland PE, Skinhøj E, Lassen NA, Larsen B. Different cortical areas in man in organization of voluntary movements in extrapersonal space. *J Neurophysiol*. Januar 1980;43(1):137–50.
20. Decety J, Perani D, Jeannerod M, Bettinardi V, Tadary B, Woods R, Mazziotta JC, Fazio F. Mapping motor representations with positron emission tomography. *Nature*. 13. Oktober 1994;371(6498):600–2.
21. Grèzes J, Decety J. Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp*. Januar 2001;12(1):1–19.
22. Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silbersweig D, Ceballos-Baumann AO, Frith CD, Frackowiak RS. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol*. 1. Januar 1995;73(1):373–86.
23. Fink GR, Marshall JC, Halligan PW, Frith CD, Driver J, Frackowiak RS, Dolan RJ. The neural consequences of conflict between intention and the senses. *Brain J Neurol*. März 1999;122 (Pt 3):497–512.
24. Matthys K, Smits M, Van der Geest JN, Van der Lugt A, Seurinck R, Stam HJ, Selles RW. Mirror-Induced Visual Illusion of Hand Movements: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Phys Med Rehabil*. April 2009;90(4):675–81.
25. Michielsen ME, Smits M, Ribbers GM, Stam HJ, van der Geest JN, Bussmann JBJ, Selles RW. The neuronal correlates of mirror therapy: an fMRI study on mirror induced visual illusions in patients with stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. April 2011;82(4):393–8.
26. Diers M, Christmann C, Koeppel C, Ruf M, Flor H. Mirrored, imagined and executed movements differentially activate sensorimotor cortex in amputees with and without phantom limb pain: *Pain*. Mai 2010;149(2):296–304.
27. Merians AS, Tunik E, Fluett GG, Qiu Q, Adamovich SV. Innovative approaches to the rehabilitation of upper extremity hemiparesis using virtual environments. *Eur J Phys Rehabil Med*. März 2009;45(1):123–33.
28. Shinoura N, Suzuki Y, Watanabe Y, Yamada R, Tabei Y, Saito K, Yagi K. Mirror therapy activates outside of cerebellum and ipsilateral M1. *NeuroRehabilitation*. 2008;23(3):245–52.
29. Imai I, Takeda K, Shiomi T, Taniguchi T, Kato H. Sensorimotor Cortex Activation during Mirror Therapy in Healthy Right-Handed Subjects: A Study with Near-Infrared Spectroscopy. *J Phys Ther Sci*. 2008;20(2):141–5.
30. Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Küst J, Rietz C, Karbe H. Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. April 2009;23(3):209–17.
31. Rothgangel AS, Morton A, van der Hout JWE, Beurskens A. Spiegeltherapie in der Neurologischen Rehabilitation: Effektivität in Bezug auf die Arm-und Handfunktionen bei chronischen Schlaganfallpatienten. *Neurol Rehabil*. 2007;13(5):271–6.

