

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Természettudományi és Informatikai Kar

DIPLOMAMUNKA

Kocsis Krisztián

2014

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Természettudományi és Informatikai Kar

DIPLOMAMUNKA

**Tükördoboz módszer alkalmazása a motoros tanulás
megismerésében**

Kocsis Krisztián

Biológia Msc. II. évfolyam

Témavezető:

Dr. Kincses Zsigmond Tamás PhD, SZTE ÁOK Neurológiai Klinika

Belső Konzulens:

Prof. Dr. Toldi József: SZTE TTIK Élettani Tanszék

2014

Összefoglaló

Stroke-ot követően az érintett végtag motoros funkciója sokszor olyan jelentősen csökkenhet, hogy a rehabilitáció megkezdéséhez sincs elegendő reziduális funkció. Stroke-ot követően a rehabilitáció különböző szakaszaiban plasztikus változások jönnek létre, melyek hasonlóak azon változásokhoz, amelyek motoros tanulás során következnek be. Motoros tanulás során a cortico-striatális és cortico-cerebelláris kapcsolatok kulcsfontosságú szerepet töltenek be, melyekkel részben átfedően található a tükörneuronok alkotta neurális hálózat. A tükörneuronok egy cselekmény passzív megfigyelésekor aktiválódnak, így tükördoboz segítségével ingerelhetőek. A tükördoboz stroke rehabilitációban betöltött előnyös szerepét számos tanulmány leírta, azonban a tükördoboz és a feladat orientált motoros tanulás szinergizmusa még kevésbé vizsgált terület. Jelen tanulmányunkban ezt a két modalitást ötvöző, potenciális rehabilitációs paradigmát teszteltünk egészségesekben, a subdomináns kéz gyengébb teljesítményét stroke modellként használva. Megvizsgáltuk a tükördoboz motoros szekvencia tanulásban és a motoros tanulás során szerzett információ hemisferiális átvitelében betöltött szerepét mind rövid (1 alkalmas), mind hosszú távon (4 napon keresztül 4 alkalommal), egészséges alanyokon. A motoros szekvencia tanuláshoz a Szoftverfejlesztési Tanszékkal közösen kifejlesztett mobilapplikációt használtuk, mely során az alanyok a telefon kijelzőjén megjelenő mozgásmintát kellett a telefon tengely körüli elforgatásával követnie. A feladattal a subdomináns kéz alapfunkcióját értékeltük, majd tükördobozsal vagy a nélkül gyakoroltak az alanyok a domináns kézzel. A tanulási fázis után a subdomináns kéz funkciójának értékelése következett a telefonon futó programmal. Eredményeink azt mutatják, hogy a tükördoboz motoros szekvencia tanulásban betöltött facilitáló hatása már 1 alkalom után is megmutatkozik és hosszú távú alkalmazása ezt a hatást tovább fokozza. Eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy a tükördobozos rehabilitáció motoros tanulással való kombinációja szinergista hatású.

Kulcsszavak: motoros szekvencia tanulás, neurorehabilitáció, tükördoboz terápia, tükörneuronok, mobilapplikáció

ÖSSZEFOGLALÓ	3
BEVEZETÉS	5
Motoros tanulás	5
Rehabilitáció	8
Tükörneuron hálózat	9
Tükördoboz módszer	13
CÉLKITŰZÉS	15
MÓDSZEREK	16
Motoros tanulás	16
Mérési protokoll	17
Statisztikai értékelés	19
EREDMÉNYEK	20
Rövidtávú tanulás	20
Hosszútávú tanulás	24
MEGBESZÉLÉS	25
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	29
NYILATKOZAT	37

Bevezetés

A stroke mára a második leggyakoribb halálok a nyugati országokban (Donnan et al., 2008). Bár a betegség akut kezelésében, az utóbbi időben jelentős előrelépés történt (Jauch et al., 2013), a kezelés sarokkövét továbbra is a rehabilitáció adja. Ezen betegek motoros rehabilitációja kulcsfontosságú az életszínvonaluk javítása érdekében. Magába kell hogy foglalja, mind a finom, mind a durva mozgásokat, legyen szó a helyzetváltoztatás, az önálló járás képességének visszanyeréséről vagy olyan egyszerűnek tűnő cselekvések újbóli elsajátításáról, mint egy ing begombolása vagy a fésűlködés. Ezek lehetővé tehetik, hogy mind családi, mind szociális helyzetüket, valamint önbecsülésüket visszanyerjék, ezáltal a társadalom jól funkcionáló részévé válhassanak. Bár a rehabilitáció hatékony módszereket tud felvonultatni, gyakran az érintett végtag motoros funkciója olyan jelentősen csökken, hogy a rehabilitáció megkezdéséhez sincs elegendő reziduális funkció. Természetesen a még minimális reziduális funkcióval sem rendelkező végtagok rehabilitációja különös gondot jelent. Ennek egy lehetséges megoldását vizsgáljuk dolgozatomban a tükördoboz módszerrel. Az eredmények részletes ismertetése előtt rövid áttekintést adunk a dolgozat megértéséhez szükséges területekről, úgy, mint a motoros tanulás, a rehabilitáció valamint a tükörneuron hálózat.

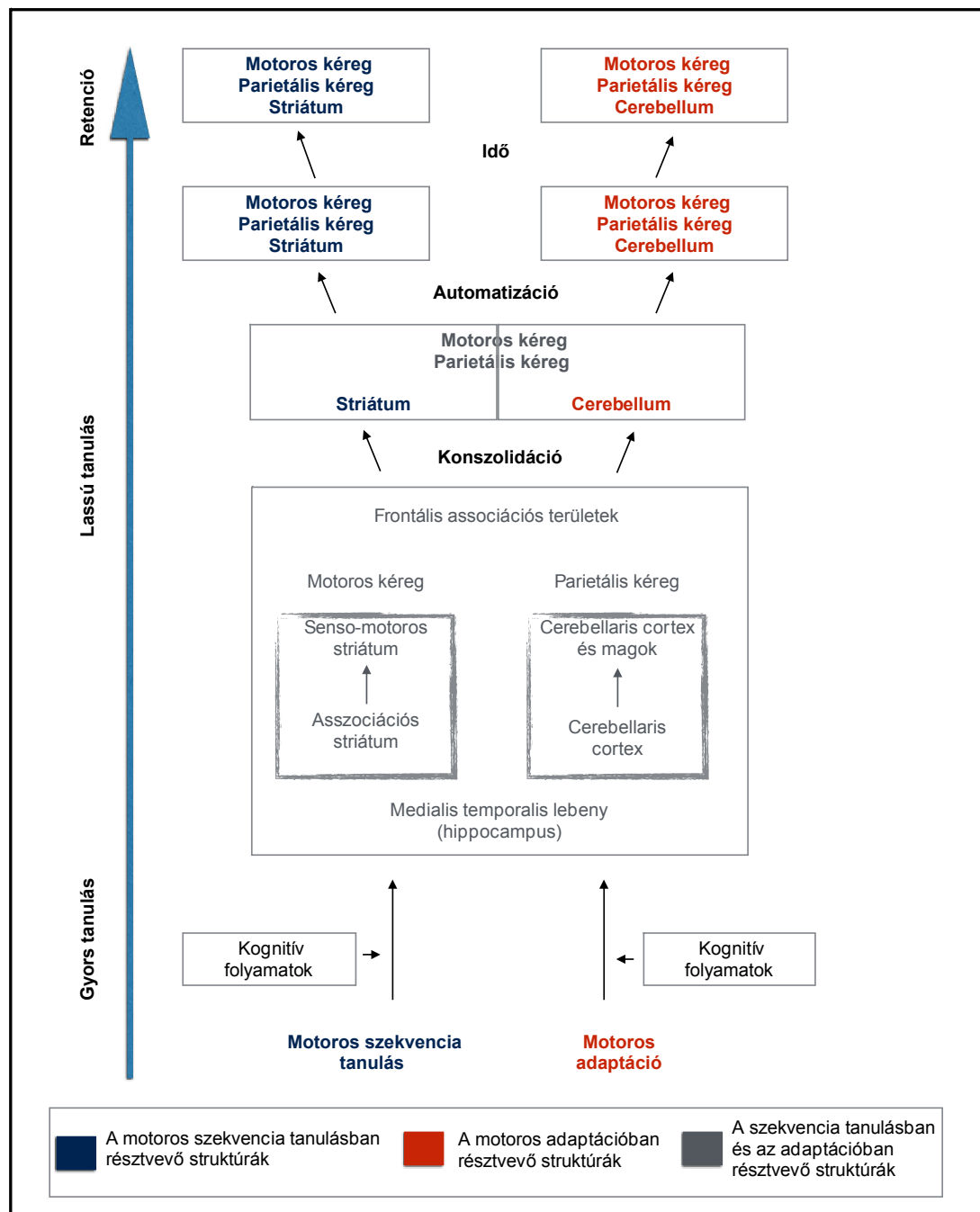
Motoros tanulás

A rehabilitáció során létrejövő plasztikus változások hasonló módon játszódnak le mint egészségesekben a motoros tanulás. A motoros tanulás során lejátszódó változásokra Doyon és munkatársai határoztak meg egy keretrendszert (Doyon et al., 2003, Doyon and Benali, 2005). A motoros tanulás során két fő információfeldolgozást lehet elkülöníteni: a motoros szekvencia tanulást és a motoros adaptációt. Mindkét esetben több egymást követő fázist lehet elkülöníteni: (i) gyors, korai tanulási fázis, ami egy tanulási egység során jön létre, mely során a teljesítmény fokozatosan javul. (ii) Egy következő lassú vagy kései fázisban az ismételt tanulási fázisoknak megfelelően egy lassabb javulást lehet mérni a teljesítményben. (iii) Egy harmadik konszolidációs fázisban lassú spontán javulás történik a teljesítményben

további gyakorlás nélkül. (iv) A negyedik kései fázisban (6-8 órával az első tanulás után) a begyakorolt mozgás automatikussá válik, és már csak minimális kognitív erőforrásokat igényel. Ekkor már külső behatásokkal szemben a tudás rezisztens. Doyon modellje szerint a korai fázisban a szekvencia tanulás és az adaptációs folyamatok közösen használják a cortico-striális és cortico-cerebelláris rendszereket. Ha a motoros tudás elér egy megfelelő szintet, akkor a gyors tanulási fázist követően a motoros tudás már a két rendszer egyikében konszolidálódik (szekvencia: cortico-striális rendszer; adaptáció: cortico-cerebelláris rendszer) (Ábra 1).

