

Abschlussbericht
für das Rehabilitationsforschungsnetzwerk der DRV Rheinland (refonet)

Projekt Nr. 0315

**Förderung zerebraler Plastizität durch das Spiegeltraining:
Evaluierung eines neuen Therapieansatzes
für die neurologische Rehabilitation**

Zuwendungsempfänger:

Neurologisches Rehabilitationszentrum Godeshöhe, Bonn
Waldstraße 2-10, 53177 Bonn

Projektleiter:

Dr. med. Christian Dohle, M.Phil.
Physiker. Facharzt für Neurologie.
Spezielle Schmerztherapie

Laufzeit des Vorhabens / Berichtszeitraum:

01. Juli 2004 bis 31.08.2006
(kostenneutrale Verlängerung um 2 Monate)

1.1 Zusammenfassung

Die Rehabilitation einer hochgradigen Armlähmung nach Schlaganfall stellt eine hohe klinische und ökonomische Herausforderung dar, insbesondere wenn gleichzeitig auch Sensibilitätsstörungen bestehen. Das Spiegeltraining (Spiegeltherapie) wurde als Therapieverfahren zum gezielten Einsatz visueller Stimulation vorgeschlagen, aber bis zur Projektdurchführung existierte keine kontrollierte Studie mit dezidiertem Nachweis der Wirksamkeit auf die einzelnen neurologischen Symptome.

38 Patienten mit hochgradiger Armparese nach einem erstmaligen ischämischen Insult im Stromgebiet der Arteria cerebri media nicht mehr als 8 Wochen zuvor erhielten im Rahmen der Studie über einen Zeitraum von 6 Wochen eine zusätzliche Therapie im Umfang von 30 Minuten am Tag / 5 Tage pro Woche. Die Patienten wurden randomisiert entweder der Spiegeltherapie (Experimentalgruppe) oder einer Kontrolltherapie (Kontrollgruppe) mit direkter Kontrolle der betroffenen Extremität zugeteilt. Vor und nach der Therapie wurde die neurologische Symptomatik standardisiert mittels des Fugl-Meyer-Tests sowie des Action Research Arm Test auf Video aufgezeichnet und nach Abschluss der Studie durch zwei Personen beurteilt, die das jeweilige Therapieregime der Patienten nicht kannten. Darüber hinaus erhielten alle Patienten eine umfangreiche funktionelle, neuropsychologische und neurophysiologische Testung.

Bezüglich der Motorik zeigte die Subgruppe der 27 Patienten, die zu Beginn der Therapie distal keine Funktionsansätze aufwiesen, unter der Spiegeltherapie ein signifikant besseres Endergebnis. Dieser Effekt zeigte sich nur für die distale, nicht aber für die proximale Muskulatur, hatte aber funktionelle Relevanz. Patienten der Experimentalgruppe hatten deutlichere Verbesserungen der Sensibilität in ihrer betroffenen Extremität als Patienten der Kontrollgruppe. Alle Verbesserungen waren nicht auf einen Seiteneffekt der geschädigten Hemisphäre zurückzuführen. In der Subgruppe der ehemals rechtshändigen Patienten mit rechtshemisphärischen Läsionen verbesserte sich der Hemineglect (Halbseitenvernachlässigung) stärker unter der Spiegeltherapie als unter der Kontrolltherapie.

Zusammenfassend zeigt sich somit, dass Spiegeltherapie in der Frühphase nach Schlaganfall die Wahrnehmungsleistungen verbessert und die Ausbildung von Funktionsansätzen in einer vollständig gelähmten Hand unterstützt.

1.2 Ziele und Einführung

Jährlich erleiden alleine in Deutschland etwa 200.000 Menschen einen Schlaganfall (Hirnfarkt oder Blutung). Etwa sechs Prozent der Betroffenen gesunden nach einem Schlaganfall wieder vollständig. Etwa ein Drittel der Betroffenen kehren zu ihrer Arbeit zurück, davon jedoch jeder vierte bis fünfte nur mit Hilfe. 10-20% müssen in einem Krankenhaus oder Heim langfristig versorgt werden. Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache und gleichzeitig die häufigste Ursache für eine Behinderung und Pflegebedürftigkeit [1]. Zielgruppe des vorgestellten Therapieverfahrens sind vor allem Patienten mit Halbseitenlähmungen, die bei etwa 70% der Patienten auftreten [2, 3]. Aber auch andere Läsionen (u.a. Schädel-Hirn-Traumata, Tumoren bzw. Zustände nach deren Operationen) bieten ein gleichartiges klinisches Bild.

In der Regel treten in der ersten Zeit nach dem schädigenden Ereignis noch deutliche Verbesserungen des klinischen Zustandsbildes ein. Sie scheinen auf zerebralen Plastizitäts- und Kompensationsvorgängen zu basieren, welche innerhalb der ersten drei Monate am stärksten ausgeprägt sind [4, 5]. Dieser Prozess kann dabei durch intensive therapeutische Maßnahmen unterstützt werden. Grundlage der Therapien sind üblicherweise Konzepte (z.B. Bobath, Vojta, Perfetti, Propriozeptive neuromuskuläre Fazilitierung), die über unterschiedliche Stimulationsverfahren eine Aktivierung der zerebralen Kontrollstrukturen der betroffenen Körperseite und eine Reaktivierung von physiologischen Bewegungsmustern bewirken sollen. Die Durchführung einer intensiven, frühzeitigen Therapie ist dabei um so wichtiger, je ausgeprägter das initiale Defizit des Patienten ist.

Durch die klassischen Therapiekonzepte können gute Erfolge erreicht werden, sie weisen aber auch Einschränkungen auf. Die passive Bewegung von Extremitäten stellt bekanntermaßen einen schwächeren Stimulus dar, als die aktive, selbstgesteuerte Bewegungsausführung. Aktive Bewegungen sind aber bei schwer betroffenen Patienten mit nur noch geringen oder gar keinen Restfunktionen naturgemäß nur schwierig zu realisieren. Visuelle Reize stellen oft einen sehr starken Stimulus dar. Daher wird der visuelle ‚Eingang‘ oft gezielt ausgeschaltet (z.B. durch Schließen der Augen), damit keine visuelle Ablenkung besteht und die Konzentration besser gebündelt werden kann. Derzeit existiert kein etabliertes Therapieverfahren, welches sich die starke Dominanz der visuellen Information explizit zu Nutzen macht.

Ein neuer, innovativer Therapieansatz, der durch die Kombination von selbst initiiertem Bewegung und spezifischer visueller Stimuli eine Aktivierung der betroffenen Hemisphäre bewirkt, ist das ‚Spiegeltraining‘ (Spiegeltherapie). Hierbei werden Bewegungen der nicht betroffenen Extremität über einen Spiegel als Bewegungen der betroffenen Extremität dargeboten (Abb.1)



Abbildung 1:
Prinzip der Spiegeltherapie

Der Einsatz dieses Therapieverfahrens für die neurologische Rehabilitation wurde bereits 1999 von der Arbeitsgruppe um Altschuler und Ramachandran postuliert [6]. In ihrer erstmaligen Beschreibung wurden (nicht näher spezifizierte) Verbesserungen bei chronischen Patienten mit Halbseitensymptomatik beschrieben. Leider gibt es über die beschriebene Initialarbeit hinaus keine international publizierte, systematische Patientenstudie. Nachfolgend kam es lediglich zu weiteren Einzelfallbeschreibungen [7-9].

Der potentielle Wirkungsmechanismus der Spiegeltherapie wurde 2004 von dem Projektleiter demonstriert. In einer Studie mit funktioneller Kernspintomographie konnte durch die Spiegelung der Bewegung eine klare Aktivierung der für die *visuelle* Darstellung der Hand verantwortlichen Hemisphäre registriert werden [10].