32. Sütbeyaz S, Yavuzer G, Sezer N, Koseoglu BF. Mirror Therapy Enhances Lower-Extremity Motor Recovery and Motor Functioning After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. Mai 2007;88(5):555–9.
33. Tezuka Y, Fujiwara M, Kikuchi K, Ogawa S, Tokunaga N, Ichikawa A, Matsuo A, Tokuhisa K, Ota T, Katsuyama S. Effect of Mirror Therapy for Patients with Post-Stroke Paralysis of upper limb-randomized Cross-over Study. *J Jpn Phys Ther Assoc*. 2006;33(2):62–8.
34. Yavuzer G, Selles R, Sezer N, Sütbeyaz S, Bussmann JB, Köseoğlu F, Atay MB, Stam HJ. Mirror Therapy Improves Hand Function in Subacute Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. März 2008;89(3):393–8.
35. Miltner R, Simon U, Netz J, Hömberg V. Bewegungsvorstellung in der Therapie von Patienten mit Hirninfarkt. *Neurol Rehabil*. 1995;5(2):66–72.
36. Sathian K, Greenspan AI, Wolf SL. Doing it with mirrors: a case study of a novel approach to neurorehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2000;14(1):73–6.
37. Stevens JA, Stoykov MEP. Simulation of bilateral movement training through mirror reflection: a case report demonstrating an occupational therapy technique for hemiparesis. *Top Stroke Rehabil*. 2004;11(1):59–66.
38. Stevens JA, Stoykov MEP. Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis. *Arch Phys Med Rehabil*. Juli 2003;84(7):1090–2.
39. Dohle C, Kleiser R, Seitz RJ, Freund H-J. Body scheme gates visual processing. *J Neurophysiol*. Mai 2004;91(5):2376–9.
40. Wang J, Fritsch C, Bernarding J, Holtze S, Mauritz K-H, Brunetti M, Dohle C. A comparison of neural mechanisms in mirror therapy and movement observation therapy. *J Rehabil Med*. April 2013;45(4):410–3.
41. 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. *J Biomed Opt*. Juni 2013;18(6):66001.
42. Dohle C, Stephan KM, Valvoda JT, Hosseiny O, Tellmann L, Kuhlen T, Seitz RJ, Freund H-J. Representation of virtual arm movements in precuneus. *Exp Brain Res*. Februar 2011;208(4):543–55.
43. Brunetti M, Morkisch N, Fritsch C, Mehnert J, Steinbrink J, Niedeggen M, Dohle C. Potential determinants of efficacy of mirror therapy in stroke patients--A pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2015;33(4):421–34.
44. Deconinck FJ, Smorenburg AR, Benham A, Ledebt A, Feltham MG, Savelsbergh GJ. Reflections on mirror therapy a systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(4):349–61.
45. Fritsch C, Wang J, Dos Santos LF, Mauritz K-H, Brunetti M, Dohle C. Different effects of the mirror illusion on motor and somatosensory processing. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(2):269–80.
46. 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.

47. Carson RG, Ruddy KL. Vision Modulates Corticospinal Suppression in a Functionally Specific Manner during Movement of the Opposite Limb. *J Neurosci*. 11. Januar 2012;32(2):646–52.
48. Fukumura K, Sugawara K, Tanabe S, Ushiba J, Tomita Y. Influence of mirror therapy on human motor cortex. *Int J Neurosci*. Januar 2007;117(7):1039–48.
49. Funase K, Tabira T, Higashi T, Liang N, Kasai T. Increased corticospinal excitability during direct observation of self-movement and indirect observation with a mirror box. *Neurosci Lett*. Mai 2007;419(2):108–12.
50. Garry MI, Loftus A, Summers JJ. Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability. *Exp Brain Res*. Mai 2005;163(1):118–22.
51. Kang Y, Park H, Kim H, Lim T, Ku J, Cho S, Kim SI, Park E. Upper extremity rehabilitation of stroke: Facilitation of corticospinal excitability using virtual mirror paradigm. *J NeuroEngineering Rehabil*. 2012;9(1):71.
52. Kang YJ, Ku J, Kim HJ, Park HK. Facilitation of Corticospinal Excitability According to Motor Imagery and Mirror Therapy in Healthy Subjects and Stroke Patients. *Ann Rehabil Med*. 2011;35(6):747.
53. Saleh S, Yarossi M, Manuweera T, Adamovich S, Tunik E. Network interactions underlying mirror feedback in stroke: A dynamic causal modeling study. *NeuroImage Clin*. 2017;13:46–54.
54. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain*. 1996;119:593–609.
55. Iacoboni M, Mazziotta JC. Mirror neuron system: basic findings and clinical applications. *Ann Neurol*. September 2007;62(3):213–8.
56. Villringer A, Steinbrink J, Obrig H. Editorial Comment—Cerebral Near-Infrared Spectroscopy: How Far Away From a Routine Diagnostic Tool? *Stroke*. 1. Januar 2004;35(1):70–2.
57. Strangman G, Goldstein R, Rauch SL, Stein J. Near-infrared spectroscopy and imaging for investigating stroke rehabilitation: test-retest reliability and review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*. Dezember 2006;87(12 Suppl 2):S12-19.
58. Piper SK, Krueger A, Koch SP, Mehnert J, Habermehl C, Steinbrink J, Obrig H, Schmitz CH. A wearable multi-channel fNIRS system for brain imaging in freely moving subjects. *NeuroImage*. 15. Januar 2014;85 Pt 1:64–71.
59. Ramachandran VS, Altschuler EL, Stone L, Al-Aboudi M, Schwartz E, Siva N. Can mirrors alleviate visual hemineglect? *Med Hypotheses*. April 1999;52(4):303–5.
60. Thieme H, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Dohle C. Mirror therapy for improving motor function after stroke. In: The Cochrane Collaboration, Herausgeber. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [zitiert 7. September 2016]. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008449.pub2>
61. 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*. 8. Oktober 2015;(10):CD004433.