A motoros tanulás során ezekben a hálózatokban komplex változások mennek végbe. A motoros hálózaton belül az aktivitás fokozatosan csökken a tudás elsajátításával párhuzamosan (Floyer-Lea and Matthews, 2004, 2005, Kincses et al., 2008). A gátló neurotranszmitter GABA koncentrációja kb. 20%-al csökken szekvencia tanulás közben (Floyer-Lea et al., 2006), ami feltehetőleg egy permisszív faktorként szerepelhet. Hálózatok közötti interakció, a figyelemmel kapcsolatos területekről érkező moduláló hatásnak központi szerepe van a tanulás hatékonyságában (Kincses et al., 2008). TMS vizsgálatok megmutatták a kortikális excitabilitás változását szekvencia tanulás alatt (Tinazzi and Zanette, 1998). De a motoros tanulás hatékonyságát genetikai tényezők is meghatározzák (Morin-Moncet et al., 2014).

Motoros tanulás során létrejövő plasztikus változások hátterében több mechanizmus is állhat: szinaptikus változások (Clark, 1950, Muellbacher et al., 2002), neurotranszmitter koncentráció változások (Floyer-Lea et al., 2006, Kuo et al., 2008), dendritikus arborizáció és szinaptogenesis (Volkmar and Greenough, 1972, Turner and Greenough, 1985).

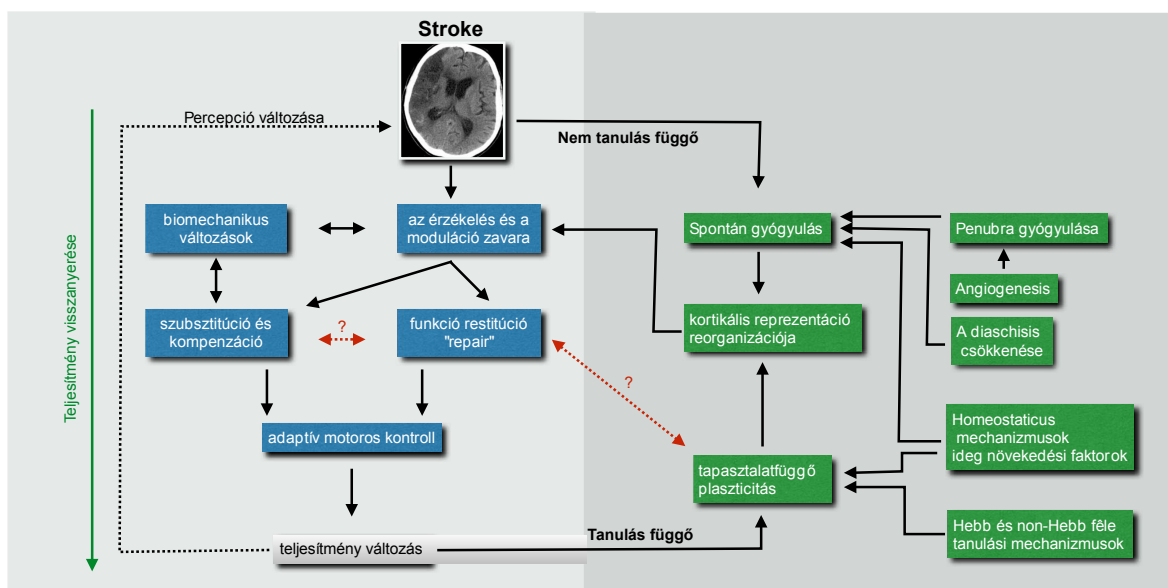


Ábra 1. Doyon féle motoros tanulás modellje.

Rehabilitáció

Jelenleg a motoros rehabilitáció két fő célt tűz ki, és ehhez rendeli hozzá a megfelelő módszereket, (i) a jó végtag használatát javítja az érintett végtag kiesett funkciójának kompenzációja céljából és (ii) az érintett végtag funkciójáért felelős központi idegrendszeri területeken próbál plasztikus változásokat létrehozni. Ez utóbbi cél elérését leggyakrabban repetitív, fokozatosan nehezedő mozgásokkal próbálják elérni.

A stroke-ot követő rehabilitáció bizonyos fázisaiban hasonló plasztikus változások mennek végbe, mint motoros tanulás esetén egészségesekben. Fontos azonban tisztázni, hogy milyen egyéb folyamatok játszódnak le a rehabilitáció során, hogy azok modulációjának lehetőségeit számba tudjuk venni.



Ábra 2. A rehabilitáció során történő változások

Röviddel a stroke-ot követően spontán javulás lép fel. Ennek a hátterében több mechanizmus állhat. A penumbra területén struktúrális és funkcionális változások

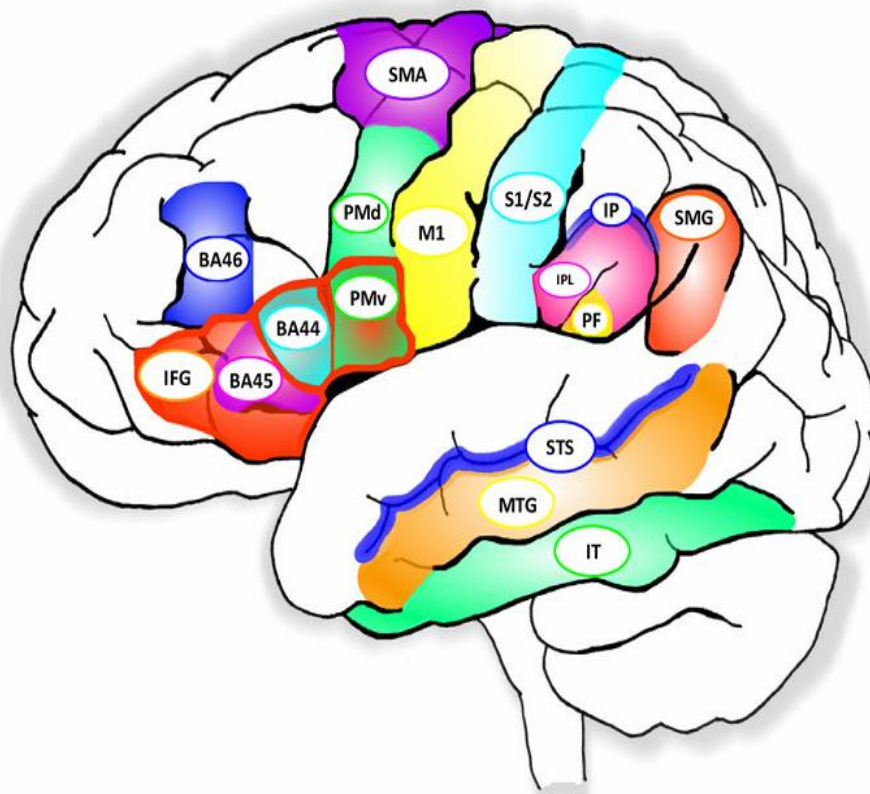
mennek végbe. A reperfúzió korai időszakában már megfigyelhető a dendritok károsodásának visszafordulása (Zhang et al., 2005). Spontán beindul a neuroplaszticitás, mely háttérében ideg növekedési faktorok fokozott termelődése állhat (Carmichael, 2006), melyek fokozzák a synaptogenezist. Még hetekkel az akut eseményt követően is tart ez a folyamat, a stroke-ot követő diaschisis (távoli területek megváltozott funkciója) oldódása fontos szerepet tölt be (Andrews, 1991). A peri-infarctus zónában az angiogenesis segíti a funkció visszanyerését (Chopp et al., 2007). A spontán javulás mellett tanulás-függő változások is beindulnak a stroke-os területeken és azon kívül, melyek alapját NMDA receptor-függő „long-term potentiation” és long-term depression” adhatják (Cooke and Bliss, 2006). Deafferentációt követően a kérgi területek újraterképezése rövid idő alatt megtörténik (Nudo and Milliken, 1996). A két mechanizmus azonban nem egymástól függetlenül működik, motoros tréning homeostaticus folyamatokat (pl.: BDNF termelődés) is beindít (Ploughman et al., 2007) és nyilván a homeostaticus folyamatok teremtik meg a lehetőséget a Hebb-féle plasztikus változások bekövetkeztéhez. Sőt a fizikai tréning a lokális angiogenesisre is hatással van (Endres et al., 2003).

Tükörneuron hálózat

A tükrőneuronok a neuronok egy speciális osztálya, mely egy cselekmény megfigyelésekor, illetve egy cselekmény utánzásakor aktiválódnak (Burgess et al., 2013). A tükrőneuronokat a majmok premotor és parietális kérgében fedezték fel (Hari et al., 1998). A tükrőneuron hálózat segíti mások cselekvéseinek megértését, illetve a szociális tudat kialakulásának alapját képezhetik. A tükrőneuronok egy evolúciósan szelektálódott és relative erősen konzerválódott neuron populáció. Túlélési és reprodukciós fölényt biztosított, többek között a negatív érzelmek, undor felismerésében, illetve az egyedek közötti kapcsolatok kifejlődésének elősegítésével, mivel kapcsolatot teremt az egyén és egy másik egyed reprezentációja között (Lustig, 2008). A tükrőneuron hálózat aktivitása gyakran csökkent a szociális-megismerés sérülésével párosuló betegségekben, például autizmusban és skizofréniában (Hadjikhani et al., 2006, Enticott et al., 2008).

