

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre
Erkrankungen

**Bewegungsverklanglichung zur Rehabilitation der
Armmotorik nach Schlaganfällen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Spogis, Jakob

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Ziemann
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Tatagiba

Tag der Disputation: 05.05.2021

Für Annett

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einführung	9
1.1 Schlaganfall	9
1.1.1 Definition	9
1.1.2 Epidemiologie	9
1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie	10
1.1.4 Klinik	12
1.1.5 Therapie	13
1.1.6 Prognose	14
1.2 Neuronale Plastizität als Grundlage der Rehabilitation	15
1.3 Rehabilitation motorischer Armfunktionen	17
1.4 Musiktherapie in der neurologischen Rehabilitation	20
1.5 Sonifikation von Armbewegungen	23
1.6 Fragestellungen	25
2 Methoden	26
2.1 Studiendesign	26
2.2 Beschreibung der Patienten	27
2.2.1 Interventionsgruppe	28
2.2.2 Kontrollgruppe	28
2.3 Verhaltensuntersuchungen	29
2.3.1 Action Research Arm Test	29
2.3.2 Box & Block Test	30

2.3.3 Nine Hole Pegboard Test	31
2.3.4 Scholz-Test.....	32
2.3.5 Thumb Localizing Test	32
2.3.6 Fugl-Meyer-Assessment Upper Extremity	33
2.3.7 Stroke Impact Scale	34
2.3.8 Montreal Battery of Evaluation of Amusia.....	35
2.4 Elektrophysiologische Untersuchungen	35
2.4.1 Elektroenzephalogramm	36
2.4.2 Versuchsablauf	36
2.5 Sonifikationstraining	38
2.6 Datenanalyse.....	41
2.6.1 Verhaltensuntersuchungen	41
2.6.2 EEG-Auswertung.....	41
3 Ergebnisse	43
3.1 Verhaltensuntersuchungen.....	43
3.2 Elektrophysiologische Daten	48
4 Diskussion	50
4.1 Diskussion der Studienergebnisse.....	50
4.2 Limitationen der Studie	57
4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick.....	58
5 Zusammenfassung	61
6 Literaturverzeichnis.....	63
Veröffentlichungen	78
Erklärungen zum Eigenanteil	79
Anhang.....	80

Danksagung	85
------------------	----

Abkürzungsverzeichnis

ACM	Arteria cerebri media
ADL	Activities of daily living
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
ARAT	Action Research Arm Test
ATP	Adenosintriphosphat
BBT	Box & Block Test
CIMT	Constraint-induced movement therapy
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
EEG	Elektroenzephalographie / Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyographie
ERD	Event-related Desynchronisation
ESUS	Embolic Stroke of Undetermined Source
FMA	Fugl-Meyer-Assessment
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
KG	Kontrollgruppe
M	Mittelwert
rm-ANOVA	Varianzanalyse mit Messwiederholung (repeated-measures)
MBEA	Montreal Battery of Evaluation of Amusia
MIDI	Musical Instrument Digital Interface
MG	Musikgruppe
MRP	Motor Relearning Programme
MRT	Magnetresonanztomographie
MST	Music-Supported Therapy, Musik-unterstütztes Training
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
nNOS	Neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase
PLI	Phase Lag Index
RAS	Rhythmische akustische Stimulation

rt-PA	Rekombinanter gewebespezifischer Plasminogenaktivator
SD	Standardabweichung
SIS	Stroke Impact Scale
TLT	Thumb Localizing Test
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
WPLI	Weighted Phase Lag Index
9HPT	Nine Hole Pegboard Test

1 Einführung

1.1 Schlaganfall

1.1.1 Definition

Laut der American Heart Association und der American Stroke Association ist ein Infarkt des zentralen Nervensystems definiert als ein durch eine Ischämie hervorgerufener zerebraler, spinaler oder retinaler Zelltod mit entweder (1) einem bildgebenden, pathologischen oder anderen objektiven Nachweis einer fokalen zerebralen, spinalen oder retinalen Ischämie eines bestimmten Gefäßabschnitts oder (2) einem klinischen Nachweis einer fokalen zerebralen, spinalen oder retinalen Ischämie mit Symptompersistenz über 24 Stunden oder bis zum Tod unter Ausschluss anderer Ätiologien. Ein ischämischer Schlaganfall ist eine Phase neurologischer Dysfunktion, die durch einen fokalen zerebralen, spinalen oder retinalen Infarkt verursacht wird (Sacco, Kasner et al. 2013).

Ätiologisch unterscheidet man den ischämischen Schlaganfall, der etwa 80 % der Schlaganfälle ausmacht, von den intrazerebralen oder subarachnoidalen Hämorrhagien mit einem Anteil von ca. 20 % (Kolominsky-Rabas and Heuschmann 2002), die klinisch ähnliche Symptome hervorrufen, sich jedoch pathophysiologisch, therapeutisch und prognostisch sehr unterscheiden. Da ein ischämischer Schlaganfall Einschlusskriterium für die Studie war, wird im Folgenden vor allem auf diesen eingegangen.

1.1.2 Epidemiologie

Der Schlaganfall ist in Deutschland nach den ischämischen Herzkrankheiten die zweithäufigste Todesursache bei Frauen und nach ischämischen Herzkrankheiten sowie Lungenkrebs die dritthäufigste bei Männern (Busch, Heuschmann et al. 2012). Zudem stellt er die häufigste Ursache für eine erworbene Behinderung im Erwachsenenalter dar (Heuschmann, Busse et al. 2010). Ein Viertel der Patienten nach erstmaligem Schlaganfall haben nach drei Monaten schwere Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens (Ward, Payne et al. 2005). Aussagen zur Inzidenz des Schlaganfalls in Deutschland liefert vor allem das Erlanger Schlaganfallregister. Die Inzidenz von erstmaligen Schlaganfällen lag demnach im Zeitraum zwischen 2009 und 2010

altersstandardisiert auf die europäische Bevölkerung bei 127,3 pro 100 000 Einwohner für Männer sowie 117,1 pro 100 000 Einwohner für Frauen. Während die Inzidenz bei Frauen stabil blieb, sank sie bei Männern im Zeitraum zwischen 1995 und 2010, wofür vor allem der ischämische Schlaganfall verantwortlich ist. Dies wird auf eine bessere Primärprophylaxe, z.B. eine steigende Einnahmehäufigkeit von Statinen, und eine gesündere Lebensführung zurückgeführt (Kolominsky-Rabas and Heuschmann 2002, Kolominsky-Rabas, Wiedmann et al. 2015). Laut Angaben des statistischen Bundesamtes lag 2013 der Anteil der über 65-Jährigen in Deutschland bei 21 %, laut Hochrechnungen soll er im Jahr 2060 auf 33 % ansteigen. Der Anteil der über 80-Jährigen soll von 5,4 % auf 13 % der Gesamtbevölkerung ansteigen (Pöttsch and Rößger 2015). Dieser Anstieg ist besonders bedeutsam, da die Schlaganfall-Häufigkeit mit dem Alter ansteigt und sich über 50 % der Schlaganfälle bei über 75-Jährigen ereignen (Kolominsky-Rabas and Heuschmann 2002). Entsprechend zeigen Hochrechnungen, dass die direkten Kosten der Patienten, die von 2006 bis 2025 einen erstmaligen Schlaganfall erleiden, etwa 108 Milliarden Euro betragen werden (Kolominsky-Rabas, Heuschmann et al. 2006). Die Prävalenz von Schlaganfallpatienten blieb in den letzten Jahrzehnten trotz sinkender Mortalität stabil, was zum Teil auf die sinkende Inzidenz zurückgeführt wird (Busch, Schienkiewitz et al. 2013).

1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Die fokale zerebrale Ischämie ist die Folge einer Reduktion des zerebralen Blutflusses im Versorgungsgebiet eines Hirngefäßes, welche in der Regel durch einen Embolus oder durch eine lokale Thrombose verursacht wird (Hamann, Siebler et al. 2002).

Die häufigsten Ursachen eines Hirninfarktes sind Kardioembolien (25,6 %), Makroangiopathien (20,9 %) und Mikroangiopathien (20,5 %), wobei letztere zu lakunären Infarkten führen und häufig auf Basis einer arteriellen Hypertonie entstehen. In 3,5 % der Fälle führen seltener Ursachen wie Dissektionen, Vaskulitiden, hämatologische Erkrankungen oder Koagulopathien zu einem zerebralen Infarkt. In etwa einem Viertel der Patienten findet sich jedoch keine Ursache (Grau, Weimar et al. 2001). Da die meisten dieser als „kryptogen“ bezeichneten Schlaganfälle embolischer Genese sind, beispielsweise kardial bedingt durch okkultes paroxysmales Vorhofflimmern, als

paradoxe Embolie durch ein persistierendes Foramen ovale oder ausgelöst durch ein okkultes Malignom, wurde das Konzept der *Embolic strokes of undetermined source* (ESUS) entwickelt: Definiert als ein nicht-lakunärer Hirninfarkt ohne proximale Stenose einer zuführenden Arterie oder kardioembolischer Ursache müssen zur Diagnosestellung klar definierte diagnostische Maßnahmen ergriffen werden. Dadurch gilt der ESUS im Gegensatz zum kryptogenen Schlaganfall nicht als Ausschlussdiagnose, sondern soll als klar definierte Entität wissenschaftlichen Untersuchungen besser zugänglich sein (Hart, Diener et al. 2014). Bei etwa 17 % der Schlaganfälle werden die Kriterien eines ESUS erfüllt, wobei die Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren überdurchschnittlich jung sind und weniger vaskuläre Risikofaktoren als andere Schlaganfallpatienten aufweisen (Hart, Catanese et al. 2017). Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass bei vielen Patienten mit ESUS bei genauerer Diagnostik doch eine kardioembolische Ursache gefunden wird. So kann die Detektionsrate eines okkulten Vorhofflimmerns durch verlängerten Detektionszeitraum des Langzeit-EKG oder Implantation eines Eventrecorders substantiell gesteigert werden und nach Risikoselektion bis zu einem Drittel der Patienten betragen (Poli, Diedler et al. 2016, Geisler, Mengel et al. 2018).

Das Gehirn hat einen hohen Bedarf an Sauerstoff und Glukose. Obwohl es nur 2 % des Körpergewichts ausmacht, beansprucht es 20 % des Sauerstoffverbrauchs. Zur Energieproduktion ist es vollständig von oxidativer Phosphorylierung abhängig und ist nicht in der Lage, selbst Energie zu speichern (Markus 2004). Dadurch ist das Gehirn sehr anfällig selbst für kurze Ischämiezeiten.

Durch den Verschluss eines Hirngefäßes unterbricht die Substratzufuhr (Sauerstoff und Glukose), wodurch es nach wenigen Minuten zum Zusammenbruch energieabhängiger Prozesse in der Zelle und zum Verlust des Membranpotentials kommt. Dies führt zu einer Freisetzung von Glutamat in den synaptischen Spalt und zu dessen Akkumulation, da Re-uptake-Mechanismen ausfallen. Daraufhin werden Glutamatrezeptoren massiv aktiviert (NMDA, AMPA) und metabotrope Kalziumkanäle geöffnet, sodass Natrium und Kalzium in großem Maße in die Zellen ein- und Kalium ausströmt. Als Folge dieses Mechanismus akkumulieren extrazelluläre Ionen (Natrium, Kalzium) im Intrazellulärraum. Dies führt noch vor strukturellen Veränderungen zum Funktionsverlust der Zellen, da die für die Repolarisation benötigte Energie fehlt. Die Akkumulation der

Ionen führt durch osmotischen Druck zudem zum Wassereinstrom und so zu einem intrazellulären zytotoxischem Ödem, welches der erste nachweisbare Marker des ischämischen Schlaganfalls mit bildgebenden Methoden mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie (MRT) ist.

Der intrazelluläre Anstieg von Kalzium führt im Verlauf zu einer Aktivierung verschiedener proteolytischer Enzyme, Phospholipasen sowie der neuronalen Stickstoffmonoxid-Synthase (nNOS), was letztendlich im Zelltod endet. Ob die Zellen durch Nekrose oder Apoptose sterben, hängt vor allem vom ATP-Gehalt ab, also dem verbleibenden Energiegehalt des Neurons (Hamann, Siebler et al. 2002, Markus 2004, Ueda and Fujita 2004).

1.1.4 Klinik

Je nach Läsionsort sind die klinischen Symptome des Schlaganfalls sehr unterschiedlich. Neben allgemeinen Zeichen wie Kopfschmerzen und Schwindel treten besonders häufig Extremitätenparesen (87,6 %) und Gesichtsparesen (58,7 %) auf. Weiterhin kommt es in etwa der Hälfte der Fälle zu sensorischen Halbseitendefiziten und in knapp einem Viertel zu Sensibilitätsdefiziten im Gesicht (Rathore, Hinn et al. 2002).

Beim Arteria cerebri media Infarkt (ACM-Infarkt), der mit Abstand häufigsten Form eines ischämischen Schlaganfalls, zeigt sich dem Versorgungsgebiet der A. cerebri media entsprechend eine variable Kombination aus motorischen und sensiblen Symptomen, wobei die Hemiparese bzw. Hemiplegie meist das Leitsymptom darstellt. Dazu können okulomotorische und bei retinalen Ischämien visuelle Symptome sowie je nach betroffener Seite verschiedene neuropsychologische Syndrome wie z.B. eine Aphasie, Apraxie oder ein Neglect kommen. Ein Infarkt der Arteria cerebri anterior führt unter anderem zu einer vor allem beinbetonten Hemisymptomatik und Blasenstörungen sowie schwersten Antriebsstörungen bei bilateraler Schädigung. Infarkte im Bereich der Arteria cerebri posterior können zu Gesichtsfeldausfällen, v.a. Hemi- oder Quadranten-Anopsien, führen. Bei Mitinfarzierung des Thalamus kann es je nach betroffenem Kerngebiet zudem zu sensiblen oder motorischen Ausfällen oder zu Schmerzsyndromen kommen. Ist das Kleinhirn betroffen treten u.a. Hemiataxien, Dysmetrien und ein Intentionstremor auf.

Die Symptomatik eines Hirnstamminfarktes variiert stark je nach betroffener Struktur in Medulla oblongata, Pons oder Mittelhirn. Gut beschrieben ist beispielsweise das Wallenberg-Syndrom, das bei Verschlüssen der Arteria cerebelli inferior posterior (PICA) im Bereich der lateralen Medulla oblongata auftritt. Lakunäre Infarkte sind kleine subkortikale Ischämien, die einen maximalen Durchmesser von 1,5 cm aufweisen und meist auf Grund von mikroangiopathischen Gefäßveränderungen entstehen. Bei isoliertem Auftreten verlaufen sie teilweise klinisch stumm, können je nach Lokalisation und Größe aber verschiedenste neurologische Funktionsausfälle wie beispielsweise isolierte motorische Hemiparesen, isolierte Hemihypästhesien oder gemischt sensomotorische Hemiparesen verursachen (Hamann, Siebler et al. 2002).

Die Depression ist eine häufige psychiatrische Komplikation nach einem Schlaganfall. Bei etwa der Hälfte der Schlaganfallpatienten wird in den ersten drei Monaten nach dem Infarkt eine Depression mit Antriebsverarmung und kognitiven Einschränkungen beobachtet. Auch nach einem Jahr sinkt diese Rate nur geringfügig ab. Dabei ist die Depression häufig mit einer schlechten Wiedererlangung der motorischen Fähigkeiten vergesellschaftet (Kotila, Numminen et al. 1999).

1.1.5 Therapie

Während der akuten Phase des ischämischen Schlaganfalls wird zunächst eine Lysetherapie angestrebt. Mit Hilfe des intravenös verabreichten rekombinanten gewebespezifischen Plasminogenaktivators (rt-PA) soll der Thrombus aufgelöst und das Gefäß wieder durchgängig werden. Dabei spielt Zeit eine wichtige Rolle: bis zu 4,5 Stunden nach Schlaganfall konnten signifikante Behandlungserfolge durch rt-PA nachgewiesen werden (Hacke, Kaste et al. 2008). Generell gilt jedoch, dass der Therapieerfolg umso größer ist, je früher mit der Lyse begonnen wird (Wardlaw, Murray et al. 2012). Alternativ kann auch eine endovaskuläre Rekanalisation durch Thrombektomie durchgeführt werden, bei der der Thrombus mittels eines transarteriellen Katheters mechanisch entfernt wird. Dieses Verfahren ist bei Verschlüssen von proximalen großen Arterien indiziert, vor allem wenn auf Grund von Kollateralen nur ein kleines Ischämiegebiet vorliegt. Um geeignete Patienten auszuwählen, sollte eine computertomographische Angiographie der kranialen Gefäße durchgeführt werden sowie

eine CT-Perfusionsbildgebung, um kritisch minderversorgtes Hirngewebe – die so genannte Penumbra – zu identifizieren und vom ischämischen Kerngebiet abzugrenzen (Menon, Campbell et al. 2015, Prabhakaran, Ruff et al. 2015, Ringleb and Veltkamp 2015).

Die weitere Überwachung in der Akutphase sollte auf einer Stroke Unit, einer speziell für Schlaganfälle eingerichteten Station, erfolgen, da dies zu einer deutlichen Verminderung der Letalität und einer besseren Prognose führt (Meretoja, Roine et al. 2010, Nimptsch and Mansky 2014).

Nach überlebtem erstem Schlaganfall ist das Ziel der Sekundärprävention die Vermeidung weiterer Schlaganfälle, die im schlimmsten Fall bis zur Pflegebedürftigkeit oder zum Tod führen können. In Abhängigkeit der Ursache des Infarktes können hier verschiedene Maßnahmen wie eine Thrombozytenaggregationshemmung oder eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten indiziert sein. Seit einigen Jahren können zudem die „direkten oralen Antikoagulanzen“ (DOAK), die im Gegensatz zu Vitamin-K-Antagonisten direkt in die Gerinnungskaskade eingreifen, zur Prävention von Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern eingesetzt werden. Die DOAK sind bei Beachtung ihrer Kontraindikationen zu bevorzugen, da sie hinsichtlich der Prävention weiterer Schlaganfälle den Vitamin-K-Antagonisten nicht unterlegen und hinsichtlich lebensbedrohlicher intrakranieller oder anderer Blutungen überlegen sind (Ruff, Giugliano et al. 2014, DGN and DSG 2015).

1.1.6 Prognose

Die Letalität des ischämischen Schlaganfalls beträgt 11,5 % innerhalb des ersten Monats und steigt auf 29,9 % im ersten Jahr nach Infarkt. Insgesamt ist die Letalität der ischämischen Schlaganfälle deutlich niedriger als die der Hirnblutungen (Kolominsky-Rabas and Heuschmann 2002).

Allerdings beschränkt sich die Betrachtung nicht allein auf die Letalität, sondern sollte vor allem auch funktionelle Einschränkungen nach einem Schlaganfall einschließen. Neueren Schätzungen zufolge ist ein Viertel der Schlaganfallpatienten drei Monate nach dem Schlaganfall auf häusliche Pflege angewiesen und 6 % auf eine dauerhafte Pflege im

Pflegeheim (Schneider, Heise et al. 2009). Da der Schlaganfall die häufigste Ursache erworbener Behinderungen im Erwachsenenalter ist und um eine Pflegebedürftigkeit zu vermeiden, muss der Fokus auf einer effektiven und wirksamen Rehabilitation liegen.

1.2 Neuronale Plastizität als Grundlage der Rehabilitation

Als neuronale Plastizität bezeichnet man zelluläre Mechanismen der kortikalen Reorganisation und Anpassung von Hirnfunktionen auf veränderte Umweltbedingungen. Das Gehirn ist dabei in weitaus größerem Umfang als früher gedacht in der Lage, nicht nur auf Lernprozesse, sondern auch auf zentrale und periphere Läsionen strukturell adaptiv zu reagieren, um verloren gegangene Funktionen wieder zu erlangen. In der Vergangenheit wurden verschiedene Theorien entwickelt, wobei zu beachten ist, dass es sich bei der Neuroplastizität um ein multifaktorielles Geschehen handelt und sich die verschiedenen vermuteten Mechanismen nicht gegenseitig ausschließen (siehe auch Frommelt and Lösslein (2010):

Die *Vikariation*, 1887 von Hermann Munk postuliert, geht davon aus, dass die Funktion eines zerstörten Hirnareals von einem anderen Areal übernommen wird, das zuvor nichts mit dieser Funktion zu tun hatte. Sie gilt heute als abgelöst durch das Unmasking (Redundancy Recovery, siehe unten).

Nach der Theorie der *Diaschisis*, 1914 entwickelt von Constantin von Monakow, werden bei einem Trauma zusätzlich zu dem direkt geschädigten Hirnareal weitere Areale funktionell in Mitleidenschaft gezogen, die sich später wieder erholen und Grundlage für die klinische Besserung sind. Neuere Untersuchungen stützen diese These (Carrera and Tononi 2014).