Trotz des somit klinisch und grundlagenwissenschaftlich nachgewiesenen erheblichen Potentials dieses Ansatzes hat er noch keinen verbreiteten Eingang in die neurologische Therapie gefunden. Dies lag vor allem darin begründet, dass über die ursprüngliche Veröffentlichung hinaus kein Datenmaterial zur Indikation und Effizienz dieses Therapieverfahrens, insbesondere in der frühen Phase nach einer zerebralen Schädigung, vorliegt. Ziel des vorgestellten Forschungsprojektes war daher die Evaluierung dieses Therapieverfahrens für die neurologische Rehabilitation. Hierzu sollte in einer systematischen, randomisierten, placebokontrollierten, einfach verblindeten Patientenstudie die Wirksamkeit des Spiegeltrainings untersucht werden. Da davon ausgegangen wird, dass der potentielle Effekt einer Therapie innerhalb der Zeit der stärksten Spontanerholung (erste drei Monate nach Ereignis) am größten ist [5], lag der Fokus der Studie auf Patienten, die den Großteil der Intervention während dieses Zeitraums absolvieren konnten. Es wurden daher nur Patienten untersucht, deren schädigendes Ereignis nicht länger als 8 Wochen zurücklag.

1.3 Forschungsfragen und Hypothesen

Aus den oben ausgeführten Grundlagen ergab sich die zentrale Fragestellung wie folgt:

1. Führt eine sechswöchige Behandlung mit dem Spiegeltraining (visuelle Rückkopplung der gespiegelten nicht-betroffenen Extremität) innerhalb der ersten drei Monate nach einem ischämischen Insult im Stromgebiet der Arteria cerebri media zu einer stärkeren Verbesserung der Muskelkraft der betroffenen Extremität als eine identische Behandlung unter visueller Kontrolle der betroffenen Extremität (Kontrolltherapie)?

Darüber hinaus sollten die folgenden Aspekte im Rahmen der Studie explorativ berücksichtigt werden:

- a. Führt die Behandlung mit dem Spiegeltraining bei den untersuchten Patienten zu einer deutlicheren Verbesserung der Funktionalität der betroffenen Extremität als eine Behandlung mit der Kontrolltherapie ?
- b. Führt die Behandlung mit dem Spiegeltraining bei den untersuchten Patienten zu einer deutlicheren Verbesserung von Alltagskompetenz als eine Behandlung mit der Kontrolltherapie ?

Aus der Forschungsfrage ergab sich die folgende Haupthypothese:

1. Nach Abschluss der sechswöchigen Therapiemassnahme haben die mit dem Spiegeltraining behandelten Patienten im Vergleich zu den mit der Kontrolltherapie behandelten Patienten eine um ca. 15 % bessere Muskelkraft in der oberen Extremität (gemessen mit der Fugl-Meyer Skala).

Zudem sollen die folgenden Alternativhypothesen explorativ geprüft werden:

- a. Nach Abschluss der sechswöchigen Therapiemassnahme haben die mit dem Spiegeltraining behandelten Patienten im Vergleich zu den mit der Kontrolltherapie behandelten Patienten eine um 10 % bessere Funktionalität der betroffenen Extremität (gemessen mit dem Action Research Arm Test).
- b. Nach Abschluss der sechswöchigen Therapiemassnahme haben die mit dem Spiegeltraining behandelten Patienten im Vergleich zu den mit der Kontrolltherapie behandelten Patienten eine um 5 % bessere Alltagskompetenz (gemessen mit dem FIM-Index).

1.4 Methoden

Das Projekt wurde durchgeführt am Neurologischen Rehabilitationszentrum Godeshöhe, einer regionalen Rehabilitationseinrichtung mit 240 Betten, in der neurologische Patienten aller Rehabilitationsphasen (B bis D) behandelt werden. Der Schwerpunkt liegt dabei auf Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen (Schlaganfall), die etwa zwei Drittel des Patientengutes ausmachen.

Das Kernprojektteam bestand außer dem Projektleiter aus den beiden Diplom-Ergotherapeutinnen Judith Püllen und Antje Nakaten. Der Projektleiter schloss während der Projektlaufzeit seine Weiterbildung zum Facharzt für Neurologie ab, so dass er vom 01.09.2004 bis zum 31.08.2005 nicht in der Godeshöhe, sondern in der Dr.-von-Ehrenwall'schen Klinik in Bad Neuenahr-Ahrweiler tätig war. Weitere wichtige Beteiligte in der Godeshöhe waren die leitende Neuropsychologin, Fr. Dr. Jutta Küst, der leitende Oberarzt Dr. Thomas Wullen sowie der Ärztliche Leiter, Prof. Dr. Hans Karbe. Die statistische Beratung (Methodenzentrum) erfolgte durch Dr. Christian Rietz vom Zentrum für Evaluation und Methoden an der Universität Bonn, der bereits frühzeitig in der Projektplanungsphase eingebunden wurde.

Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 25 und 80 Jahren nach erstmaligem ischämischen Schlaganfall im Stromgebiet der Arteria cerebri media, die über die Fähigkeit verfügten, die Arbeitsanweisungen adäquat umzusetzen. Da speziell der Effekt des Spiegeltrainings auf die frühe Rehabilitationsphase untersucht werden soll, nahmen nur Patienten teil, die bis zu 8 Wochen nach dem schädigenden Ereignis im Rehabilitationszentrum aufgenommen wurden.

Die Studie war durch ein Votum der Ärztekammer Nordrhein genehmigt und international registriert (ISRCTN31849226). Die Patienten und / oder ihre gesetzlichen Betreuer wurden schriftlich und mündlich aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Nach Einwilligung der Patienten zur Teilnahme an der Studie, der Erfassung grundlegender demographischer Informationen und vollständiger Testung (s.u.) erfolgte ihre Zuordnung zu einem der beiden Therapiearme (vgl. Tabelle 1) gemäß einem randomisierten Protokoll.

Jeder Patient erhielt (zusätzlich zu der regulär im Hause durchgeführten Therapie) jeweils über 6 Wochen (an 5 Tagen der Woche) eine Therapieeinheit von 30 Minuten Dauer. Gemäß der Zuteilung der Patienten zu den zwei Therapiegruppen führen diese entweder die Spiegel-Therapie (ST) oder die Kontroll-Therapie (KT) durch (siehe Tabelle 1).

Woche	1	2	3	4	5	6	7
Therapie-Gruppe 1	Rekrutierung Aufklärung	Spiegel-Therapie					
Therapie-Gruppe 2	Erst-Testung Einwilligung	Kontroll-Therapie					
Testung	↑						↑

Tabelle 1: Studiendesign

Im Rahmen der Therapiesitzungen wurden alle Patienten an einen höhenverstellbaren Tisch platziert. Die Aufgabe bestand in der Durchführung einfacher, symmetrischer Bewegungen beider Arme. Hierbei sollte der betroffene Arm vom Patienten so weit eingesetzt werden, wie es ihm möglich war. Durch die Therapeuten wurden lediglich Instruktionen zur Bewegungsausführung gegeben, jedoch keinerlei aktive Hilfestellung. Bei den Patienten der Experimentalgruppe befand sich in der Sagittalebene ihrer Körpermitte ein Spiegel, so dass die Patienten statt Ihres betroffenen Armes das Spiegelbild des nicht-betroffenen Armes sahen (siehe Abbildung 1). Die Patienten der Kontrollgruppe hatten einen direkten Blick auf ihren betroffenen Arm.

Bezüglich der weiteren Therapie im Haus gab es keine Einschränkungen. Zum Ausschluss möglicher Verzerrungen zwischen beiden Therapiegruppen wurde der Umfang der Physiotherapie, der Ergotherapie und des ADL-Trainings nachträglich erfasst. Aus technischen Gründen gelang dies allerdings nur für 31 der 36 Patienten, die die Studie beendeten.