Emberben a tükörneuron hálózat két fő részből áll. Az egyik rész érzelmi stimulusra aktiválódik, melynek két fő komponense az insula és az anterior mediális frontális kéreg. A másikat a motoros cselekvés aktiválja, fő komponensei a premotor kéreg, a gyrus frontalis inferior egy része, a parietális lebeny rostrális része, és a sulcus temporalis superior. Innen származik a parieto-frontális tükörneuron hálózat elnevezés (Buccino et al., 2001, Michielsen et al., 2011c). fMRI vizsgálatokkal kimutatták, hogy egy cselekmény megfigyelésekor kiterjedt aktivitás figyelhető meg mind az occipitális, mind a temporális áréakban, illetve a cerebellumban is. A megfigyelés során az agy három területén figyeltek meg jelentős aktivitás változást: 1: a sulcus centralis körül, érintve a primer motoros és primer szomatoszenzoros kérget, 2: a supplementer motoros areában és a 3: a dorsolaterális prefrontális kéregben (Modrono et al., 2013) (Ábra 3).

A tükörneuron hálózat fontos szerepet játszik az imitatív tanulásban, mások cselekvésének kódolásában, a száj és kéz mozgásokor illetve annak megfigyelésekor is. Az imitatív tanulás során egy cselekmény megfigyelésekor magasabb motoros excitabilitás figyelhető meg. A tükörneuron hálózat különböző részeiben nő az aktivitás mind megfigyelés, mind végrehajtás során. Az imitatív tanulás mindkettőt magába foglalja.

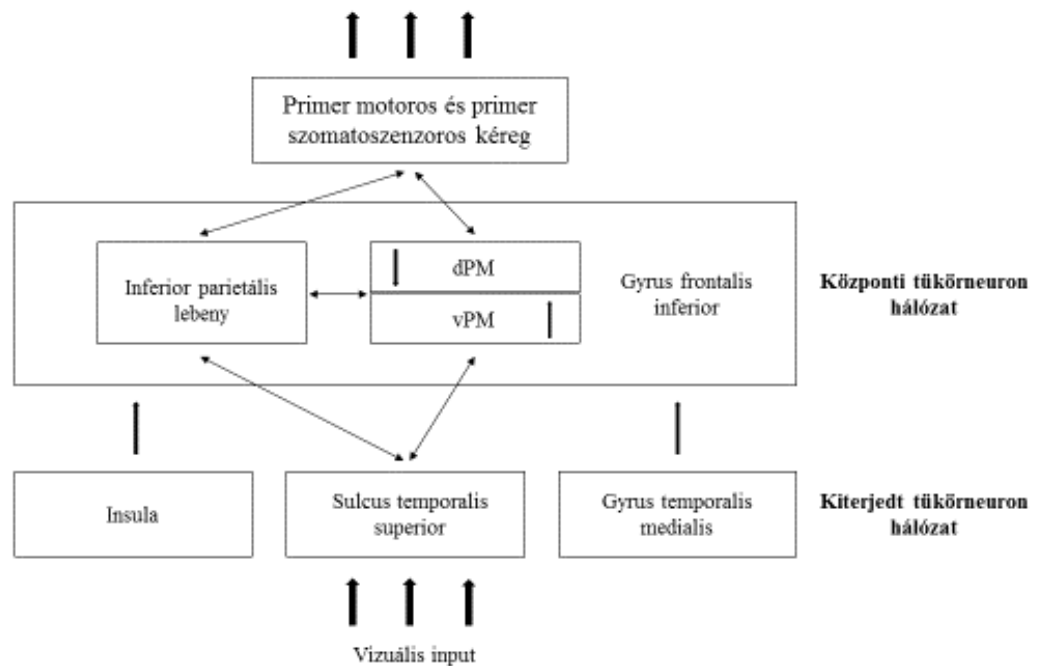


Ábra 3. A tükörneuronok elhelyezkedése az agyban.

A motoros cselekvés szekvenciája a megfigyelő motoros repertoárjában van reprezentálva. Elég csak megfigyelni a mozgást, hogy a reprezentáció a tükörneuron hálózaton keresztül aktiválódjon. Tanulmányok kimutatták, hogy egy cselekmény passzív megfigyelése is motoros aktivációt vált ki.

A pontos mechanizmus neurobiológiai, anatómiai hátterét még nem ismerik, bár egyes tanulmányok kiemelték a frontomediális kéreg és a jobb oldali temporo-parietális kapcsolatok lehetséges szerepét. A sulcus temporalis superiorban a fej, a test és a szemek mozgására reagáló neuronokat tartalmaz, reciprok kapcsolatban áll a parietális lebeny inferior részével és számos más neuronális rendszerrel is összeköttetésben áll. A központi tükörneuron hálózat reciprok kapcsolatban áll a primer motoros, és primer szomatoszenzoros kéreggel, melyet a 2. ábra mutat be. A szenzomotoros kéreg konkrét tárgyak és cselekmények konceptuális tudásának

reprezentációját határozza meg és szervezi egységessé. Mind a primer motoros, mind a primer szomatoszenzoros kéregben leírtak már tükör-szerű aktivitást. Mindkettő erős reciprok kapcsolatban áll a premotor kéreggel, mely a tükörneuron hálózat része. A premotor cortex dorsális és ventrális régiókra osztható (Catmur et al., 2011). A primer motoros kéregben az ujjak prezentációját, a kézmozgások generálását és kontrollálását a primer motoros kéreg valamint a dorsális és ventrális premotor kéreg reciprok kapcsolatai szabályozzák. Kutatók azt feltételezik, hogy a premotor kéreg és a primer motoros kéreg az elvégzett cselekmények szekvenciáit kódolják különböző koordináta-rendszerekben. A premotor área a cselekmény kinetikus aspektusát kódolja, a kéz és a cél egymáshoz viszonyított relatív helyzetét a térben. A primer motoros kéreg az izmok és ízületek egymáshoz viszonyított helyzetét kódolja, vagyis azt az izomaktivitási mintázatot, amely szükséges a cselekmény végrehajtásához. A 2. ábrán láthatjuk, hogy a központi tükörneuron hálózat reciprok kapcsolatban áll a primer és secunder somatoszenzoros kéreggel is. A secunder szomatoszenzoros kéreg a test különböző részeiből származó információkat integrálja, és akkor aktiválódik, ha az embert megérintik vagy látja, hogy valakit megérintenek. Ez az terület szomatoszenzoros és polyszenzoros inputot kap a primer szomatoszenzoros kéregből, az extrastriális árékból és a parietális lebeny posterior részéből. Mindez azt sugallja, hogy a secunder szomatoszenzoros kéreg képes integrálni a szomatoszenzoros információkat más szenzoros modalitásokkal együtt, köszönhetően kiterjedt reciprok kapcsolatainak, mind a prefrontális kéreggel, mindpedig a ventrális premotor kéreggel (Ábra 4). A primer szomatoszenzoros kéreg is aktiválódik érintés hatására, mely aktivitás szomatotopikusan rendezett. Ez az aktivitás nagyobb mértékű, ha egy embert érintettek meg, míg egy tárgy érintésének látványa csak kisebb mértékben emelte a kezdeti aktivitást (Pineda, 2008).

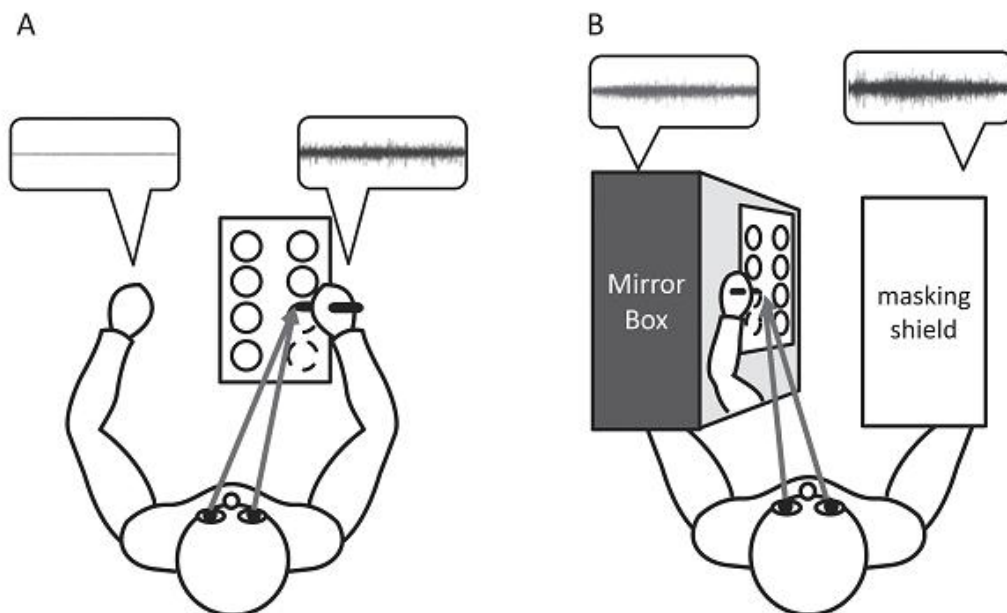


Ábra 4. A tükrőneuron hálózat kapcsolatai (Pineda, 2008)

Tükördoboz módszer

Azon stroke-ot elszenvedő betegeknek, akiknek minimális reziduális funkciójuk maradt vissza, a rehabilitáció megkezdése külön kihívást jelent. Erre egy lehetséges megoldás a tükördoboz alkalmazása, melyet a végtag amputáció után kialakuló fantomfájdalom csökkentésére használtak először (Ramachandran and Rogers-Ramachandran, 1996). Ennek során az egészséges végtag mozgásának tükrön keresztüli megfigyelése azt az illúziót kelti, mintha az amputált kéz mozogna. Ez az illúzió, gyakorlatilag a látórendszer felől „becsapva” az agy motoros és szenzoros rendszerét, csökkenti a fantomfájdalmat (Chan et al., 2007). A módszer hatékonyságát később a stroke rehabilitációban is igazolták (Michielsen et al., 2011b), azonban a hatás pontos mechanizmusát nem ismerjük. Általában a tükrőneuron rendszer és a motor imagery (Stevens and Stoykov, 2003a, Yavuzer et al., 2008, Burgess et al., 2013) hatása tekinthető alapjául.