Das *Unmasking* bzw. *Redundanz* beschreibt die Fähigkeit des Gehirns, latente neuronale Verbindungen, die normalerweise nicht benutzt werden, zu aktivieren, wenn die ursprüngliche Verbindung beschädigt ist. Das Unmasking ist die wahrscheinlichste Ursache für eine schnelle funktionelle Verschiebung kortikaler Repräsentationsfelder (Merabet, Hamilton et al. 2008).

Bei ersten Versuchen an Primaten zeigten Jenkins, Merzenich et al. (1990) und Xerri, Merzenich et al. (1998), dass sich die kortikalen Repräsentationsfelder für die Sensibilität der Finger als Folge von Stimulation, aber auch nach peripheren Läsionen in Größe, Verteilung und funktioneller Besetzung ändern. Nudo (1996a, 1996b) zeigte eine entsprechende Veränderung im primärmotorischen Kortex. Nach einer zentralen Läsion im Repräsentationsfeld der Hand wurden die unverletzten Teile der kortikalen Handrepräsentation zunächst kleiner. Nach gezieltem Training war diese Veränderung jedoch nicht nur reversibel, die Repräsentation der Hand expandierte sogar in Schulter- und Armrepräsentationen, während es zu einer deutlichen klinischen Besserung kam. Auch beim Menschen wurde neuronale Plastizität nachgewiesen. So zeigten Elbert, Pantev et al. (1995), dass die somatosensorischen Areale für die Fingerkuppen der linken Hand, die die Saiten des Instruments drücken und während des Spielens sensibel gereizt werden, bei Geigenspielern im Vergleich zur Normalbevölkerung vergrößert sind. Jaillard, Martin et al. (2005) zeigten in einer kleinen Studie eine Verschiebung der Repräsentationsfelder der Finger bei Patienten nach einem Infarkt im primärmotorischen Kortex, die innerhalb von zwei Jahren immer deutlicher wurde. Zeitgleich verbesserte sich, zum Teil durch physiotherapeutisches Training, auch die Fingermotorik dieser Patienten soweit, dass nach vier Monaten kein signifikanter Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe mehr bestand.

Bei Lernprozessen finden allerdings nicht nur Veränderungen im direkt trainierten Hirnareal statt. Besonders bemerkenswert auch in Hinblick auf die vorliegende Arbeit sind die Untersuchungen von Bangert et al. (2001, 2003): musikalisch nicht vorgebildete Probanden erhielten über einen Zeitraum von fünf Wochen 20-minütige Einheiten Klavierunterricht und lernten, einfache Melodien mit der rechten Hand zu spielen. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurde eine Elektroenzephalographie (EEG) unter folgenden Bedingungen abgeleitet: (1) Hören der gelernten Melodien und (2) Spielen der Melodien auf einem stummen Klavier. Bereits nach einer Unterrichtseinheit kam es zu Veränderungen im EEG und mit der Zeit glichen sich die Ableitungen bei beiden Bedingungen immer weiter an. So gab es zum Beispiel nur beim Hören der Melodie Aktivierungsmuster im motorischen Kortex der rechten Hand. In einer weiteren Studie zeigten Bangert et al. (2006) mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), dass bei professionellen Pianisten neben auditorischen und motorischen Arealen

zusätzliche Hirnareale aktiviert werden, und zwar sowohl beim Hören als auch beim stummen Spielen. Hierbei kam es zu einer akustisch-sensomotorischen Integration, d. h. die auditiven Areale des Gehirns wurden mit den motorischen Arealen verbunden, was in ähnlicher Weise auch beim Sprechen geschieht. Diese sensomotorische Integration liegt konzeptuell der Musiktherapie zugrunde, um durch auditives Feedback eine bessere Wiedererlangung von motorischen Fähigkeiten zu erreichen. Dies wird in Kapitel 1.4 „Musiktherapie in der neurologischen Rehabilitation“ näher erläutert.

1.3 Rehabilitation motorischer Armfunktionen

Da die große Mehrheit (81,1 %) von Patienten mit einem Schlaganfall eine Parese der oberen Extremität erleidet (Rathore, Hinn et al. 2002), ist deren Rehabilitation von großer Wichtigkeit, um den Patienten ein möglichst autonomes und würdevolles Leben zu ermöglichen. Im Vordergrund der rehabilitativen Therapie stehen hierbei die Physiotherapie und die Ergotherapie.

Ziel der Physiotherapie ist es, zunächst die motorischen Funktionen wiederherzustellen und pathologische kompensatorische Bewegungsmuster zu vermeiden. Erst wenn dies nicht mehr möglich ist, sind alternative Strategien zur Kompensation Gegenstand der Therapie (siehe auch Hamann, Siebler et al. (2002)). Die traditionellen physiotherapeutischen Methoden wie das *Bobath-Konzept* (Bobath 1965), die *Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation* (PNF, Knott and Voss (1968)) oder die *Vojta-Therapie* (Vojta 1976) beruhen alle auf der theoretischen Annahme, dass durch die Förderung der somatosensorischen Afferenz (durch den Physiotherapeuten vermittelt) gewünschte Bewegungsmuster angebahnt (Fazilitation) bzw. unerwünschte pathologische Bewegungen vermieden werden (Inhibition) und so in die neuronale Reorganisation eingegriffen wird. Obwohl die klassischen physiotherapeutischen Methoden weit verbreitet sind muss doch angemerkt werden, dass bisher letztendlich kein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden konnte (Woldag and Hummelsheim 2002). Auch konnte keines der Konzepte eine Überlegenheit gegenüber den anderen zeigen (Stern, McDowell et al. 1970, Logigian, Samuels et al. 1983, Dickstein, Hocherman et al. 1986, Lord and Hall 1986, Basmajian, Gowland et al. 1987, Wagenaar, Meijer et al. 1990,

Lincoln, Parry et al. 1999). Ganz im Gegenteil legen neuere Studien nahe, dass Behandlungstechniken mit aktivem, aufgabenorientiertem und repetitivem Training den traditionellen Behandlungen (Bobath, PNF, Vojta) überlegen sind und die Intensität der Behandlung ein wichtiger Faktor ist (Kwakkel, Wagenaar et al. 1999, van der Lee, Snels et al. 2001). Die traditionellen Konzepte können diesen Anforderungen nicht gerecht werden, da sie zu einem großen Teil aus Elementen aufgebaut sind, bei denen der Patient passiv ist. So wurden in den letzten Jahren verschiedene neue Therapieansätze vorgestellt, die dieser Erkenntnis Rechnung tragen und deren Effektivität in Studien nachgewiesen werden konnte.

Eine der am weitesten verbreiteten und am besten untersuchten Therapien ist die von Taub et al. (1993) entwickelte *Constraint-Induced Movement Therapy* (CIMT), die auch unter dem Namen *Taub'sches Training* bekannt ist. Sie beruht auf der Annahme, dass Patienten mit einer Hemiparese trotz teilweise wiedergewonnener Armfunktion vor allem den gesunden Arm wegen seiner besseren Beweglichkeit benutzen. Dieser „gelernte Nichtgebrauch“ der paretischen Extremität verhindert in der Folge eine motorische Rehabilitation dieses Armes. In der ursprünglichen Form der CIMT wurde die gesunde Extremität für zwei Wochen mindestens 90 % der Wachzeit mit einer Schlinge fixiert, sodass der Patient gezwungen war, den paretischen Arm zu gebrauchen. Zusätzlich erhielten die Patienten an zehn Tagen jeweils sechs Stunden aktives Armtraining. Die Wirksamkeit der CIMT ist sowohl bei chronischen, als auch bei akuten und subakuten Schlaganfallpatienten belegt (Taub, Miller et al. 1993, van der Lee 2001, Nijland, Kwakkel et al. 2011). Da die klassische Variante der CIMT sehr kosten- und personalintensiv ist, wurden modifizierte Varianten getestet, die sich in Intensität und Dauer des Trainings unterscheiden (Nijland, Kwakkel et al. 2011). Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Dauer und der Beginn des Trainings ohnehin keinen großen Einfluss auf das Outcome haben (Kwakkel, Veerbeek et al. 2015).

Bei der *EMG-getriggerten elektrischen Stimulation* wird die Muskelkontraktion der paretischen Muskulatur oberhalb eines in der EMG (Elektromyographie) eingestellten Schwellenwertes, der wenig unterhalb der maximalen Kontraktionskraft des Patienten liegt, durch eine elektrische Stimulation des Muskels unterstützt (Hummelsheim, Amberger et al. 1996). Die EMG-getriggerte Stimulation, nicht aber eine ungetriggerte, d.h. nicht vom Patienten initiierte Stimulation allein, zeigte eine Verbesserung der

motorischen Arm- und Handfunktion (Woldag and Hummelsheim 2002). Der einzige Unterschied zwischen diesen beiden Verfahren ist vermutlich die sensomotorische Kopplung, die als wichtige Voraussetzung für das motorische Lernen angesehen wird.

Platz et al. (2001) stellten das *Armfähigkeitstraining* für leicht betroffene Patienten vor. Die Patienten üben dabei sensomotorische Fähigkeiten wie Armruhe, Fingergeschwindigkeit, Manipulations- und Zielfähigkeit. Bei 60 Insult- und Schädel-Hirn-Trauma-Patienten konnten die Autoren nach einem dreiwöchigen Training eine verbesserte, effizientere Armmotorik bei Alltagsaufgaben feststellen.

Auch das *Motor Relearning Programme* (MRP) verfolgt einen aufgabenbezogenen Ansatz. Nach der Auffassung von Carr und Shepherd (1987) ist es nach einem Schlaganfall wichtig, möglichst alltagsrelevante Bewegungen intensiv und wiederholt zu üben. Eine Wirksamkeit des MRP wurde in Studien belegt (Chan, Chan et al. 2006, Langhammer and Stanghelle 2011), auch wenn Batool, Soomro et al. (2015) in einer Studie bei jungen (35-60 Jahre) subakuten Schlaganfallpatienten mit Armparese eine Überlegenheit der CIMT gegenüber dem MRP zeigten.

Um der Forderung nach hoher Therapieintensität im klinischen Alltag gerecht zu werden, wurden seit den 1990er Jahren *robotergestützte Trainingsgeräte* entwickelt. Mit Hilfe dieser Roboter ist ein intensives, repetitives und interaktives Training spezifischer Bewegungen möglich. Typischerweise kann zwischen aktiven, aktiv-unterstützten, passiven und Programmen mit Widerstand gegen Bewegungen gewählt werden. Die Wirksamkeit des robotergestützten Trainings wurde in mehreren Studien belegt. Vor allem Programme, bei denen der Patient selbst aktiv ist, zeigen ein gutes Outcome (Basteris, Nijenhuis et al. 2014).

Neben den genannten Therapieansätzen gibt es noch einige weitere Konzepte wie das mentale Training, das bilaterale Training oder das Spiegeltraining. Zur Übersicht der verfügbaren Therapien und ihren Wirksamkeitsnachweisen siehe Pollock, Farmer et al. (2014).

In der *Ergotherapie* erlernen die Patienten anwendungsbezogene alltägliche Fähigkeiten, die für die Selbstständigkeit im persönlichen, sozialen und beruflichen Bereich wichtig sind (Hamann, Siebler et al. 2002). Schwerpunkt ihrer Arbeit ist vor allem das Training

der ADL (activities of daily living) wie Ankleiden, persönliche Hygiene, Essen und Trinken. Aber auch berufsbezogene Kompetenzen wie Schreib- und Computertraining werden in der Ergotherapie (wieder-) erlernt. Eine weitere Domäne ist die Hilfsmittelversorgung (z. B. Rollstühle, Gehhilfen) und die Wohnraumgestaltung.

1.4 Musiktherapie in der neurologischen Rehabilitation

Die Anwendung von Musik in der neurologischen Rehabilitation ist in Deutschland weit verbreitet. 29 % der Rehabilitationskliniken gaben bei einer Befragung an, diese anzuwenden (Jochims, Pöpel et al. 2003). Wird an neurologische Musiktherapie gedacht, so müssen zwei Patientengruppen voneinander getrennt werden: Zum einen wird Musik in der Frührehabilitation bei bewusstseinsgestörten, oft komatösen Patienten eingesetzt. Diese Patienten benötigen vor allem eine „passive“ Musiktherapie, d. h. eher Musik hören als Musik machen. Die andere Gruppe, bei der Musiktherapie zur Anwendung kommt, sind funktionell selbstständigere Patienten, z. B. mit Gangstörungen oder Hemiparesen, die mehr von einer „aktiven“ Musiktherapie profitieren, d. h. eher selbst Musik machen sollen (Rollnik and Altenmüller 2014).

Beim Hören von Musik kommt es zu einer weitreichenden Aktivierung kortikaler und subkortikaler Strukturen. Neben der Sprache ist Musik der komplexeste auditive Reiz und führt zu einer Integration auditiver und somatosensorischer Systeme. Dabei wird die Musik nicht nur kognitiv, sondern auch emotional verarbeitet (Altenmüller and Schlaug 2013). Husain et al. (2002) zeigten anhand einer in Tempo und Tongeschlecht veränderten Mozartsonate, dass eine Veränderung des Tempos das Arousal (Aufmerksamkeit / Wachheit) der Probanden verändert und das Tongeschlecht (Dur / Moll) die Stimmung beeinflusst. Analog dazu wiesen Särkämö, Tervaniemi et al. (2008) den positiven Effekt des Musikhörens auf Schlaganfallpatienten nach: Das Hören von selbst ausgesuchter Musik für mindestens eine Stunde täglich über einen Zeitraum von zwei Monaten führte bei den Patienten zu einer Verbesserung der Aufmerksamkeit und Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe und einer dritten Gruppe, die täglich Hörbücher hörte. Darüber hinaus waren die Patienten bei der Nachuntersuchung nach sechs Monaten weniger depressiv und verwirrt.

Einen „aktiveren“ Ansatz der Musiktherapie verfolgt die *Rhythmische Akustische Stimulation* (RAS), die vor allem von Thaut et al. (1997) entwickelt und evaluiert wurde. Bei der RAS erhalten die Patienten ein durch Musik rhythmisch unterstütztes Gangtraining. Zunächst wird die Geschwindigkeit der Musik an das Schrittempo des Patienten angepasst, während des Trainings wird das Tempo dann sukzessive erhöht und der Patient versucht, ebenfalls schneller und gleichmäßiger zu gehen. Nach dem sechswöchigen Training hatten die Patienten eine signifikant erhöhte Schrittgeschwindigkeit und -länge. Eine weitere Studie konnte eine Verbesserung der Armmotorik nach RAS für pendelnde Armbewegungen zeigen (Thaut, Kenyon et al. 2002). Dennoch bleibt der Trainingseffekt der RAS für die obere Extremität fraglich, da Armbewegungen im Gegensatz zum Gehen wesentlich komplexer sind und keinem rhythmischen Ablauf folgen.

Allen oben genannten Ansätzen der Musiktherapie ist gemeinsam, dass sie die Musik nicht als direktes Feedback von Bewegungen einsetzen. Auch bei der RAS ist die Musik nur der Taktgeber, kann aber nicht aktiv vom Patienten gesteuert werden. Mag dies bei Gehbewegungen, bei denen die gleichmäßige Abfolge einer Bewegung trainiert wird, sinnvoll sein, so ist für Armbewegungen oder die Feinmotorik der Hand – Bewegungen, die komplexer sind und nicht einem immer gleichen Schema folgen – möglicherweise ein musikalisches Feedback besser, welches zu einer auditiv-sensomotorischen Integration führt. Schneider et al. (2007) waren die ersten, die ein *musikunterstütztes Training* (music-supported therapy, MST) für die Feinmotorik der Hand systematisch erforschten. Subakute Schlaganfallpatienten mit Parese einer Hand bekamen über einen Zeitraum von drei Wochen fünfzehn 30-minütige Unterrichtseinheiten auf einem elektrischen Klavier bzw. auf acht elektronischen Drumpads, die Klaviertöne produzierten. Mit ihrer paretischen Hand bzw. dem paretischen Arm erlernten die Patienten, Melodien mit steigendem Schwierigkeitsgrad zu spielen. Gegenüber einer Kontrollgruppe zeigten diese Patienten nach dem Training eine signifikante Verbesserung der Bewegungen der oberen Extremität bezogen auf Geschwindigkeit, Präzision und Gleichmäßigkeit. Auch in der Ausführung alltäglicher Aktivitäten waren sie überlegen. Bei elektrophysiologischen Messungen war dabei eine erhöhte neuronale Verbindung zwischen sensomotorischen und auditiven Hirnarealen (EEG-Kohärenzmessungen) sowie eine gesteigerte Aktivität im Motorkortex, gemessen als erhöhte ereignisbezogene Desynchronisation (Event-

related desynchronisation, ERD) sichtbar (Altenmüller, Marco-Pallares et al. 2009). Auch der CIMT war die MST bei gleicher Intensität (30 Minuten täglich für drei Wochen) überlegen¹ (Schneider, Münte et al. 2010). Die Vermutung liegt also nahe, dass die Bildung eines auditiv-sensomotorischen Netzwerks den Rehabilitationsprozess unterstützt. Einen weiteren Hinweis darauf liefert die Einzelfallstudie von Rojo, Amengual et al. (2011): Eine 43-jährige Schlaganfallpatientin, die 20 Monate vor Beginn des MST einen subkortikalen Infarkt im Stromgebiet der linken Arteria cerebri media hatte (also im chronischen Stadium war) und seitdem an einer moderaten Hemiparese der rechten oberen Extremität litt, erhielt zwanzig Einheiten MST, sowohl am Klavier als auch mit Drumpads. Neben motorischen Verbesserungen zeigten fMRT-Messungen nach der Therapie eine Koaktivierung motorischer und auditiver Areale beim Hören der erlernten Melodien. Analog zu den Beobachtungen bei gesunden Probanden hat sich auch bei der Patientin eine auditiv-sensomotorische Integration ergeben (siehe hierzu auch Bangert and Altenmüller (2003), Bangert, Peschel et al. (2006)). Bei einer größeren Gruppe von zwanzig chronischen Schlaganfallpatienten ergab sich nach einer vierwöchigen MST eine erhöhte motorkortikale Erregbarkeit in TMS-Messungen (Transkranielle Magnetstimulation), die mit einer Verbesserung motorischer Parameter einherging (Amengual, Rojo et al. 2013). van Vugt, Kafczyk et al. (2016) zeigten allerdings, dass das motorische Lernen bei MST bei Schlaganfallpatienten nicht auf unmittelbarem auditivem Feedback basiert. In ihrer Untersuchung bekam eine Gruppe MST am Klavier, welches direkt Töne erzeugte, während die Sounds bei der zweiten Gruppe mit einer für die Patienten unmerklichen Verzögerung erzeugt wurden. Die zweite Gruppe schnitt bei motorischen Tests überraschenderweise gleich gut bzw. sogar besser ab als die Gruppe mit normaler MST. Möglicherweise lernten diese Patienten unbewusst, unabhängig vom auditiven Feedback zu sein und verbesserten sich dadurch besser als die Kontrollgruppe.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass MST sowohl bei subakuten, als auch bei chronischen Schlaganfallpatienten wirksam ist. Unklar ist allerdings, inwieweit die bessere Wirksamkeit gegenüber funktionellem motorischem Training ohne musikalisches

¹ Die CIMT wird üblicherweise in höherer Intensität angewandt als 30 Minuten täglich wie in der genannten Studie; das ursprüngliche Konzept der CIMT sah sechs Behandlungsstunden täglich vor. Es wurde also nicht bewiesen, dass die MST allgemein der CIMT überlegen ist, sie scheint aber effizienter zu sein.

Feedback auf der auditiv-motorischen Kopplung beruht, oder ob auch die motivierende Wirkung des Musikmachens und -hörens eine entscheidende Rolle spielt. Auch die Langzeiteffekte der MST sind noch unklar (Altenmüller and Schlaug 2015). Wie oben bereits erwähnt, beeinflusst Musikhören Aufmerksamkeit und Stimmung (Särkämö, Tervaniemi et al. 2008).

1.5 Sonifikation von Armbewegungen

Da die MST vor allem für ein Training der Feinmotorik an MIDI-Instrumenten (Musical Instrument Digital Interface) entwickelt wurde, fehlen ihr ein Echtzeitfeedback und kinematische Informationen für die bei einem Schlaganfall häufig betroffene Grobmotorik der oberen Extremität. Zwar erhält der Patient bei einem Training mit elektrischen Drumpads eine Information, ob er das Ziel erreicht hat, er bekommt allerdings kein Feedback darüber, wie er es erreicht hat, d. h. wie die Bewegung zum Drumpad hin ausgeführt wurde. Genau diese Information liefert das von Scholz et al. (2015) entwickelte und an ersten Patienten erfolgreich getestete Sonifikationstraining, welches in der vorliegenden Arbeit evaluiert wird.