62. Dohle C, Ostermann G, Hefter H, Freund HJ. Different coupling for the reach and grasp components in bimanual prehension movements. *Neuroreport*. 27. November 2000;11(17):3787–91.
63. Bawa P, Hamm JD, Dhillon P, Gross PA. Bilateral responses of upper limb muscles to transcranial magnetic stimulation in human subjects. *Exp Brain Res*. 2004;158:385–90.
64. Müller F, Kunesch E, Binkofski F, Freund HJ. Residual sensorimotor functions in a patient after right-sided hemispherectomy. *Neuropsychologia*. 1991;29(2):125–45.
65. Parsons LM, Gabrieli JD, Phelps EA, Gazzaniga MS. Cerebrally lateralized mental representations of hand shape and movement. *J Neurosci*. 1998;18:6539–48.
66. Stoykov ME, Lewis GN, Corcos DM. Comparison of bilateral and unilateral training for upper extremity hemiparesis in stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. November 2009;23(9):945–53.
67. Acerra NE. Sensorimotor dysfunction in CRPS1 and stroke: characterisation, prediction and intervention [Doctor of Philosophy]. The University of Queensland, Division of Physiotherapy, School of Health and Rehabilitation Sciences; 2007.
68. Colomer C, NOé E, Llorens R. Mirror therapy in chronic stroke survivors with severely impaired upper limb function: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. Juni 2016;52(3):271–8.
69. Doyle S, Bennett S, Fasoli SE, McKenna KT. Interventions for sensory impairment in the upper limb after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 16. Juni 2010;(6):CD006331.
70. 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*. August 2009;144(3):314–9.
71. Steimann L, Missala I, van Kaick S, Walston J, Malzahn U, Heuschmann PU, Steinhagen-Thiessen E, Dohle C. Rivermead Assessment of Somatosensory Performance: Validierung einer deutschen Version (RASP DT). *Nervenarzt*. Dezember 2012;83(12):1632–7.
72. 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):314–324.
73. Pandian JD, Arora R, Kaur P, Sharma D, Vishwambaran DK, Arima H. Mirror Therapy in Unilateral Neglect After Stroke (MUST trial) A randomized controlled trial. *Neurology*. 2014;83(11):1012–1017.
74. McCabe CS, Haigh RC, Ring EFJ, Halligan PW, Wall PD, Blake DR. A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatol Oxf Engl*. Januar 2003;42(1):97–101.
75. Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain*. 2004;108:192–8.
76. Moseley GL. Graded motor imagery for pathological pain. A randomized controlled trial. *Neurology*. 2006;
77. Conrad A, Herrmann C. Leitlinie Schmerzhaftes Schulter nach Schlaganfall. *Neurol Rehabil*. 2008;15:107–38.