Bár a tükördoboz hatásmechanizmusát még nem értjük teljes mértékben, néhány vizsgálat azt jelzi, hogy a transcallosalis rostokon keresztül érkező excitabilitás modulálása lehet a hatás hátterében. Transcraniális mágneses stimulációt alkalmazva bizonyították, hogy egy cselekmény megfigyelésekor a megfigyelő motoros excitabilitása fokozódik. Ha a primer motoros kéreg neuronjait transcraniális mágneses stimulátorral kisütik, a kortikospinális excitabilitás megváltozik, ezen változást képesek lehetünk motoros kiváltott válasz amplitúdó (MEP) változással mérni felületi elektromiográf segítségével a kéz megfelelő izmaiban (Hill et al., 2013). A MEP amplitúdók emelkednek azokban az izmokban is, amelyek a megfigyelt cselekményt végeznék el. Ennek hátterében a tükörneuronok hálózata áll, mely képes serkenteni a primer motoros kéreg excitabilitását cortico-corticális útvonalakon keresztül (Loporto et al., 2013). Ezt a változást a mozgó kéz tükörképének látványa váltja ki. A tükörterápia olyan hatásos, hogy egészséges alanyokon megvizsgálva, a tükördobozban levő nem mozgó kézből is képesek voltak MEP változást regisztrálni, míg a kontroll csoportban, ahol nem figyelték meg a mozgást a tükrön keresztül, ez a hatás nem volt megfigyelhető (Furukawa et al., 2012).



Ábra 5. A tükördoboz hatása körrajzoló feladatban (Driemeyer et. al., 2008).

Driemeyer megmutatta, hogy egy rajzoló feladat során összehasonlítva a domináns (író) és subdomináns kéz (tükördobozban levő) elektromiográfiás hullámait, a motoros kiváltott válasz a subdomináns kézben sokkal magasabb volt, ha tükördobozon keresztül figyelte a domináns kezét, amellyel köröket rajzolta, szemben a kontroll kondíció méréseivel, amikor ezt a cselekvést nem figyelte meg tükördobozon keresztül (Driemeyer et al., 2008) (Ábra 5).

Egy fMRI tanulmányban kimutatták, hogy a tükör vizuális feedback során a mozgó kézzel ipsilaterálisan is megfigyelhető a primer motoros kéreg aktivációja (Shinoura et al., 2008).

Célkitűzés

Bár a tükördoboz alkalmazás és a motoros tanulás rehabilitációban betöltött szerepét sok vizsgálat járta körül, addig a két módszer szinergizmusa még kevésbé vizsgált terület. Jelen tanulmányunkban ezt a két modalitást ötvöző, potenciális rehabilitációs paradigmát teszteltünk egészségesekben, a subdomináns kéz gyengébb teljesítményét stroke modellként használva. Vizsgálatainkban a motoros tanulást egy mobil-applikáció segítségével végezték az alanyok. Ezt az új módszert kombináltuk a tükördoboz módszerrel.

Módszerek

Vizsgálatainkat a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Neurológiai Klinikáján végeztük az SZTE ÁOK Etikai Bizottságának jóváhagyásával (etikai engedély szám:122/2010). Méréseinket két részre osztottuk. A rövid távú hatás vizsgálatához 25 alanyt válogattunk be. Hosszútávú hatás vizsgálatában 8 fiatal egyetemista vett részt (demográfiai leírásukat a Táblázat 1 foglalja össze). A résztvevők közül egyikük sem szenvedett semmilyen neuropszichiátriai betegségben. Látásélességük normális volt vagy normálra lett korrigálva.

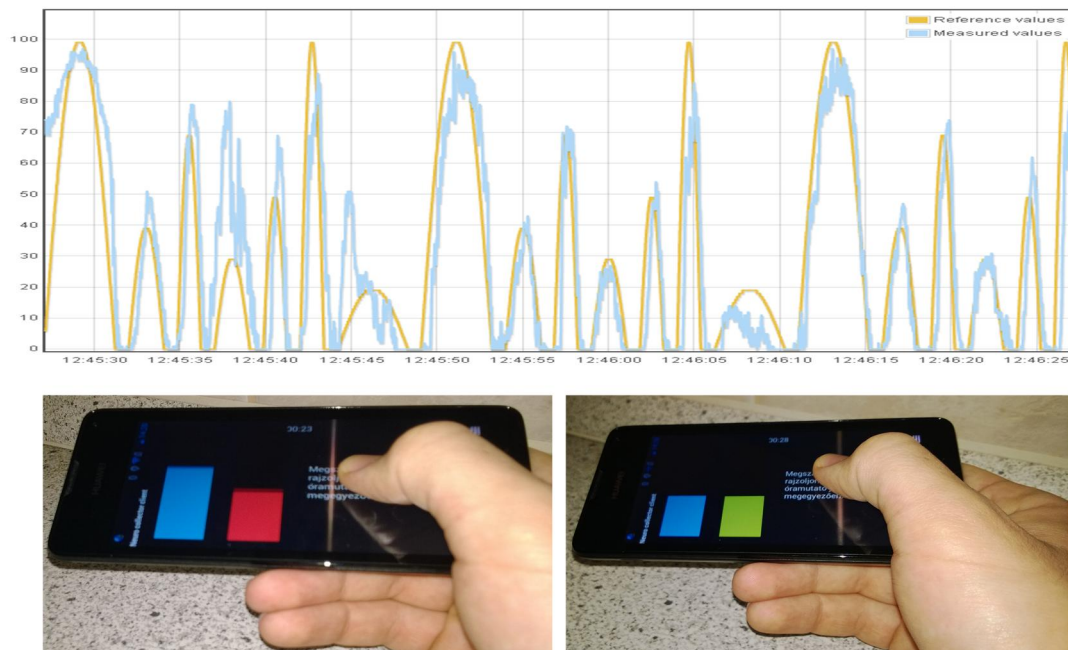
		Rövid távú tanulás	Hosszútávú tanulás
Tükördoboz kondíció	Alanyszám	14	4
	Életkor (átlag±szórás)	24.07±3.45	27±1.41
	Férfi/nő	7/7	3/1
Kontroll kondíció	Alanyszám	11	4
	Életkor (átlag±szórás)	22 ±2.28	25.5±1.29
	Férfi/nő	5/6	3/1

Táblázat 1. Az alanyok demográfiai adatai.

Motoros tanulás

A motoros tanulási paradigmát a Szoftverfejlesztési Tanszékkal közösen kifejlesztett mobil-applikációval végeztük. Ez az eszköz motoros szekvencia-tanulást tesz lehetővé azáltal, hogy a telefon kijelzőjén oszlopmozgás formájában jelenik meg egy általunk előre beállított sinus-hullámok sorozatából álló szekvencia, melyet az alanyoknak a telefon hosszanti tengelye körüli forgatásával kellett követniük. Az alany feladata,

hogy minél pontosabban kövesse a példamozgást és az ismétlődő szekvenciáknak köszönhetően a hiba egyre kisebb legyen. A megfelelő pontosságú követésről vizuális megerősítést kaptak: a mozgatott oszlop pirosról zöld színűvé változott helyes követés esetén. Az analízisek során az előzetesen generált és az alany által lekövetett minta viszonyát vizsgáltuk (Ábra 6).



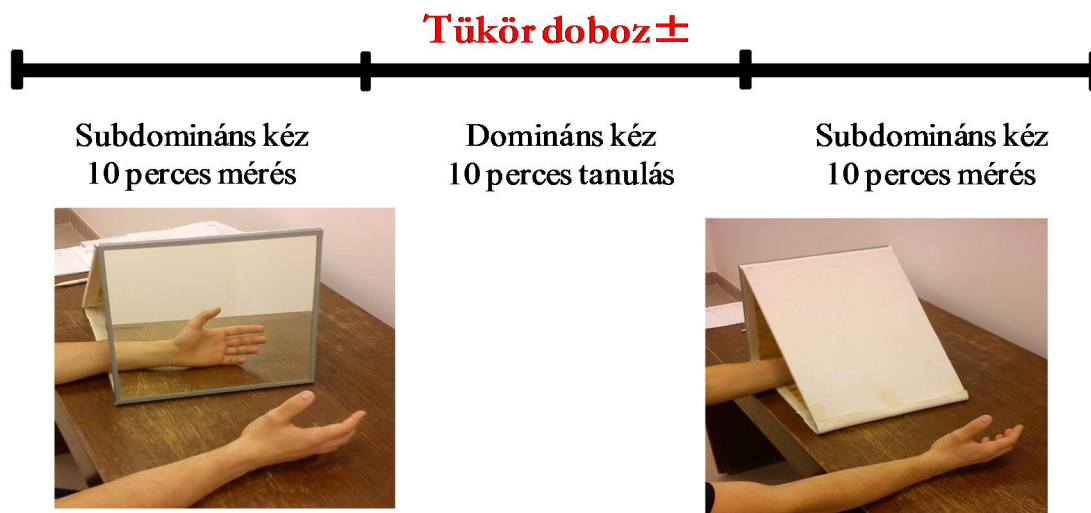
Ábra 6. A motoros tanulás mobilapplikációja.

Mérési protokol

Méréseinket két részre osztottuk. Meg kívántuk vizsgálni a tükördobozzal történő motoros tanulás rövidtávú, valamint négy egymás utáni napon történő alkalmazásának hosszútávú hatását. Az egyalkalmas mérések során az alanyok 10 percig, a korábban Edinburgh Handedness Inventory kérdőívvel megállapított subdomináns kezükkel, kezdeti méréseket végeztek. Ezután a domináns kezükkel a tükördobozon keresztül figyelve a motoros tanulást (10 perc) végeztek, majd

ismételten a subdomináns kéz újramérése (10 perc) következett. A hosszú távú hatás vizsgálatához az előzőekhez hasonlóan, csak más időbeli felosztás mellett történtek a vizsgálatok. Kezdeti 5 perc mérés a subdomináns kézzel, 20 perc domináns kéz training majd ismételten 5 perc subdomináns kéz mérés volt a feladat (Ábra 7). Mindkét esetben a kontroll csoport ettől annyiban tért el, hogy letakart tükördoboz mellett végezték a feladatot. Az analízisek során a subdomináns kéz kezdeti mérésének és második (re-test) mérésének eredményeit hasonlítottuk össze.