Vor Beginn und nach Ende der Therapieblöcke erfolgt eine standardisierte, video-dokumentierte Testung zur Dokumentation des aktuellen Status der oberen Extremität. Als primäre Zielvariable wurde der Fugl-Meyer-Test gewählt, der alle relevanten neurologischen Symptome in insgesamt 131 Items auf einer 3stufigen Skala abbildet [11]. Für die motorische Beurteilung wurden die Untertests für die proximale (Teil B ohne Reflexe), Hand- (Teil C) und Finger-Muskulatur (Teil D) verwandt.

Neben den primären Zielvariablen für die Motorik wurden explorativ aus den nicht-motorischen Symptomen die Untertests für Oberflächensensibilität (entsprechende Items aus Teil Ha), Propriozeption (entsprechende Items aus Teil Hb), Bewegungsumfang (entsprechende Items aus Teil J) und Schmerz (entsprechende Items aus Teil J) ausgewählt. Als sekundäre Zielvariable wurde die Funktionalität der oberen Extremität mittels des Action Research Arm Test erfasst [12]. Die Quantifizierung der videographierten Untersuchungen erfolgte post-hoc anhand der Video-Aufzeichnungen durch zwei voneinander unabhängige Beurteiler (Therapeuten), die das jeweilige Therapieregime der Patienten nicht kannten.

Die Einschätzung der Aktivitäten des täglichen Lebens als weitere sekundäre Zielvariable erfolgte mittels des FIM (Functional Independence Measure) [13]. Die Schwere einer eventuellen Aphasie wurde mit dem Aachener Aphasie-Test erfasst. Zudem erfolgte eine ausführliche neuropsychologische Testung, insbesondere auf Halbseitenvernachlässigung (Hemineglect) mit dem Behavioural Inattention Test (BIT) und dem Test of Attentional Performance (TAP). Alle Tests wurden durch Mitglieder der Abteilung für Logopädie und Neuropsychologie bewertet, die das jeweilige Therapieregime der Patienten nicht kannten. Im Rahmen der abschließenden Auswertung wurde die Schwere des Hemineglects durch zwei verblindete Beurteiler auf einer selbstdefinierten Skala von 0 (kein Neglect) bis 5 (schwerer Neglect mit Auslassungen im TAP und hochpathologischem BIT) bewertet.

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS für Windows (Version 12.0.1) benutzt. Biographische Variablen und Daten zur Studiendurchführung (z.B. Zahl der absolvierten Therapieeinheiten) wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. In Abhängigkeit von dem Ergebnis dieses Tests erfolgte dann der Vergleich zwischen beiden Therapiegruppen mittels eines ungepaarten t-Tests (parametrisch) bzw. Mann-Whitney U-Test (nicht-parametrisch). Die primären Zielvariablen wurden einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren „geschädigte Hemisphäre“ und „Therapiegruppe“ unterworfen. Die sekundären Zielvariablen sowie die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung wurden explorativ ausgewertet. Die Kalkulation der Effektstärke erfolgte mit dem Programm „G-Power“ [14].

1.5 Projektverlauf

Ausgangspunkt des Projekts war die eingangs ausgeführte Studie des Projektleiters mit der funktionellen Kernspintomographie, die wichtige grundlagenwissenschaftliche Informationen zur Wirksamkeit der Spiegeltherapie lieferte. Diese Arbeiten stellte er auf einem Vortrag in der Godeshöhe im Februar 2003 vor. Nachfolgend kam es zu zahlreichen Treffen des Kernprojektteams, in der die Studienidee konkretisiert wurden. Die erstmalige Kontaktaufnahme mit refonet unter Vorlage eines konkreten Studiendesigns erfolgte im Dezember 2003. Nach Überarbeitung vor allem der Studienmethodik erfolgte die endgültige Bewilligung in der Sitzung des Lenkungsausschusses am 31.03.2004.

Die ersten drei Monate der Projektlaufzeit (01.07. – 30.09.04) waren der organisatorischen **Vorbereitung** der Studiendurchführung gewidmet. Neben den organisatorischen Massnahmen zur Etablierung der Abläufe im Haus wurden vor allem die Protokolle für die standardisierte Testung und die Therapieeinheiten erstellt und etabliert.

Als Hauptmesskriterium für die standardisierte Testung war der Fugl-Meyer-Test. In der Literatur zur Evaluierung neurologischer Rehabilitationsverfahren handelt es sich dabei um den mit Abstand am häufigsten verwendeten Test. In den Publikationen wird dabei stets auf die Originalarbeit aus dem Jahr 1975 verwiesen (Fugl-Meyer et al., 1975). In der Studienvorbereitung stellte sich heraus, dass über diese Originalarbeit hinaus keine explizite Testbeschreibung existierte. Darüber hinaus war keine validierte deutschsprachige Übersetzung des Tests verfügbar. Im Rahmen der Studienvorbereitung erfolgte daher die Erstellung eines deutschsprachigen Manuals – sowohl zur Durchführung als auch zur Auswertung des Tests. Ursprünglich war auch vorgesehen, diese Manuale zu veröffentlichen. Während der Studiendurchführung erschien jedoch ein fast gleichlautendes Werk der Arbeitsgruppe um T. Platz aus Berlin [15], so dass eine Publikation nicht mehr möglich ist.

Im Rahmen der vorbereitenden Arbeiten erfolgte zudem eine intensive Schulung der verblindeten ergotherapeutischen Mitarbeiter der Godeshöhe, die mit der Abnahme des FIM-Tests beauftragt worden sind. Hierbei konnte jedoch auf im deutschsprachigen Raum frei verfügbare Test-Manuale zurückgegriffen werden.

Entsprechend der geringen Repräsentanz des Spiegeltrainings in der internationalen Fachliteratur gab es bis zum Studienbeginn auch kein etabliertes Trainingsprotokoll. Aufbauend auf die in der Einührung geschilderten neurophysiologischen Grundlagenarbeiten wurde ein Protokoll entwickelt, das eine möglichst große, dauerhafte Aufmerksamkeit auf die Konfiguration des Armes lenkt. Dieses Protokoll wurde regelhaft bei allen Studienpatienten eingesetzt.

Schließlich erfolgte im Rahmen der vorbereitenden Massnahmen (bis zum 30.09.2004) die Erstellung der Datenablage, insbesondere der Aufklärungs-, Datenerfassungs und Dokumentationsbögen. Bei der Therapiedokumentation werden dabei regelhaft auch Daten zur Aufmerksamkeits-, Vigilanz- und Anforderungsniveau in jeder Therapiesitzung erfasst. Somit konnte in der späteren Auswertung sichergestellt werden, dass die beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen nicht durch Unterschiede während der Interventionssitzungen bedingt waren.

In der **Hauptphase** der Studiendurchführung (01.10.04 – 30.04.06) erfolgte die Rekrutierung der Studienpatienten. Hierzu wurde täglich die Liste der stationär aufgenommenen Patienten der Godeshöhe überprüft, wobei im Studienbüro auf die im Intranet verfügbaren Kurzanamnesen zurückgegriffen werden konnten. Zeigten sich Ein- und Ausschlussgründe bereits in den Kurzanamnesen, wurden diese entsprechend im Rekrutierungsordner vermerkt. Anderenfalls suchten die Studienmitarbeiterinnen (Frau Nakaten / Frau Püllen) die Patienten persönlich auf. Ergaben sich aus diesem Kontakt keine weiteren Ausschlussgründe und waren die Patienten mit der Studienteilnahme einverstanden, wurden die Eingangstestungen angefordert. Zudem wurde der Projektleiter informiert, der die detaillierten medizinischen Unterlagen (insbesondere das vorliegende Bildmaterial) überprüft. Zudem wurden die Studienteilnehmer durch ihn ein weiteres Mal klinisch untersucht.