78. Cacchio A, De Blasis E, De Blasis 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;23:792–9.
79. Cacchio A, De Blasis E, Necozone S, di Orio F, Santilli V. Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type 1 and stroke. *N Engl J Med*. 2009;361:634–6.
80. Thieme H, Morkisch N, Rietz C, Dohle C, Borgetto B. The Efficacy of Movement Representation Techniques for Treatment of Limb Pain—A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. Februar 2016;17(2):167–80.
81. Elbert T, Flor H, Birbaumer N, Knecht S, Hampson S, Larbig W, Taub E. Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport*. 20. Dezember 1994;5(18):2593–7.
82. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*. 8. Juni 1995;375(6531):482–4.
83. Dohle C, Nakaten A, Püllen J, Rietz C, Karbe H. Grundlagen und Anwendung des Spiegeltrainings. In: *Standardisierte Therapieverfahren und Grundlagen des Lernens in der Neurologie* [Internet]. Idstein, Germany: Schulz-Kirchner-Verlag; 2005 [zitiert 16. Januar 2017]. S. 59–68. (Neue Reihe Ergotherapie Neurologie). Verfügbar unter: <http://www.refonet.com/projekte/documents/buchbeitragminkwitz20051003.pdf>
84. Dohle C, Morkisch N, Lommack R, Kadow L. Spiegeltherapie. *neuroreha*. Dezember 2011;3(4):184–90.
85. Nakaten A, Govers J, Dohle C. Spiegeltherapie in der Neurorehabilitation. 1. Aufl. Idstein: Schulz-Kirchner; 2009. 97 S. (Neue Reihe Ergotherapie Reihe 10, Fachbereich Neurologie).
86. Selles RW, Michielsen ME, Bussmann JBJ, Stam HJ, Hurkmans HL, Heijnen I, de Groot D, Ribbers GM. Effects of a Mirror-Induced Visual Illusion on a Reaching Task in Stroke Patients: Implications for Mirror Therapy Training. *Neurorehabil Neural Repair*. September 2014;28(7):652–9.
87. Ramachandran VS, Altschuler EL, Hillyer S. Mirror agnosia. *Proc Biol Sci*. 1997;264:645–7.
88. Binkofski F, Buccino G, Dohle C, Seitz RJ, Freund HJ. Mirror agnosia and mirror ataxia constitute different parietal lobe disorders. *Ann Neurol*. Juli 1999;46(1):51–61.
89. Binkofski F, Butler A, Buccino G, Heide W, Fink G, Freund H-J, Seitz RJ. Mirror apraxia affects the peripersonal mirror space. A combined lesion and cerebral activation study. *Exp Brain Res*. November 2003;153(2):210–9.
90. Morkisch N. Evaluation eines standardisierten Therapieprotokolls zur Spiegeltherapie [Masterarbeit]. [Krems an der Donau]: Universität Krems an der Donau; 2011.
91. Morkisch N, Dohle C. BeST - Berliner Spiegeltherapieprotokoll Ein wissenschaftlich evaluiertes Manual zur Durchführung der Spiegeltherapie. Bad Honnef: Hippocampus Verlag; 2015.
92. Nedelko V, Hassa T, Hamzei F, Weiller C, Binkofski F, Schoenfeld MA, Tüscher O, Dettmers C. Age-independent activation in areas of the mirror neuron system during action observation and action imagery. A fMRI study. *Restor Neurol Neurosci*. 2010;28(6):737–47.

93. Franck N, Farrer C, Georgieff N, Marie-Cardien M, Daléry J, d'Amato T, Jeannerod M. Defective Recognition of One's Own Actions in Patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001;158:454–9.
94. Morganti F, Gaggioli A, Castelnuovo G, Bulla D, Vettorello M, Riva G. The use of technology-supported mental imagery in neurological rehabilitation: a research protocol. *Cyberpsychol Behav*. 2003;6:421–7.
95. Eng K, Siekierka E, Pyk P, Chevrier E, Hauser Y, Cameirao M, Holper L, Hägni K, Zimmerli L, Duff A, Schuster C, Bassetti C, Verschure P, Kiper D. Interactive visuo-motor therapy system for stroke rehabilitation. *Med Biol Eng Comput*. 8. September 2007;45(9):901–7.
96. Ferreira dos Santos L, Christ O, Mate K, Schmidt H, Krüger J, Dohle C. Movement visualisation in virtual reality rehabilitation of the lower limb: a systematic review. *Biomed Eng OnLine*. 2016;15(3):144.

Danksagung

Die Arbeiten zu dieser Habilitationsschrift sind über einen längeren Zeitraum und an verschiedenen Orten entstanden. Daher möchte ich mich bei einer Vielzahl von Menschen bedanken, die zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Hans-Joachim Freund, meinem ersten akademischen und klinischen Lehrer am Universitätsklinikum Düsseldorf, dessen Vision der Verknüpfung von Grundlagenwissenschaft und Klinik mich maßgeblich prägte und die Grundlage für diese Arbeit gebildet hat. Danken möchte ich aber auch Prof. Dr. Volker Hömberg und besonders Prof. Dr. Karl-Heinz Mauritz, die mir in Meerbusch und Berlin in intensiven Diskussionen halfen, dieses Konzept in der Neurorehabilitation konsequent weiterzuentwickeln. Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Matthias Endres und Dr. Jens Steinbrink, die mich nach meinem Wechsel nach Berlin rasch und effektiv in das Centrum für Schlaganfallforschung Berlin integrierten, und mir damit die Möglichkeit zur Fortsetzung der begonnenen Forschungsaktivitäten gaben.