1.: Rövid távú tanulás: 1 nap



2.: Hosszú távú tanulás: 4 nap



Ábra 7. A tükördoboz tanulás mérési elrendezése.

Statisztikai értékelés

Először feladatonként meghatároztuk a példa mozgás és az alany által generált mozgásmintázat korrelációs együtthatóját (Pearson-féle korrelációs együttható).

Második lépésként hibaszámítást végeztünk az alanyok tanulásának, teljesítményének jellemzésére: a gépi minta és az alany által generált jel különbségének abszolút értékének mediánját számoltuk ki.

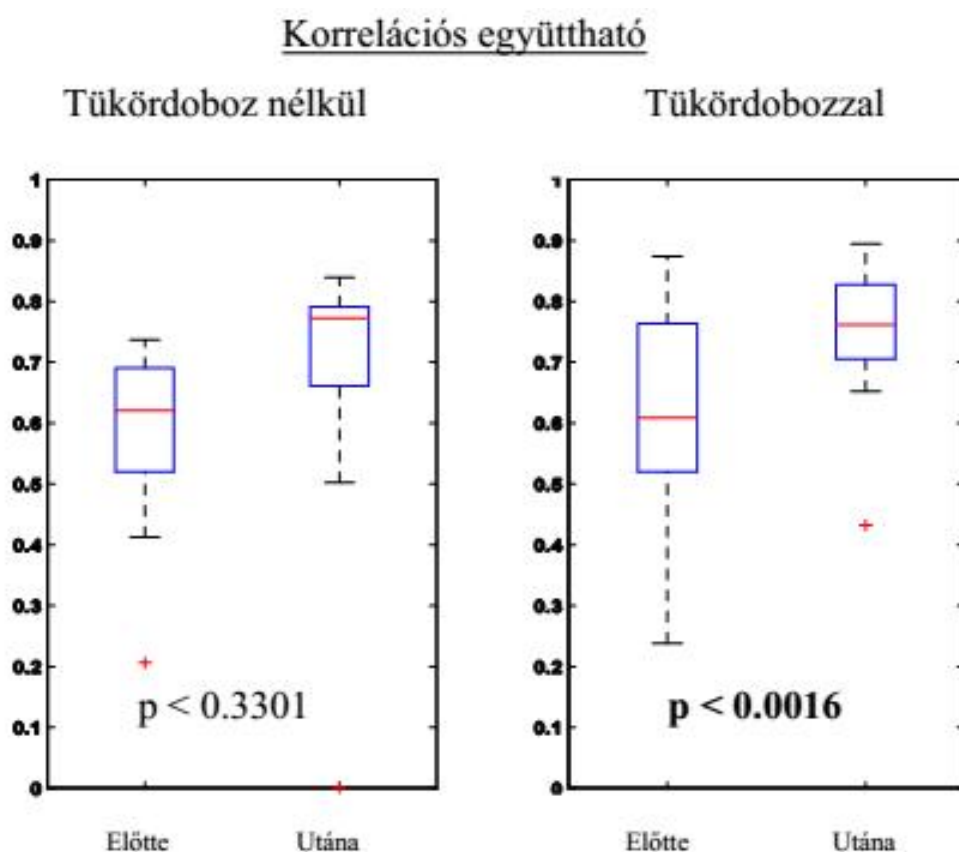
Harmadik lépésként megvizsgáltuk, hogy a teljes mozgásszekvencia hány időpillanatában volt jó a követés. A jó követés ablakát 10 pixelben határoztuk meg.

Statisztikai elemzésünkhöz páros t-próbát és két utas ismételt mérésees variancia-analízist használtunk.

Eredmények

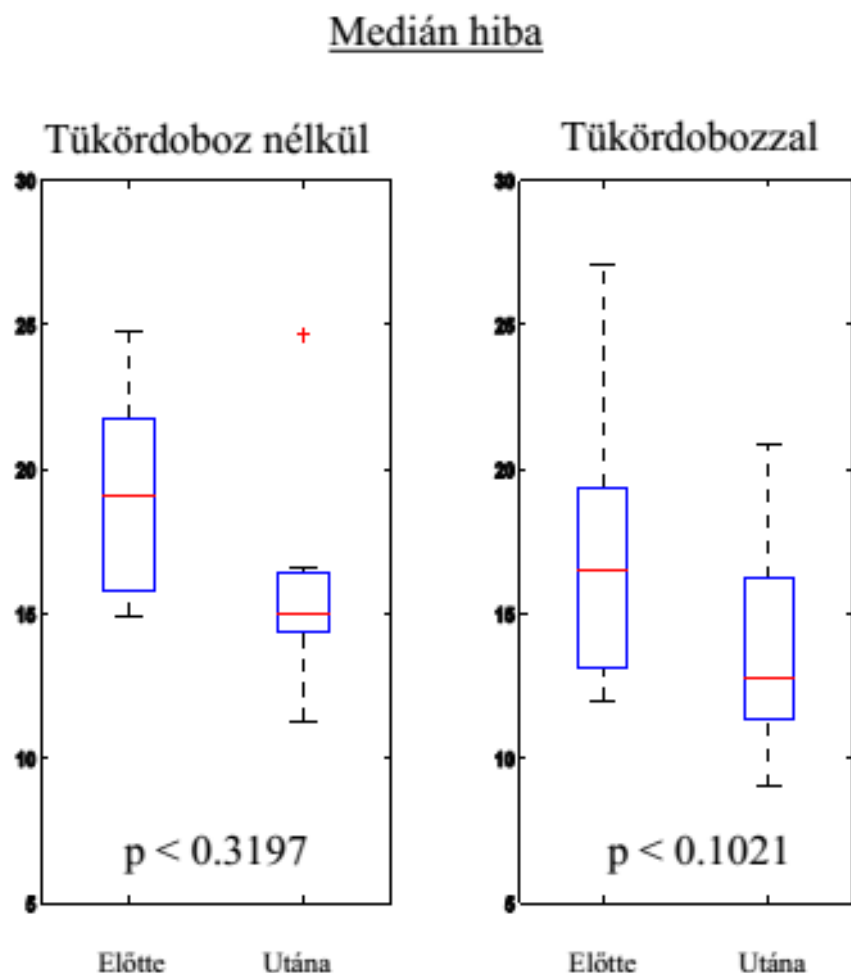
Rövidtávú tanulás

Az adatok statisztikai analízise során először a korrelációs együttható változását vizsgáltuk a tükördobozzal való motoros tanulás rövid távú, azaz 1 alkalmas használata után. A baseline és a re-teszt mérések korrelációs együtthatóinak összehasonlítása azt mutatta, hogy a tükördobozzal tanuló csoportban már 1 alkalom után is jelentősen javult a szubdomináns kéz funkciója ($p < 0.0016$) (Ábra 8.) Hasonló szignifikáns javulás nem volt a kontroll csoportban.

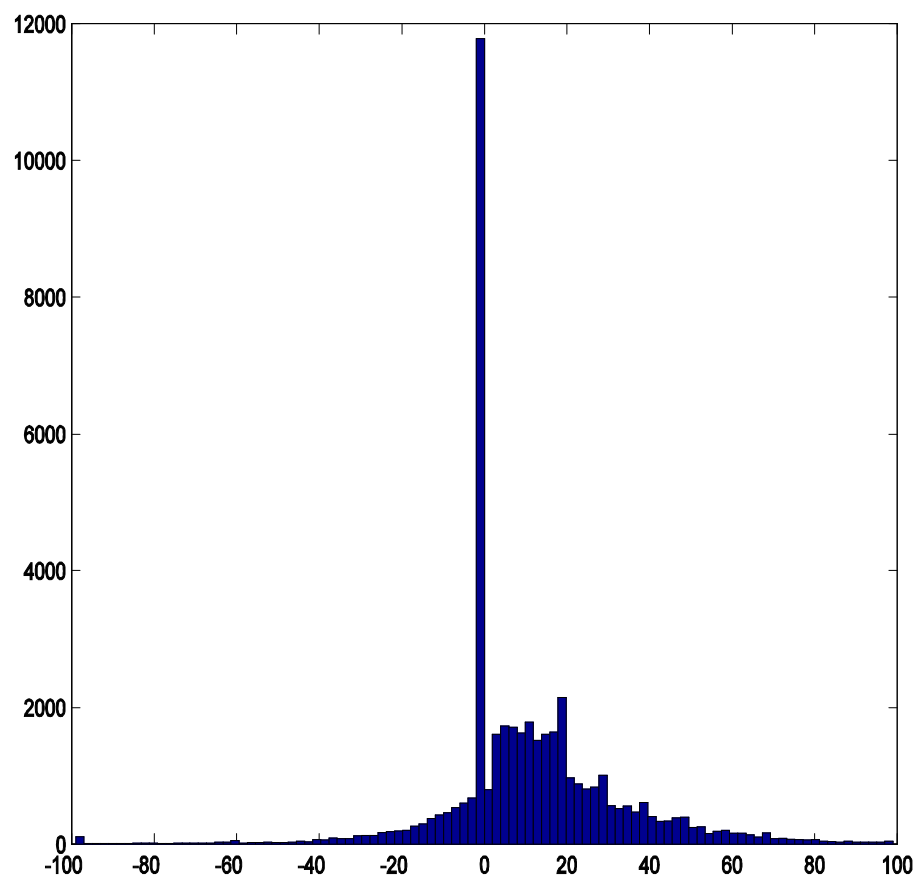


Ábra 8. A korrelációs együtthatók megváltozása a tükördoboz rövidtávú hatásának vizsgálatában.

A rövid távú tanulás során a medián hiba sem a tükördobozzal tanuló, sem a kontroll csoportban nem mutatott érdemi javulást (Ábra 9). Megvizsgáltuk azt, hogy a medián hiba, szemben a korrelációs együtthatóval, miért nem képes a tükördoboz hatását kimutatni. A medián hiba eloszlásának analízise során nyilvánvalóvá vált, hogy a leggyakoribb hiba a 0 volt (Ábra 1010.). Ennek oka, hogy a referencia oszlop mozgása során mindig visszatért 0 pontra és egy darabig ott is maradt. Ilyenkor az alany is könnyedén 0 pontra tudta állítani az eszközt annak túlfordításával. Így ilyenkor a hiba is nulla volt. Ez jelentősen eltolta a mediant, így annak összehasonlítása nem volt eléggé érzékeny.