Die Rekrutierungsfrequenz war dabei stark schwankend (Abb. 2). Dabei lag sie in den ersten Monaten deutlich höher als gegen Ende des Projekts. Einer der Gründe hierfür war, dass der Studieneinschluss initial sehr großzügig gewährt wurde, allerdings eine höhere Rate an Studienabbrüchen aus organisatorischen Gründen (v.a. Ablauf der Kostenzusage oder vorzeitige Beendigung der Rehabilitationsmassnahme durch die Patienten) oder aus persönlichen Gründen (Rückzug der Einwilligung vor eigentlichem Studienbeginn). Mit zunehmendem Studienverlauf wurden diese möglichen Abbruchgründe antizipiert und die Patienten u.U. erst gar nicht in die Studie eingeschlossen.

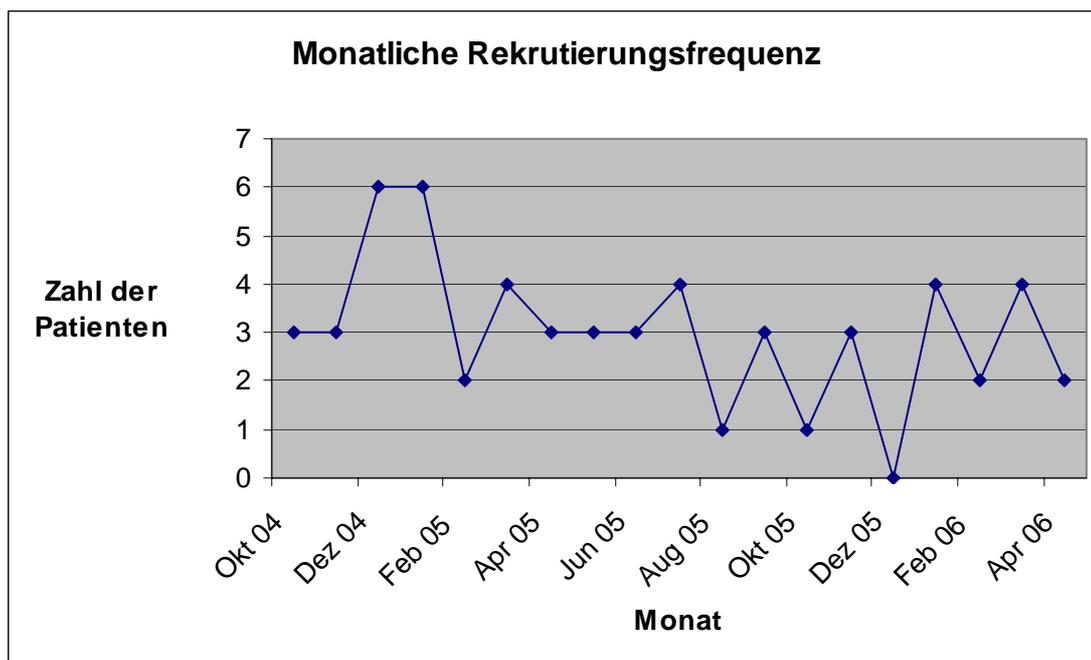


Abb. 2: Monatliche Rekrutierungsfrequenz im Studienverlauf.

Gemäß Studienprotokoll war eine Überprüfung der Rekrutierungszahl für eine Fortsetzung der Studie über den 31.03.05 hinaus. Zum Zeitpunkt der Überprüfung (24.02.05) stellte sich die Rekrutierung wie folgt dar:

Eingeschlossene Patienten:	19
Davon:	
- abgeschlossen:	7
- aus medizinischen Gründen abgebrochen:	2
- aus persönlichen Gründen abgebrochen:	3
- aktuell noch teilnehmend:	7

Daraus wurde geschlossen, dass in den noch verbleibenden ca. 50 Rekrutierungswochen etwa 45 weitere Patienten eingeschlossen werden konnten, insgesamt also etwa 65. Durch Stabilisierung der Abbruchquote bei etwa 30 % hätten nach dieser Kalkulation insgesamt ca. 45 Studienpatienten vollständig teilgenommen (Notwendige Fallzahl gemäß Fallzahlabschätzung: 37). Damit wäre zu erwarten gewesen, die Arbeitshypothese statistisch valide zu beantworten.

Leider kam es nachfolgend zu einem weiteren Rückgang der Rekrutierungsfrequenz (Abb. 2). Da die Sachmittel des Projekts nicht in vollem Umfang aufgebraucht waren, wurde ein Antrag auf kostenneutrale Verlängerung des Projekts über den 30.06.06 hinaus bis zum 31.08.06 gestellt und auch genehmigt. Durch diese Verlängerung gelang eine Rekrutierung von 5 weiteren Patienten, die die Studie in vollem Umfang beendeten. Am 28.04.06 wurde der 48. und letzte Patient in die Studie eingeschlossen.

Ab Mai 2006 erfolgte die **Auswertung der video-dokumentierten Testungen** durch drei Ergotherapeuten der Godeshoehe. Parallel wurden die Therapie der noch zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Patienten beendet. Die Auswertebögen wurden in der SPSS-Matrix eingetragen. Hierbei erfolgte die Eingabe der Testwerte sowohl des Fugl-Meyer als auch des ARAT separat für jeden Rater und jedes einzelne Test-Item. Auf diese Weise standen diese Tests sowohl für die spätere Auswertung (s.u.) als auch für weitere Analysen auf Einzelitem-Niveau zur Verfügung.

Die statistische **Analyse** erfolgte im wesentlichen durch den Projektleiter in Zusammenarbeit mit dem Statistiker Dr. C. Rietz im Juli und August 2006. Weitere Analysen, insbesondere der Neuropsychologie, wurden auch noch nachfolgend durchgeführt. Eine erste Vorstellung der Daten im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse erfolgte im Oktober 2006, woraus sich wichtige Rückmeldungen bezüglich der weiteren Auswertungs- und Publikationsstrategie ergaben. Im November 2006 wurde eine erste Version der englischsprachigen Veröffentlichung erstellt, die Fertigstellung steht zum Berichtszeitpunkt noch aus.

Über die Änderung des Zeitverlaufes hinaus wurden gegenüber dem ursprünglichen Studiendesign keine relevanten Änderungen erforderlich. Es zeigte sich allerdings im Studienverlauf, dass Studiendurchführung und dezidierte statistische Auswertung nicht mit der ursprünglich geplanten Personalausstattung (2 halbe Stellen für Diplom-Ergotherapeutinnen) durchführbar gewesen wäre, so dass das Team weiter ergänzt wurde. Über Dr. C. Rietz, den statistischen Berater der Studie konnten die zwei Psychologie-Studentinnen A. Burdorf und I. Atoudsie zur Mitarbeit im Projekt im Rahmen eines Pflichtpraktikums gewonnen werden. Ausserdem absolvierte M. Knebel ihr freiwilliges soziales Jahr zur Hälfte im Projekt. So nahmen Frau Nakaten und Frau Püllen im Laufe der Studie auch mehr und mehr Supervisionsfunktion gegenüber den übrigen Mitarbeitern wahr.

Auf diese Weise konnte die SPSS-Matrix bereits ab Frühjahr 2005 erstellt und mit den zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Daten (v.a. Demographisches, FIM und Neuropsychologie) gefüllt werden. Zudem wurden bereits frühzeitig die Patientenakten auf Vollständigkeit überprüft und fehlende Items nachgefordert. Auf diese Weise standen diese Daten im Mai 2006 nahezu vollständig zur Verfügung.