Sonifikation (Verklanglichung) ist die klangliche Darstellung von Daten oder Informationen, die anderenfalls unhörbar wären (Kramer, Walker et al. 1999). Eines der ersten und bekanntesten Beispiele einer Sonifikation ist das Geiger-Müller-Zählrohr, welches radioaktive Strahlung misst und dem Benutzer in Form von Knackgeräuschen und deren Wiederholungsfrequenz die Höhe der Strahlendosis signalisiert. Es gibt verschiedene Studien, die nichtmusikalische Sonifikation zur Verbesserung der Bewegungswahrnehmung einsetzen (Scheef, Boecker et al. 2009, Schmitz, Mohammadi et al. 2013). Schmitz et al. (2013) zum Beispiel haben gezeigt, dass die Verklanglichung von Brustschwimmbewegungen bei Beobachtern zu einem präziseren Urteil über geringe Unterschiede in der Bewegungsgeschwindigkeit führt. In fMRT-Messungen kam es zu einer erhöhten Konnektivität des für multisensorische Integration wichtigen Gyrus temporalis superior mit Basalganglien, Thalamus und frontalen motorischen Regionen. Sonifikation im Sinne einer Verbesserung der Handlungsbeobachtung von Bewegungen könnte also ein geeignetes Mittel sein, um Trainings- und Therapieeffekte in der

neurologischen Rehabilitation zu verstärken. Chen, Huang et al. (2006) entwickelten ein multimodales, aufgabenorientiertes Biofeedbacksystem für die Schlaganfallrehabilitation, das bei ersten Tests mit Patienten vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat (Wallis, Ingalls et al. 2007). Bei diesem System bekommt der Patient sowohl visuelles als auch auditives Feedback für alltagsrelevante Bewegungen wie das Greifen eines Bechers. Der Patient konnte allerdings nicht aktiv mit den Sonifikationsklängen spielen, sondern die Armbewegung führte abhängig vom Bewegungsausmaß zu einer festgelegten harmonischen Progression in der gespielten Musik. Bei Kompensationsbewegungen oder groben Abweichungen erklangen Warntöne.

Im Gegensatz dazu spielt der Patient bei der von Scholz entwickelten Sonifikation aktiv und bewusst mit den von ihm erzeugten Klängen. In einem definierten Raum („Sonifikationsraum“) bewegen die Patienten ihren vom Schlaganfall betroffenen Arm und erzeugen so einen für die jeweilige relative Position in diesem Raum spezifischen Klang. (Der genaue Ablauf des Sonifikationstrainings und die verschiedenen Klangvariablen sind im Kapitel 2.5 Sonifikationstraining beschrieben.) Durch repetitives Üben können die Patienten so mit der Zeit immer sicherer die gewünschten Töne „treffen“ und am Ende sogar bekannte Melodien durch Bewegen des Armes spielen. Dabei profitiert der Patient durch den motivierenden, spielerischen Charakter der Therapie. Zudem nutzt das Sonifikationstraining sowohl die positiven Effekte der Musik auf die neuronale Plastizität in der Schlaganfallrehabilitation (Rojo, Amengual et al. 2011), als auch die Effektivität repetitiven Übens (Kwakkel, Wagenaar et al. 1999, van der Lee, Snels et al. 2001). Darüber hinaus kann – im Gegensatz zu der oben beschriebenen MST der Feinmotorik – bereits begonnen werden, wenn die Patienten noch unter einer vergleichsweise hohen Einschränkung der Grobmotorik leiden. Dadurch kann das Training schon früh in der Rehabilitation begonnen werden und potenziell mehr und stärker betroffenen Patienten zur Verfügung stehen.

1.6 Fragestellungen

Ausgehend von den bisherigen Erkenntnissen zum MST als Mittel der Schlaganfallrehabilitation und ersten Erfahrungen mit der Sonifikation von Armbewegungen soll in der vorliegenden Studie dieser neuartige Ansatz der musikunterstützten Schlaganfallrehabilitation evaluiert und dessen Effekte objektiviert werden.

Basierend auf den bisherigen Erkenntnissen in der musikgestützten Rehabilitation lassen sich folgende Fragestellungen für die vorliegende Arbeit ableiten:

- Hat die Sonifikation der Armbewegungen einen messbaren Effekt auf die motorischen Parameter der betroffenen Extremität und ist dieser Effekt der konventionellen Therapie überlegen?
- Führt das MST zu einer effizienteren und glatteren Armbewegung?
- Übertragen sich etwaige Verbesserungen der Armmotorik auf die Alltagskompetenzen der Patienten?
- Verbessert das musikunterstützte Training die Stimmung der Patienten?
- In wieweit ist das musikalische Hörvermögen für den Therapieerfolg des musikunterstützten Trainings mitverantwortlich?
- Lassen sich Therapieeffekte auf neurophysiologischer Ebene darstellen?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurde ein Kooperationsprojekt mit einem weiteren Zentrum, BDH-Klinik Hessisch Oldendorf durchgeführt. Die eingesetzten Methoden und Techniken werden im folgenden Abschnitt vorgestellt.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde im Rahmen eines Kooperationsprojektes zusammen mit der BDH-Klinik Hessisch Oldendorf durchgeführt. Dabei erhielten die Patienten in beiden Zentren dasselbe Studientraining und dieselben motorischen Tests mit Ausnahme der elektrophysiologischen Untersuchungen, welche ausschließlich bei Teilen der hiesigen Studienpopulation durchgeführt wurden. Die in diesem Abschnitt und im Ergebnisteil dargelegten Daten beziehen sich dabei ausschließlich auf das eigene Patientenkollektiv, in der Diskussion wird zudem auf die Gesamtdaten eingegangen.

Die Studie wurde als Vorher-Nachher-Vergleich entworfen. Die Patienten wurden pseudorandomisiert durch den Studienleiter auf eine Gruppe mit musikunterstütztem Training (Gruppe „MG“) und die Kontrollgruppe (Gruppe „KG“) verteilt. Beide Gruppen erhielten das Standard-Therapieprogramm des Zentrums für ambulante Rehabilitation Tübingen bzw. der Fachkliniken Hohenurach in Bad Urach, bestehend aus Physio- und Ergotherapie. Die MG erhielt zudem 15 mal 30 Minuten Sonifikationstraining in einem Zeitraum von drei bis vier Wochen, die KG erhielt dasselbe Training im selben Zeitraum, nur ohne musikalisches Feedback. Das im Rahmen der Studie zusätzliche Training führten in beiden Gruppen zwei vorher eingelernte Ergotherapeutinnen der Fachkliniken Hohenurach durch bzw. im Zentrum für ambulante Rehabilitation der Versuchsleiter. Abbildung 1 stellt die zeitliche Abfolge der Studie dar.

Jeder Patient wurde vor Einschluss in die Studie über die Einzelheiten der Studie durch den Studienleiter aufgeklärt und hat die schriftliche Einwilligung in die Studienteilnahme abgegeben. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen befürwortet (Projektnummer: 597/2013BO2).

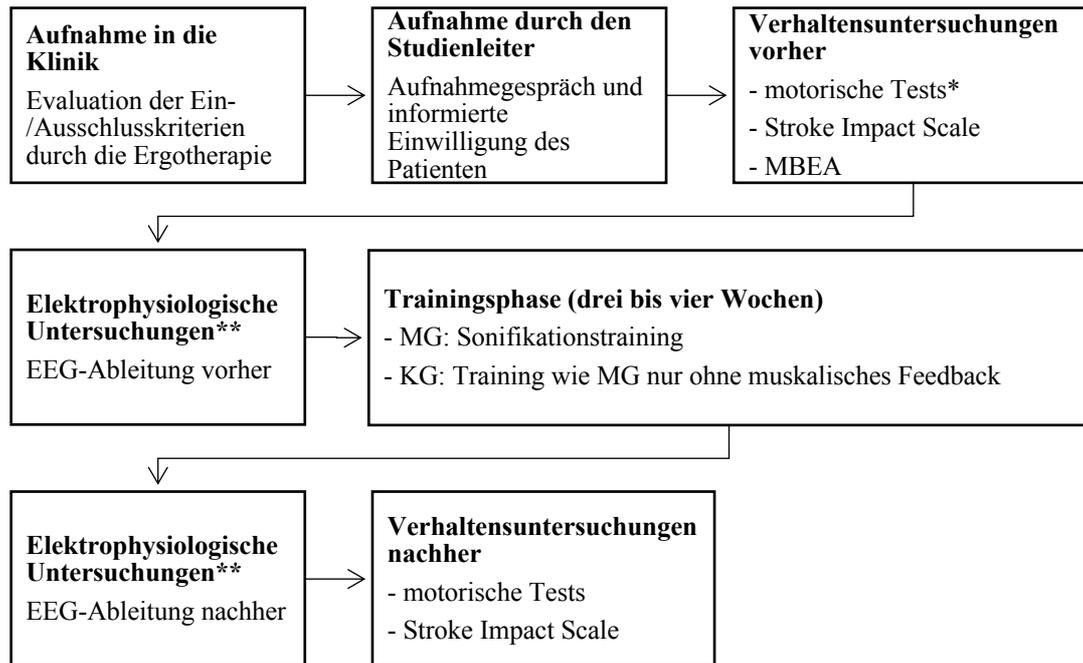


Abbildung 1: Zeitliche Abfolge der Studie

* Die motorischen Tests umfassten: Action Research Arm Test, Box & Block Test, Nine Hole Pegboard Test, Scholz-Test, Thumb Localizing Test, Fugl-Meyer-Assessment

** Nur die letzten vier Patienten erhielten eine elektrophysiologische Untersuchung

2.2 Beschreibung der Patienten

An der Studie nahmen 12 leicht und mittelgradig beeinträchtigte Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall teil, von denen neun einen erstmaligen Schlaganfall erlitten hatten. Ein Patient wurde im Zentrum für ambulante Rehabilitation Tübingen rekrutiert, die übrigen 11 in den Fachkliniken Hohenurach in Bad Urach, einer stationären Rehabilitationsklinik. Alle Patienten wiesen eine halbseitige Parese der oberen Extremität auf. Die Einschlusskriterien waren: (1) ischämischer Infarkt mit Hemiparese, aber erhaltener Fähigkeit, den betroffenen Arm ohne Hilfe der gesunden Seite bewegen zu können; (2) Rechtshändigkeit. Der Schlaganfall sollte nicht mehr als sechs Monate alt sein. Als Ausschlusskriterium galt eine schwere Aphasie und sonstige neurologische, psychiatrische oder kognitive Defizite, die eine informierte und sinnvolle Teilnahme an der Studie verhindert hätten.

2.2.1 Interventionsgruppe

In der MG nahmen sieben Patienten teil, davon sechs Männer und eine Frau. Das Durchschnittsalter betrug 65,3 Jahre bei einer Spannweite von 50 bis 84 Jahren. Bei drei Patienten war der rechte Arm betroffen, d.h. der Schlaganfall war linkshemisphärisch, die übrigen vier Patienten waren linksseitig betroffen. Bei zwei Patienten mit einer Ponsischämie, welche rechtsseitig betroffen waren, wurde zusätzlich zu den Verhaltensuntersuchungen (siehe unten) noch ein EEG vor und nach der Intervention durchgeführt.

2.2.2 Kontrollgruppe

Die KG bestand aus fünf Patienten, darunter drei Männer und zwei Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 66,4 Jahre bei einer Spannweite von 59 bis 76 Jahren. Bei einem Patienten war die rechte Extremität betroffen, bei den anderen vier die linke. Zwei Patienten erhielten eine EEG-Messung, jeweils ein rechts Betroffener und eine links Betroffene. Der Schlaganfall befand sich im Stromgebiet der Arteria cerebri media bzw. im Putamen.

Eine zusammenfassende Darstellung der erhobenen generellen Parameter findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Verteilung der Patienten (M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Tage nach Schlaganfall: Zeitspanne zwischen dem Schlaganfall und Studieneinschluss).

Die Spannweite des Barthel-Index betrug 10 – 80. Angegeben ist die Punktzahl bei Aufnahme in die Rehabilitationsklinik, nicht bei Studieneinschluss.

	MG	KG
Anzahl	7	5
Alter (M und SD), Altersspanne (Jahre)	65,3 ± 12,7 (50-84)	66,4 ± 6,9 (59-76)
Geschlecht (männlich/weiblich)	6/1	3/2
Betroffene obere Extremität (rechts/links)	3/4	1/4
Tage nach Schlaganfall (M und SD)	28,3 ± 7,7	21,8 ± 3,7

Barthel-Index bei Aufnahme (M und SD)	45,7 ± 23,2	42 ± 20,2
Läsionsort (Kortikal/Subkortikal/Pons)	3/1/3	1/1/3

2.3 Verhaltensuntersuchungen

Vor und nach dem Studientraining wurden die Patienten mit einer Reihe klinischer Funktionstests für die obere Extremität und einem neuropsychologischen Fragebogen getestet. Bei den Verhaltensuntersuchungen vor dem Studientraining wurde außerdem ein Test zur musikalischen Verarbeitungsfähigkeit angewandt. Die Untersuchungen vorher dauerten ca. 90 Minuten, die Untersuchungen nach der Trainingsphase etwa 60 Minuten. Im Folgenden sind die angewandten Tests genauer beschrieben.

2.3.1 Action Research Arm Test

Der Action Research Arm Test (ARAT, siehe Abbildung 2) wurde von Lyle (1981) als Leistungstest der oberen Extremitäten entwickelt. Er besteht aus 19 Aufgaben, die hierarchisch den vier Untergruppen „grasp“ (greifen), „grip“ (halten), „pinch“ (Präzisionsgriff) und „gross movement“ (grobe Bewegungen) zugeordnet sind. Jede Aufgabe wird mit 0 Punkten (kein Teilaspekt durchführbar) bis 3 Punkten (perfekte Durchführung) bewertet. Für jeden Arm kann eine Maximalpunktzahl von 57 Punkten erreicht werden. Die einzelnen Untergruppen erfüllen die Kriterien einer Guttman-Skala, wodurch die Untersuchungszeit minimiert werden kann. Durch den zunehmenden Schwierigkeitsgrad der Aufgaben eignet sich der ARAT gut für eine differenzierte Beurteilung der Funktion der oberen Extremitäten. Er zeigt eine gute Korrelation zum Fugl-Meyer Test (siehe Kapitel 3.3.6), einem weit verbreiteten Test zur Messung motorischer Beeinträchtigung der oberen Extremitäten (De Weerdts and Harrison 1985). Zudem weist er eine gute Reliabilität und Validität sowie wenig Decken- und Bodeneffekte bei mild bis moderat betroffenen Patienten auf (Nijland, van Wegen et al. 2010).



Abbildung 3: Darstellung des Box & Block Tests

2.3.3 Nine Hole Pegboard Test

Der Nine Hole Pegboard Test (9HPT, siehe Abbildung 4) testet die feinmotorischen Fertigkeiten der Hand (Parker, Wade et al. 1986). Neun kleine Stäbchen müssen möglichst schnell nacheinander in den vorgesehenen Löchern platziert und wieder herausgezogen werden. Die hierfür benötigte Zeit wurde anschließend zur Analyse in ein Punktesystem übertragen (5 bis 15 Sekunden entsprechen 10 Punkte, 15 bis 25 Sekunden 9 Punkte usw. Konnte die Aufgabe nicht durchgeführt werden, gab es 0 Punkte). Vor allem zusammen mit dem BBT ist der 9HPT sensitiv für klinische Veränderungen, weshalb es sich empfiehlt, beide zusammen durchzuführen (Goodkin, Hertsgaard et al. 1988). Der 9HPT zeigt eine gute Intertester-Reliabilität, während die Test-Retest-Reliabilität weniger gut ist (Oxford Grice, Vogel et al. 2003).

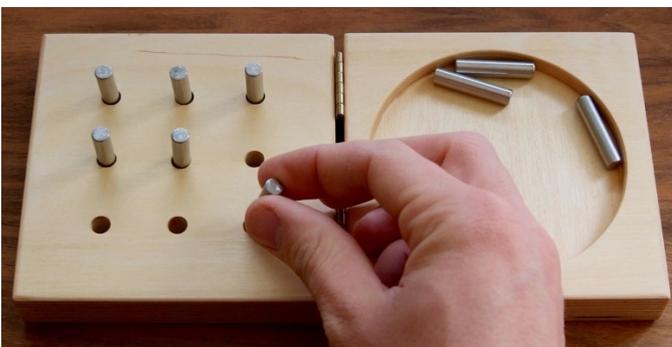


Abbildung 4: Durchführung des Nine Hole Pegboard Tests

2.3.4 Scholz-Test

Der Scholz-Test (siehe Abbildung 5) ist eine von Scholz entwickelte dreidimensionale Adaptation des 9HPT, um analog zu diesem die grobmotorische Armfunktion zu testen. Auf einer quadratischen Fläche von 49 cm Kantenlänge sind in neun verschiedenen hohen Holzplöcken Vertiefungen angebracht, in denen jeweils analog zum 9HPT neun Holzstücke einzeln platziert und wieder herausgenommen werden müssen. Der Messparameter ist die hierfür benötigte Zeit. Analog zur Auswertung des 9HPT wurde die gemessene Zeit für die weitere Analyse in ein Punktesystem transferiert. Der Scholz-Test ist bisher nicht validiert. Der Raum, in dem der Arm bewegt werden muss, entspricht dabei etwa dem Raum, der beim Sonifikationstraining verwendet wird.



Abbildung 5: Darstellung des Scholz-Tests

2.3.5 Thumb Localizing Test

Der Thumb Localizing Test (TLT) ist ein schnell durchzuführender Test für die Propriozeption der oberen Extremitäten. Während der Proband die Augen geschlossen hält, wird ein Arm („fixierter Arm“) passiv vom Versuchsleiter positioniert. Danach muss der Proband mit weiterhin geschlossenen Augen den Daumen des fixierten Arms mit dem Daumen und Zeigefinger des anderen Arms („Greifarm“) berühren. Viermal wird eine unveränderte Position getestet, danach folgen vier Versuche mit jeweils einer anderen

Armposition. Zuvor wird die Bewegung mit geöffneten Augen ausprobiert, um die generelle Durchführbarkeit zu überprüfen. Je Arm kann der Proband maximal acht Punkte, einen für jeden erfolgreichen Versuch, bekommen. Es hat sich gezeigt, dass Verminderungen des TLT vor allem auftreten, wenn der fixierte Arm kontralateral zur Hirnschädigung liegt² (Hirayama, Fukutake et al. 1999). Klinische Tests der Propriozeption, zu denen der TLT gehört, zeigen generell eine schlechte Reliabilität und Sensitivität (Dukelow, Herter et al. 2010).

2.3.6 Fugl-Meyer-Assessment Upper Extremity

Das Fugl-Meyer-Assessment (FMA) ist eines der am weitest verbreiteten Instrumente zur quantitativen Messung motorischer Beeinträchtigungen bei Schlaganfallpatienten (Gladstone, Danells et al. 2002). Es wird im klinischen Kontext und zu Forschungszwecken angewandt. Das FMA unterteilt sich in fünf Untertests:

1. FM A-D: Motorik („motor function“),
2. FM H: Sensibilität („sensory function“),
3. Gleichgewicht („balance“) – in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht,
4. FM I: Gelenkbeweglichkeit („joint range of motion“)
5. FM J: Schmerzen bei Bewegung („joint pain“).

Jedes Item wird mit einer 3-Punkt Ordinalskala bewertet (0 = nicht möglich bis 2 = vollständig möglich). Bei der hier verwendeten Version für die obere Extremität wird nur der für die Arme relevante Teil geprüft, die Untergruppe „Gleichgewicht“ entfällt. Insgesamt besteht die hier verwendete Version des FMA für die obere Extremität aus 51 Items. Getestet wird die aktive und passive Armbeweglichkeit in allen Dimensionen sowie die epikritische und propriozeptive Sensibilität der Arme. Das FMA zeigt eine gute Validität und Reliabilität (Platz, Pinkowski et al. 2005, Woodbury, Velozo et al. 2008), wobei im Bereich „Sensibilität“ Deckeneffekte vorhanden sind (Lin, Hsueh et al. 2004).

² Um den TLT korrekt auszuführen ist nicht nur eine intakte Propriozeption, sondern auch eine uneingeschränkte motorische Funktionalität des Greifarms nötig. In der Studie von Hirayama et al. (1999) wurden nur Patienten untersucht, die kein motorisches Defizit aufwiesen. Da sämtliche in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten eine Hemiparese aufwiesen ist davon auszugehen, dass dies die Ergebnisse des TLT beeinflusst, v.a. wenn der paretische Arm kontralateral zum fixierten Arm ist.