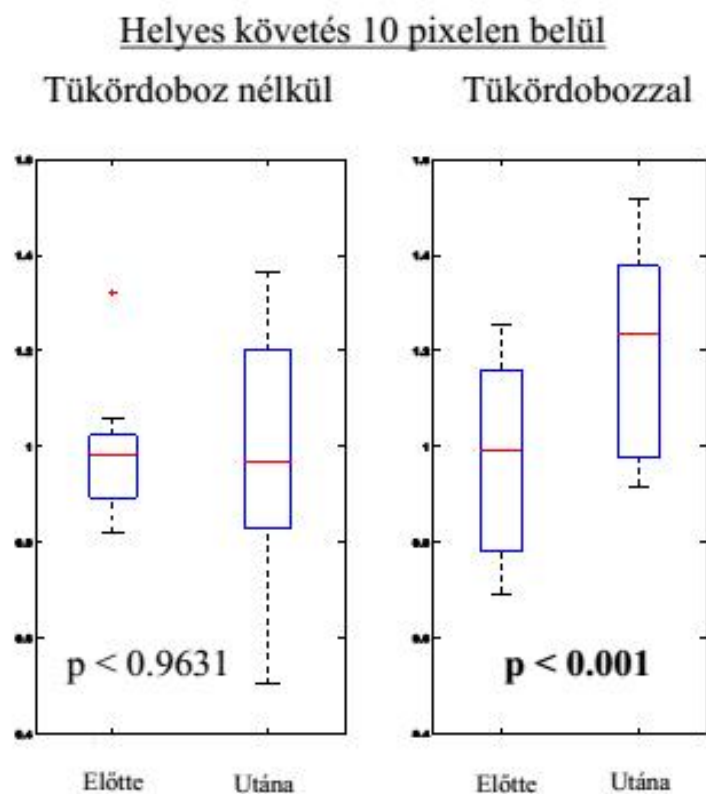


Ábra 9. A medián hibák megoszlása a tükördobozzal és az anélkül tanulóknak csoportjában.



Ábra 10. A medián hibák megoszlása tükördoboz rövid távú hatásának vizsgálatában.

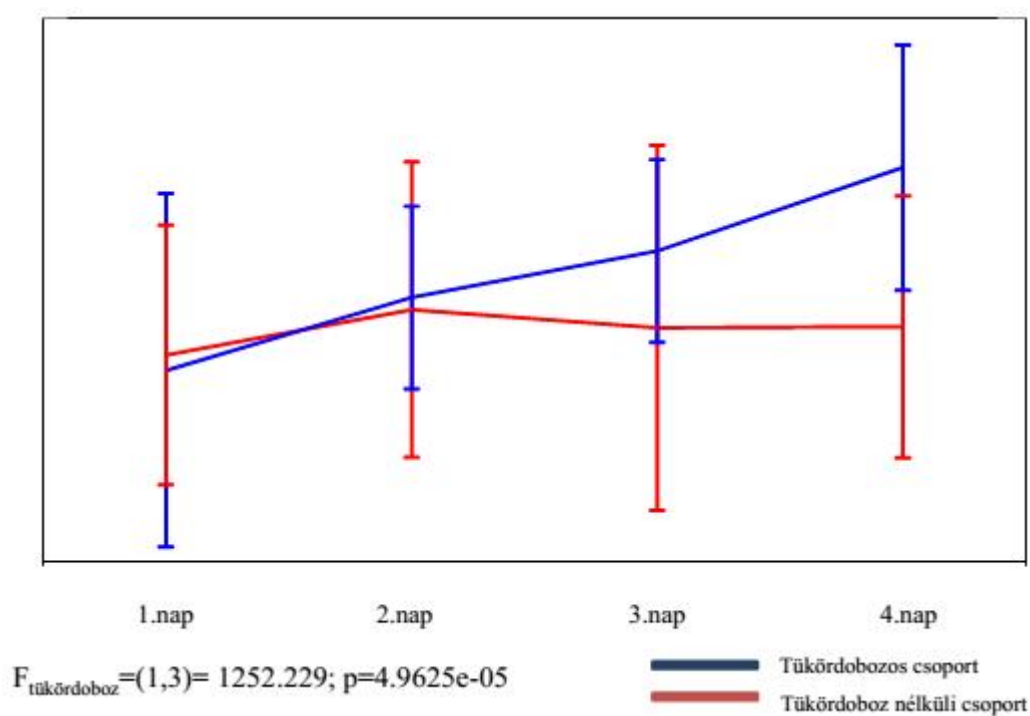
A 10 pixelen belüli helyes követést használva a tükördobozzal való 1 alkalmas (rövid távú) tanulás során is sokkal több helyes követés volt a mint a tükördoboz nélkül. A szubdomináns kéz funkcióját a training előtt és után összehasonlítva a tükördobozzal tanuló csoport alanyai szignifikáns javulást mutattak (jobb oldali boxplot: tükördobozzal tanuló csoport, $p < 0.001$), míg hasonló javulás nem volt a kontroll csoportnál ($p < 0.9631$) (Ábra 1111).



Ábra 11. A 10 pixelen belüli helyes követések számának megoszlása a tükördoboz rövid távú hatásának vizsgálatában.

Hosszútávú tanulás

Összehasonlítottuk a kontroll csoport, és a tükördobozzal tanuló csoport 10 pixelen belüli helyes követéseinek számát 4 training nap alatt. Az alapmérés és a re-test eredményeit hasonlítottuk össze, két-utas ismételt mérések ANOVA-val. A tükördoboz hatása szignifikáns volt, az ismételt mérések hatása és az interakció nem ($F_{\text{tükör}}=(1,3)=1252.229$; $p<0.001$, $F_{\text{ism}}=(1,3)=0.179$; $p=0.7006$; $F_{\text{interakció}}=(1,51)=0.333$; $p=0.5662$;) (Ábra 1212).



Ábra 12. A 10 pixelen belüli helyes követések számának alakulása a tükördoboz hosszú távú hatásának vizsgálatában.

Megbeszélés

Jelen tanulmányban egészséges alanyokon mutattuk meg, hogy a szubdomináns kéz funkciója javítható a domináns kéz trainingjével, ha a tanulást tükördobozzal végzik az alanyok.

A tükörneuron aktivitáshoz kötött mozgás megfigyelése általi motoros neurorehabilitáció esetén aktivitás növekedést találtak a bilaterális ventrális premotoros cortex, a bilaterális superior temporális gyrus, a supplementer motor area (SMA) és a contralaterális supramarginális gyrus BOLD jelében (Ertelt et al., 2007). Virtuális tanulás hasonló, a tükörneuron hálózathoz köthető területeken okoz változást (Merians et al., 2009). Egyes vizsgálatok a tükör illúzió mozgást befolyásoló hatásában erőteljes figyelmi modulációt találtak stroke-os páciensekben (Michielsen et al., 2011c). A tükör terápia alkalmazása egészséges alanyokon végzett tanulmány tanúsága szerint segíti a funkcionális konnektivitás, a neuronális hálózatok egymáshoz való kapcsolatának változását (Hamzei et al., 2012). Krónikus poststroke-os állapot kezelésében, nyolcadik és huszonnegyedik hetes fMRI mérések tanúsága szerint a tükördoboz alkalmazása a 4 és 6 Brodmann areák BOLD aktivitását lényegesen módosította (Bhasin et al., 2012). Paretikus kezű betegek esetén a tükör-illúzió a kontralaterális félteke aktivitását javíthatja (Wang et al., 2013).

A tükördoboz által kiváltott hatás a károsodott végtag funkciójának javítása érdekében többek közt az adott félteke premotor és primer motoros kérgéhez köthető (Altschuler et al., 1999). A közelmúltban megjelent közlemény szerint azonban a tükörillúzió esetén a motoros kérgék aktivitásában nincs érdemi különbség, ellenben a somatosensoros területen nagyobb aktiváció található tükör kondícióban (Frittsch et al., 2014). A tükördoboz alkalmazás közben létrejött változások hátterében a transcallosalis gátlás fontosságát hangsúlyozta egy, az interhemisphericus gátlást vizsgáló tanulmány. Szignifikáns teljesítményjavulást észleltek a nem trenírozott (a tükör oldalán lévő) kéz teljesítményében, ami jól korrelált az interhemisphericus gátlás nagyságával (Lappchen et al., 2012). A mozgás tükörben való megfigyelése azonban a kiváltott motoros vagy szomatoszenzoros

potenciálok amplitúdóját nem befolyásolta (Funase et al., 2007). A fentieknek megfelelően a tükördoboz alkalmazás hatásának kialakulásában minden bizonnyal az interhemisphericus információtranszfernek van központi szerepe (Romei et al., 2009). Az interhemiszfériális transzferhez elengedhetetlen az intakt corpus callosum megléte (Thut et al., 1997, Chicoine et al., 2000). Kétkezi koordinációt serkentő feladat gyakorlása során a corpus callosum diffúziós profilja változik, többek közt a rostok rendezettségét leíró frakcionális anizotrópia mértéke nő (Johansen-Berg et al., 2007). Emellett alapvető a bilaterális M1 aktiváció (Kobayashi et al., 2003), valamint a callosalis rostokhoz kötött inhibitoros interakció (Thut et al., 1996, Thut et al., 1997). Kiemelendő a supplmenter motoros area szerepe, mely régió rTMS ingerlésével az átvitel blokkolható (Perez et al., 2007). Elképzelhető, hogy az áttevődés mechanizmusának alapját a cortiko-cortikális kapcsolatok, mint például a premotor areák interhemiszfériális kapcsolatai adhatják (Duque et al., 2008), ami gátló hatást gyakorolhat a contralateralis M1-re (Mochizuki et al., 2004). Feltehetőleg az áttevődés mértéke aszimmetrikus, jobb oldali lateralizációt mutat (Schmitz et al., 2013). A két agyféltekét összekötő rostok száma, valamint a két kéz közötti interakció összefüggést mutat (Witelson, 1985).