Am Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gilt mein besonderer Dank Dr. Klaus Martin Stephan und Prof. Dr. Rüdiger J. Seitz, die mir mein Rüstzeug in der funktionellen Bildgebung vermittelt haben. Dank auch an Dr. Omid Hosseiny und Dr. Raimund Kleiser in Düsseldorf sowie Lutz Tellmann am Forschungszentrum Jülich bei der Hilfe der Durchführung der Studien. Ein ganz besonderer Dank geht an Dr. Jakob T. Valvoda, Marco Liebmann und Prof. Dr. Torsten Kuhlen an der RWTH Aachen, ohne deren Unterstützung die Studie mit dem „virtuellen Arm“ nicht möglich gewesen wäre.

Die klinische Studie am neurologischen Rehabilitationszentrum Godeshöhe in Bonn war maßgeblich geprägt durch die intensive und produktive Zusammenarbeit mit Judith Govers, Antje Bieniok und Dr. Jutta Küst, die die Studiendurchführung nicht nur realisiert, sondern in vielen Diskussionen auch konzeptionell weitergebracht haben. Dank auch an Dr. Thomas Wullen und Prof. Dr. Hans Karbe für die organisatorische Unterstützung sowie Prof. Dr. Christian Rietz für die Begleitung bei der statistischen Aufarbeitung.

Der wesentliche Anteil dieser Arbeit entstand jedoch in der MEDIAN Klinik Berlin-Kladow in Zusammenarbeit mit verschiedenen Personen und Arbeitsgruppen in Berlin. Hier gebührt der besondere Dank den Ergotherapeuten Nadine Morkisch, Luise Kadow und Regina Lommack für die therapeutische Durchführung und die Diskussion zu den praktischen Konsequenzen der Ansätze. Ohne die engagierte Tätigkeit von Dr. Maddalena Brunetti zusammen mit Dr. Jan

Mehrnert aus der Arbeitsgruppe um Dr. Jens Steinbrink an der Charité wäre die Etablierung der fNIRS-Methodik nicht möglich gewesen. Gleiches gilt für das hohe Engagement von Dr. Jing Wang, Claire L. Fritsch und auch Luara Ferreira dos Santos zusammen mit Dr. Thomas Krause und Susanne Holtze von der Charité und Prof. Dr. Johannes Bernarding von der Otto-von-Guericke-Universität in Magdeburg für die Etablierung des fMRT-Paradigmas und dessen Auswertung. Dank auch an Prof. Dr. Michael Niedeggen von der Freien Universität Berlin für die kontinuierliche Betreuung von neuropsychologischer Seite.

Dank auch an Bianka Peters und Nadine Morkisch für die redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung und Finalisierung der Arbeit.

Die genannten Studien wurden ermöglicht durch finanzielle Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 194, A9 und A13), der Forschungskommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, des refonet (Rehabilitationsforschungsnetzwerk der Deutschen Rentenversicherung Rheinland), des Centrum für Schlaganfallforschung Berlin an der Charité, der Gesellschaft zur Förderung der Neurologischen Rehabilitation (GFNR) und der Berliner Sparkassenstiftung Medizin. Auch die MEDIAN Klinik Berlin-Kladow hat die Arbeiten seit 2008 immer wieder unbürokratisch mit Sach- und Personalmitteln gefördert, was in Zeiten knapper Ressourcen nicht selbstverständlich ist.

Mein ganz besonderer Dank gilt aber meiner Familie - meinen Eltern, meiner Frau und meinem Sohn. Ohne die kontinuierliche Unterstützung und Ermutigung und die Bereitschaft, die notwendigen Entbehrenungen zu akzeptieren, wäre das Unterfangen dieser Arbeit schlichtweg nicht möglich gewesen.

Lebenslauf des Autors

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

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern / Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, 04.05.2017

Unterschrift