2.3.7 Stroke Impact Scale

Der Stroke Impact Scale (SIS) ist ein Fragebogen, der durch Selbsteinschätzung multidimensional die Folgen eines Schlaganfalls misst (Duncan, Wallace et al. 1999). Er besteht in der aktuellen Version 3.0 aus den folgenden acht Bereichen (Duncan, Bode et al. 2003):

1. Physische Probleme
2. Gedächtnis und Denken
3. Stimmung und Emotionskontrolle
4. Sprechen und Verstehen
5. Alltägliche Aktivitäten
6. Mobilität im Haus und Ort
7. Motorik der betroffenen Hand
8. Einfluss des Schlaganfalls auf die normalen Aktivitäten
9. Visuelle Analogskala, auf der der Patient seinen aktuellen subjektiven Genesungsstand angibt

Im Gegensatz zum Barthel-Index bewertet der SIS nicht nur die physischen Einschränkungen, sondern berücksichtigt auch den emotionalen Zustand des Patienten und seine kognitiven Fähigkeiten im Alltag. Er zeigt vor allem in den motorischen Bereichen wenig Boden- und Deckeneffekte, lediglich die Bereiche Kommunikation, Gedächtnis und Emotionen haben einen Deckeneffekt bei wenig und mittelmäßig eingeschränkten Patienten (Duncan, Bode et al. 2003). Er ist reliabel und valide. In der vorliegenden Studie wurde eine deutsche Übersetzung des Fragebogens angewandt.

Die 59 Fragen sind innerhalb der Bereiche hierarchisch in ansteigender Schwierigkeit der befragten Aktivität geordnet. Jede Frage wird mit einer ordinalen 5-Punkte-Skala bewertet (1 bis 5 Punkte). Für jeden Bereich außer der visuellen Analogskala wird anschließend ein Wert W zwischen 0 und 100 berechnet, wobei N die Summe der Punkte innerhalb eines Bereichs und n die Anzahl der Fragen des Bereichs ist:

$$W = 25 * \frac{N - n}{n}$$

2.3.8 Montreal Battery of Evaluation of Amusia

Die in dieser Studie verwendete Online-Version des Montreal Battery of Evaluation of Amusia (MBEA) basiert auf der von Peretz, Gosselin et al. (2008) entwickelten MBEA. Der MBEA wurde als standardisierter Test für musikalische Verarbeitungsfähigkeit und Amusie entwickelt und ist in sechs Tests unterteilt, die verschiedene Bereiche der tonalen westlichen Musik abdecken (Peretz, Champod et al. 2003). Er ist der meistverbreitete Test für kongenitale Amusie (Peretz, Gosselin et al. 2008). Die Online-Version besteht aus drei dieser Teile (Gedächtnis, Rhythmus, Tonart) und ist als Screening-Test für Amusie gedacht.

Der erste Teil besteht aus 31 Items. Der Proband bekommt je Item zwei Melodien hintereinander vorgespielt und muss nach einmaligem Anhören entscheiden, ob diese gleich („same“) oder verschieden („different“) sind. Teil zwei und drei bestehen jeweils aus 24 Items, je Item wird nur eine Melodie vorgespielt. In Teil zwei muss der Proband nach jeder Melodie entscheiden, ob er in dieser eine ungewöhnliche Pause gehört hat („Incongruous“) oder die Melodie korrekt war („Correct“). In Teil drei versucht er, einen nicht zur Harmonie passenden Ton zu erkennen. Das Ergebnis ist der Anteil der richtig erkannten Melodien in Prozent. Die Durchführung dauert etwa zwanzig bis dreißig Minuten. Die Instruktionen zum Online-Test sind auf Englisch oder Französisch verfügbar und wurden vom Untersucher für die Patienten auf Deutsch übersetzt.

2.4 Elektrophysiologische Untersuchungen

Vor und nach dem Studientraining (Intervention) wurden bei vier Patienten elektrophysiologische Parameter mittels Elektromyographie (EMG) und Elektroenzephalographie (EEG) erhoben. Die gesamte Messung mit Anlegen und Kalibrieren des EEGs dauerte jeweils etwa 90-120 Minuten.

2.4.1 Elektroenzephalogramm

Das EEG wurde mit 20 Elektroden nach dem 10-20-System nach Jasper (Jasper 1958) abgeleitet (Abbildung 6). Zusätzlich wurde mittels zwei Elektroden ein Elektromyogramm (EMG) abgeleitet. Die EEG-Elektroden wurden mit einer flexiblen Gummikappe auf dem Kopf des Patienten befestigt, die aktiven Elektroden für das EMG wurden auf dem Bauch des Musculus deltoideus der zu testenden Extremität und als Referenz auf dem Acromion mit Pflasterstreifen fixiert. Die Widerstände wurden unter 10 k Ω gehalten, die Aufzeichnung erfolgte mit einem „Neurofax EEG-9200“ der Firma Nihon Kohden im EEG-Labor der Fachkliniken Hohenurach mit einer Datenaufnahmefrequenz von 200 Hz.

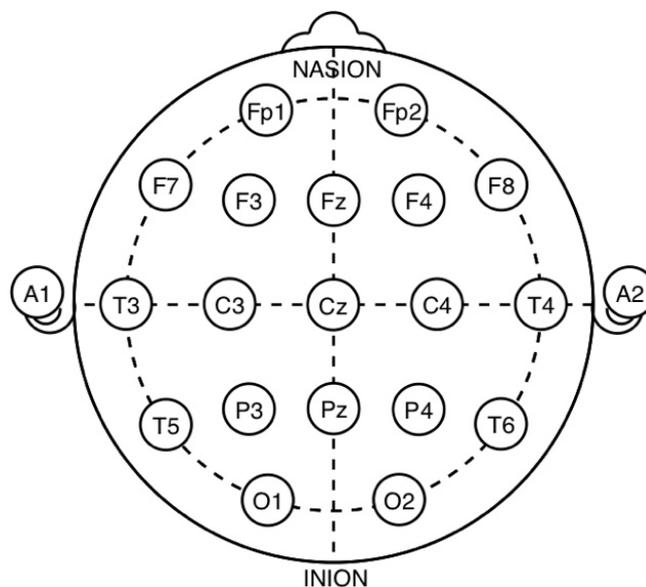


Abbildung 6: Das 10-20-System nach Jasper, zwei zusätzliche Elektroden zeichnen das EMG des M. deltoideus auf.

2.4.2 Versuchsablauf

Zunächst wurden die Patienten über den Ablauf der EEG-Aufzeichnung aufgeklärt. Die Gummikappe für die Elektroden (Abbildung 7) wurde auf dem Kopf des Patienten angebracht und die Elektroden befestigt. Die Elektrode Cz wurde mittig zwischen Nasion und Inion sowie zwischen den beiden präaurikulären Punkten ausgerichtet. Die restlichen Elektroden wurden symmetrisch nach dem 10-20-System (Jasper 1958) angeordnet. Anschließend wurde die Kopfhaut unter den Elektroden solange mit Elektrodenpaste

gereinigt, bis alle Elektroden nach Aufbringen von Elektroden-Gel einen Widerstand unter 10 k Ω aufwiesen. Die EMG-Elektroden wurden zuerst an der nicht betroffenen Extremität angebracht und analog zum EEG vorbereitet.

Zunächst wurde ein Ruhe-EEG aufgezeichnet. Dazu wurde der Patient aufgefordert, fünf Minuten lang ruhig ein schwarzes Kreuz anzuschauen, das drei Meter entfernt von ihm auf Augenhöhe an der Wand angebracht war. Danach wurden weitere fünf Minuten mit geschlossenen Augen aufgezeichnet.

Als zweites erfolgte die Bewegungsmessung der nicht betroffenen Extremität. Auf einem Tisch vor dem Patienten wurde der „Normraum“ (Abbildung 8), der auch für das Training verwendet wurde, aufgebaut. Der Patient erhielt die Instruktion, in diesem die Hand auf dem Feld „1“ (rechte Hand) bzw. „9“ (linke Hand, Normraum um 90 Grad im Uhrzeigersinn gedreht) abzulegen und den Arm zu entspannen, dann den Arm kurz zur Höhe „D“ anzuheben und wieder abzulegen, danach fünf bis zehn Sekunden abzuwarten. Diese Bewegung sollte 100-mal wiederholt werden. Wichtig war, auch den Ellenbogen mit anzuheben, damit die gemessene Bewegung gleich der Bewegung im Training war. Die Aktivierung des M. deltoideus bei der Armabduktion wurde im EMG überprüft. Außerdem sollte der Kopf möglichst nicht bewegt werden und nicht geblinzelt werden. Der Patient durfte beliebig lange Pausen machen und sollte die Bewegung selbst initiieren. Der Versuchsleiter kontrollierte währenddessen die Aufnahmequalität und die richtige Durchführung der Bewegungen.

Zuletzt wurde die Bewegungsmessung an der betroffenen Extremität durchgeführt. Die Aufzeichnung erfolgte analog zu der nicht betroffenen Extremität. Vorher wurde die Position der EMG-Elektroden gewechselt. Die Bewegung an der betroffenen Extremität war oft wesentlich anstrengender, sodass die Patienten hier mehr Pausen machen mussten.

Der gesamte Versuch dauerte inklusive Anlegen und Entfernen der Elektroden etwa 90-120 Minuten, die reine EEG-Aufzeichnung ca. 50-60 Minuten, es wurde kontinuierlich aufgezeichnet.



Abbildung 7: Die Gummikappe für die Fixierung der EEG Elektroden auf dem Vorbereitungstisch, daneben die EEG-Elektroden vor dem Anbringen in Kontaktflüssigkeit

2.5 Sonifikationstraining

Nach den Verhaltens- und elektrophysiologischen Untersuchungen erhielten die Patienten an 15 Tagen Sonifikationstraining (MG) bzw. Training ohne musikalisches Feedback (KG). Jede Trainingseinheit dauerte dabei 30 Minuten inklusive Anlegens der Sensoren. Das Training lief nach einem standardisierten Protokoll ab, um die betroffene Extremität in immer gleicher Weise zu trainieren. Nach Anlegen von zwei Sensoren am Oberarm bzw. Handgelenk bewegte der Patient zuerst seinen Arm in einen dreidimensionalen „Normraum“, der vor ihm auf einem Tisch aufgebaut war. Dieser quadratische Raum mit einer Kantenlänge von 51 cm besteht aus einer Holzplatte mit senkrecht stehenden Holzstangen an drei Ecken (Abbildung 8). Der Raum entspricht etwa dem Umfang, in welchem ein Schlaganfallpatient seinen Arm bei gerader Sitzposition bewegen kann. Die Sensoren wurden kalibriert und der Patient durfte sich mit dem Sonifikationsraum und den durch die Armbewegungen entstehenden Tönen vertraut machen. Die Software war so programmiert, dass vertikale Bewegungen zu einer aufsteigenden C-Dur-Tonleiter von c' (256 Hz) bis a' (440 Hz) und Bewegungen in der Breite des Raumes zu einer Änderung der Tonhelligkeit (Timbre) führten. Eine Änderung in der Tiefe änderte die Lautstärke. Nach der Eingewöhnungsphase, in der der Patient das

Echtzeit-Feedback der Sonifikation erfahren konnte, folgte das eigentliche Training, die Aufgaben erfolgten mit zunehmender Schwierigkeit.



Abbildung 8: Der „Normraum“ mit einer Kantenlänge von 51 cm diente als Raum für das Sonifikationstraining und für die EEG-Ableitungen. An den vertikalen Stangen sind Markierungen für die Töne C, D, E, F, G und A angebracht. Bei Patienten mit links betroffenem Arm wurde der Normraum um 90 Grad im Uhrzeigersinn gedreht, sodass Feld 9 vorne rechts war.

Erste Aufgabe war es, über Feld 1 eine Legato-Tonleiter aufwärts und abwärts viermal durchzuführen und die Übung danach auf Feld 2,3,7 und 9 zu wiederholen. Links Betroffene führten die Bewegung analog auf Feld 9,6,3,7 und 1 durch. Bei ihnen wurde der „Normraum“ um 90 Grad im Uhrzeigersinn gedreht, um ihnen freie Beweglichkeit mit der linken oberen Extremität im Normraum zu ermöglichen. Darauf folgte eine schwierigere Aufgabe: der Patient sollte Intervalle spielen, indem er den Arm auf Feld 1 schnell erst von c' bis d' und wieder zurück zu c' bewegte, dann von c' nach e' und so weiter. Auch diese Übung wurde auf den Feldern 2,3,7 und 9 wiederholt bzw. bei den links betroffenen Patienten auf den oben genannten Feldern. Mit der Zeit wurden dem Patienten anschließend leichte Volkslieder im Sechstonraum wie z.B. „Alle meine Entchen“ beigebracht. Die Töne der Lieder wurden dem Patienten als Buchstaben auf einem Papier gezeigt, die Melodie wurde nicht vorgesungen. Die Lieder wurden ausschließlich auf Feld 1 (rechtsseitig Betroffene) bzw. Feld 9 (linksseitig Betroffene) gespielt.

Die Armbewegungen wurden mit zwei Sensoren (X-MB-XB3) der Firma Xsens, die oberhalb des Handgelenks und am Oberarm der betroffenen Extremität angebracht waren, aufgezeichnet und in Echtzeit musikalisch wiedergegeben (Abbildung 9). Die Sensoren sendeten dabei kontinuierlich Informationen über Beschleunigung, Rotation und Schwerkraft via Bluetooth an einen Laptop. Die Sonifikations-Software verarbeitete die Daten in Echtzeit, um die Position der Sensoren, und damit der Hand/des Armes im dreidimensionalen Raum zu verorten und sendete die entsprechenden Töne; zudem wurden die kinematischen Daten für eine Offline-Analyse aufgezeichnet. Die Parameter im dreidimensionalen Raum variierten in der z-Achse (vertikal) in der Tonhöhe zwischen $c' = 226,6$ Hz und $a' = 440$ Hz in einer C-Dur-Tonleiter. In der x-Achse unterschieden sie sich in der Helligkeit der vom SynthesisToolKit (Scavone and Cook 2013) produzierten Töne, dargestellt durch verschiedene Instrumente. Links waren eher dumpfe Töne, repräsentiert durch Klarinettenklänge, in der Mitte Saxophonklänge und rechts Streicherklänge, die eher helle Töne erzeugten, zu hören. Auf der y-Achse änderte sich die Lautstärke: laut in der Nähe, leiser werdend mit zunehmender Tiefe des Normraumes. In einer Vorstudie zeigten Scholz und Kollegen, dass in einem optimalen zweidimensionalen Sonifikationsmapping die Tonhöhe auf der z-Achse und die Helligkeit auf der x-Achse liegen (Scholz, Wu et al. 2014), da dies für den Patienten am intuitivsten zu erlernen ist.

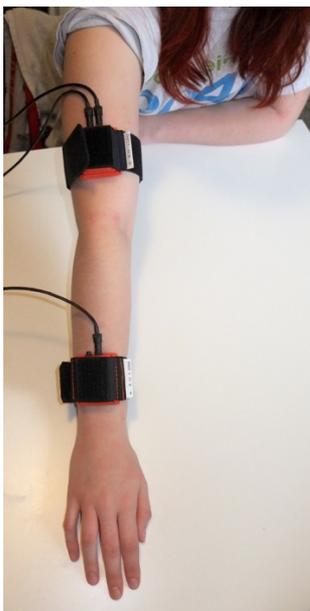


Abbildung 9: Position der XSens-Sensoren oberhalb des Handgelenks und am Oberarm der betroffenen Extremität

Die KG bekam dasselbe Training wie die MG mit dem einzigen Unterschied, dass keine Töne abgespielt wurden, sodass es kein musikalisches Feedback gab. Die Patienten führten exakt dieselben Bewegungen rein durch optische Kontrolle durch. Bei den Liedübungen spielten die Patienten eine „Buchstabenfolge“, die ihnen auf einem Papier gezeigt wurde. Sie wussten nicht, dass dies eigentlich bekannte Lieder sind. Auch den Patienten der KG wurden die Xsens-Sensoren angelegt, um die kinematischen Daten für eine Offline-Analyse aufzuzeichnen.

2.6 Datenanalyse

2.6.1 Verhaltensuntersuchungen

Die Daten der Verhaltenstests wurden nach Abschluss der Untersuchung einer statistischen Auswertung unterzogen. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm JMP 14.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). Zunächst wurden für die Patienten beider Gruppen für die Verhaltensuntersuchungen vor Therapie einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVAs) berechnet, um sicherzustellen, dass sich die Gruppen vor Therapie nicht unterschieden. Anschließend erfolgte eine deskriptive Statistik der Ergebnisse sowie eine Varianzanalyse mit Messwiederholung (rm-ANOVA). Grundlegend für die rm-ANOVA-Analysen trotz teilweise fehlender Normalverteilung ist deren Robustheit gegenüber nicht normalverteilter Daten (Blanca, Alarcon et al. 2017). Der Untersuchungszeitpunkt (vor und nach Therapie) stellte den Messwiederholungsfaktor dar, der Gruppierungsfaktor wurde durch die beiden Interventionsgruppen (MG und KG) gebildet. Bei den Verhaltenstests, welche seitengetreunt untersucht wurden (ARAT, BBT, 9HPT, Scholz-Test), wurde nur die betroffene Seite statistisch ausgewertet. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

2.6.2 EEG-Auswertung

Die Präprozessierung der EEG-Aufzeichnungen erfolgte mit der MATLAB (R2016a, MathWorks) Toolbox EEGLAB (Version 13.5.4b) (Delorme and Makeig 2004). Zunächst wurden die Rohdateien in das .fdt-Format konvertiert. Die Marker für den

Bewegungsbeginn (Trial) wurden manuell durch visuelle Inspektion des EMG-Kanals gesetzt, wobei der Schwellenwert bei 30-110 μV lag. Ein Kontrollgruppenpatient musste auf Grund zu schlechter Signalqualität des EMG-Kanals in der postinterventionellen Aufzeichnung von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden, sodass insgesamt drei Patienten (zwei MG, ein KG) ausgewertet wurden.

Die weitere Analyse erfolgte mit der MATLAB-Toolbox Fieldtrip (Oostenveld, Fries et al. 2011). Die Trials wurden erneut visuell inspiziert und solche mit unzureichender Aufnahmequalität von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Insgesamt wurden in der MG 96 Trials vor und 98 nach Therapie bzw. jeweils 98 vor und nach Therapie berücksichtigt. Bei dem Kontrollgruppenpatienten wurden 85 Trials vor und nach Therapie in die Auswertung einbezogen. Zunächst wurden die Daten zwischen 2 und 80 Hz Bandpass-gefiltert. Anschließend wurde ein 1-80 Hz Butterworth zero phase Bandpass-Filter der 3. Ordnung sowie ein 49-51 Hz Notch-Filter angewendet. Zur Quantifizierung der kortikomuskulären Phasenkohärenz zwischen EEG- und EMG-Kanälen wurde der sogenannte Weighted Phase Lag Index (WPLI) berechnet. Dieser berechnet die Phasensynchronisation zwischen verschiedenen EEG- und EMG-Kanälen und stellt eine weniger störanfällige Weiterentwicklung des Phase Lag Index (PLI) dar (Vinck, Oostenveld et al. 2011). Die Analysen beschränkten sich lediglich auf das niedrige Beta-Frequenzband (14-20 Hz), da in Vorarbeiten gezeigt werden konnte, dass nur in diesem Frequenzbereich eine signifikante Phasen-Kohärenz in sensomotorischen Arealen zu erwarten ist (Rosenberg, Amjad et al. 1989).

Zur statistischen Analyse wurde eine Cluster-basierte Permutationsanalyse durchgeführt, um signifikante Unterschiede in der kortikomuskulären Phasenkohärenz vor vs. nach Therapie zu untersuchen. Diese Analyse eignet sich besonders für die Untersuchung von EEG-Daten, da sie dem Problem des multiplen Testens bei multiparametrischen Daten begegnet (Maris, Schoffelen et al. 2007). Die Datenauswertung erfolgte auf Ebene einzelner Probanden, jeder Trial wurde als einzelne Einheit betrachtet. Ein positiver Cluster wurde als $\text{WPLI post} > \text{WPLI pre}$ definiert, ein negativer Cluster entsprechend als $\text{WPLI post} < \text{WPLI pre}$. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

Zunächst werden die Ergebnisse der Verhaltensuntersuchungen und im Anschluss die Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen dargelegt.

3.1 Verhaltensuntersuchungen

Die Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA der Verhaltensuntersuchungen vor Therapie sind in Tabelle 2 dargestellt. Lediglich der TLT zeigte einen signifikanten Unterschied der Gruppen vor Therapie zu Gunsten der MG. Die restlichen Untersuchungen unterschieden sich vor Therapie nicht signifikant zwischen der MG und der KG.

Tabelle 2: Verhaltensuntersuchungen im Vergleich zwischen der Musik- und Kontrollgruppe vor Therapie. Dargestellt sind die F-Werte, die Freiheitsgrade und das Signifikanzniveau (p-Wert).

Test	F-Wert	Freiheitsgrade	p-Wert
ARAT	0,003	1/10	0,955
BBT	0,195	1/10	0,668
9HPT	0,622	1/10	0,448
Scholz-Test	0,058	1/10	0,815
TLT	7,5	1/10	0,021 *
MBEA	3,35	1/10	0,097
FM A-D	0,064	1/10	0,806
FM H	0,698	1/10	0,423
FM I	1,667	1/10	0,226
FM J	0,435	1/10	0,525
SIS 1	1,979	1/10	0,190
SIS 2	0,495	1/10	0,498
SIS 3	3,049	1/10	0,111
SIS 4	0,620	1/10	0,450
SIS 5	0,662	1/10	0,435
SIS 6	0,403	1/10	0,539

SIS 7	0,820	1/10	0,387
SIS 8	0,350	1/10	0,567
SIS 9	2,329	1/10	0,158

Anschließend erfolgte die Analyse der Gruppen vor und nach Therapie mittels rm-ANOVA. Alle Auswertungen wurden an den sieben Patienten der MG und fünf Patienten der KG durchgeführt. Die Mittelwerte für ARAT, BBT, 9 HPT und Scholz-Test vor und nach Therapie sind in Abbildung 10 dargestellt, eine tabellarische Aufstellung aller Mittelwerte und Standardabweichungen findet sich in Tabelle 5 im Anhang.

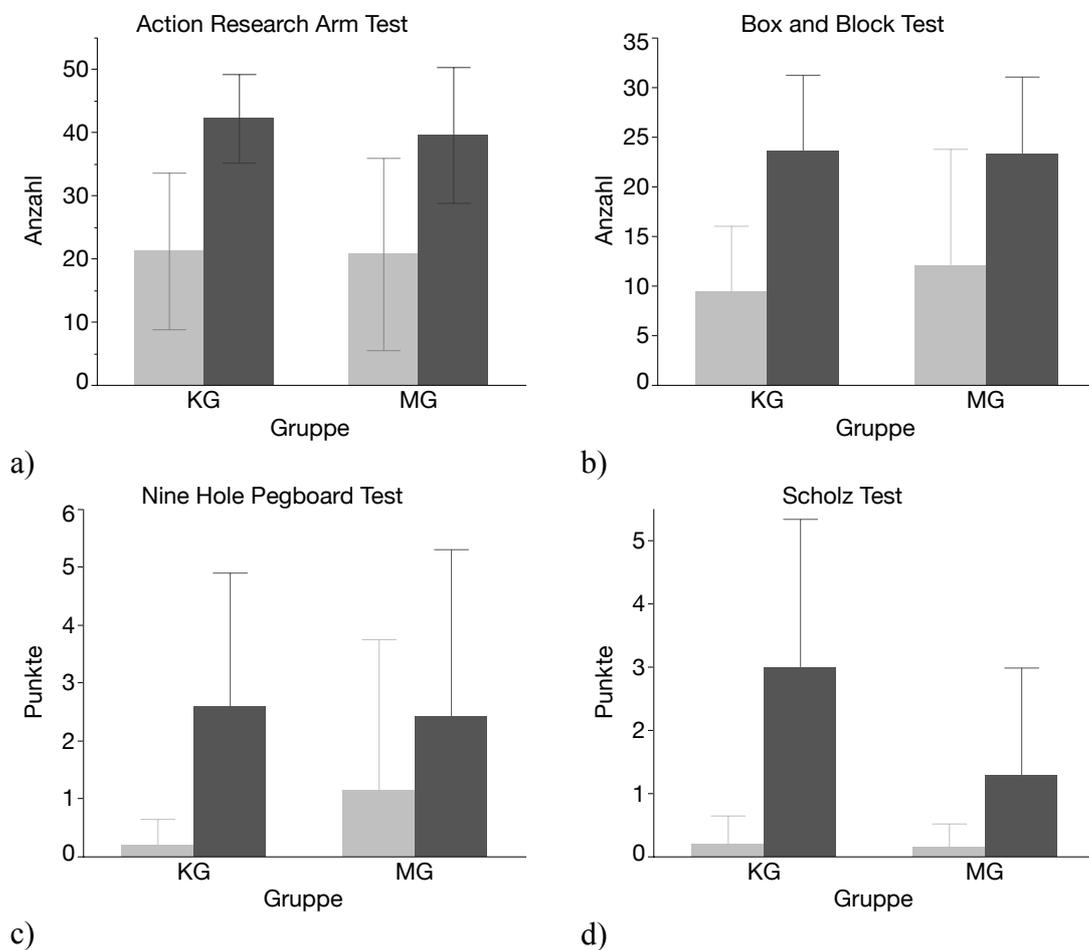


Abbildung 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der beiden Gruppen (MG = Musikgruppe, KG = Kontrollgruppe) und Messzeitpunkte (linker Balken [hellgrau] = vor Therapie, rechter Balken [dunkelgrau] = nach Therapie) für den Action Research Arm Test, Box & Block Test, Nine Hole Pegboard Test und Scholz-Test.

Bei der Analyse des Haupteffekts Zeit zeigten sich signifikante Verbesserungen bei ARAT ($p < 0,001$), BBT ($p < 0,001$), 9HPT ($p = 0,009$), Scholz-Test ($p = 0,002$), TLT ($p = 0,005$), FM A-D ($p = 0,003$), FM J ($p = 0,045$), SIS 1 ($p = 0,027$), SIS 5 ($p = 0,038$), SIS 6 ($p = 0,003$) und SIS 7 ($p = 0,001$). Ein signifikanter Gruppeneffekt konnte bei keinem der Tests nachgewiesen werden außer dem TLT, bei dem die Gruppen sich jedoch schon vor Therapie signifikant unterschieden ($p = 0,021$).

Im Vergleich vor und nach Therapie zeigte sich kein signifikanter Interaktionseffekt Zeit*Gruppe für ARAT, BBT, 9HPT, Scholz-Test, FMA und SIS (jeweils $p > 0,05$). Lediglich der TLT zeigte einen Interaktionseffekt, jedoch mit Verbesserung der KG gegenüber der MG ($p = 0,021$). Bei diesem Test bestand jedoch schon vor Therapiebeginn keine Gruppengleichheit. Die einzelnen Werte sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Verhaltensuntersuchungen im Vergleich zwischen der Musik- und Kontrollgruppe vor und nach Therapie. Dargestellt sind die F-Werte, die Freiheitsgrade und das Signifikanzniveau (p-Wert) für den Interaktionseffekt (Zeit*Gruppe) sowie die beiden Haupteffekte (Zeit, Gruppe).

		F-Wert	Freiheitsgrade Zähler / Nenner	p-Wert
ARAT	Zeit*Gruppe	0,021	1 / 10	0,653
	Zeit	7,415	1 / 10	< 0,001 *
	Gruppe	0,005	1 / 10	0,820
BBT	Zeit*Gruppe	0,076	1 / 10	0,404
	Zeit	5,816	1 / 10	< 0,001 *
	Gruppe	0,005	1 / 10	0,823
9HPT	Zeit*Gruppe	0,094	1 / 10	0,356
	Zeit	1,026	1 / 10	0,009 *
	Gruppe	0,009	1 / 10	0,767
Scholz	Zeit*Gruppe	0,290	1 / 10	0,120
	Zeit	1,640	1 / 10	0,002 *
	Gruppe	0,168	1 / 10	0,224
TLT	Zeit*Gruppe	0,750	1 / 10	0,021 *
	Zeit	1,333	1 / 10	0,005 *
	Gruppe	0,750	1 / 10	0,021 *

FM A-D	Zeit*Gruppe	0,067	1 / 10	0,433
	Zeit	1,515	1 / 10	0,003 *
	Gruppe	0,069	1 / 10	0,424
FM H	Zeit*Gruppe	0,063	1 / 10	0,446
	Zeit	0,281	1 / 10	0,125
	Gruppe	0,054	1 / 10	0,481
FM I	Zeit*Gruppe	0	1 / 10	1,0
	Zeit	0	1 / 10	1,0
	Gruppe	0,167	1 / 10	0,226
FM J	Zeit*Gruppe	0,202	1 / 10	0,186
	Zeit	0,202	1 / 10	0,045 *
	Gruppe	0,527	1 / 10	0,186
SIS 1	Zeit*Gruppe	0,001	1 / 10	0,920
	Zeit	0,670	1 / 10	0,027 *
	Gruppe	0,346	1 / 10	0,093
SIS 2	Zeit*Gruppe	0,071	1 / 10	0,419
	Zeit	0,044	1 / 10	0,524
	Gruppe	< 0,001	1 / 10	0,989
SIS 3	Zeit*Gruppe	0,007	1 / 10	0,800
	Zeit	0,490	1 / 10	0,051
	Gruppe	0,207	1 / 10	0,181
SIS 4	Zeit*Gruppe	0,226	1 / 10	0,163
	Zeit	0,047	1 / 10	0,507
	Gruppe	0,011	1 / 10	0,745
SIS 5	Zeit*Gruppe	0,150	1 / 10	0,248
	Zeit	0,568	1 / 10	0,038 *
	Gruppe	< 0,001	1 / 10	0,972
SIS 6	Zeit*Gruppe	0,057	1 / 10	0,467
	Zeit	1,450	1 / 10	0,003 *
	Gruppe	0,018	1 / 10	0,678
SIS 7	Zeit*Gruppe	0,083	1 / 10	0,384
	Zeit	2,067	1 / 10	0,001 *

	Gruppe	0,010	1 / 10	0,755
SIS 8	Zeit*Gruppe	0,040	1 / 10	0,544
	Zeit	0,053	1 / 10	0,484
	Gruppe	0,008	1 / 10	0,787
SIS 9	Zeit*Gruppe	0,427	1 / 10	0,066
	Zeit	0,427	1 / 10	0,066
	Gruppe	0,030	1 / 10	0,601

Zusätzlich zu den oben genannten Verhaltensuntersuchungen wurde vor Therapiebeginn die MBEA als Amusietest durchgeführt. Dieser zeigte interindividuell sehr unterschiedliche Ergebnisse bei einer Spannweite von 45 bis 91 % und einem Median von 64 %. Da jeweils zwischen zwei Antwortmöglichkeiten gewählt werden muss, liegt die Ratewahrscheinlichkeit theoretisch bei 50 %. Auf Grund der kleinen Stichprobe von sieben Probanden in der Musikgruppe ergab die weitere Auswertung bezüglich einer Korrelation zwischen motorischen Verbesserungen und Ergebnis des MBEA keine signifikanten Ergebnisse (Tabelle 4).

Tabelle 4: Korrelation der Veränderungen in den Verhaltensuntersuchungen (Differenz post – prä) der betroffenen Extremität mit dem Ergebnis des MBEA vor Therapie. Angegeben sind der Korrelationskoeffizient (r^2 -Wert) sowie das Signifikanzniveau (p-Wert). *FM A-D wurde um einen Ausreißer bereinigt. Dieser Patient schnitt im MBEA mit 90 % sehr gut ab und zeigte singular beim FM A-D ein sehr gutes Ergebnis, ohne dass dies bei anderen motorischen Tests in ähnlichem Ausmaß der Fall war. Die Regressionsgeraden dieses Patienten mit und ohne Korrektur sind in Abbildung 14 im Anhang zu finden.

Differenz post – prä	r^2 -Wert	p-Wert
ARAT	0,051	0,481
BBT	0,287	0,072
9HPT	0,001	0,935
Scholz	0,071	0,401
TLT	0,011	0,750
FM A-D*	0,161	0,221
FM H	0,016	0,693
FM I	0,00	0,00
FM J	0,022	0,649

3.2 Elektrophysiologische Daten

Die EEG-Analysen erfolgten getrennt für die drei Patienten, zwei davon aus der Musikgruppe. Als Maß der kortikomuskulären Phasenkohärenz wurde der WPLI im niedrigen Beta-Frequenzband berechnet.

Bei Patient 10 (MG, linkshemisphärischer Schlaganfall) zeigten sich bei der Messung der Bewegung des paretischen Armes ipsiläsionale signifikante positive Cluster (WPLI post > WPLI pre) in den Kanälen Fp1, Fp2, F3, C3, P3, F7, T3 und T5 (Abbildung 11). Kontraläsional sowie bei Bewegung des nicht-paretischen Armes wurden keine signifikanten WPLI-Veränderungen gefunden.

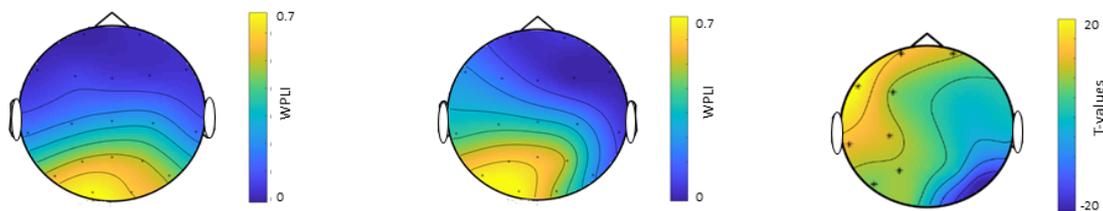


Abbildung 11: Topoplots des Weighted Phase Lag Index (WPLI) bei Patient 10 (Musikgruppe, linkshemisphärischer Schlaganfall) vor (links) und nach (Mitte) Sonifikationstherapie bei Bewegung des paretischen Armes. Der rechte Topoplot zeigt die Cluster-basierte Analyse der Unterschiede des WPLI vor vs. nach der Therapie. Signifikante Elektroden sind mit Sternen markiert. Patient 10 zeigte signifikante positive Cluster ausschließlich ipsiläsional (Nikmaram, Scholz et al. 2019).

Bei Patient 11 (MG, linkshemisphärischer Schlaganfall) zeigten sich ebenso wie bei Patient 10 ipsiläsionale positive Cluster bei Bewegung des paretischen Armes, welche in den Kanälen F7, T3, T5, P3, O1 und Pz signifikant waren. Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter negativer Cluster in den kontraläsionalen posterioren Ableitungen O2, T6 und T4 (Abbildung 12). Bei Bewegung des nicht-paretischen Armes wurden keine signifikanten WPLI-Veränderungen gefunden.

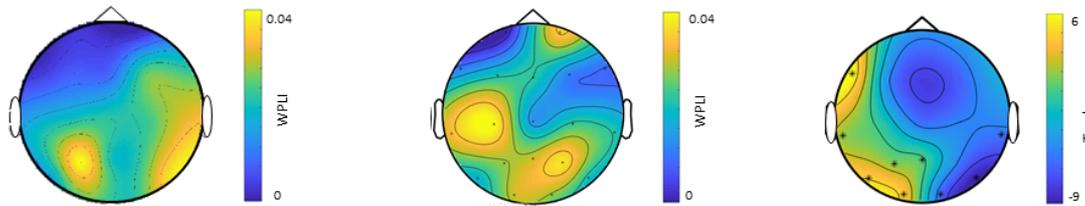


Abbildung 12: Topoplots des Weighted Phase Lag Index (WPLI) bei Patient 11 (Musikgruppe, linkshemisphärischer Schlaganfall) vor (links) und nach (Mitte) Therapie bei Bewegung des paretischen Armes. Der rechte Topoplot zeigt die Cluster-basierte Analyse der Unterschiede des WPLI vor vs. nach der Therapie. Signifikante Elektroden sind mit Sternen markiert. Patient 11 zeigte signifikante positive ipsiläsionale Cluster und einen negativen Cluster kontraläsional in rechts-posterioren Ableitungen (Nikmaram, Scholz et al. 2019).

In beiden Patienten der MG zeigte sich demnach eine gesteigerte kortikomuskuläre Phasenkohärenz in der ipsiläsionalen Hemisphäre nach im Vergleich zu vor der Sonifikationstherapie.

Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei Patient 12 (KG, rechtshemisphärischer Schlaganfall) keine lateralisierte gesteigerte Phasenkohärenz der betroffenen Hemisphäre, sondern signifikante positive Cluster bilateral frontal in den Kanälen Fp1, Fp2, F3, Fz, F4 und F8 und negative signifikante Cluster posterior in den Ableitungen Pz, P4, T6, O1 und O2 bei Bewegung der betroffenen (linken) Extremität (Abbildung 13). Auch bei Patient 12 zeigten sich keine signifikanten Cluster bei Bewegung des nicht-betroffenen Armes.

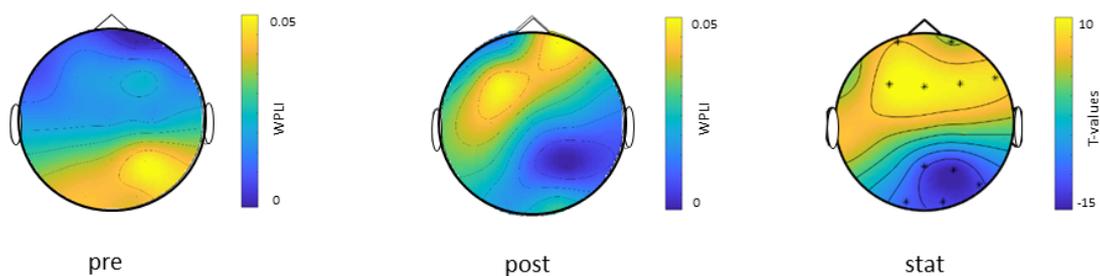


Abbildung 13: Topoplots des Weighted Phase Lag Index (WPLI) bei Patient 12 (Kontrollgruppe, rechtshemisphärischer Schlaganfall) vor (links) und nach (Mitte) Therapie bei Bewegung des paretischen Armes. Der rechte Topoplot zeigt die Cluster-basierte Analyse der Unterschiede des WPLI vor vs. nach der Therapie. Signifikante Elektroden sind mit Sternen markiert. Patient 12 zeigte signifikante positive Cluster frontal bilateral sowie einen signifikanten negativen Cluster in den posterioren Ableitungen (Nikmaram, Scholz et al. 2019).

4 Diskussion

Im Folgenden werden die in Kapitel 3 dargelegten Ergebnisse diskutiert sowie im Anschluss die in Kapitel 1.6 aufgeführten zentralen Fragestellungen beantwortet und diskutiert. Abschließend werden die hieraus gezogenen Schlussfolgerungen und Limitationen der Studie erläutert.

4.1 Diskussion der Studienergebnisse

Bei den Vergleichen vor und nach Therapie zeigte sich in vielen motorischen Tests eine Veränderung im Haupteffekt Zeit. Dies belegt eine generelle Verbesserung der motorischen Armfunktionen der Patienten – ungeachtet der Zugehörigkeit zur Kontroll- bzw. Musikgruppe – und bestätigt die Wirksamkeit repetitiven Trainings oder einer Rehabilitation (siehe hierfür auch Abschnitt 1.3 Rehabilitation motorischer Armfunktionen). Bei gleichzeitig signifikanten Verbesserungen in entsprechenden Abschnitten des SIS, beispielsweise „Alltägliche Aktivitäten“ und „Motorik der betroffenen Hand“, scheinen die gemessenen motorischen Verbesserungen auch klinisch relevant und subjektiv bemerkbar zu sein. Eine Interaktion der Effekte Zeit und Gruppe konnte bei der untersuchten Stichprobe jedoch nicht nachgewiesen werden, sodass ein zusätzlicher Nutzen des musikunterstützten Trainings nicht nachgewiesen werden konnte. Diese Ergebnisse stehen in einer Linie mit einer vorherigen Arbeit, welche dieselbe Methode untersucht hat (Scholz, Rohde et al. 2016). Auch hier konnten in der Musikgruppe keine zusätzlichen Verbesserungen bei den motorischen Tests (ARAT, BBT, 9HPT) gezeigt werden. In der Studie von Scholz, Rohde et al. (2016) erhielten die Musikgruppenpatienten jedoch durchschnittlich lediglich 10 Tage Sonifikationstraining. Zudem wurden ausschließlich Patienten mit Parese der rechten oberen Extremität eingeschlossen. Der 9HPT und der Scholz-Test scheinen nur bedingt geeignet für die Einschätzung der motorischen Fähigkeiten der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten, da diese in den Untersuchungen vor Therapie Bodeneffekte zeigten. Vielen Patienten war es nicht möglich, die kleinen Stifte des 9HPT mit den häufig paretischen Fingern zu greifen – es wurden also neben den grobmotorischen auch feinmotorische Fähigkeiten der paretischen Extremität gefordert. Für eine erfolgreiche Absolvierung des

Scholz-Tests fehlte vielen Patienten vor Trainingsbeginn die Fähigkeit, den Arm hoch genug zu heben, um alle neun Holzblöcke an den entsprechenden Stellen zu platzieren. Der BBT und ARAT waren hierbei die geeigneteren Tests, wobei auch bei diesen die Feinmotorik eine nicht unerhebliche Rolle bei der Lösung der Aufgaben war. So ist das Greifen der kleinen Holzklötze beim BBT in hohem Maße von der Fingerfertigkeit abhängig und Verbesserungen in diesem Bereich haben möglicherweise einen mindestens ebenso großen Effekt wie die hier trainierte Grobmotorik. Der TLT hingegen zeigte in den Untersuchungen vor Therapiebeginn einen Deckeneffekt, vor allem in der MG. Nahezu allen Patienten gelang es, mit geschlossenen Augen den Daumen der paretischen Hand direkt zu greifen. Dies deutet darauf hin, dass zwar die motorischen Fähigkeiten eingeschränkt waren, jedoch die Propriozeption schon vor Therapie in ausreichendem Maß vorhanden war. Auch in den Ergebnissen des FMA in der Kategorie Sensibilität (FM.H) zeigten sich analog zum TLT schon vor Therapie Deckeneffekte.

Bei der Auswertung des Fragebogens zur Selbsteinschätzung der Schlaganfallfolgen (SIS) zeigten sich signifikante Verbesserungen des Haupteffekts Zeit in den Bereichen Physische Probleme (SIS 1), Alltägliche Aktivitäten (SIS 5), Mobilität in Haus und Ort (SIS 6) und Motorik der betroffenen Hand (SIS 7), also Bereichen, welche durch eine motorische Rehabilitation behandelt wurden. Interessanterweise gab es auch gruppenunabhängig nach dreiwöchiger Therapie und stationärer Rehabilitation keine Verbesserungen in der visuellen Analogskala zur subjektiven Einschätzung des Genesungszustandes (SIS 9). Dies lässt sich auf zweierlei Arten interpretieren: einerseits könnte es sein, dass die Rehabilitation in einem für die Patienten nicht subjektiv merkbaren Niveau stattfindet. Andererseits könnte den Patienten durch die tägliche Beübung ihrer nach dem Schlaganfall beeinträchtigten Motorik die tatsächlichen Einschränkungen erst im Verlauf richtig bewusst werden, sodass im Verlauf eine Neubewertung stattfand, die etwaige Verbesserungen subjektiv konterkarierte.

Die EEG-EMG-Kohärenzanalyse zeigte bei beiden Musikgruppenpatienten eine erhöhte kortikomuskuläre Phasenkohärenz in der ipsiläsionalen Hemisphäre im Beta-Band bei Bewegung der paretischen Extremität. Bei dem Kontrollgruppenpatienten hingegen war dieser Effekt nicht lateralisiert auf beide Hemisphären verteilt. Diese Ergebnisse können als neurophysiologisches Korrelat des musikgestützten Trainings gesehen werden, da sie bei den Musikgruppenpatienten Hinweise auf eine selektive Verbesserung

kortikomuskulärer Kohärenzen der für die Armbewegung primär zuständigen kontralateralen frontoparietalen Netzwerke geben. Die erhöhte kortikomuskuläre Phasenkohärenz deutet darauf hin, dass während des motorischen (Wieder-)Erlernens von Fähigkeiten und Bewegungen des paretischen Armes eine verstärkte Konnektivität des zentralen Nervensystems, genauer frontoparietaler Netzwerke, mit den peripheren Muskeln besteht. Zu gleichem Ergebnis kommt auch eine Studie von Pan et al. (2018): Zwei Gruppen von Schlaganfallpatienten erhielten ein achtwöchiges funktionelles Training der Hand, eine Gruppe zusätzlich vor den Trainingseinheiten eine periphere elektrische Stimulation des Nervus medianus der betroffenen Extremität, um die Erregbarkeit des motorischen Kortex zu verändern. Nach vier Wochen zeigte sich nur in dieser Gruppe eine erhöhte kortikomuskuläre Phasenkohärenz, während die Gruppe ohne Stimulation keine Veränderungen zeigte. Interessanterweise normalisierte sich diese Phasenkohärenz nach Abschluss des achtwöchigen Trainings wieder. Nach Interpretation der Autoren zeigte dies einen geringeren Kraft- und Aufmerksamkeitsaufwand der Patienten nach erfolgreich wiedererlernter Bewegung. In der vorliegenden Arbeit fand die Aufzeichnung des EEG nach Therapie nach ca. 3-4 Wochen statt, sodass dies genau in dem „Lernfenster“ der o.g. Studie wäre. Bemerkenswert ist auch, dass bei Bewegung der nichtparetischen Extremität weder bei Patienten der MG noch bei Patienten der KG eine Veränderung der kortikomuskulären Phasenkohärenz vor vs. nach der Therapie detektiert wurde. Die veränderte kortikomuskuläre Phasenkohärenz stellt damit ein spezifisches neurophysiologisches Korrelat der verbesserten Armfunktion nach Training dar – mit oder ohne Musikunterstützung.

Im Rahmen des Kooperationsprojektes wurden 28 weitere Patienten mit einem anderen Sensorsystem, jedoch dem gleichen Sonifikationstraining untersucht. Im Rahmen dieser Kooperation wurden die Verhaltensuntersuchungen in der Gesamtgruppe der Patienten (gepoolte Daten der vorliegenden Arbeit mit denen aus dem Studienzentrum BDH Klinik Hessisch Oldendorf) mittels Bayes-Statistik ausgewertet, welche sich besonders für die Analyse kleiner und unbalancierter Stichproben eignet, da durch die Nutzung von Priors (a-priori-Verteilungen) etwaiges Vorwissen in die Auswertung miteinfließen kann. Bei dieser Auswertung waren die Unterschiede vor vs. nach Therapie nahe Null mit weiten Vertrauensintervallen, sodass sich keine relevante Verbesserung der Musikgruppe gegenüber der Kontrollgruppe detektieren ließ (Nikmaram, Scholz et al. 2019).

Die Auswertung der mittels der X-sens-Sensoren erhobenen kinematischen Daten der Armbewegungen während des Sonifikationstrainings erfolgte ausschließlich im Rahmen des o.g. Kooperationsprojektes und ebenfalls mittels Bayes-Statistik. Es wurden ebenfalls die gepoolten Daten beider Stichproben ausgewertet, wobei die Daten der BDH-Klinik Hessisch Oldendorf jedoch auf Grund von Datenverlust nur mit durchschnittlich 2,5 Trainingseinheiten pro Patienten in die Auswertung einfließen. Die jeweils erste Aufgabe eines jeden Trainings (eine C-Dur-Tonleiter von c' bis a' auf Feld 1 bzw. 9) wurde für die Auswertung verwendet, mittels verschiedener Modelle steigender Komplexität wurde die Bewegungsglätte bewertet. Bei dem am besten passenden Modell zeigte sich eine Verbesserung der Bewegungsglätte der MG gegenüber der KG von 0,21 bei einem 90-Prozent-Vertrauensintervall von -0,09 bis 0,52. Bei diesem Modell wurden sowohl die verschiedenen Trainingssessions, als auch die Bewegungsglätte zu Beginn und das verwendete Aufzeichnungsgerät als Kovariate berücksichtigt (Nikmaram, Scholz et al. 2019). Im Gegensatz zu den Verhaltenstests sind Verbesserungen der mittels Sensoren aufgezeichneten kinematischen Parameter nicht abhängig von anderen Variablen wie der Feinmotorik (9HPT, BBT, ARAT) oder subjektiver Einschätzungen (SIS) und sollten daher am sensitivsten gegenüber Veränderungen sein. Dennoch zeigte sich trotz insgesamt größerer Patientenzahl lediglich ein minimaler Therapieeffekt in der Bewegungsglätte. Dies untermauert die Ergebnisse der Verhaltensuntersuchungen, dass der zusätzliche Effekt des musikunterstützten Trainings begrenzt ist. Jedoch wurden jeweils nur die ersten Bewegungsübungen einer Trainingseinheit analysiert. Möglicherweise benötigen die Patienten aber eine gewisse „Aufwärmzeit“ zu Beginn der Trainingseinheiten oder signifikante Unterschiede zeigen sich erst nach einer geringen kognitiven oder muskulären Erschöpfung des Patienten, wodurch die Ergebnisse durch die Auswahl der Daten negativ beeinflusst würden.

Ausgehend von den eigenen Ergebnissen und denen des Kooperationsprojektes werden im Folgenden die in Kapitel 1.6 formulierten Fragestellungen beantwortet:

Hat die Sonifikation der Armbewegungen einen messbaren Effekt auf die motorische Verbesserung der betroffenen Extremität und ist dieser Effekt der konventionellen Therapie überlegen?

In der vorliegenden Arbeit konnte kein zusätzlicher Rehabilitationseffekt der motorischen Armfunktion durch Sonifikation der Armbewegungen gezeigt werden. Dies liegt vor allem an der kleinen Stichprobe, jedoch zeigen auch vergleichbare Untersuchungen mit größerer Stichprobe und demselben – jedoch in geringerer Intensität durchgeführten – musikunterstützten Training keine signifikanten Therapieeffekte (Scholz, Rohde et al. 2016). Auch in der Auswertung im Rahmen des Kooperationsprojekts zeigten sich trotz größerer Stichprobe keine signifikanten Verbesserungen (Nikmaram, Scholz et al. 2019). Möglicherweise sind jedoch auch wie oben beschrieben die verwendeten Tests auf Grund von Boden- und Deckeneffekten nicht ausreichend sensitiv, etwaige kleine Unterschiede in den Therapieeffekten zu messen.

Führt das musikunterstützte Training zu einer effizienteren und glatteren Armbewegung?

Die Auswertung der kinematischen Daten im Rahmen des Kooperationsprojektes zeigte bei der gepoolten und dadurch größeren Stichprobe eine allenfalls geringe, zusätzliche Verbesserung der Bewegungsglätte der Patienten der MG gegenüber den Patienten der KG (Nikmaram, Scholz et al. 2019). Da nur das Heben des Armes von c' nach a' ausgewertet wurde, sollten keine Störvariablen wie Feinmotorik oder subjektives Empfinden die Ergebnisse beeinflusst haben und das Ergebnisse repräsentativer für den Trainingserfolg sein als die motorischen Verhaltenstests. Jedoch wurde nur die erste Übung einer Trainingseinheit in die Auswertung einbezogen. Einflüsse kognitiver oder muskulärer Ermüdung, die eventuell vorhandene Unterschiede zwischen den Gruppen demaskieren könnten, wurden also nicht berücksichtigt.

Übertragen sich etwaige Verbesserungen der Armmotorik auf die Alltagskompetenzen der Patienten?

Die Alltagskompetenzen der Patienten wurden subjektiv in der Stroke Impact Scale in den Bereichen 5 (Alltägliche Aktivitäten) und 8 (Einfluss des Schlaganfalls auf die

normalen Aktivitäten) abgefragt. Hier zeigten sich keine Interaktionseffekte, lediglich bei SIS 5 konnte ein Haupteffekt der Zeit gezeigt werden, sodass zumindest in der vorliegenden Stichprobe nicht von einer zusätzlichen Verbesserung der Alltagskompetenzen durch das musikunterstützte Training ausgegangen werden kann.

Verbessert das musikunterstützte Training die Stimmung der Patienten?

Schon mehrfach wurde ein emotionaler Effekt des Musikmachens und Musikhörens nachgewiesen, welchen sich die Schlaganfallrehabilitation zu Nutzen macht (siehe hierzu auch Kapitel 1.4 Musiktherapie in der neurologischen Rehabilitation). Die Patienten selbst berichteten von Spaß am musikunterstützten Training, beispielsweise wenn sie in der Lage waren, einfache Kinderlieder im Sechstonraum zu „spielen“ oder das erste Mal den höchsten Ton erreichten. Ein objektivierbarer Effekt auf die Stimmung konnte allerdings nicht erbracht werden. Die allgemeine Stimmung der Patienten wurde in SIS 3 (Stimmung und Emotionskontrolle) abgefragt. Hier zeigten sich weder signifikante Interaktions- noch Haupteffekte, d.h. die Stimmung der Patienten war auch gruppenübergreifend nach vierwöchiger Rehabilitation nicht signifikant besser als vorher. Da in dem Fragebogen nicht explizit nach dem Sonifikationstraining, sondern allgemein nach Stimmung und Emotionen gefragt wurde, unterliegen Veränderungen vielen Variablen wie beispielsweise anderen Therapieeinheiten, der allgemeinen seelischen Verfassung oder ganz profaner Dinge wie Schlaf und anderer vegetativer Funktionen. Das Training machte immerhin nur 30 Minuten eines ganzen Tages aus. Zudem wurde bei zwei Patienten der Kontrollgruppe bei Aufnahme in die Rehabilitationsklinik eine „reaktive Niedergestimmtheit“ bzw. eine „Post-Stroke Depression“ diagnostiziert.

In wieweit ist das musikalische Hörvermögen für den Therapieerfolg des musikunterstützten Trainings mitverantwortlich?

Die vorliegende Arbeit lässt auf Grund der kleinen Stichprobe keine Aussage über einen Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und musikalischem Hörvermögen der Patienten zu. Die Vermutung liegt jedoch nahe, dass beides miteinander zusammenhängt: Eine

Grundidee der Sonifikation von Armbewegungen zur Rehabilitation ist es, einen Ersatz für verloren gegangene oder verminderte Propriozeption zu geben und dem Patienten eine „musikalische Karte“ im Bewegungsraum zu vermitteln (Sacco, Bello et al. 1987, Scholz, Wu et al. 2014). Um diese aufnehmen und üben zu können, muss der Patient ein gewisses musikalisches Hörvermögen besitzen, um kleine Unterschiede in der Tonhöhe oder im Timbre überhaupt wahrnehmen und (unbewusst) interpretieren zu können. Hier sei auf einen Patienten der MG hingewiesen, welcher bei der MBEA ein Ergebnis von 45 Prozent erzielte, welches noch unter der Ratewahrscheinlichkeit von 50 Prozent lag. Man muss also davon ausgehen, dass dieser Patient ein äußerst eingeschränktes musikalisches Hörvermögen besitzt und selbst ausgeprägte Unterschiede in Melodien nicht erkannte. Inwiefern dieser Patient von dem musikalischen Feedback seiner Armbewegungen profitiert hat, ist somit fraglich. Andererseits zeigte der Deckeneffekt des TLT vor Therapie, dass die Propriozeption der paretischen Extremität initial nicht relevant vermindert war, wodurch auch keine Notwendigkeit einer Kompensation über eine auditiv-sensomotorische Kopplung bestand.

Lassen sich Therapieeffekte auf neurophysiologischer Ebene darstellen?

Die relativ selektive Erhöhung der ipsiläsionalen kortikomuskulären Phasenkohärenz nach Sonifikationstherapie deutet auf einen neurophysiologisch messbaren Effekt des musikunterstützten Trainings hin, da sie ein Hinweis auf eine erhöhte kortikomuskuläre Konnektivität der für die Armbewegung zuständigen frontoparietalen Netzwerke ist. Ob es für dieses Ergebnis ein klinisches Korrelat gibt, beispielsweise in Form verbesserter motorischer Fähigkeiten, bleibt unklar, da eine Korrelation mit klinischen Tests auf Grund der geringen Stichprobe nicht durchgeführt wurde. Ebenso ungeklärt sind die Ursachen und Zusammenhänge dieser verstärkten Kohärenz. Möglicherweise sind sie Ausdruck einer auditiv-sensomotorischen Integration, wie sie bei Schlaganfallpatienten nach MST durch Spielen eines elektrischen Klaviers oder Drumpads mittels EEG (Schneider, Münte et al. 2010) oder bei einem einzelnen Patienten mittels fMRT (Rojo, Amengual et al. 2011) bereits gezeigt werden konnten (siehe hierzu auch Kapitel 1.4 Musiktherapie in der neurologischen Rehabilitation). Für eine sichere Aussage ist die Patientenzahl in der vorliegenden Arbeit zu gering, jedoch scheinen die WPLI-

Veränderungen ein spezifisches Korrelat des (Rehabilitations-)trainings zu sein, da nur bei Bewegung des paretischen und damit trainierten Arms signifikante Änderungen nachweisbar waren, nicht aber bei Bewegung der nicht-afektierten Extremität.

4.2 Limitationen der Studie

Die Limitationen der vorliegenden Arbeit ergeben in erster Linie aus der insgesamt geringen Fallzahl sowie der Heterogenität des Patientenkollektivs. Generell hängt die motorische und funktionelle Rehabilitation nach Schlaganfällen nicht nur von der Größe des betroffenen Hirnareals ab, sondern auch der Ort der Schädigung spielt eine zentrale Rolle. So war beispielsweise in einer Studie mit 30 Schlaganfallpatienten eine Schädigung von Corona radiata, Capsula interna, Globus pallidus oder Putamen mit einer schlechten Rehabilitation des Gangbildes assoziiert (Chen, Tang et al. 2000, Lee, Kim et al. 2017). Auch bei Beeinträchtigungen der oberen Extremität waren Schlaganfälle mit Schädigungen der kortikospinalen Bahnen und vor allem der Corona radiata mit einer schlechteren motorischen Rehabilitation assoziiert als kortikale Schädigungen. Dies kann dadurch erklärt werden, dass sich hier redundante Faserbahnen treffen und eine Schädigung Veränderungen im Rahmen der Neuroplastizität erschweren (Lo, Gitelman et al. 2010, Frenkel-Toledo, Fridberg et al. 2019). Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit ist in Bezug auf die Läsionsorte sehr heterogen. Die zwölf Patienten verteilen sich auf vier kortikale und zwei subkortikale Schlaganfälle sowie sechs Patienten mit Läsionen in der Pons. Es ist möglich, dass die kortikal betroffenen Patienten nach der Rehabilitation eine insgesamt bessere motorische Kontrolle über den paretischen Arm wiedererlangen. Interessant wären daher Subgruppenanalysen, für die die vorliegende Stichprobe jedoch zu klein ist.

Auch die betroffene Hemisphäre kann eine entscheidende Rolle spielen. Während die sprachliche Perzeption bei der überwiegenden Mehrheit der (rechtshändigen) Menschen eine linkshemisphärische Lateralisation aufweist, wird Musik meist im auditiven Kortex des rechten Temporallappens verarbeitet (Tervaniemi and Hugdahl 2003). Die Patienten der vorliegenden Studie waren allesamt Rechtshänder, jedoch waren acht der zwölf Patienten rechtshemisphärisch betroffen. Es ist also möglich, dass diese Patienten durch

Schädigung rechtshemisphärischer Faserbahnen geringer vom musikalischen Feedback des Sonifikationstrainings profitieren. Auch wurde gezeigt, dass physiologische Unterschiede der motorischen Kontrolle in der dominanten (linken) vs. der nicht-dominanten (rechten) Hemisphäre zu unterschiedlichen Ergebnissen in der Rehabilitation führen (Frenkel-Toledo, Fridberg et al. 2019).

Eine weitere Limitation liegt im Studiendesign: Das Training der Kontrollgruppe bestand lediglich aus einem „stummen“ Sonifikationstraining. So wurde nicht kontrolliert, ob der musikalische Aspekt der Sonifikation für den Therapieeffekt verantwortlich ist, oder nicht auch irgendeine beliebige Soundinformation, die über das stille Bewegen des Armes in der Kontrollgruppe hinaus geht, ein ähnliches Ergebnis hervorgerufen hätte.

Letztlich sind auch die EEG-EMG-Kohärenzanalysen nur explorative Ergebnisse einzelner Patienten, die zwar in sich signifikante Änderungen der betroffenen Hemisphäre vor und nach Therapie zeigen, jedoch keine Aussage über einen generellen Effekt des Sonifikationstrainings zulassen.

4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Insgesamt konnten in der vorliegenden Arbeit allenfalls minimale zusätzliche Effekte des Sonifikationstrainings über ein gleichartiges motorisches Armtraining ohne Musikunterstützung nachgewiesen werden. Dies liegt in erster Linie an der kleinen Stichprobe, allerdings sind die Ergebnisse kongruent zu Ergebnissen eines vergleichbaren Trainings – seien es die Vorstudie von Scholz, Rhode et al. (2016) oder die Ergebnisse des Kooperationsprojektes (Nikmaram, Scholz et al. 2019).

Es bleibt unklar, welche Mechanismen bei musikunterstütztem Training wirken. Die EEG-Analysen geben einen ersten Anhalt dafür, dass es nach dem Sonifikationstraining selektiv zu einer verstärkten kortikomuskulären Kohärenz der ipsiläsionalen frontoparietalen Netzwerke kommt, welche für die Bewegung der paretischen Extremität zuständig sind. Die Fallzahl war allerdings zu gering, um von einem reproduzierbaren Effekt ausgehen zu können. Hier wären weitere Studien – auch zum Beispiel mittels fMRT – nötig, um die genauen kortikalen Prozesse untersuchen zu können. Andererseits

kann auch die motivationale Komponente beim musikunterstützten Training eine erhebliche Rolle spielen. Wie oben bereits erwähnt, war das Feedback der Patienten zur Therapie überwiegend positiv, die Motivation und positive Grundstimmung hat also wahrscheinlich ebenso zum Erfolg beigetragen, auch wenn die vorliegenden Daten hierfür keinen objektivierbaren Anhalt bieten.

Letztlich ist auch unklar, inwiefern die Art des musikalischen Feedbacks und seine zeitliche Komponente eine Rolle spielen. So zeigte die Rhythmisch Akustische Stimulation, welche von Thaut, Kenyon et al. (2002) entwickelt wurde, Verbesserungen der Arm- und Beinmotorik. Hier war die Musik jedoch Taktgeber, d.h. der Patient musste sich gegensätzlich zu dem hier untersuchten Ansatz eines Echtzeit-Feedbacks nach der Musik richten. Eine weitere Studie von van Vugt et al. (2016) stellt außerdem die Idee des zeitlich gebundenen, unmittelbaren Feedbacks in Frage. Patienten, welche beim Spielen eines elektrischen Klaviers zur Schlaganfallrehabilitation ein zufällig verzögertes musikalisches Feedback erhielten, zeigten im Vergleich zu denjenigen Patienten, die ein unmittelbares Feedback erhielten (wie es beim Klavierspielen normal wäre), eine Verbesserung motorischer Tests der oberen Extremität. Möglicherweise lernten diese Patienten unbewusst, unabhängiger vom auditiven Feedback zu sein und konnten so bei Tests ohne musikalisches Feedback besser abschneiden.

Weitere Untersuchungen sind auch in Bezug auf die musikalische Vorbildung und das musikalische Hörvermögen als Kovariable nötig. Wie oben beschrieben basiert eine Idee des hier untersuchten musikunterstützten Trainings auf der Idee einer „musikalischen Karte“ als Ersatz für verlorengegangene Propriozeption. Um diese Karte ausbilden zu können, müsste ein ausreichendes musikalisches Hörvermögen vorhanden sein. Die Stichprobe in der vorliegenden Studie war jedoch zu klein, um sichtbare Effekte messen zu können. Interessant wäre zudem eine Untersuchung, inwiefern sich das Hörvermögen im Verlauf des musikunterstützten Trainings verändert. Wahrscheinlich verbessern die Patienten nicht nur ihre motorischen Fähigkeiten, sondern schulen durch das Musizieren gleichzeitig ihre Hörfähigkeiten, was zu einem weiteren positiven Effekt der Rehabilitation beitragen könnte. Untersuchungen von Bangert et al. (2001, 2003) konnten zumindest bei gesunden Probanden zeigen, dass bereits wenige Unterrichtseinheiten auf dem Klavier genügen, um neurophysiologische Veränderungen zu induzieren, welche sich im Verlauf der Zeit konsolidieren. Auch die Langzeiteffekte eines

musikunterstützten Trainings sind noch ungeklärt (Altenmüller and Schlaug 2015) und weitere Studien mit langfristigem Follow-up nötig.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das in der vorliegenden Arbeit untersuchte musikunterstützte Training zur Rehabilitation motorischer Defizite der oberen Extremität bei subakuten Schlaganfallpatienten allenfalls geringe zusätzliche positive Effekte im Vergleich zu einem vergleichbaren Training ohne Musikunterstützung zeigt. Vor allem wegen des spielerischen Charakters und der hohen Motivation der Patienten ist es jedoch eine willkommene Ergänzung des täglichen Rehabilitationsprogramms, welches vor allem hinsichtlich seiner Langzeiteffekte, der optimalen Therapiedauer und der zu Grunde liegenden neurophysiologischen Effekte weiter untersucht werden sollte.

5 Zusammenfassung

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland sowie die häufigste Ursache für erworbene Behinderungen im Erwachsenenalter. Dies liegt vor allem an motorische Funktionsstörungen, welche die häufigsten Symptome darstellen. Da die traditionellen Therapieansätze zur Rehabilitation nur eine begrenzte Wirkung zeigen wurden in letzter Zeit Rehabilitationskonzepte musikunterstützten Trainings entwickelt. Ausgehend von neuen Erkenntnissen, dass Klavierspielen eine gute Möglichkeit der Rehabilitation feinmotorischer Fähigkeiten darstellt, wurde ein analoges Training für die Grobmotorik der oberen Extremität entwickelt, welches in der vorliegenden Arbeit evaluiert wurde.

Sieben Schlaganfallpatienten erhielten neben dem normalen Trainingsprogramm ihrer ambulanten bzw. stationären Rehabilitation fünfzehn 30-minütige Einheiten eines Sonifikationstrainings über einen Zeitraum von drei Wochen. Die Patienten erhielten dabei ein musikalisches Feedback beim Heben und Senken des paretischen Armes in Form der ersten sechs Töne einer C-Dur-Tonleiter. Die fünf Patienten der Kontrollgruppe erhielten das gleiche Training, lediglich ohne auditives Feedback. Sensoren an Handgelenk und Oberarm zeichneten während des Trainings die Bewegungen auf und erlaubten eine spätere Bewegungsanalyse. Verhaltensuntersuchungen vor und nach Therapie enthielten sowohl motorische Tests (u.a. Box & Block Test, Action Research Arm Test) als auch subjektive Einschätzungen der Patienten zur Beeinflussung ihres Lebens durch den Schlaganfall (Stroke Impact Scale). Bei einer Subgruppe der Patienten wurden zudem EEG-Aufzeichnungen vor und nach Therapie durchgeführt, während denen eine repräsentative Bewegung des Trainings ohne auditives Feedback repetitiv durchgeführt wurde. Der WPLI wurde als Maß der kortikomuskulären Phasenkohärenz berechnet.

Die Verhaltenstests zeigten insgesamt keine signifikanten Verbesserungen der Musikgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. In den EEG-Analysen zeigte sich bei den Patienten der Musikgruppe, nicht jedoch bei dem Kontrollgruppenpatienten, eine gesteigerte kortikomuskuläre Phasenkohärenz in der ipsiläsionalen Hemisphäre.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass das musikunterstützte Training ein interessanter Ansatz zur Rehabilitation grobmotorischer Armfunktionen nach Schlaganfall ist – wenn auch bisher mit eingeschränktem klinischem Nutzen. Vor allem wegen seines spielerischen Charakters und der hohen Motivation der Patienten stellt es aber eine willkommene und wirksame Ergänzung des bisherigen Rehabilitationstrainings dar. Weitere Studien sind nötig, um das musikunterstützte Training hinsichtlich seiner Langzeiteffekte, der optimalen Therapiedauer und der zu Grunde liegenden neurophysiologischen Effekte zu untersuchen.

6 Literaturverzeichnis

Altenmüller, E., J. Marco-Pallares, T. F. Münte and S. Schneider (2009). "Neural reorganization underlies improvement in stroke-induced motor dysfunction by music-supported therapy." Ann N Y Acad Sci **1169**: 395-405.

Altenmüller, E. and G. Schlaug (2013). "Neurobiological aspects of neurologic music therapy." Music Med **5**: 210-216.

Altenmüller, E. and G. Schlaug (2015). "Apollo's gift: new aspects of neurologic music therapy." Prog Brain Res **217**: 237-252.

Amengual, J. L., N. Rojo, M. Veciana de Las Heras, J. Marco-Pallares, J. Grau-Sanchez, S. Schneider, L. Vaquero, M. Juncadella, J. Montero, B. Mohammadi, F. Rubio, N. Rueda, E. Duarte, C. Grau, E. Altenmüller, T. F. Münte and A. Rodríguez-Fornells (2013). "Sensorimotor plasticity after music-supported therapy in chronic stroke patients revealed by transcranial magnetic stimulation." PLoS One **8**(4): e61883.

Bangert, M. and E. O. Altenmüller (2003). "Mapping perception to action in piano practice: a longitudinal DC-EEG study." BMC Neurosci **4**: 26.

Bangert, M., U. Haeusler and E. Altenmüller (2001). "On practice: how the brain connects piano keys and piano sounds." Ann N Y Acad Sci **930**: 425-428.

Bangert, M., T. Peschel, G. Schlaug, M. Rotte, D. Drescher, H. Hinrichs, H. J. Heinze and E. Altenmüller (2006). "Shared networks for auditory and motor processing in professional pianists: evidence from fMRI conjunction." Neuroimage **30**(3): 917-926.

Basmajian, J. V., C. A. Gowland, M. A. Finlayson, A. L. Hall, L. R. Swanson, P. W. Stratford, J. E. Trotter and M. E. Brandstater (1987). "Stroke treatment: comparison of integrated behavioral-physical therapy vs traditional physical therapy programs." Arch Phys Med Rehabil **68**(5 Pt 1): 267-272.

Basteris, A., S. M. Nijenhuis, A. H. Stienen, J. H. Buurke, G. B. Prange and F. Amirabdollahian (2014). "Training modalities in robot-mediated upper limb rehabilitation in stroke: a framework for classification based on a systematic review." J Neuroeng Rehabil **11**: 111.

Batool, S., N. Soomro, F. Amjad and R. Fauz (2015). "To compare the effectiveness of constraint induced movement therapy versus motor relearning programme to improve motor function of hemiplegic upper extremity after stroke." Pak J Med Sci **31**(5): 1167-1171.

Blanca, M. J., R. Alarcon, J. Arnau, R. Bono and R. Bendayan (2017). "Non-normal data: Is ANOVA still a valid option?" Psicothema **29**(4): 552-557.

Bobath, B. (1965). Abnormal Postural Reflex Activity Caused by Brain Lesions, Heinemann.

Busch, M. A., P. U. Heuschmann and S. Wiedmann (2012). "Recent changes in stroke mortality trends in Germany." Eur J Epidemiol **27**(Suppl 1): 69-70.

Busch, M. A., A. Schienkiewitz, E. Nowossadeck and A. Gosswald (2013). "Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **56**(5-6): 656-660.

Canny, M. L., J. M. Thompson and M. J. Wheeler (2009). "Reliability of the box and block test of manual dexterity for use with patients with fibromyalgia." Am J Occup Ther **63**(4): 506-510.

Carr, J. and R. Shepherd (1987). A motor relearning programme for stroke. Oxford, Butterworth Heinemann.

Carrera, E. and G. Tononi (2014). "Diaschisis: past, present, future." Brain **137**(Pt 9): 2408-2422.

Chan, D. Y., C. C. Chan and D. K. Au (2006). "Motor relearning programme for stroke patients: a randomized controlled trial." Clin Rehabil **20**(3): 191-200.

Chen, C. L., F. T. Tang, H. C. Chen, C. Y. Chung and M. K. Wong (2000). "Brain lesion size and location: effects on motor recovery and functional outcome in stroke patients." Arch Phys Med Rehabil **81**(4): 447-452.

Chen, Y., H. Huang, W. Xu, R. I. Wallis, H. Sundaram, T. Rikakis, T. Ingalls, L. Olsen and J. He (2006). The Design of a Real-Time, Multimodal Biofeedback System for Stroke Patient Rehabilitation. Proceedings of the 14th ACM International Conference on Multimedia. Santa Barbara, CA, USA.

De Weerd, W. J. G. and M. A. Harrison (1985). "Measuring recovery of arm-hand function in stroke patients: A comparison of the Brunnerstrom-Fugl-Meyer test and the Action Research Arm test." Physiotherapy Canada **37**: 65-70.

Delorme, A. and S. Makeig (2004). "EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis." J Neurosci Methods **134**(1): 9-21.

Desrosiers, J., G. Bravo, R. Hébert, E. Dutil and L. Mercier (1994). "Validation of the Box and Block Test as a measure of dexterity of elderly people: reliability, validity, and norms studies." Arch Phys Med Rehabil. **75**(7): 751-755.

DGN and DSG. (2015). "Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (Teil 1)." Retrieved 15.03.2020, from https://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/030-133_lang_S3_Sekund%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf.

Dickstein, R., S. Hocherman, T. Pillar and R. Shaham (1986). "Stroke rehabilitation. Three exercise therapy approaches." Phys Ther **66**(8): 1233-1238.

Dukelow, S. P., T. M. Herter, K. D. Moore, M. J. Demers, J. I. Glasgow, S. D. Bagg, K. E. Norman and S. H. Scott (2010). "Quantitative assessment of limb position sense following stroke." Neurorehabil Neural Repair **24**(2): 178-187.

Duncan, P. W., R. K. Bode, S. Min Lai, S. Perera and I. Glycine Antagonist in Neuroprotection Americans (2003). "Rasch analysis of a new stroke-specific outcome scale: the Stroke Impact Scale." Arch Phys Med Rehabil **84**(7): 950-963.

Duncan, P. W., D. Wallace, S. M. Lai, D. Johnson, S. Embretson and L. J. Laster (1999). "The stroke impact scale version 2.0. Evaluation of reliability, validity, and sensitivity to change." Stroke **30**(10): 2131-2140.

Elbert, T., C. Pantev, C. Wienbruch, B. Rockstroh and E. Taub (1995). "Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players." Science **270**(5234): 305-307.

Frenkel-Toledo, S., G. Fridberg, S. Ofir, G. Bartur, J. Lowenthal-Raz, O. Granot, S. Handelzalts and N. Soroker (2019). "Lesion location impact on functional recovery of the hemiparetic upper limb." PLoS One **14**(7): e0219738.

Frommelt, P. and H. Lösslein (2010). NeuroRehabilitation: Ein Praxisbuch für interdisziplinäre Teams. Berlin, Springer-Verlag.

Geisler, T., A. Mengel, U. Ziemann and S. Poli (2018). "Management of Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)." Drugs **78**(8): 823-831.

Gladstone, D. J., C. J. Danells and S. E. Black (2002). "The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties." Neurorehabil Neural Repair **16**(3): 232-240.

Goodkin, D. E., D. Hertsgaard and J. Seminary (1988). "Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and nine-hole peg tests." Arch Phys Med Rehabil. **69**: 850-854.

Grau, A. J., C. Weimar, F. Buggle, A. Heinrich, M. Goertler, S. Neumaier, J. Glahn, T. Brandt, W. Hacke and H. C. Diener (2001). "Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank." Stroke **32**(11): 2559-2566.

Hacke, W., M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Davalos, D. Guidetti, V. Larrue, K. R. Lees, Z. Medeghri, T. Machnig, D. Schneider, R. von Kummer, N. Wahlgren, D. Toni and E. Investigators (2008). "Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke." N Engl J Med **359**(13): 1317-1329.

Hamann, G. F., M. Siebler and W. von Scheidt (2002). Schlaganfall - Klinik, Diagnostik, Therapie - Interdisziplinäres Handbuch, Ecomed Verlagsgesellschaft AG & Co. KG.

Hart, R. G., L. Catanese, K. S. Perera, G. Ntaios and S. J. Connolly (2017). "Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update." Stroke **48**(4): 867-872.

Hart, R. G., H. C. Diener, S. B. Coutts, J. D. Easton, C. B. Granger, M. J. O'Donnell, R. L. Sacco, S. J. Connolly and E. I. W. G. Cryptogenic Stroke (2014). "Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct." Lancet Neurol **13**(4): 429-438.

Heuschmann, P. U., O. Busse, M. Wagner, M. Endres, A. Villringer, J. Rother, P. L. Kolominsky-Rabas, K. Berger, D. S. Gesell and S. D. Schlaganfall (2010). "Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland." Aktuelle Neurologie **37**(7): 333-340.

Hirayama, K., T. Fukutake and M. Kawamura (1999). "'Thumb localizing test' for detecting a lesion in the posterior column-medial lemniscal system." J Neurol Sci **167**(1): 45-49.

Hummelsheim, H., S. Amberger and K. H. Mauritz (1996). "The influence of EMG-initiated electrical muscle stimulation on motor recovery of the centrally paretic hand." Eur J Neurol **3**(3): 245-254.

Husain, G., W. F. Thompson and E. G. Schellenberg (2002). "Effects of Musical Tempo and Mode on Arousal, Mood, and Spatial Abilities." Music Perception **20**: 151-171.

Jaillard, A., C. D. Martin, K. Garambois, J. F. Lebas and M. Hommel (2005). "Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study." Brain **128**(Pt 5): 1122-1138.

Jasper, H. H. (1958). "The ten-twenty electrode system of the International Federation." Electroenceph clin Neurophysiol **10**: 371-375.

Jenkins, W. M., M. M. Merzenich, M. T. Ochs, T. Allard and E. Guic-Robles (1990). "Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation." J Neurophysiol **63**(1): 82-104.

Jochims, S., A. Pöpel, N. van Kampen and H. Grehl (2003). "Musiktherapie in der Neurorehabilitation: Eine Evaluationsstudie – erste Ergebnisse." Neurol Rehabil **9**: 18-22.

Knott, M. and D. E. Voss (1968). Proprioceptive neuromuscular facilitation. New York, Harper & Row.

Kolominsky-Rabas, P. L. and P. U. Heuschmann (2002). "Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls." Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie **70**(12): 657-662.

Kolominsky-Rabas, P. L., P. U. Heuschmann, D. Marschall, M. Emmert, N. Baltzer, B. Neundorfer, O. Schoffski and K. J. Krobot (2006). "Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project." Stroke **37**(5): 1179-1183.

Kolominsky-Rabas, P. L., S. Wiedmann, M. Weingartner, T. G. Liman, M. Endres, S. Schwab, M. Buchfelder and P. U. Heuschmann (2015). "Time trends in incidence of pathological and etiological stroke subtypes during 16 years: the Erlangen Stroke Project." Neuroepidemiology **44**(1): 24-29.

Kotila, M., H. Numminen, O. Waltimo and M. Kaste (1999). "Post-stroke depression and functional recovery in a population-based stroke register. The Finnstroke study." Eur J Neurol **6**(3): 309-312.

Kramer, G., B. Walker and T. Bonebright (1999). Sonification Report: Status of the Field and Research Agenda. Report prepared for the National Science Foundation by members of the International Community for Auditory Display. Santa Fe, NM: International Community for Auditory Display (ICAD).

Kwakkel, G., J. M. Veerbeek, E. E. van Wegen and S. L. Wolf (2015). "Constraint-induced movement therapy after stroke." Lancet Neurol **14**(2): 224-234.

Kwakkel, G., R. C. Wagenaar, J. W. Twisk, G. J. Lankhorst and J. C. Koetsier (1999). "Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial." Lancet **354**(9174): 191-196.

Langhammer, B. and J. K. Stanghelle (2011). "Can physiotherapy after stroke based on the Bobath concept result in improved quality of movement compared to the motor relearning programme." Physiother Res Int **16**(2): 69-80.

Lee, K. B., J. S. Kim, B. Y. Hong, B. Sul, S. Song, W. J. Sung, B. Y. Hwang and S. H. Lim (2017). "Brain lesions affecting gait recovery in stroke patients." Brain Behav **7**(11): e00868.

Lin, J. H., I. P. Hsueh, C. F. Sheu and C. L. Hsieh (2004). "Psychometric properties of the sensory scale of the Fugl-Meyer Assessment in stroke patients." Clin Rehabil **18**(4): 391-397.

Lincoln, N. B., R. H. Parry and C. D. Vass (1999). "Randomized, controlled trial to evaluate increased intensity of physiotherapy treatment of arm function after stroke." Stroke **30**(3): 573-579.

Lo, R., D. Gitelman, R. Levy, J. Hulvershorn and T. Parrish (2010). "Identification of critical areas for motor function recovery in chronic stroke subjects using voxel-based lesion symptom mapping." Neuroimage **49**(1): 9-18.

Logigian, M. K., M. A. Samuels, J. Falconer and R. Zagar (1983). "Clinical exercise trial for stroke patients." Arch Phys Med Rehabil **64**(8): 364-367.

Lord, J. P. and K. Hall (1986). "Neuromuscular reeducation versus traditional programs for stroke rehabilitation." Arch Phys Med Rehabil **67**(2): 88-91.

Lyle, R. (1981). "A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and reserach." Int J Rehab Research **4**: 483-492.

Maris, E., J. M. Schoffelen and P. Fries (2007). "Nonparametric statistical testing of coherence differences." J Neurosci Methods **163**(1): 161-175.

Markus, H. S. (2004). "Cerebral perfusion and stroke." J Neurol Neurosurg Psychiatry **75**(3): 353-361.

Mathiowetz, V., G. Volland, N. Kashman and K. Weber (1985). "Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity." Am J Occup Ther. **39**(6): 386-391.

Menon, B. K., B. C. Campbell, C. Levi and M. Goyal (2015). "Role of imaging in current acute ischemic stroke workflow for endovascular therapy." Stroke **46**(6): 1453-1461.

Merabet, L. B., R. Hamilton, G. Schlaug, J. D. Swisher, E. T. Kiriakopoulos, N. B. Pitskel, T. Kauffman and A. Pascual-Leone (2008). "Rapid and reversible recruitment of early visual cortex for touch." PLoS One **3**(8): e3046.

Meretoja, A., R. O. Roine, M. Kaste, M. Linna, S. Roine, M. Juntunen, T. Erila, M. Hillbom, R. Marttila, A. Rissanen, J. Sivenius and U. Hakkinen (2010). "Effectiveness of primary and comprehensive stroke centers: PERFECT stroke: a nationwide observational study from Finland." Stroke **41**(6): 1102-1107.

Nijland, R., G. Kwakkel, J. Bakers and E. van Wegen (2011). "Constraint-induced movement therapy for the upper paretic limb in acute or sub-acute stroke: a systematic review." Int J Stroke **6**(5): 425-433.

Nijland, R., E. van Wegen, J. Verbunt, R. van Wijk, J. van Kordelaar and G. Kwakkel (2010). "A comparison of two validated tests for upper limb function after stroke: The Wolf Motor Function Test and the Action Research Arm Test." J Rehabil Med **42**(7): 694-696.

Nikmaram, N., D. S. Scholz, M. Grossbach, S. B. Schmidt, J. Spogis, P. Belardinelli, F. Muller-Dahlhaus, J. Remy, U. Ziemann, J. D. Rollnik and E. Altenmuller (2019). "Musical Sonification of Arm Movements in Stroke Rehabilitation Yields Limited Benefits." Front Neurosci **13**: 1378.

Nimptsch, U. and T. Mansky (2014). "Stroke unit care and trends of in-hospital mortality for stroke in Germany 2005-2010." Int J Stroke **9**(3): 260-265.

Nudo, R. J., G. W. Milliken, W. M. Jenkins and M. M. Merzenich (1996a). "Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys." J Neurosci **16**(2): 785-807.

Nudo, R. J., B. M. Wise, F. SiFuentes and G. W. Milliken (1996b). "Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct." Science **272**(5269): 1791-1794.

Oostenveld, R., P. Fries, E. Maris and J. M. Schoffelen (2011). "FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data." Comput Intell Neurosci **2011**: 156869.

Oxford Grice, K., K. A. Vogel, V. Le, A. Mitchell, S. Muniz and M. A. Vollmer (2003). "Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity." Am J Occup Ther **57**(5): 570-573.

Pan, L. H., W. W. Yang, C. L. Kao, M. W. Tsai, S. H. Wei, F. Fregni, V. C. Chen and L. W. Chou (2018). "Effects of 8-week sensory electrical stimulation combined with motor training on EEG-EMG coherence and motor function in individuals with stroke." Sci Rep **8**(1): 9217.

Parker, V. M., D. T. Wade and R. Langton Hewer (1986). "Loss of arm function after stroke: measurement, frequency, and recovery." Int Rehabil Med **8**: 69-73.

Peretz, I., A. S. Champod and K. Hyde (2003). "Varieties of musical disorders. The Montreal Battery of Evaluation of Amusia." Ann N Y Acad Sci **999**: 58-75.

Peretz, I., N. Gosselin, B. Tillmann, L. L. Cuddy, B. Gagnon, C. G. Trimmer, S. Paquette and B. Bouchard (2008). "On-line Identification of Congenital Amusia." Music Perception **25**(4): 331-343.

Platz, T., C. Pinkowski, F. van Wijck, I. Kim, P. Bella and G. Johnson (2005). "Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study." Clin Rehabil **19**: 404-411.

Platz, T., T. Winter, N. Muller, C. Pinkowski, C. Eickhof and K. H. Mauritz (2001). "Arm ability training for stroke and traumatic brain injury patients with mild arm paresis: a single-blind, randomized, controlled trial." Arch Phys Med Rehabil **82**(7): 961-968.

Poli, S., J. Diedler, F. Hartig, N. Gotz, A. Bauer, T. Sachse, K. Muller, I. Muller, F. Stimpfle, M. Duckheim, M. Steeg, C. Eick, J. Schreieck, M. Gawaz, U. Ziemann and C. S. Zuern (2016). "Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke--a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation." Eur J Neurol **23**(2): 375-381.

Pollock, A., S. E. Farmer, M. C. Brady, P. Langhorne, G. E. Mead, J. Mehrholz and F. van Wijck (2014). "Interventions for improving upper limb function after stroke." Cochrane Database Syst Rev **11**: CD010820.

Pöttsch, O. and F. Rößger. (2015). "Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung." Retrieved 05.03.2016, from https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausber_echnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile.

Prabhakaran, S., I. Ruff and R. A. Bernstein (2015). "Acute stroke intervention: a systematic review." JAMA **313**(14): 1451-1462.

Rathore, S. S., A. R. Hinn, L. S. Cooper, H. A. Tyroler and W. D. Rosamond (2002). "Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study." Stroke **33**(11): 2718-2721.

Ringleb, P. and R. Veltkamp. (2015). "Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls–Ergänzung 2015. Rekanalisierende Therapie.", from <https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall#therapie>.

Rojo, N., J. Amengual, M. Juncadella, F. Rubio, E. Camara, J. Marco-Pallares, S. Schneider, M. Veciana, J. Montero, B. Mohammadi, E. Altenmüller, C. Grau, T. F. Münte and A. Rodriguez-Fornells (2011). "Music-supported therapy induces plasticity in the sensorimotor cortex in chronic stroke: a single-case study using multimodal imaging (fMRI-TMS)." Brain Inj **25**(7-8): 787-793.

Rollnik, J. D. and E. Altenmüller (2014). "Music in disorders of consciousness." Front Neurosci **8**: 190.

Rosenberg, J. R., A. M. Amjad, P. Breeze, D. R. Brillinger and D. M. Halliday (1989). "The Fourier approach to the identification of functional coupling between neuronal spike trains." Prog Biophys Mol Biol **53**(1): 1-31.

Ruff, C. T., R. P. Giugliano, E. Braunwald, E. B. Hoffman, N. Deenadayalu, M. D. Ezekowitz, A. J. Camm, J. I. Weitz, B. S. Lewis, A. Parkhomenko, T. Yamashita and E. M. Antman (2014). "Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials." Lancet **383**(9921): 955-962.

Sacco, R. L., J. A. Bello, R. Traub and J. C. Brust (1987). "Selective proprioceptive loss from a thalamic lacunar stroke." Stroke **18**(6): 1160-1163.

Sacco, R. L., S. E. Kasner, J. P. Broderick, L. R. Caplan, J. J. Connors, A. Culebras, M. S. Elkind, M. G. George, A. D. Hamdan, R. T. Higashida, B. L. Hoh, L. S. Janis, C. S. Kase, D. O. Kleindorfer, J. M. Lee, M. E. Moseley, E. D. Peterson, T. N. Turan, A. L. Valderrama, H. V. Vinters, C. o. C. S. American Heart Association Stroke Council, Anesthesia, R. Council on Cardiovascular, Intervention, C. Council on, N. Stroke, E. Council on, Prevention, D. Council on Peripheral Vascular, P. A. Council on Nutrition and Metabolism (2013). "An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." Stroke **44**(7): 2064-2089.

Särkämö, T., M. Tervaniemi, S. Laitinen, A. Forsblom, S. Soinila, M. Mikkonen, T. Autti, H. M. Silvennoinen, J. Erkkilä, M. Laine, I. Peretz and M. Hietanen (2008). "Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke." Brain **131**(Pt 3): 866-876.

Scavone, G. P. and P. R. Cook (2013). The Synthesis ToolKit in C++ (STK). RTMIDI, RTAUDIO, and a Synthesis ToolKit (STK) Update. Proceedings of the 2005 International Computer Music Conference. Barcelona, Spain.

Scheef, L., H. Boecker, M. Daamen, U. Fehse, M. W. Landsberg, D. O. Granath, H. Mechling and A. O. Effenberg (2009). "Multimodal motion processing in area V5/MT: evidence from an artificial class of audio-visual events." Brain Res **1252**: 94-104.

Schmitz, G., B. Mohammadi, A. Hammer, M. Heldmann, A. Samii, T. F. Munte and A. O. Effenberg (2013). "Observation of sonified movements engages a basal ganglia frontocortical network." BMC Neurosci **14**: 32.

Schneider, K., M. Heise, P. Heuschmann and K. Berger (2009). "Lebens- und Versorgungssituation von Schlaganfallpatienten." Nervenheilkunde **28**: 114-118.

Schneider, S., T. F. Münte, A. Rodriguez-Fornells, M. Sailer and E. Altenmüller (2010). "Music supported training is more efficient than functional motor training for recovery of fine motor skills in stroke patients." Music Perception **27**: 271-280.

Schneider, S., P. W. Schönle, E. Altenmüller and T. F. Münte (2007). "Using musical instruments to improve motor skill recovery following a stroke." J Neurol **254**(10): 1339-1346.

Scholz, D. S., S. Rhode, M. Grossbach, J. Rollnik and E. Altenmüller (2015). "Moving with music for stroke rehabilitation: a sonification feasibility study." Ann N Y Acad Sci **1337**: 69-76.

Scholz, D. S., S. Rohde, N. Nikmaram, H. P. Bruckner, M. Grossbach, J. D. Rollnik and E. O. Altenmüller (2016). "Sonification of Arm Movements in Stroke Rehabilitation - A Novel Approach in Neurologic Music Therapy." Front Neurol **7**: 106.

Scholz, D. S., L. Wu, J. Pirzer, J. Schneider, J. D. Rollnik, M. Grossbach and E. O. Altenmüller (2014). "Sonification as a possible stroke rehabilitation strategy." Front Neurosci **8**: 332.

Stern, P. H., F. McDowell, J. M. Miller and M. Robinson (1970). "Effects of facilitation exercise techniques in stroke rehabilitation." Arch Phys Med Rehabil **51**(9): 526-531.

Taub, E., N. E. Miller, T. A. Novack, E. W. Cook, 3rd, W. C. Fleming, C. S. Nepomuceno, J. S. Connell and J. E. Crago (1993). "Technique to improve chronic motor deficit after stroke." Arch Phys Med Rehabil **74**(4): 347-354.

Tervaniemi, M. and K. Hugdahl (2003). "Lateralization of auditory-cortex functions." Brain Res Brain Res Rev **43**(3): 231-246.

Thaut, M. H., G. P. Kenyon, C. P. Hurt, G. C. McIntosh and V. Hoemberg (2002). "Kinematic optimization of spatiotemporal patterns in paretic arm training with stroke patients." Neuropsychologia **40**(7): 1073-1081.

Thaut, M. H., G. C. McIntosh and R. R. Rice (1997). "Rhythmic facilitation of gait training in hemiparetic stroke rehabilitation." J Neurol Sci **151**(2): 207-212.

Ueda, H. and R. Fujita (2004). "Cell death mode switch from necrosis to apoptosis in brain." Biol Pharm Bull **27**(7): 950-955.

van der Lee, J. H. (2001). "Constraint-induced therapy for stroke: more of the same or something completely different?" Curr Opin Neurol **14**(6): 741-744.

van der Lee, J. H., I. A. Snels, H. Beckerman, G. J. Lankhorst, R. C. Wagenaar and L. M. Bouter (2001). "Exercise therapy for arm function in stroke patients: a systematic review of randomized controlled trials." Clin Rehabil **15**(1): 20-31.

van Vugt, F. T., T. Kafczyk, W. Kuhn, J. D. Rollnik, B. Tillmann and E. Altenmüller (2016). "The role of auditory feedback in music-supported stroke rehabilitation: A single-blinded randomised controlled intervention." Restor Neurol Neurosci **34**(2): 297-311.

Vinck, M., R. Oostenveld, M. van Wingerden, F. Battaglia and C. M. Pennartz (2011). "An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias." Neuroimage **55**(4): 1548-1565.

Vojta, V. (1976). Die zerebralen Bewegungsstörungen im Säuglingsalter, Frühdiagnose und Frühtherapie. Stuttgart, Enke.

Wagenaar, R. C., O. G. Meijer, P. C. van Wieringen, D. J. Kuik, G. J. Hazenberg, J. Lindeboom, F. Wichers and H. Rijswijk (1990). "The functional recovery of stroke: a comparison between neuro-developmental treatment and the Brunnstrom method." Scand J Rehabil Med **22**(1): 1-8.

Wallis, R. I., T. Ingalls, T. Rikakis, L. Olsen, Y. Chen, W. Xu and H. Sundaram (2007). Real-Time Sonification of Movement for an Immersive Stroke Rehabilitation Environment. Proceedings of the 13th International Conference on Auditory Display. Montréal, Canada.

Ward, A., K. A. Payne, J. J. Caro, P. U. Heuschmann and P. L. Kolominsky-Rabas (2005). "Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project." Eur J Neurol **12**(4): 264-267.

Wardlaw, J. M., V. Murray, E. Berge, G. del Zoppo, P. Sandercock, R. L. Lindley and G. Cohen (2012). "Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis." Lancet **379**(9834): 2364-2372.

Woldag, H. and H. Hummelsheim (2002). "Evidence-based physiotherapeutic concepts for improving arm and hand function in stroke patients: a review." J Neurol **249**(5): 518-528.

Woodbury, M. L., C. A. Velozo, L. G. Richards, P. W. Duncan, S. Studenski and S. M. Lai (2008). "Longitudinal stability of the Fugl-Meyer Assessment of the upper extremity." Arch Phys Med Rehabil **89**(8): 1563-1569.

Xerri, C., M. M. Merzenich, B. E. Peterson and W. Jenkins (1998). "Plasticity of primary somatosensory cortex paralleling sensorimotor skill recovery from stroke in adult monkeys." J Neurophysiol **79**(4): 2119-2148.

Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Nikmaram, N., D. S. Scholz, M. Grossbach, S. B. Schmidt, J. Spogis, P. Belardinelli, F. Müller-Dahlhaus, J. Remy, U. Ziemann, J. D. Rollnik and E. Altenmüller (2019). "Musical Sonification of Arm Movements in Stroke Rehabilitation Yields Limited Benefits." Front Neurosci **13**: 1378.

Erklärungen zum Eigenanteil

Herr Spogis hat die Patienten rekrutiert, die Verhaltensuntersuchungen vor und nach der Therapie und bei Patient 01 zudem das musikunterstützte Training durchgeführt. Er hat außerdem die statistische Auswertung der Verhaltensuntersuchungen und die EEG-Aufzeichnungen sowie die Präprozessierung der EEG-Datensätze durchgeführt.

Dr. Belardinelli hat die weitere Auswertung der EEG-Datensätze durchgeführt, insbesondere die WPLI-Analysen und die statistische Auswertung.

Die Auswertung der kinematischen Daten der Xsens-Sensoren sowie die statistische Auswertung der Verhaltensuntersuchungen im Rahmen des Kooperationsprojektes erfolgte durch Dr. Großbach.

Dr. Scholz und Professor Altenmüller haben die Studie konzipiert, die Umsetzung in Tübingen und Bad Urach erfolgte durch Professor Ziemann, Dr. Müller-Dahlhaus und Herrn Spogis. Dr. Müller-Dahlhaus hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Anhang

Tabelle 5: Mittelwerte (M), Standardabweichung (SD), Spannweite, minimale und maximale Werte der Verhaltensuntersuchungen vor und nach Therapie aufgeteilt in Kontrollgruppe (KG) und Musikgruppe (MG).

Test	Gruppe	M	SD	Spannweite	Min.	Max.
ARAT prä	KG	21,2	12,4	30	6	36
	MG	20,71	15,23	45	1	46
ARAT post	KG	42,2	7,01	16	32	48
	MG	39,57	10,75	28	22	50
BBT prä	KG	9,4	6,63	18,5	0,5	19
	MG	12	11,79	32,5	0	32,5
BBT post	KG	23,6	7,64	18,5	11	29,5
	MG	23,29	7,78	24	13	37
9HPT prä	KG	0,2	0,44	1	0	1
	MG	1,14	2,61	7	0	7
9HPT post	KG	2,6	2,3	5	0	5
	MG	2,43	2,878	7	0	7
Scholz prä	KG	0,2	0,45	1	0	1
	MG	0,14	0,38	1	0	1
Scholz post	KG	3	2,35	5	1	6
	MG	1,29	1,7	5	0	5
TLT prä	KG	7	0,71	2	6	8
	MG	7,86	0,38	1	7	8

Test	Gruppe	M	SD	Spannweite	Min.	Max.
TLT post	KG	8	0	0	8	8
	MG	8	0	0	8	8
MBEA	KG	74,6	6,612	18	64	82
	MG	61,86	14,37	46	45	91
Fugl-Meyer prä A-D	KG	39,2	9,52	23	25	48
	MG	37,43	13,4	37	13	50
Fugl-Meyer post A-D	KG	53,2	7,53	16	45	61
	MG	46,57	7,41	20	33	53
Fugl-Meyer prä H	KG	10,8	1,79	4	8	12
	MG	11,42	0,79	2	10	12
Fugl-Meyer post H	KG	11,6	0,55	1	11	12
	MG	11,71	0,76	2	10	12
Fugl-Meyer prä I	KG	24	0	0	24	24
	MG	23,71	0,49	1	23	24
Fugl-Meyer post I	KG	24	0	0	24	24
	MG	23,71	0,49	1	23	24
Fugl-Meyer prä J	KG	23,6	0,89	2	22	24
	MG	23,29	0,76	2	22	24
Fugl-Meyer post J	KG	23,6	0,89	2	22	24
	MG	21,71	1,89	6	18	24
SIS prä 1	KG	27,6	12,03	31	13	44

Test	Gruppe	M	SD	Spannweite	Min.	Max.
	MG	40,29	17,28	50	25	75
SIS post 1	KG	44	6	12	38	50
	MG	55,43	18,73	63	25	88
SIS prä 2	KG	79,8	13,33	33	67	100
	MG	86,14	16,63	39	61	100
SIS post 2	KG	81,2	23,77	57	39	96
	MG	74,57	28,57	82	18	100
SIS prä 3	KG	52,6	6,50	14	47	61
	MG	62	10,61	31	47	78
SIS post 3	KG	62,2	14,38	39	42	81
	MG	69,57	14,058	39	53	92
SIS prä 4	KG	87,6	13,58	32	68	100
	MG	77,14	27,11	64	36	100
SIS post 4	KG	78,4	19,02	43	57	100
	MG	80,57	23,78	68	32	100
SIS prä 5	KG	38,2	13,29	31	28	59
	MG	46,57	19,91	63	8	71
SIS post 5	KG	61,8	25,55	67	22	89
	MG	54,14	20,35	56	33	89
SIS prä 6	KG	34,2	27,92	75	6	81
	MG	46,14	34,6	83	11	94

Test	Gruppe	M	SD	Spannweite	Min.	Max.
SIS post 6	KG	65,4	28,43	73	19	92
	MG	67	25,33	58	42	100
SIS prä 7	KG	6	5,48	10	0	10
	MG	10,43	9,81	25	0	25
SIS post 7	KG	50,6	30,62	74	14	88
	MG	40,14	27,63	85	5	90
SIS prä 8	KG	39	15,9	37	16	53
	MG	49,57	37,22	100	0	100
SIS post 8	KG	52,8	34,35	79	9	88
	MG	50,57	29,31	85	0	85
SIS prä 9	KG	25	14,14	30	10	40
	MG	36,43	11,8	30	20	50
SIS post 9	KG	56	20,74	50	30	80
	MG	36,43	23,22	60	10	70

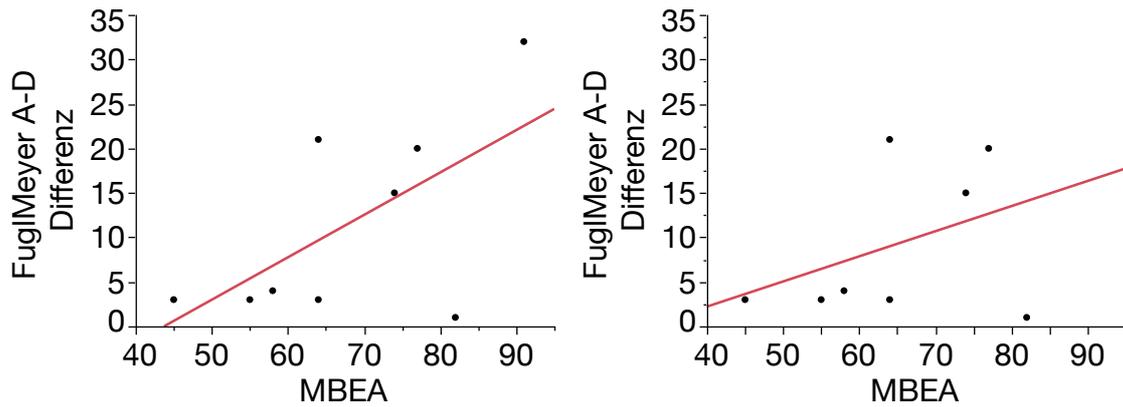


Abbildung 14: Korrelation der Veränderung im FM A-D. Links mit Berücksichtigung aller Patienten, wobei sich ein Korrelationskoeffizient von 0,390 ($p = 0,030$) ergibt, also eine schwache, jedoch signifikante Korrelation. Unter Ausschluss eines Ausreißers (rechts) ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,161 ($p = 0,221$).

Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Ulf Ziemann danke ich für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung dieser Studie in Tübingen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Florian Müller-Dahlhaus für die ausgezeichnete Betreuung und seine stets geduldige und umfassende Unterstützung in allen Belangen meiner Arbeit. Dr. Paolo Belardinelli danke ich herzlich für die Auswertung der elektrophysiologischen Daten.

Herrn. Prof. Dr. Eckart Altenmüller und Dr. Daniel Scholz danke ich für die Einarbeitung in das Thema und die Möglichkeit der Hospitation in Hannover und Hessisch Oldendorf.

Dem Team der Fachklinik in Bad Hohenurach möchte ich besondere Dankesworte aussprechen, ohne deren Einsatz und Motivation die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre. Besonders danke ich Judith Dal Piva, Uwe Wernicke und Prof. Dr. Hermann Ackermann.

Meinen Eltern und insbesondere meiner Ehefrau Annett danke ich von ganzem Herzen für die Liebe und Unterstützung während des Studiums und die immerwährende Ermutigung zur Fortsetzung und Fertigstellung dieser Arbeit.