A tükördoboz módszer hasznosságát stroke rehabilitációban több vizsgálat is bizonyította már. A stroke-ot követő paretikus végtag neurorehabilitációja esetén a mozgás élmény elképzelése, vagy tükördobozon keresztüli megélése lényegesen javította annak funkcióját (Stevens and Stoykov, 2003b). Yavuzer és kollegái a tükördoboz alkalmazást a csukló és az ujjak flexio-extensio feladatával kombinálták és négy hetes rehabilitáció során a kéz funkciója jobb lett a tükördoboz therapiában részt vevő betegeknek mint a kontroll csoport teljesítménye (Yavuzer et al., 2008). Fontos, hogy a kezelés jótékony hatása még hat hónap múlva is szignifikánsnak bizonyult. Wu egy egyszeresen vak, randomizált vizsgálatban a tükördoboz terápiát hasznosnak találta (Wu et al., 2013).

Ezzel ellentétben Radajewska egy 60 beteget felölelő tanulmányban, melyben azonos méretű csoportoknak volt jobb és bal oldali paresise ill. részesült tükördoboz therapiában vagy standard rehabilitációban, nem talált szignifikáns javulást a kéz funkciójában. Egy alcsoport analízis csupán a jobb kéz gyengeséggel rendelkező

betegek esetében mutatott ki javulást a napi tevékenységek során (Activity of daily living) (Radajewska et al., 2013). Egy kis kontrolált randomizált tanulmányban (6 súlyos stroke beteg, három fajta kezelési csoportban!) szintén negatív eredménnyel zárult a kézfunkció tekintetében (Thieme et al., 2013). Egy randomizált, sham kontrollált tanulmány extenzív, hosszú időtartamú alsó végtag tükördoboz rehabilitációja során csupán a mobilitásban talált javulást, de hasonló változás nem volt tapasztalható a Fugl-Meyer pontok és az egyensúlyt vizsgáló pontok esetében (Mohan et al., 2013). Ezzel szemben Sütbeyaz vizsgálata subacut stroke betegekben (max. 1 évvel a stroke-ot követően) az ambulációs indexben nem talált változást, azonban a javulást leíró Brunnstrom fázisok szignifikáns javulást mutattak (Sutbeyaz et al., 2007). Krónikus stroke betegek esetében egy fázis II. vizsgálat csupán átmeneti javulást talált a Fugl-Meyer pontokban. A hathónapos kontroll vizsgálat alkalmával a kezelés hatása már nem volt észlelhető (Michielsen et al., 2011a).

Ji és kollegái megmutatták, hogy alsó végtagi paraesis esetén a járás több paraméterét javította a tükördoboz módszer és további javulás volt elérhető, ha a módszert a láb funkcionális elektromos stimulációjával kombinálták (Ji et al., 2014). Kojima a felső végtagi rehabilitációra használt tükördoboz módszert elektromyographia triggerelt neuromuscularis stimulációval kombinálta egy cross-over design-ú vizsgálatban. A tanulmány a két módszer ötvöztetésének pozitív hatását találta a kézfunkcióra (Kojima et al., 2014). Lin és munkatársai a tükördoboz rehabilitációt sikeresen ötvözték afferens stimulációval (mesh-glove). A kombinált kezelés érdekes módon nem csak a kéz funkcióit javította, de a betegek mobilitása is javult (Lin et al., 2014).

Az irodalomban csupán egy tanulmány kombinálta a tükördoboz módszert feladat orientált mozgásokkal. Ez a 13 stroke beteget felölelő vizsgálat szignifikáns javulást mutatott a kézfunkciókban, de a teljes felső végtagot tekintve nem volt szignifikáns a javulás (Arya and Pandian, 2013).

Annak, hogy a fent részletezett tanulmányok eredménye nem pontosan cseng egybe több oka lehet. Nyilván a megcélzott betegpopuláció változatos (acut, subacut, chronicus stroke). De ennél talán még fontosabb, hogy milyen mozgást/feladatot gyakoroltak a betegek a tükördobozban. Az általunk használt alkalmazás nagy előnye,

hogy feladatorientált mozgást használtunk, amin az alany teljesítménye is jól mérhető. Bár csábító cél, hogy a tükördobozban végzett mozgás más nem gyakorolt funkciókat, mozgásokat javítson, elsődleges cél mégis az kell, hogy legyen, hogy a gyakorolt mozgás javuljon a training alatt. Ennek megfelelően a kéz motoros funkcióját általánosságban mérő tesztek nem feltétlenül tudják lemérni a gyakorolt feladat jótékony hatását.

Összességében elmondható, hogy munkánk során sikerült a rehabilitációban használható tükördoboz effektivitását pozitív eredménnyel tesztelnünk egészséges alanyok esetén, mely újabb vizsgálatok alapját teremtette meg, melyek a stroke utáni javulást célozzák meg.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőimnek Dr. Csete Gergőnek, Dr. Kincses Zsigmond Tamásnak és Prof. Dr. Toldi Józsefnek, hogy a munkámat támogatták és segítették, továbbá a Szegedi Tudományegyetem Szoftverfejlesztési Tanszékének, akiknek segítségével létrejöhett a vizsgálat során használt neurorehabilitációs applikáció. Köszönöm továbbá Prof. Dr. Vécsei Lászlónak, hogy a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján dolgozhattam, valamint a Neurológiai Klinika Neuroimaging Kutatócsoportjának tagjainak.

Köszönet illeti továbbá a vizsgálat megvalósulását segítő támogatóknak: OTKA PD 104715, TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073, NAKVI-EPIR 6509-2/2013/NAKVI, KTIA_13_NAP-A-II/20.

Referenciák

- Altschuler EL, Wisdom SB, Stone L, Foster C, Galasko D, Llewellyn DME, Ramachandran VS (1999) Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet* 353:2035-2036.
- Andrews RJ (1991) Transhemispheric diaschisis. A review and comment. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 22:943-949.
- Arya KN, Pandian S (2013) Effect of task-based mirror therapy on motor recovery of the upper extremity in chronic stroke patients: a pilot study. *Topics in stroke rehabilitation* 20:210-217.
- Bhasin A, Padma Srivastava MV, Kumaran SS, Bhatia R, Mohanty S (2012) Neural interface of mirror therapy in chronic stroke patients: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurology India* 60:570-576.
- Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, V G, Seitz RJ, Zilles K, Rizzolatti G, Freund HJ (2001) Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience* 13:400-404.
- Burgess JD, Arnold SL, Fitzgibbon BM, Fitzgerald PB, Enticott PG (2013) A transcranial magnetic stimulation study of the effect of visual orientation on the putative human mirror neuron system. *Frontiers in human neuroscience* 7.
- Carmichael ST (2006) Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. *Annals of neurology* 59:735-742.
- Catmur C, Mars RB, Rushworth MF, Heyes C (2011) Making mirrors: premotor cortex stimulation enhances mirror and counter-mirror motor facilitation. *J Cogn Neurosci* 23:2352-2362.
- Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, Heilman KM, Tsao JW (2007) Mirror therapy for phantom limb pain. *New Engl J Med* 357:2206-2207.
- Chicoine AJ, Proteau L, Lassonde M (2000) Absence of interhemispheric transfer of unilateral visuomotor learning in young children and individuals with agenesis of the corpus callosum. *Dev Neuropsychol* 18:73-94.
- Chopp M, Zhang ZG, Jiang Q (2007) Neurogenesis, angiogenesis, and MRI indices of functional recovery from stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 38:827-831.

- Clark G (1950) The organization of behavior: A neuropsychological theory. D. O. Hebb. John Wiley And Sons, Inc., New York, 1949, 335 pages, 19 illustrations, 288 references. \$4.00. The Journal of comparative neurology 93:459-460.
- Cooke SF, Bliss TV (2006) Plasticity in the human central nervous system. Brain : a journal of neurology 129:1659-1673.
- Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM (2008) Stroke. Lancet 371:1612-1623.
- Doyon J, Benali H (2005) Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. Current opinion in neurobiology 15:161-167.
- Doyon J, Penhune V, Ungerleider LG (2003) Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. Neuropsychologia 41:252-262.
- Driemeyer J, Boyke J, Gaser C, Buchel C, May A (2008) Changes in gray matter induced by learning--revisited. PloS one 3:e2669.
- Duque J, Mazzocchio R, Stefan K, Hummel F, Olivier E, Cohen LG (2008) Memory formation in the motor cortex ipsilateral to a training hand. Cereb Cortex 18:1395-1406.
- Endres M, Gertz K, Lindauer U, Katchanov J, Schultze J, Schrock H, Nickenig G, Kuschinsky W, Dirnagl U, Laufs U (2003) Mechanisms of stroke protection by physical activity. Annals of neurology 54:582-590.
- Enticott PG, Hoy KE, Herring SE, Johnston PJ, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB (2008) Reduced motor facilitation during action observation in schizophrenia: A mirror neuron deficit? Schizophrenia research 102:116-121.
- Ertelt D, Small S, Solodkin A, Dettmers C, McNamara A, Binkofski F, Buccino G (2007) Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. Neuroimage 36:T164-T173.
- Floyer-Lea A, Matthews PM (2004) Changing brain networks for visuomotor control with increased movement automaticity. Journal of neurophysiology 92:2405-2412.
- Floyer-Lea A, Matthews PM (2005) Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning. Journal of neurophysiology 94:512-518.
- Floyer-Lea A, Wylezinska M, Kincses T, Matthews PM (2006) Rapid modulation of GABA concentration in human sensorimotor cortex during motor learning. Journal of neurophysiology 95:1639-1644.