1.6 Ergebnisse

Im Rahmen des 19-monatigen Rekrutierungszeitraums wurden insgesamt 48 Patienten eingeschlossen, je 24 in der Kontrollgruppe und in der Experimentalgruppe. In jeder Gruppe schieden 6 Patienten während der Studienlaufzeit aus medizinischen bzw. organisatorischen Gründen aus, so dass jeweils 18 Patienten in beiden Gruppen die Studie abschlossen und ihre Daten analysiert werden konnten. Die demographischen Daten und Details der Studiendurchführung sind in Tabelle 2 dargestellt. Da die Subgruppe der Patienten, die initial keine Fingerfunktion aufwiesen („initial distal plegisch“) später separat analysiert wurden, sind ihre Daten separat aufgeführt. Die einzige signifikante Differenz zwischen beiden Therapiegruppen betraf den Umfang des ADL-Trainings. Dies war allerdings zuungunsten der Gruppe, die die Spiegeltherapie erhielt. In allen anderen Parametern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

	Norm.- Vert.	Alle Patienten			Initial distal plegisch		
		KT	ST	Sig.	KT	ST	Sig.
Zahl der Patienten		18	18		12	13	
Alter (Jahre)	+	58.0 (14.0)	54.9 (13.8)	n.s.	57.6 (14.5)	53.9 (14.7)	n.s.
Männlich / weiblich	-	13 / 5	13 / 5	n.s.	10 / 2	10 / 3	n.s.
Kortikale / subkortikale Läsion	-	15 / 14	15 / 14	n.s.	11 / 10	10 / 10	n.s.
Läsion der dominanten / nicht-dominanten Hemisphäre	-	7 / 11	4 / 14	n.s.	6 / 6	4 / 9	n.s.
Aphasie	-	6	4	n.s.	5	4	n.s.
Latenz zwischen Ereignis und Studieneinschluss (Tage)	+	27.8 (12.1)	26.2 (8.3)	n.s.	25.7 (13.7)	25.5 (5.8)	n.s.
Latenz zwischen erster und zweiter Testung (Tage)	+	47.0 (4.7)	45.8 (2.8)	n.s.	47.6 (4.6)	45.6 (3.3)	n.s.
Dauer antidepressiver Behandlung (Tage)	-	21.1 (23.5)	25.0 (23.7)	n.s.	20.0 (23.4)	20.7 (24.0)	n.s.
Umfang der Standard-Ergotherapie (Stunden)	+	12.3 (5.0)	14.7 (3.4)	n.s.	12.9 (5.9)	14.3 (3.1)	n.s.
Umfang der Standard-Physiotherapie (Stunden)	+	23.8 (5.5)	24.7 (5.4)	n.s.	25.2 (5.0)	26.0 (5.2)	n.s.
Umfang des Standard-ADL-Trainings (45-Min-Einheiten)	+	11.4 (6.5)	5.9 (6.2)	0.024	12.4 (7.0)	7.1 (6.7)	n.s.
Zahl der Interventionseinheiten	-	29.0 (1.4)	28.6 (1.4)	n.s.	29.1 (1.3)	28.5 (1.3)	n.s.
Mittlere Aufmerksamkeit während der Interventionseinheiten	+	1.89 (0.21)	1.92 (0.23)	n.s.	1.87 (0.21)	1.99 (0.09)	n.s.
Mittlere Vigilanz während der Interventionseinheiten	+	1.15 (0.21)	1.16 (0.15)	n.s.	1.17 (0.25)	1.13 (0.13)	n.s.
Initialer ARAT	-	0.8 (2.1)	0.6 (2.1)	n.s.	0.0	0.0	n.s.
Finaler ARAT	-	3.9 (7.9)	4.7 (12.5)	n.s.	0.4 (0.8)	2.5 (5.8)	n.s.
Initialer FIM	+	51.8 (15.2)	56.8 (13.8)	n.s.	50.0 (15.1)	55.6 (14.1)	n.s.
Finaler FIM	+	70.6 (14.4)	76.9 (11.0)	n.s.	68.2 (15.9)	75.9 (11.0)	n.s.

Tabelle 2: Demographische Daten der beiden Therapiegruppen. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichung (in Klammern) der jeweiligen Parameter der mit Kontrolltherapie (KT) und Spiegeltherapie (ST) behandelten Patienten. Norm-Vert.: Normalverteilung (Ergebnis des Kolmogorov-Smirnov-Tests) Sig: Signifikanzlevel des gepaarten t-bzw. U-Tests, n.s. = nicht signifikant.

	Beurteiler 1 & 2	Beurteiler 2 & 3	Beurteiler 1 & 3
Motorik proximal	0.997	1.000	1.000
Motorik Hand	0.991	1.000	0.977
Motorik distal	0.996	1.000	0.996
Berührung	0.947	1.000	1.000
Propriozeption	0.995	1.000	1.000
Bew.-Ausmaß	0.985	1.000	1.000
Schmerz	0.974	1.000	0.979
ARAT	0.998	1.000	0.998

Tabelle 3: Korrelationen zwischen den verschiedenen Beurteilern für die verwandten Fugl-Meyer Untertests und den ARAT. Alle Korrelationen sind signifikant auf dem Niveau $p < 0.001$.

Für die Auswertung der video-basierten Testung wurden die Einschätzungen der jeweiligen Beurteiler miteinander korreliert. In allen verwandten Tests ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Einschätzungen ($p < 0.001$, Tabelle 3). Für die weitere Analyse wurde daher für jedes Item der Mittelwert beider Beurteiler verwandt.

Im Bereich der Motorik zeigten sich über die gesamte Studienpopulation keine Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen in den drei Muskelregionen. Die visuelle Inspektion der Daten (Abb. 3) zeigt allerdings für die distale (Finger-) Muskulatur eine Tendenz zugunsten der mit der Spiegeltherapie behandelten Gruppe. Diese beruhte auf einer signifikanten Verbesserung in der Untergruppe der initial distal plegischen Patienten, d.h. der Patienten, die zu Beginn der Therapie überhaupt keine distalen Funktionen in der betroffenen Extremität aufwiesen ($F(1,24) = 4,4$, $p < 0,05$, Abb. 4). Für diese Untergruppe ergab sich eine sehr hohe Effektstärke ($\varepsilon = 0,78$). Bezüglich der nicht-motorischen Symptome zeigte die mit der Spiegeltherapie behandelte Patientengruppe signifikante Verbesserungen in der Sensibilität im Vergleich zur Kontrollgruppe ($F(1,35) = 4,1$, $p < 0,05$, Effektstärke 0.57, Abb. 3). Im Bereich der Propriozeption gab es ebenfalls Unterschiede in den Werten in der Abschlusstestung. Hier differenzierten beide Gruppen jedoch bereits im Ausgangsniveau. Die statistische Testung ergab keinen signifikanten Effekt ($F(1,35) = 0,4$, n.s.). In keiner der Analysen zeigte sich ein Effekt der geschädigten Hemisphäre – weder anatomisch (rechts / links) noch funktionell (dominant / nicht-dominant).

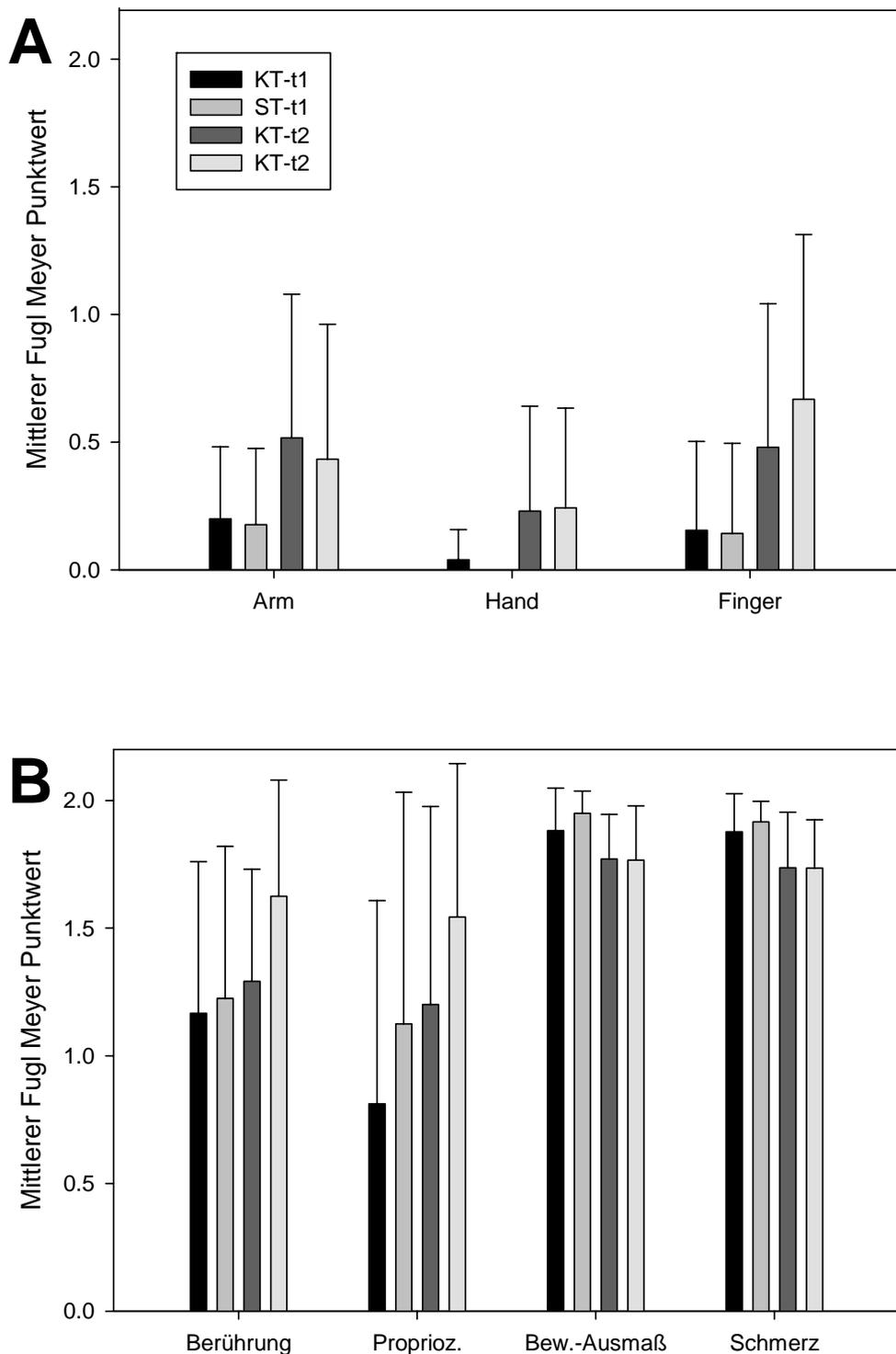


Abb. 3: Normierte Gruppendaten der einzelnen Untertests der Fugl-Meyer-Skala der mit der Kontrolltherapie (KT) und mit der Spiegeltherapie (ST) behandelten Patienten vor (*t1*) und nach (*t2*) der Therapie. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen für die jeweiligen Therapiegruppen.

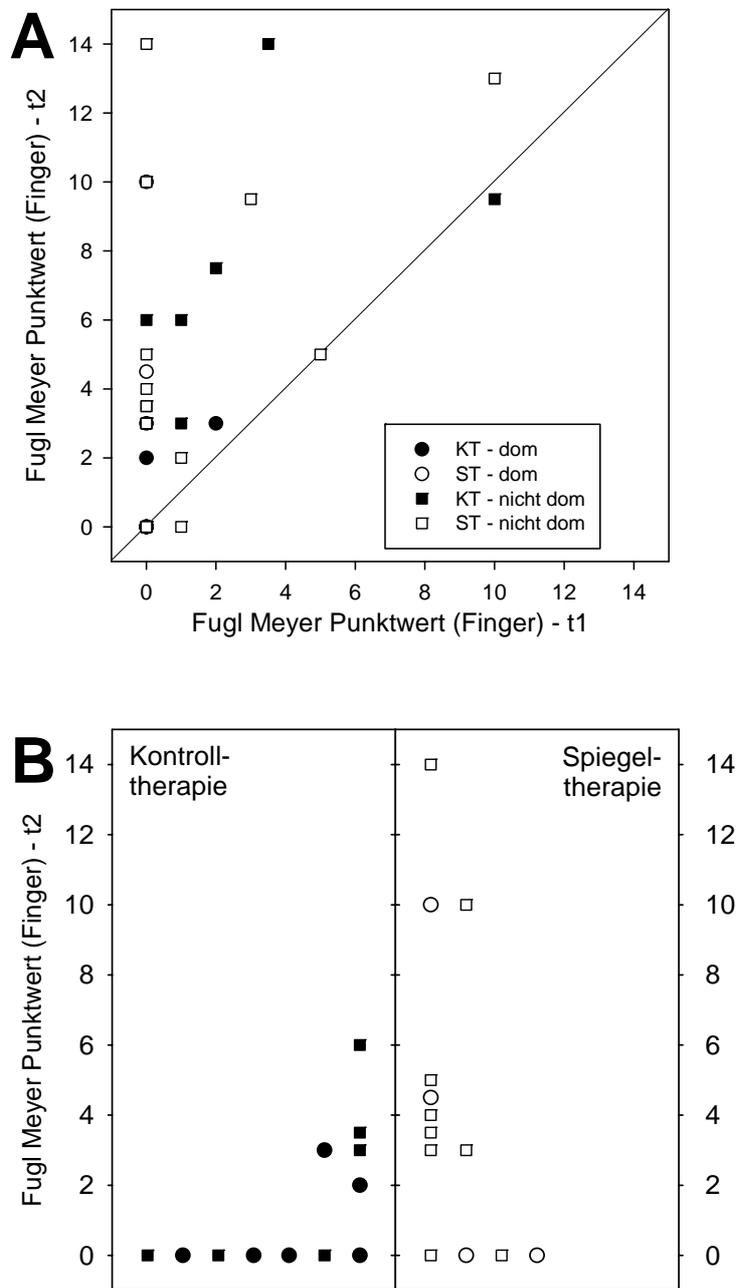


Abb. 4: Einzeldaten des distalen Fugl-Meyer-Untertests (0 bis 14 Punkte). A: Gegenüberstellung von Ausgangs- und Endwert, wobei jeder Punkt einen einzelnen Patienten repräsentiert. Identische Datenpaare werden übereinandergeplottet, so dass die Zahl der Datenpunkte geringer als die Zahl der tatsächlich untersuchten Patienten ist. *KT* (schwarz): Kontrolltherapie, *ST* (offen): Spiegeltherapie, *dom* (Kreis): Läsion der dominanten Hemisphäre, *nicht dom* (Quadrat): Läsion der nicht-dominanten Hemisphäre B: Endwert für die Subgruppe der 25 Patienten, die initial keine distalen Funktionen aufwiesen (Initialwert = 0)

Der Effekt auf die Motorik in der Subgruppe der initial distal plegischen Patienten hatte auch funktionell relevante Konsequenzen. Von den 12 Patienten der Kontrollgruppe erreichte nur einer relevante Verbesserungen in der Funktionstestung (ARAT > 1), in der mit der Spiegeltherapie behandelten Gruppe waren dies 4 (von 13). Dabei wurde ein Maximalscore von 21 Punkten erreicht. Auf dem Niveau der ADL-Fähigkeit (gemessen mit dem FIM) liess sich kein relevanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen etablieren.

Zeichen einer Halbseitenvernachlässigung (Hemineglect) zeigten sich in 20 der 24 ehemaligen Rechtshänder mit rechtshemisphärischen Läsionen. In dieser Subgruppe war die Verbesserung der Neglect-Symptomatik in der mit der Spiegeltherapie behandelten Gruppe signifikant stärker als in der Kontrollgruppe ($F(1,20) = 2.4$, $p = 0.05$, Effektstärke 0.99).

1.7 Diskussion und Ausblick

Die Studie zeigt einen positiven Einfluss der Spiegeltherapie nach Schlaganfall auf die Motorik, die Sensibilität sowie auf die Wahrnehmungsleistungen (speziell Hemineglect). Diese Befunde sind klinisch hochrelevant und stehen in guter Übereinstimmung mit aktuellen Befunden aus der Neurophysiologie. Diese Therapieeffekte können dabei nicht auf Unterschiede in der demographischen Zusammensetzung der beiden Therapiegruppen zurückgeführt werden. Lediglich im Umfang der ADL-Therapieeinheiten zeigte sich eine signifikante Differenz, allerdings zuungunsten der mit der Spiegeltherapie behandelten Patienten. Da beide Therapiegruppen die gleiche Zahl an zusätzlichen Therapieeinheiten erhielt, kann dieser Unterschied nicht durch die spezifische Intervention bedingt sein, sondern ist als Zufallsbefund zu werten.

Im Bereich der Motorik scheint die Spiegeltherapie Funktionsansätze bei initial vollständig gelähmten (paretischen) Muskeln zu bahnen. Für diesen Effekt sehen wir zwei Erklärungsansätze als relevant an. Zum einen konnte gezeigt werden, dass das permanente neurologische Defizit nach Schlaganfall nicht nur durch die strukturelle Läsion, sondern auch durch den erlernten Nichtgebrauch der betroffenen Extremität bedingt wird [16]. In diesem Kontext kann die Spiegeltherapie als alternative Methode des „Forced Use“ angesehen werden, deren konventionelle Anwendung bei Patienten mit hochgradigen Lähmungen nicht möglich ist [17].

Zudem konnte gezeigt werden, dass die Beobachtung einer gespiegelten Bewegung zu einer Erhöhung der muskulären Erregbarkeit führt [18]. Wir nehmen daher an, dass diese Fazilitierung auch zur Ausbildung von Funktionsansätzen in einer initialen plegischen Hand führen kann.

Gegenüber der ursprünglichen Hypothese zeigt sich der Effekt der Spiegeltherapie allerdings nicht auf die gesamte Motorik der oberen Extremität, sondern nur auf die distale (Finger-) Muskulatur. Eine genauere Durchsicht der Literatur zeigt dabei, dass diese Befund in guter Übereinstimmung mit Befunden aus der Motorik steht, die unterschiedliche, anatomisch getrennte Systeme für die Organisation der proximalen und distalen Muskulatur nachgewiesen haben [19]. Weitere Studien legen nahe, dass die distale Komponente streng unilateral organisiert ist [20], während die proximale Komponente bilateral repräsentiert zu sein scheint [21]. Somit ist einleuchtend, dass die Spiegeltherapie im Wesentlichen nur Effekte auf die lateralisiert organisierte distale Muskulatur hat.

Im Bereich der Sensibilität zeigen sich Verbesserungen über die gesamte Studienpopulation. Diese Verbesserungen sind gut mit aktuellen neurophysiologischen Befunden zu erklären, die eine enge Kopplung von Sensibilität und Vision belegen. So zeigten jüngste Befunde, dass beispielsweise die Beobachtung eines Fingers bei einer taktilen Diskriminationsaufgabe die Wahrnehmungsleistung verbessert [22]. Es konnte sogar gezeigt werden, dass sich hierdurch die Aktivität des primären sensorischen Kortex verändert [23]. Im Rahmen der Studie konnte nun erstmals dokumentiert werden, dass durch visuelle Information auch eine langfristige Verbesserung der Sensibilität erreicht werden kann.

Die Verbesserung der Halbseitenvernachlässigung (Hemineglect) zeigt, dass die Spiegeltherapie auch Defizite in der Aufmerksamkeitsleistung positiv beeinflussen lassen können. Dies wurde interessanterweise bereits 1999 von Ramachandran und Mitarbeitern aus theoretischen Überlegungen heraus postuliert [24]. Da sich in der statistischen Analyse jedoch kein signifikanter Effekt der betroffenen Hemisphäre zeigt, kann die Verbesserung des Hemineglects nicht der alleinige Erklärungsansatz für die beobachteten Verbesserungen im Bereich der Motorik und der Sensibilität sein.

Die beobachteten Effekte zeigen eine sehr hohe Effektstärke auf dem Niveau der Fugl-Meyer-Untertests bzw. in der Neglect-Testung. Wie auch schon in der Fallzahlab-schätzung antizipiert, konnten im Rahmen dieser Studie keine signifikanten Unterschiede auf dem funktionellen Niveau (ARAT bzw. FIM) nachgewiesen werden. Hierzu wären Studien mit größeren Fallzahlen (Populationen) notwendig.

Es zeigt sich allerdings, dass die Spiegeltherapie in der Lage ist, funktionell relevante Funktionsansätze auszubilden. Dies ist von besonderer Relevanz, da viele der Therapieverfahren in der neurologischen Rehabilitation überhaupt nur dann anwendbar sind, wenn aktive Bewegungen durchgeführt werden können. Somit könnte der langfristige Nutzen einer Behandlung mit der Spiegeltherapie in der Frühphase nach Schlaganfall noch deutlich über dem Effekt liegen, der in der vorgestellten Studie nachgewiesen werden konnte. Weitere Studien sollten daher auf jeden Fall auch längerfristige Kontrollzeiträume als den hier gewählten sechswöchigen Beobachtungszeitraum einschließen.

Bezüglich der praktischen Umsetzung ist schließlich zu erwähnen, dass über das im Rahmen der Studie benutzte Therapieprotokoll hinaus unterschiedliche Therapievarianten möglich sind, womit möglicherweise eine individuell höhere Wirksamkeit erreicht werden kann [25]. Zudem ist prinzipiell auch unsupervidiertes Eigentraining möglich. Die konkrete individuelle Optimierung der Therapie soll ebenfalls Gegenstand zukünftiger Studien sein.

1.8 Umsetzung der Ergebnisse

Diese beschriebenen Resultate sind aus mehreren Gründen hochrelevant. Sie belegen die Effizienz eines neuen Therapieansatzes, der besonders für schwer betroffene Patienten geeignet ist, also die Klientel, die einerseits die höchsten Kosten verursacht, für die aber andererseits die geringsten Therapieoptionen bestehen.

Über den konkreten Effekt der Spiegeltherapie hinaus zeigen die Befunde aber auch allgemein, dass bereits die visuelle Wahrnehmung von Bewegung zu einer Verbesserung des rehabilitativen Ergebnisses führen kann. Somit scheint die Anwendung visuell-basierter Therapieverfahren (unter entsprechend modifizierten Bedingungen) auch für andere, beispielsweise weniger stark betroffene Patientengruppen sinnvoll.

Diese Ergebnisse haben erhebliche Beachtung gefunden. Die Resultate der Studie wurden im Oktober und November im Rahmen mehrerer nationaler und internationaler Tagungen und Fachvorträge vorgestellt und sind dabei auf beträchtliches, uneingeschränkt positives Interesse gestoßen. Neben einer Publikation in einer renommierten internationalen Fachzeitschrift soll das erarbeitete Therapiemanual in Buchform publiziert werden. Darüber hinaus sind Workshops zur praktischen Demonstration geplant.

Das Prinzip der Spiegeltherapie und seine Effekt sind auch für auch interessierten Laien gut verständlich. Demnach ist auch das Interesse in Nicht-Fachkreisen sehr hoch. Ein erster allgemeinverständlicher Bericht erschien in der „Welt“ und der „Berliner Morgenpost“ im Juli 2005. Nach der og. Präsentation der Daten auf wissenschaftlichen Tagungen erreichten uns auch Anfragen für allgemeinverständliche Berichte in dem Wissenschaftsmagazin „New Scientist“ sowie in der „New York Times“.

Zur Information von Laien- und Fachkreisen wurde die Projekthomepage von refo-net mit den bisher verfügbaren Veröffentlichungen zum Download versehen und mit den Adressen www.spiegeltraining.de und www.spiegeltherapie.de verlinkt. Diese Seite hat sich als Kommunikationsplattform für Interessenten entwickelt und verzeichnet derzeit ca. 150 Seitenzugriffe pro Monat.

Zusammenfassend konnte somit durch die beschriebene Studie für die Spiegeltherapie ein klinisch und ökonomisch hochrelevanter Transfer grundlagenwissenschaftlicher Befunde in einen neuro-rehabilitativen Therapieansatz geleistet werden.

1.9 Publikationsliste

Buchbeiträge:

Dohle C, Nakaten N, Püllen J, Rietz C, Karbe H: Grundlagen und Anwendung des Spiegeltrainings – in: Minkwitz K, Scholz E (Hrsg.): Standardisierte Therapieverfahren und Grundlagen des Lernens in der Neurologie, Schulz-Kirchner-Verlag, Idstein, 2005, S. 59 - 68

Rietz C, Püllen J, Nakaten N, Dohle C: Die Rolle von Ergotherapeuten in wissenschaftlichen Studien – *ibid.*, S. 107 – 118

Dohle C: Mentales Lernen und Spiegeltherapie – in: Dettmers C, Bülau P, Weiller C (Hrsg.): Schlaganfall. Hippocampus-Verlag (in Druck)

Kongressbeiträge:

Dohle, Stephan, Kleiser, Valvoda, Kuhlen, Seitz, Freund: The neural mechanisms of mirror training – Poster, "Evidence-Based Medicine in Neurorehabilitation", 3rd Joint Congress of the Swiss, Austrian and German Society of Neurorehabilitation, 30.9.-2.10.04, Zürich, Schweiz

Dohle, Nakaten, Püllen, Küst, Rietz, Wullen, Karbe: Förderung zerebraler Plastizität durch das Spiegeltraining - Evaluierung eines neuen Therapieansatzes für die neurologische Rehabilitation – Poster, Jahrestagung des NRW-Forschungsverbundes Rehabilitationswissenschaften, 25./26.11.2004, Bielefeld

Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Kuest J, Rietz C, Wullen T, Karbe H: The Effect of Mirror Therapy in the Acute Phase of Stroke Recovery – Poster, Hertie-Symposium 2006 / 2nd Neuroplasticity and rehabilitation conference, Tübingen

Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Kuest J, Rietz C, Wullen T, Karbe H: The Effect of Mirror Therapy in the Acute Phase of Stroke Recovery – Vortrag 121.5, 37th Society for Neuroscience Annual Meeting, 14.-18.10.2006, Atlanta, USA

Kongressbeiträge zu verwandten Themen:

Dohle C, Kuessner A, Bock O, Karbe H, Girgenrath M: Sensomotorische Adaptation bei uni-hemisphärischen Läsionen – Poster, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation 2005, München

Dohle C, Kuessner A, Girgenrath M, Bock O, Karbe H: Sensorimotor Learning Abilities after Unilateral Brain Lesions – Poster 05.154, 58th American Academy of Neurology Annual Meeting 2006, San Diego, USA

Nicht-wissenschaftliche Publikationen:

S. Donner: Illusion hilft dem Gehirn - Therapie vor dem Spiegel trickst Nervenzellen aus / Schlaganfallpatienten lernen, gelähmte Körperteile wieder zu bewegen, Artikel, gleichlautend erschienen in der "Berliner Morgenpost" vom 03.07.05 und der "Welt" vom 04.07.05

1.10 Zitierte Literatur

- [1] Murray C: The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard Univ. Press, Cambridge 1996
- [2] Heller A, Wade DT, Wood VA, Sunderland A, Hewer RL, Ward E: Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1987; 50 (6): 714-9
- [3] 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. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1995; 76 (5): 399-405
- [4] Wade DT, Langton-Hewer R, Wood VA, Skilbeck CE, Ismail HM: The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1983; 46 (6): 521-4
- [5] Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS: Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1995; 76 (5): 406-12
- [6] Altschuler EL, Wisdom SB, Stone L, Foster C, Galasko D, Llewellyn DM, Ramachandran VS: Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet* 1999; 353: 2035-6
- [7] 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
- [8] Stevens JA, Stoykov ME: Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 2003; 84 (7): 1090-2
- [9] 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
- [10] Dohle C, Kleiser R, Seitz RJ, Freund H-J: Body scheme gates visual processing. *J Neurophysiol* 2004; 91 (5): 2376-9
- [11] Fugl-Meyer A, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S: The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 1975; 7 (1): 13-31
- [12] Lyle RC: A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *International Journal of Rehabilitation Research* 1981; 4 (4): 483-92
- [13] Granger CV, Hamilton BB, Linacre JM, Heinemann AW, Wright BD: Performance profiles of the functional independence measure. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 1993; 72 (2): 84-9
- [14] Faul E, Erdfelder E: GPOWER: A priori, post-hoc, and compromise power analyses for MS-DOS. Bonn University, Dep. of Psychology, Bonn 1992.
- [15] Platz T, Pinkowski C, van Wijck F, Johnson G: ARM - Arm Rehabilitation Measurement. Deutscher Wissenschafts-Verlag, Baden-Baden 2005
- [16] Taub E: Somatosensory deafferentation research with monkeys. Implications for rehabilitation medicine. In: Ince LP (Hrsg.): *Behavioral psychology in rehabilitation medicine: clinical applications*. Williams & Wilkins, New York 1980, 371-401
- [17] Bonifer N, Anderson KM: Application of constraint-induced movement therapy for an individual with severe chronic upper-extremity hemiplegia. *Phys Ther* 2003; 83 (4): 384-98

- [18] Garry M, Loftus A, Summers J: Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability. *Exp Brain Res* 2005; 163: 118-122
- [19] Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H: Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci* 1995; 18 (7): 314-20
- [20] Parsons LM, Gabrieli JD, Phelps EA, Gazzaniga MS: Cerebrally lateralized mental representations of hand shape and movement. *J Neurosci* 1998; 18 (16): 6539-48.
- [21] Dohle C, Ostermann G, Hefter H, Freund H-J: Different coupling for the reach and the grasp components in bimanual prehension movements. *Neuroreport* 2000; 11 (17): 3787-91
- [22] Serino A, Farne A, Rinaldesi M, Haggard P, Ladavas E: Can vision of the body ameliorate impaired somatosensory function ? *Neuropsychologia* 2006; [Epub ahead of print]:
- [23] Schaefer M, Flor H, Heinze HJ, Rotte M: Dynamic modulation of the primary somatosensory cortex during seeing and feeling and touched hand. *Neuroimage* 2006; 29 (2): 587-92
- [24] Ramachandran VS, Altschuler EL, Stone L, Al-Aboudi M, Schwartz E, Siva N: Can mirrors alleviate visual hemineglect? *Medical Hypotheses* 1999; 52 (4): 303-5
- [25] Dohle C, Nakaten A, Püllen J, Rietz C, Karbe H: Grundlagen und Anwendung des Spiegeltrainings. In: Minkwitz K, Scholz E (Hrsg.): *Standardisierte Therapieverfahren und Grundlagen des Lernens in der Neurologie*. Schulz-Kirchner-Verlag, Idstein 2005, 59-68