- Fritzsche C, Wang J, Dos Santos LF, Mauritz KH, Brunetti M, Dohle C (2014) Different effects of the mirror illusion on motor and somatosensory processing. *Restorative neurology and neuroscience* 32:269-280.
- Funase K, Tabira T, Higashi T, Liang N, Kasai T (2007) Increased corticospinal excitability during direct observation of self-movement and indirect observation with a mirror box. *Neuroscience letters* 419:108-112.
- Furukawa K, Suzuki H, Fukuda J (2012) Motion of the Drawing Hand Induces a Progressive Increase in Muscle Activity of the Non-Dominant Hand in Ramachandran's Mirror-Box Therapy. *J Rehabil Med* 44:939-943.
- Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H (2006) Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cerebral Cortex* 16:1276-1282.
- Hamzei F, Lappchen CH, Glauche V, Mader I, Rijntjes M, Weiller C (2012) Functional Plasticity Induced by Mirror Training: The Mirror as the Element Connecting Both Hands to One Hemisphere. *Neurorehabilitation and neural repair* 26:484-496.
- Hari R, Forss N, Avikainen S, Kirveskari E, Salenius S, Rizzolatti G (1998) Activation of human primary motor cortex during action observation: A neuromagnetic study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95:15061-15065.
- Hill AT, Fitzgibbon BM, Arnold SL, Rinehart NJ, Fitzgerald PB, Enticott PG (2013) Modulation of putative mirror neuron activity by both positively and negatively valenced affective stimuli: A TMS study. *Behav Brain Res* 249:116-123.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Jr., Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H, American Heart Association Stroke C, Council on Cardiovascular N, Council on Peripheral Vascular D, Council on Clinical C (2013) Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 44:870-947.
- Ji SG, Cha HG, Kim MK, Lee CR (2014) The effect of mirror therapy integrating functional electrical stimulation on the gait of stroke patients. *Journal of physical therapy science* 26:497-499.
- Johansen-Berg H, Della-Maggiore V, Behrens TE, Smith SM, Paus T (2007) Integrity of white matter in the corpus callosum correlates with bimanual co-ordination skills. *Neuroimage* 36 Suppl 2:T16-21.

- Kincses ZT, Johansen-Berg H, Tomassini V, Bosnell R, Matthews PM, Beckmann CF (2008) Model-free characterization of brain functional networks for motor sequence learning using fMRI. *NeuroImage* 39:1950-1958.
- Kobayashi M, Hutchinson S, Schlaug G, Pascual-Leone A (2003) Ipsilateral motor cortex activation on functional magnetic resonance imaging during unilateral hand movements is related to interhemispheric interactions. *NeuroImage* 20:2259-2270.
- Kojima K, Ikuno K, Morii Y, Tokuhisa K, Morimoto S, Shomoto K (2014) Feasibility study of a combined treatment of electromyography-triggered neuromuscular stimulation and mirror therapy in stroke patients: A randomized crossover trial. *NeuroRehabilitation* 34:235-244.
- Kuo MF, Unger M, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W, Nitsche MA (2008) Limited impact of homeostatic plasticity on motor learning in humans. *Neuropsychologia* 46:2122-2128.
- Lappchen CH, Ringer T, Blessin J, Seidel G, Grieshammer S, Lange R, Hamzei F (2012) Optical illusion alters M1 excitability after mirror therapy: a TMS study. *Journal of neurophysiology* 108:2857-2861.
- Lin KC, Huang PC, Chen YT, Wu CY, Huang WL (2014) Combining afferent stimulation and mirror therapy for rehabilitating motor function, motor control, ambulation, and daily functions after stroke. *Neurorehabilitation and neural repair* 28:153-162.
- Loporto M, Holmes PS, Wright DJ, McAllister CJ (2013) Reflecting on Mirror Mechanisms: Motor Resonance Effects during Action Observation Only Present with Low-Intensity Transcranial Magnetic Stimulation. *PloS one* 8.
- Lustig C (2008) Making mirrors: sensorimotor experience directs activation of the mirror system (Commentary on Catmur et al.). *European Journal of Neuroscience* 28:1207-1207.
- Merians AS, Tunik E, Fluet GG, Qiu Q, Adamovich SV (2009) Innovative approaches to the rehabilitation of upper extremity hemiparesis using virtual environments. *Eur J Phys Rehab Med* 45:123-133.
- Michielsen ME, Selles RW, van der Geest JN, Eckhardt M, Yavuzer G, Stam HJ, Smits M, Ribbers GM, Bussmann JB (2011a) Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients: a phase II randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and neural repair* 25:223-233.
- Michielsen ME, Smits M, Ribbers GM, Stam HJ, van der Geest JN, Bussmann JB, Selles RW (2011b) The neuronal correlates of mirror therapy: an fMRI study on

mirror induced visual illusions in patients with stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82:393-398.

Michielsens ME, Smits M, Ribbers GM, Stam HJ, van der Geest JN, Bussmann JBJ, Selles RW (2011c) The neuronal correlates of mirror therapy: an fMRI study on mirror induced visual illusions in patients with stroke. *J Neurol Neurosur Ps* 82:393-398.

Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC (2004) Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol-London* 561:331-338.

Modrono C, Navarrete G, Rodriguez-Hernandez AF, Gonzalez-Mora JL (2013) Activation of the human mirror neuron system during the observation of the manipulation of virtual tools in the absence of a visible effector limb. *Neuroscience letters* 555:220-224.

Mohan U, Babu SK, Kumar KV, Suresh BV, Misri ZK, Chakrapani M (2013) Effectiveness of mirror therapy on lower extremity motor recovery, balance and mobility in patients with acute stroke: A randomized sham-controlled pilot trial. *Annals of Indian Academy of Neurology* 16:634-639.

Morin-Moncet O, Beaumont V, De Beaumont L, Lepage JF, Theoret H (2014) BDNF Val66Met polymorphism is associated with abnormal interhemispheric transfer of a newly acquired motor skill. *Journal of neurophysiology*.

Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J, Dang N, Kofler M, Facchini S, Boroojerdi B, Poewe W, Hallett M (2002) Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature* 415:640-644.

Nudo RJ, Milliken GW (1996) Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *Journal of neurophysiology* 75:2144-2149.

Perez MA, Tanaka S, Wise SP, Sadato N, Tanabe HC, Willingham DT, Cohen LG (2007) Neural substrates of intermanual transfer of a newly acquired motor skill. *Current Biology* 17:1896-1902.

Pineda JA (2008) Sensorimotor cortex as a critical component of an 'extended' mirror neuron system: Does it solve the development, correspondence, and control problems in mirroring? *Behav Brain Funct* 4.

Ploughman M, Granter-Button S, Chernenko G, Attwood Z, Tucker BA, Mearow KM, Corbett D (2007) Exercise intensity influences the temporal profile of growth factors involved in neuronal plasticity following focal ischemia. *Brain research* 1150:207-216.

- Radajewska A, Opara JA, Kucio C, Blaszczyzyn M, Mehlich K, Szczygiel J (2013) The effects of mirror therapy on arm and hand function in subacute stroke in patients. *International journal of rehabilitation research Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung Revue internationale de recherches de readaptation* 36:268-274.
- Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D (1996) Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proceedings Biological sciences / The Royal Society* 263:377-386.
- Romei V, Thut G, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A (2009) M1 contributes to the intrinsic but not the extrinsic components of motor-skills. *Cortex* 45:1058-1064.
- Schmitz R, Pasquali A, Cleeremans A, Peigneux P (2013) Lateralized implicit sequence learning in uni- and bi-manual conditions. *Brain Cogn* 81:1-9.
- Shinoura N, Suzuki Y, Watanabe Y, Yamada R, Tabei Y, Saito K, Yagi K (2008) Mirror therapy activates outside of cerebellum and ipsilateral M1. *NeuroRehabilitation* 23:245-252.
- Stevens JA, Stoykov ME (2003a) Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 84:1090-1092.
- Stevens JA, Stoykov MEP (2003b) Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis. *Arch Phys Med Rehab* 84:1090-1092.
- Sutbeyaz S, Yavuzer G, Sezer N, Koseoglu BF (2007) Mirror therapy enhances lower-extremity motor recovery and motor functioning after stroke: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 88:555-559.
- Thieme H, Bayn M, Wurg M, Zange C, Pohl M, Behrens J (2013) Mirror therapy for patients with severe arm paresis after stroke--a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation* 27:314-324.
- Thut G, Cook ND, Regard M, Leenders KL, Halsband U, Landis T (1996) Intermanual transfer of proximal and distal motor engrams in humans. *Experimental Brain Research* 108:321-327.
- Thut G, Halsband U, Regard M, Mayer E, Leenders KL, Landis T (1997) What is the role of the corpus callosum in intermanual transfer of motor skills? A study of three cases with callosal pathology. *Experimental Brain Research* 113:365-370.

- Tinazzi M, Zanette G (1998) Modulation of ipsilateral motor cortex in man during unimanual finger movements of different complexities. *Neuroscience letters* 244:121-124.
- Turner AM, Greenough WT (1985) Differential rearing effects on rat visual cortex synapses. I. Synaptic and neuronal density and synapses per neuron. *Brain Res* 329:195-203.
- Volkmar FR, Greenough WT (1972) Rearing complexity affects branching of dendrites in the visual cortex of the rat. *Science* 176:1445-1447.
- Wang J, Fritzsche C, Bernarding J, Krause T, Mauritz KH, Brunetti M, Dohle C (2013) Cerebral activation evoked by the mirror illusion of the hand in stroke patients compared to normal subjects. *NeuroRehabilitation* 33:593-603.
- Witelson SF (1985) The Brain Connection - the Corpus-Callosum Is Larger in Left-Handers. *Science (New York, NY)* 229:665-668.
- Wu CY, Huang PC, Chen YT, Lin KC, Yang HW (2013) Effects of mirror therapy on motor and sensory recovery in chronic stroke: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 94:1023-1030.
- Yavuzer G, Selles R, Sezer N, Sutbeyaz S, Bussmann JB, Koseoglu F, Atay MB, Stam HJ (2008) Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 89:393-398.
- Zhang S, Boyd J, Delaney K, Murphy TH (2005) Rapid reversible changes in dendritic spine structure in vivo gated by the degree of ischemia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25:5333-5338.

Nyilatkozat

Alulírott
szakos hallgató, kijelentem, hogy a diplomadolgozatban foglaltak saját munkám
eredményei, és csak a hivatkozott forrásokat (szakirodalom, eszközök, stb.)
használtam fel.

Tudomásul veszem azt, hogy szakdolgozatomat/diplomamunkámat a Szegedi
Tudományegyetem könyvtárában, a kölcsönözhető könyvek között helyezik el.

Aláírás:

Dátum: