

**Aus dem Zentrum für Neurologie
Neurologische Universitätsklinik Tübingen/Hertie Institut für
Klinische Hirnforschung
Abteilung Allgemeine Neurologie
Komm. Leiter: Professor Dr. A. Melms**

**Die Rolle des ipsilateralen Motorkortex nach
subkortikalem Schlaganfall bei Patienten mit guter
klinischer Erholung –
Untersuchungen mittels MEG-EMG-Kohärenzanalyse
und transkranieller Magnetstimulation**

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

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhardt-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Carmen Unterseher, geb. Schmitt
aus Malsch**

2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Gerloff

2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-P. Thier

Widmung

Für Jacob, Luisa und Martin

Inhaltsverzeichnis

Widmung	4
Inhaltsverzeichnis	5
Einleitung	7
Motorische Funktionssysteme	9
Neuronale Plastizität	13
Mechanismen von Plastizität	15
Reorganisation bei funktioneller Erholung nach Hirninfarkt	19
Fragestellung der vorliegenden Studie	23
Material und Methoden	24
Theoretische Grundlagen der Methoden	24
Die Kohärenzanalyse.....	24
Die Magnetencephalographie (MEG)	25
Das Elektromyogramm	27
Die Kernspintomographie (MRT).....	28
Die transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	28
Versuchspersonen	29
Patienten.....	29
Alters- und geschlechtsentsprechende Kontrollgruppe.....	33
Gleichzeitige Aufnahme von MEG- und EMG- Signalen zur Kohärenzberechnung	34
Versuchsaufbau.....	34
Untersuchungsbedingungen.....	34
Versuchsablauf	35
Messungen und Auswertung	37
Transkranielle Magnetstimulation zur Bestimmung ipsilateraler motorisch evozierter Potentiale	44
Patienten.....	44
Versuchsaufbau und -ablauf.....	44
Messung- und Auswertung.....	45
Ergebnisse	47
Neurologische Untersuchung	47
Einzelergebnisse	48
Gesamtdaten	54
EMG- und MEG- Spektren	54
MEG–EMG-Kohärenz.....	55
TMS-Ergebnisse	60
Diskussion	64
Zusammenfassung	76
Literaturverzeichnis	80
Abkürzungsverzeichnis	95
Danksagung	96
Lebenslauf	97

Einleitung

Bereits in der Antike (500 v. Chr.-500 n. Chr.) beschäftigten sich Ärzte mit der Beschreibung, Erklärung und Behandlung von neurologischen Krankheitsbildern. Vor dem intellektuellen Hintergrund des damaligen Kulturkreises versuchten sie Krankheitskonzepte zu entwickeln, die mit dem damaligen philosophischen Denken vereinbar waren und zugleich Zugänge zu rationalen Heilverfahren eröffneten (KARENBERG *et al.*, 1997).

Die *apoplêxia* bezeichnete laut KARENBERG entweder eine umschriebene Lähmung oder bezog sich auf eine plötzliche Lähmung des gesamten Körpers. Präzisere Definitionen der Apoplexie traten erst ab dem zweiten Jahrhundert nach Chr. auf:

„Die apoplêxia nun betrifft den Körper im Ganzen, und bei ihr gehen sowohl das Gefühl als auch der Verstand und die Bewegung verloren.“ (Aretaeus)

Im Schrifttum der Antike sind neben der Beschreibung des Schlaganfalls auch Angaben zum Verlauf der Krankheit zu finden. Während viele Autoren die *apoplêxia* als eine fast immer tödliche Krankheit beschrieben, versuchten andere, wie z.B. der spätantike Caelius Aurelianus, verschiedene Verlaufsformen zu differenzieren:

„Allgemein gesprochen ... sterben einige [der Patienten] am ersten Tag, andere leben noch zwei oder drei Tage, die übrigen aber bleiben am Leben ...“

Die heutigen epidemiologischen Daten bestätigen Aurelianus' Idee der Unterteilung des Krankheitsverlaufes nach einem Hirninfarkt in unterschiedliche Gruppen. Laut WIESNER *et al.* (1999) versterben in Deutschland ca. 25% der

Patienten in den ersten vier Wochen nach dem Akutereignis (siehe auch WEINFELD, 1991; BAUM *et al.*, 1981; WARLOW *et al.*, 1998). Von den Überlebenden erreichen etwa ein Drittel die vollständige Rehabilitation ohne bleibende Beeinträchtigungen. Ein weiteres Drittel ist zwar wieder in der Lage, selbständig einen Teil des alltäglichen Lebens zu bewältigen, muss aber Einschränkungen wie etwa Lähmungen oder Sprachschwierigkeiten in Kauf nehmen. Etwa 30% der Betroffenen sind wegen dauerhafter Invalidität auf Pflege angewiesen (WIEBERS *et al.*, 1990).

Die Frage, wovon die funktionelle Erholung nach einem Hirninfarkt abhängt und warum einige Patienten sich besser erholen als andere, bleibt seit der Antike größtenteils ungeklärt. Während die klinische Restitution der Patienten in den ersten Stunden oder Tagen nach dem Ereignis auf den Rückgang des eventuellen Hirnödems oder auf die Wiederdurchblutung ischämischer aber nicht nekrotischer Hirnmassen zurückzuführen ist, spiegelt die Erholung nach Wochen und Monaten echte neuronale Plastizität wieder (HALLETT, 2001). Diese hängt vermutlich von verschiedenen Faktoren wie Alter des Patienten (PAYNE *et al.*, 2001; SAILER *et al.*, 2000), Ausmaß (MOHR *et al.*, 1993) und Lokalisation (BINKOFSKI *et al.*, 1996) der Läsion ab und wird bestimmt durch individuelle Ausbildung neuer anatomischer und funktioneller Bahnen und Repräsentationen. Eine Vertiefung der Kenntnisse über die Mechanismen der neuronalen Plastizität würde nicht nur eine zuverlässigere Prognosestellung nach Hirninfarkt erlauben, sondern auch die Entwicklung moderner, evidenzbasierter Therapieverfahren fördern. So nutzen bereits einige in den letzten Jahren entwickelte Rehabilitationsverfahren bei der funktionellen Therapie zentraler Paresen der oberen Extremitäten die Erkenntnisse über die sensomotorische Plastizität beim motorischen Lernen (ASANUMA & ARISSIAN, 1984; HUMMELSHEIM *et al.*, 1988; KANEKO *et al.*, 1994) und in der Konsequenz unter anderem das „repetitive sensomotorische Training“ (BÜTEFISCH *et al.*, 1995; HUMMELSHEIM *et al.*, 1996 und 1997) und die sogenannte „Forced-Used“-Therapie (WOLF *et al.*, 1989; TAUB *et al.*, 1993; LIEPERT *et al.*, 1998; MILTNER *et al.*, 1999).

Ein wahrscheinlicher Erholungsmechanismus ist die vermehrte Verarbeitung motorischer Prozesse in alternativen, nicht geschädigten Hirnregionen. Im Falle einer Läsion der Strukturen des klassischen sensomotorischen Systems (z.B. Basalganglien) wird die Übernahme der Funktion durch benachbarte Hirnareale der beschädigten Hirnhälfte oder durch Areale des zur Lähmung ipsilateralen, gesunden Kortex diskutiert (WEILLER *et al.*, 1992; CRAMER *et al.*, 1997; GERLOFF *et al.*, 2006; LOTZE *et al.*, 2006). Die vorliegende Studie soll einen Beitrag dazu leisten, ob und in welcher Form der ipsilaterale Motorkortex bei Reorganisationsprozessen nach subkortikalem Hirninfarkt eine Rolle spielt.

Motorische Funktionssysteme

Zum besseren Verständnis neuronaler Plastizitätsprinzipien, die im nächsten Abschnitt zur Darstellung kommen, wird im Folgenden ein kurzer Einblick in die motorischen Funktionssysteme des Gehirns gegeben.

Innerhalb des letzten Jahrzehnts ist die Annahme einer hierarchischen Gliederung des motorischen Systems teilweise revidiert worden. Alle beteiligten Systeme scheinen für eine optimale Funktionsvernetzung direkt bzw. indirekt miteinander verbunden zu sein.

Zu den motorischen Gebieten der Hirnrinde zählen im engeren Sinne der primäre motorische Kortex (M1, Brodmann Areal (BA) 4), der supplementärmotorische Kortex (SMA, mediales BA 6) und der prämotorische Kortex (PMC, laterales BA 6). Darüber hinaus sind der anteriore *Gyrus cinguli* (BA 24), das frontale Augenfeld (BA 8) und der posteriore parietale Kortex (PPC, BA 7) zu den motorischen Hirnrindengebieten zu rechnen (PENFIELD *et al.*, 1951; FÖRSTER, 1936; ROLAND & ZILLES, 1996; TANJI, 1994; ANDERSEN, 1988). Diese Areale sind dadurch gekennzeichnet, dass sie untereinander funktionell eng verknüpft sind und somit ein kortikales motorisches Netzwerk bilden.

Die zentralen motorischen Rindenzonen stehen unter dem Einfluß des nicht-motorischen limbischen Systems, bestehend aus Hippocampus, den Amygdalakerengebieten sowie Teilen des Hypothalamus. Diese Gebiete sind an der Initiierung, Planung, Informationsverteilung, Ausführung und Kontrolle einer Willkürbewegung beteiligt und wirken emotional- und antriebsmodulierende Einflüsse auf das motorische System aus (PANDYA *et al.*, 1981; WISE & MAURITZ, 1985; MAURITZ & WISE, 1986; BROOKS & WATKINS, 1990). Basalganglien und Kleinhirn sind Bestandteil wichtiger Kontrollkreisläufe. Den untersten Abschnitt des motorischen Systems stellt das Skelettmuskelsystem dar (BROOKS, 1986; JEANNEROD, 1990).

Neben der Gliederung der motorischen Hirnzonen existieren enge sensomotorische Verknüpfungen. M1, SMA und PMC erhalten somatosensorische Rückkopplungen und sind in die Generierung einer sensorisch gesteuerten Motorik involviert. Auf der Basis von verschiedenen Untersuchungen an Affen wurde die Bedeutung einer sensorischen Rückkopplung zu motorischen Hirnzonen bei der Ausführung von passiven (LEMON *et al.* 1976; FETZ *et al.* 1980) als auch bei aktiven Bewegungen und beim motorischen Lernen erkannt (ASANUMA und ARISSIAN 1987; KANEKO *et al.* 1994).

Der primär motorische Kortex zeichnet sich morphologisch durch zahlreiche efferente Neuronen aus, die wegen ihrer Form auch als Pyramidenzellen bezeichnet werden. In Lamina V des sechsschichtigen zerebralen Kortex liegen die größten ihrer Art, die sogenannten großen Betz'schen Pyramidenzellen. In BA 4 befinden sich etwa 34000 Betz-Pyramidenzellen (LASSEK, 1942). Die Axone dieser Zellen sind Bestandteil kortikofugaler Bahnen, die motorische Impulse an subkortikale und spinale Strukturen wie Hirnnervenkerne oder α -Motoneurone weiterleiten. Sind diese Verbindungen monosynaptisch, werden sie auch Pyramidenbahnen genannt. Neben den Axonen der Betz-Pyramidenzellen bestehen die Pyramidenbahnen aus Fasern des primär-motorischen, prämotorischen und supplementär-motorischen Kortex.

Insgesamt macht der Anteil dieser motorischer Fasern etwa 60% der Pyramidenbahn aus. Etwa 40% der Fasern haben ihren Ursprung im somatosensorischen Kortex (BA 3a, 3b, 1, 2 des *Gyrus postcentralis* S1) (JANE *et al.*, 1967). Darüber hinaus entstammt ein geringer Anteil auch aus dem anterioren *Gyrus cinguli* (Shima *et al.*, 1991). Die Pyramidenbahn besteht insgesamt aus etwa einer Million Fasern. Etwa 80% der Pyramidenbahnfasern kreuzen in Höhe der *Decussatio pyramidum* (NIEUWENHUYS *et al.*, 1991). Die direkten monosynaptischen Verbindungen von den kortikalen Neuronen zu den spinalen α -Motoneuronen verlaufen hauptsächlich gekreuzt, soweit sie zu den distalen Extremitätenmuskeln projizieren. Hierbei existiert eine präzise somatotopische Gliederung, das heißt jedem Abschnitt im Motokortex entspricht die Initiierung von Bewegungen bestimmter Körperteile. Diese Somatotopie wurde bereits 1950 von PENFIELD & RASMUSSEN mit dem Homunkulus dargestellt. Hand, Gesicht und Zunge weisen besonders große Areale auf. Die Bahnen zu den proximalen Extremitätenmuskeln verlaufen zum Teil ungekreuzt und enthalten einen, relativ zu den gekreuzten, größeren Anteil Fasern mit Ursprung in den prämotorischen und supplementär-motorischen Arealen sowie aus Kerngebieten im Hirnstamm (FREUND & HUMMELSHEIM, 1985). Eine Hauptfunktion der Pyramidenbahnen ist die Feinmotorik (HEPP-REYMOND *et al.*, 1972). So zeigten sich bei experimenteller Unterbrechung der Pyramidenbahn bei Primaten kein langanhaltender Zusammenbruch der Gesamtmotorik, sondern lediglich der Verlust des sogenannten Präzisionsgriffes.

SANIDES (1967) postulierte in seiner Theorie über die Identifikation verschiedener zerebraler Entwicklungsstufen, dass der primäre Motorkortex eine relativ junge Struktur innerhalb der Evolution darstellt, sich nach den frontalen Strukturen entwickelt hat und eine Spezialisierung zur Kontrolle von diskreten feinmotorischen Bewegungen der kontralateralen distalen Muskulatur erfahren hat - eine Funktion, die bei den Säugetieren und insbesondere beim Menschen eine besondere Rolle bei der Nutzung der Hand einnimmt. SANIDES (1970) nahm weiterhin an, dass das paralimbische-parainsulare neokortikale Wachstum am Rand der SMA und der ventrolateralen prämotorischen Areale

eine erweiterte Extremitätenfunktion gebahnt hatte, die eine neue sensomotorische Repräsentation und damit eine weitere Adaptation an das terrestrische Leben ermöglichte. Diese kortikale Spezialisierung erreichte seinen Höhepunkt in der manuellen Nahrungsaufnahme und im Gebrauch von Werkzeugen beim Menschen und bei Primaten. Möglich ist nach dieser Theorie, dass sich der primäre Motorkortex als eine notwendige Extension der rudimentären SMA im Rahmen des Evolutionsdruckes entwickelte. Beispielsweise haben Untersuchungen der Hirnstruktur bei Delphinen ohne terrestrische Anpassung erbracht, dass trotz ausgeprägter Gyrierung kein Beweis für die Entwicklung Betz'scher Riesenpyramidenzellen in der *Lamina pyramidalis interna* (Lamina V, innere Pyramidenschicht) - der zytoarchitektonische Marker des primär-motorischen Kortex - in den Hemisphären vorhanden war (MORGANE *et al.*, 1985). Statt dessen war die zerebrale motorische Entwicklung auf dem Stand des parainsularen-paralimbischen Stadiums eingefroren. In den primärmotorischen Arealen ist hingegen eine *Lamina granularis interna* (Lamina IV, innere Körnerzellschicht) mit kleinen, dicht gelagerten Stern- und Körnerzellen nicht nachweisbar.

Die SMA ist anatomisch eng mit frontalen, präfrontalen und parietalen Regionen sowie mit der homologen SMA der Gegenseite und dem Thalamus verbunden (LUPPINO *et al.*, 1993). Sie zeigt einen Trend zu vermehrter Aktivierung bei komplexeren sensomotorischen Anforderungen (DEIBER *et al.*, 1996; SHIBASAKI *et al.*, 1993). Die SMA ist keine einheitliche Struktur. Sie besteht aus mindestens zwei funktionell distinkten Anteilen, der pre-SMA und der sogenannten SMA proper (LUPPINO *et al.*, 1993; TANJI & SHIMA, 1996), wovon der pre-SMA eine wichtige Rolle in der Bewegungsvorbereitung, der SMA proper in der Bewegungsausführung zugesprochen wird. Letztere steht in enger Verbindung zu M1 und dem Rückenmark, während die rostral gelegene pre-SMA hauptsächlich Projektionen aus dem präfrontalen Kortex und den cingulären Strukturen erhält (TANJI, 1994).

Der lateral der SMA gelegene prämotorische Kortex läßt sich ebenfalls in zwei

Subdivisionen unterteilen. Dem ventralen Anteil (PMv) wird eine Rolle bei der Ausführung von Bewegungen unter visueller Kontrolle zugeschrieben (KURATA, 1994), während es Hinweise dafür gibt, dass der dorsale prämotorische Kortex (PMd) bei der Vorbereitung von Bewegungen, insbesondere bei der Auswahl geeigneter Bewegungsabläufe, beteiligt ist (HOSHI *et al.*, 2004).

Das frontale Augenfeld ist ein kleines frontales Areal, das mit kortikalen und subkortikalen Gebieten des okulomotorischen Systems verbunden ist (TANJI, 1994).

Die Rolle des PPC, bei dem es sich um ein Areal unterhalb und oberhalb des intraparietalen Sulcus handelt, ist umstritten. Er ist nicht, wie früher angenommen, ausschließlich dem sensorischen System zuzurechnen, sondern spielt vielmehr eine wichtige Rolle bei der Bewegungsplanung, insbesondere bei der Intention von Greif- und Blickbewegungen (SNYDER *et al.*, 2000). Entsprechend enge kortikokortikale Verbindungen bestehen zu den prämotorischen und präfrontalen Hirnarealen, zum visuomotorischen System und zum homologen PPC der Gegenseite (JOHNSON *et al.*, 1996; WISE *et al.*, 1997). Die in mehreren Studien im PPC beobachtete Aktivität ist dabei am ehesten einem frühen Stadium der Bewegungsintention zuzuschreiben, nämlich der Umwandlung des sensorischen Inputs in motorische Aktion (COHEN *et al.*, 2002; ANDERSEN *et al.*, 2002). Weitere Studien lieferten Hinweise für eine Beteiligung des PPC bei motorischer Aufmerksamkeit und bei Lerneffekten (RUSHWORTH *et al.*, 2003; ANDERSEN *et al.*, 2002)

Neuronale Plastizität

Komplexes motorisches Lernen und Handeln sind kognitive Prozesse, deren Repräsentationen bisher nur ansatzweise verstanden sind (Übersicht: CHEN *et al.*, 2002). Kleinste Läsionen im Bereich des motorischen Systems, wie z.B. Hirninfarkte, können in der Akutphase zu ausgeprägten neurologischen Defiziten führen. Die funktionelle Erholung, die bei hirngeschädigten Patienten

während der Rehabilitationsphase auf der motorischen, der kognitiven und der Verhaltensebene beobachtet werden kann, ergibt sich aus dem Zusammenwirken unterschiedlicher Mechanismen neuronaler Plastizität, in der Akutphase zusätzlich durch die spontane Regulation von pathologischen Zellstoffwechselfvorgängen, z.B. in der perifokalen Ödemzone (HALLETT, 2001). Auch bei Hirninfarktpatienten, deren Extremitätenfunktion bei motorischen Tests vollständig wiederhergestellt erscheinen, kann angenommen werden, dass ihre Willkürbeweglichkeit von reorganisierten neuronalen Prozessen gesteuert wird. Diese sind physiologisch und anatomisch von den Bedingungen vor Eintritt der Hirnschädigung verschieden und spiegeln somit neuronale Plastizität wider (HUMMELSHEIM, 1998).

Neuronale Plastizität ist ein physiologischer Vorgang, der auch bei Gesunden in Zusammenhang mit Lernen und Training beobachtet werden kann. Insbesondere Lernvorgänge im Kindesalter greifen auf umfangreiche Mechanismen von Plastizität zurück (ELBERT *et al.*, 1995), aber auch die funktionellen Strukturen der Gehirne Erwachsener sind durch plastische Reorganisationsprozesse veränderlich (COHEN *et al.*, 1995; KARNI *et al.*, 1995; CLASSEN *et al.*, 1998; ANDRES *et al.*, 1999). Auch im Tierexperiment konnten Reorganisationsprozesse im ausgereiften Gehirn unter kontrollierten Laborbedingungen beobachtet werden (NUDO *et al.*, 1996; XERRI *et al.*, 1998). Die funktionelle Erholung nach einem Schlaganfall besteht im intensiven Wiedererlernen und Neuerlernen motorischer und sensorischer Funktionen und greift auf Plastizitätsprinzipien eines intakten Gehirns zurück. Ein dominierendes Prinzip für Reorganisation ist die Umorganisation („Remodeling“) mentaler Repräsentationen (KAAS, 1991; PONS *et al.*, 1991; MERZENICH und JENKINS, 1993; WANG *et al.*, 1995). Der Begriff Repräsentation ist dabei als funktionell-anatomisches Substrat einer bestimmten Verhaltensleistung zu verstehen und kann sowohl lokale neuronale Aktivität in einer bestimmten Region als auch ein distinktives Muster synchronisierter, netzwerkartiger Aktivität darstellen. „Remodeling“ entspricht also der funktionellen Neudefinition eines Neurons in einem neuronalen Netzwerk.

Motorische und sensorische kortikale Repräsentation werden bei Gesunden dynamisch gebildet und moduliert (GARRAGHTY & KAAS, 1992). Funktionelle Erholung nach einem Hirninfarkt geht einher mit intensivem Lernen, wobei es zur vermehrten Verarbeitung motorischer Prozesse in alternativen, nicht geschädigten Hirnregionen, also zur Entwicklung neuer motorischer Repräsentationen kommt.

Mechanismen von Plastizität

Die Mechanismen, die der neuronalen Plastizität auf zellulärer Ebene zugrunde liegen, lassen sich im wesentlichen in drei Vorgänge einteilen: in **(I)** die Modifikation neuronaler Verschaltungsarrangements durch Demaskierung inaktiver präformierter neuronaler Funktionsverbände, in **(II)** Langzeit-Potentiierung (LTP) und in **(III)** ‚Sprouting‘ (CHEN *et al.*, 2002; WALDMANN, 2003).

Demaskierung

Änderungen der motorkortikalen Organisation können rasch, d.h. innerhalb von Stunden geschehen (DONOGHUE *et al.* 1990; SANES *et al.* 1990). JACOBS und DONOGHUE (1991) vermuten, dass die neuronalen Verbindungen in anatomischer Hinsicht wesentlich größere Gebiete umfassen als in funktioneller. Manche Gebiete werden also durch eine tonische Inhibition als funktionelle Ressource verwaltet, die durch Demaskierung inaktiver präformierter synaptischer Verbindungen, das heißt durch Aufhebung der Inhibition, aktiviert werden können.

Die traditionelle Betrachtungsweise geht von einer somatotopen Anordnung der Körperoberfläche in einen somatosensorischen und einen motorischen Kortex aus (PENFIELD & RASMUSSEN, 1950). Obwohl zum Beispiel die somatosensorische Fingerrepräsentation in distinkten Zonen angeordnet ist, konnten SNOW *et al.* (1988) in einer elektroanatomischen Untersuchung nachweisen, dass entsprechende thalamokortikale Afferenzen in einem

größeren Areal enden, als dies den in Einzelzelleitungen jeweils aktivierbaren rezeptiven Feldern entspricht. JENKINS *et al.* (1990) vermuteten, dass das aktuelle rezeptive Feld eines kortikalen Neurons dynamisch moduliert werden kann („dynamische Input-Selektion“) und davon abhängt, ob der jeweilige Abschnitt der Körperoberfläche aktiviert wird. In mehreren Studien mit Primaten konnte durch periphere Deafferenzierung, die mittels Nervenläsion bzw. Fingeramputation herbeigeführt wurde, gezeigt werden, dass die deafferenzierten Areale des primär sensorischen Kortex von Repräsentation benachbarter Körperteile übernommen wurden (MERZENICH *et al.*, 1983). Bei Patienten mit Phantomschmerzen nach Amputation der oberen Extremität ließen sich Gefühlssensationen im Stumpf durch somatosensible Stimulation des Gesichts und des Oberkörpers hervorrufen (RAMACHANDRAN *et al.*, 1992). Als Ursache für dieses Phänomen konnten MEG-Studien eine Ausweitung der Gesichtsrepräsentationen in die ehemaligen Repräsentationsareale des amputierten Armes nachweisen (ELBERT *et al.*, 1995; FLOR *et al.*, 1995).

Dass die Demaskierung dem Gehirn als Mechanismus zur schnellen Anpassung an neue Bedingungen bereitsteht, zeigten Studien mit reversibler Deafferenzierung durch Lokalanästhesie (BRASIL-NETO *et al.*, 1992 und 1993). Die Amplituden der motorisch evozierten Potentiale (MEP) nach transkranieller Magnetstimulation (TMS) der Muskelgruppen, die nahe der deafferenzierten Gliedmaßen lagen, stiegen innerhalb von Minuten an und erreichten nach der Beendigung der Anästhesie wieder Ausgangswerte. Außerdem vergrößerten sich die Repräsentationsareale dieser Muskelgruppen reversibel.

Der Prozess der Demaskierung ist vermutlich auf eine Reduktion GABA-vermittelter Inhibition zurückzuführen. GABA stellt den wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter des zentralen Nervensystems dar. Nach Applikation des GABA-Antagonisten Biculline auf das kortikale Gebiet des Unterarms, ließen sich durch Stimulation der benachbarten Hirnareale Bewegungen des Unterarmes auslösen (JACOBS & DONOGHUE, 1991). Diese Veränderungen im Sinne einer Vergrößerung des Repräsentationsareals für den

Unterarm sind vergleichbar mit denen der oben beschriebenen TMS-Studien bei transienter Deafferentation (BRASIL-NETO, 1993) und führen zur Annahme, dass GABA gesteuerte Neurone eine Schlüsselrolle bei der Verwaltung kortikaler Repräsentationen spielen.

Funktionelle Umorganisationen, die auf Demaskierung beruhen, bilden möglicherweise den ersten Schritt beim Erlernen neuer motorischer Fertigkeiten bzw. bei der Restitution motorischer Funktionen nach zentralnervöser Schädigung. Neu formierte neuronale Funktionsverbände müssen jedoch im weiteren Verlauf der motorischen Erholung konsolidiert und optimiert werden.

Langzeit-Potentiierung

IRIKI *et al.* (1989) konnten für die Projektion des somatosensorischen Kortex zum primär motorischen Kortex im Tierexperiment an Katzen zeigen, dass synaptische Übertragungseigenschaften durch wiederholte Aktivierung der zugehörigen Synapse verbessert werden können. Im Anschluss an eine tetanische Stimulation des somatosensorischen Kortex zeigte sich bei intrazellulärer Ableitung motorkortikaler Zellen (BA 4, Laminae II und III) eine signifikant größere Amplitude des exzitatorischen postsynaptischen Potentials im Vergleich zu einer Kontrollmessung ohne vorangegangene tetanische Stimulation des somatosensorischen Kortex. Entsprechend des Zeitverlaufes der Rückbildung der veränderten Transmissionscharakteristika wird zwischen posttetanischer Potentiierung (PTP, Minuten anhaltend) und Langzeit-Potentiierung (LTP Stunden bis Tage anhaltend) unterschieden (RACINE & MILGRAM, 1988; SAKAMATO *et al.*, 1989; IRIKI *et al.*, 1989; KELLER *et al.*, 1990, 1992; ASANUMA und KELLER, 1991a, b). Ob PTP- oder LTP-Phänomene an den untersuchten Synapsen des motorischen Kortex induziert werden, hängt von der Frequenz und Dauer der Aktivierung afferenter Verbindungen ab. PTP resultiert aus einer vermehrten Transmitterfreisetzung, während LTP vorwiegend durch Veränderungen der postsynaptischen Strukturen bedingt ist. Das für das motorische Lernen so wichtige Zusammenspiel aktiver Afferenz- und Efferenzsignale prägte den Begriff „Afferenz-Efferenz-Kopplung“ (KLEIM *et al.*, 1998). Diese Afferenz-Efferenz-Kopplung im menschlichen

sensomotorischen System konnte bisher nicht in allen Details aufgedeckt werden.

Die biophysikalischen Mechanismen, denen LTP unterliegt, wurden im Rahmen tierexperimenteller Untersuchungen in der Area CA1 des Hippocampus untersucht. Die afferenten Signale, die diese Region erreichen, werden durch die exzitatorische Transmittersubstanz Glutamat übertragen. Einer der Glutamat-Rezeptoren an der postsynaptischen Membran von CA1-Zielneuronen, N-Methyl-D-Aspartat (NMDA), wird spannungsabhängig und hauptsächlich im Zustand der Depolarisation aktiviert. Diese NMDA-Rezeptoren sind für LTP-Phänomene unerlässlich (ASANUMA & KELLER, 1991b). Eine tetanische Stimulation eines Neurons induziert sowohl eine präsynaptische Transmitterfreisetzung, als auch eine darauf folgende postsynaptische Depolarisation (als Voraussetzung für eine NMDA-Aktivierung). Erscheint nun die Transmitterfreisetzung zum Zeitpunkt einer Depolarisationsphase des NMDA-Rezeptors, kommt es zu einer Fazilitation. Fällt die Transmitterfreisetzung hingegen in eine Phase der postsynaptischen Hyperpolarisation, kommt es zu einer Inhibition von LTP-Effekten. Die eigentliche LTP-Induktion ist von einem NMDA-gesteuerten postsynaptischen Kalzium-Einstrom abhängig. Die vorübergehend erhöhte postsynaptische Sensitivität auf Glutamat führt zu einer Kalzium-vermittelten Proteinkinase – Phosphorylierung. Die Aktivierung der Proteinkinase wiederum initiiert eine Kaskade von biochemischen Ereignissen, welche eine Norepinephrin - induzierte cAMP – Aktivierung (cAMP = ‚cyclic Adenosin Mono Phosphat‘), eine gesteigerte spezifische Genexpression und eine Proteinsynthese einschliesst. Diese biochemische Kaskade erreicht ihren Höhepunkt in der Produktion von Rezeptoren, die die postsynaptische Empfindlichkeit auf Glutamat über einen längeren Zeitraum erhöhen (ASANUMA & KELLER, 1991b).

Auch für die pyramidale Efferenz des motorischen Kortex konnte bei deren tetanischer Stimulation in einigen spinalen Interneuronen eine Langzeit-Potentiierung induziert werden. (ASANUMA & KELLER, 1991b).

„Sprouting“

Ein weiterer, aufgrund tierexperimenteller Studien häufig diskutierter Mechanismus der zentralnervösen Plastizität, ist das ‚Sprouting‘. Darunter versteht man das Aussprossen erhaltener Axone mit nachfolgender Neubildung synaptischer Kontaktstellen. Mit dem Sprouting verbunden ist in der Regel eine Synapsenneubildung. Es ist bekannt, dass Tiere—in einer stimulusreichen Umgebung eine größere dendritische Arborisation, mehr Synapsen pro Neuron, höhere Aktivitäten von ‚nerve growth factor‘ (NGF), eine Zunahme von NGF-Rezeptoren und eine stärkere Genexpression für neurotrophe Faktoren bzw. deren Rezeptoren haben als Tiere, die in einer reizarmen Umgebung untergebracht sind (TORASDOTTER *et al.*, 1992; KLINTSOVA & GREENOUGH, 1999). Der Nachweis von Sprouting-Mechanismen beim Menschen gelang bisher nicht.

Reorganisation bei funktioneller Erholung nach Hirninfarkt

Langfristige Erholung nach einem Hirninfarkt wird gewährleistet durch plastische Vorgänge, bei denen mittels der oben erläuterten Prinzipien ungeschädigte Hirnareale die Funktionen der geschädigten Hirnareale übernehmen. Zu den Kandidatenregionen für ‚Remodeling‘ gehören der kontraläsionale primär motorische und prämotorische Kortex, sowie die ipsiläsionalen prämotorischen Areale inklusive der SMA und Anteile des posterioren Parietalkortex (PPC). Die Bedeutung dieser Areale wurde durch Studien belegt, in denen nach peripheren oder zentralen Läsionen des Nervensystems kompensatorische Aktivitätsveränderungen dieser Areale nachgewiesen werden konnten (FRACKOWIAK *et al.*, 1991; WEILLER *et al.*, 1992, 1993; WEEKS *et al.*, 1999; GERLOFF *et al.*, 2006; LOTZE *et al.*, 2006).

Die Rolle ipsilateraler Bahnen bei der Erholung nach Schlaganfall ist in der Literatur vielfach diskutiert. Nach Hemispherekтомie gelingt es den kontralateralen Extremitäten, wieder motorische Funktionen aufzubauen,

insbesondere, wenn die Operation im Kindesalter stattgefunden hat. Um dieses Phänomen näher zu untersuchen, stimulierten COHEN *et al.* (1991) bei hemisphärektomierten Patienten die intakte Hirnhälfte und konnten dabei beidseitige Aktivierung des *M. deltoideus* und des *M. biceps* ableiten. Die ipsilateralen und kontralateralen Repräsentationen lagen in der intakten Hemisphäre topografisch getrennt voneinander, wobei die ipsilateralen Repräsentationen weiter anterior und lateral zu liegen kamen (BENECKE *et al.*, 1991). Die ersten Hinweise, dass ipsilaterale Aktivitäten einen Beitrag zur Erholung nach Schlaganfall leisten könnten, brachten CHOLLET *et al.* (1991) in einer PET-Studie, weitere Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren konnten die Beobachtung vermehrter ipsilateraler Aktivität nach Hirninfarkt bestätigen (WEILLER *et al.*, 1992; CRAMER *et al.*, 1997; HONDA *et al.*, 1997; LIEPERT *et al.*, 2000). Verschiedene TMS-Studien versuchten zu klären, welche physiologischen Prozesse mit der beobachteten vermehrten Aktivierung des ipsilateralen Motorkortex (iM1) einhergehen. Mittels magnetischer Einmal- oder Doppelpuls-Stimulation wurden lokale Veränderungen der intrakortikalen und transkallosalen Inhibition und Fazilitation bei Hirninfarktpatienten beobachtet (FERBERT *et al.*, 1992; SHIMIZU *et al.*, 2002). Nicht nur die betroffene Hirnhälfte (LIEPERT *et al.*, 2000; BYRNES *et al.*, 2001), sondern auch die intakte Hirnhälfte zeigte Veränderungen. Stimulation der intakten Hemisphäre führte zu stärkeren motorischen Antworten der nichtbetroffenen (WAXMAN 1988; LIEPERT *et al.*, 2000; SHIMIZU *et al.*, 2002) und inkonstant auch zu Antworten der betroffenen Extremität (PALMER *et al.*, 1992; CARAMIA *et al.*, 1996, 2000; NETZ *et al.*, 1997; TROMPETTO *et al.*, 2000). Unter der Annahme, dass sich die motorischen Rindenareale beider Hirnhälften gegenseitig durch transkallosale Fasern inhibieren, bedeutet der Anstieg motorischer Antworten nach Stimulation der intakten Hemisphäre transkallosale Disinhibition, das heißt Wegfall von Inhibition durch die läionierte Hirnhälfte (NETZ *et al.*, 1997). Demnach spielen auch Veränderungen der motorischen Repräsentationen in der intakten Hirnhälfte eine Rolle bei der Kompensation von Funktionsdefiziten nach Hirninfarkt. Gestützt wird diese Annahme durch Studien an Schlaganfallpatienten, die sich erfolgreich einer ‚constraint-induced‘-Therapie

unterzogen haben (MILTNER *et al.*, 1999; TAUB *et al.*, 2001), welche funktionelle Reorganisation der intakten Hirnhälfte mittels EEG (KOPP *et al.*, 1999), TMS (LIEPERT *et al.*, 2000) und fMRT (LEVY *et al.*, 2001) nachweisen konnten.

Andere Studien wiederum lassen die Frage aufkommen, ob die vermehrte kontraläsionale Aktivität wirklich Ausdruck klinischer Erholung oder nicht eher als Ausdruck mangelhafter Kompensationsmechanismen bei der Wiederherstellung motorischer Funktionen zu begreifen ist (CHEN *et al.*, 2002). Einige TMS-Studien zeigten, dass ipsilateral detektierte MEPs nach Stimulation der intakten Hirnhälfte eher bei Patienten mit schlechter klinischer Erholung zu finden sind (NETZ *et al.*, 1997; MIMA *et al.*, 2001; WARD *et al.*, 2003). TURTON *et al.* (1996) konnten sogar zeigen, dass die Verwendung ipsiläsionaler (gekreuzter) Bahnen ein Prediktor für gute Erholung nach einem Hirninfarkt ist. In einer Studie von WERHAHN *et al.* (2003) erbrachte die TMS über den ipsiläsionalen Motorkortex bei Schlaganfallpatienten mit guter Erholung eine Veränderung der Reaktionszeit, während sich bei Patienten mit schlechter funktioneller Erholung kein Effekt einstellte. Die Rekrutierung ipsiläsionaler Bahnen spiegelt also eine Kompensationsstrategie eher bei Patienten mit guter funktioneller Erholung wider. Auch neuere Studien von FOLTY *et al.* (2003) und VERLEGER *et al.* (2003) stellen einen funktionellen Benefit durch die Beteiligung des kontraläsionalen Kortex in Frage.

Zusätzliche Aspekte zur Klärung der Rolle ipsilateraler Bahnen kann die nähere Betrachtung von Patienten mit pathologischen Mitbewegungen (im Extremfall Spiegelbewegungen) liefern. Spiegelbewegungen sind unwillkürliche synchrone Bewegungen einer Gliedmaße bei willkürlicher Bewegung der entsprechenden Gliedmaße der Gegenseite. Diese können im geringen Grad als physiologische Mitbewegungen bei gesunden Menschen vorkommen und sind bei komplexen Bewegungen häufiger als bei einfachen (NELLES *et al.*, 1998; RIJNTJES, 1999). Vor allem Kinder können dieses Phänomen bis zu ihrem 10. Lebensjahr aufweisen, da bis zu diesem Zeitpunkt die Ausreifung des *Corpus callosum* noch nicht abgeschlossen ist und ipsilaterale Bahnen vermehrt vorhanden sind

(LAZARUS & TODOR, 1987). Bei Patienten mit Schlaganfall werden pathologische Mitbewegungen viel häufiger angetroffen als bei Gesunden, wobei es hier meistens zu Mitbewegungen der gesunden Hand kommt, wenn mit der (anfänglich) paretischen Hand fraktionierte Fingerbewegungen gemacht werden (RIJNTJES *et al.*, 1999; WITTENBERG *et al.*, 2000). Bei diesem Phänomen wird angenommen, dass die motorische Kontrolle der paretischen Hand vom ipsilateralen Motorkortex übernommen worden ist und es durch fehlende Trennung zwischen kortikaler Repräsentation der betroffenen und kortikaler Repräsentation der gesunden Hand zu Mitbewegung der Gegenseite kommt. Neben diesem Erklärungsansatz existieren alternative Modelle. Beobachtete Aktivität der intakten Hemisphäre bedeutet nicht notwendigerweise, dass die motorische Kontrolle von dieser Hemisphäre ausgeht. Ebenso möglich ist weiterhin die Kontrolle der betroffenen Extremität durch den kontralateralen Kortex (SHIMIZU *et al.*, 2002). Im Falle eines kortikalen Infarktes sind dabei die Funktionen durch angrenzende kortikale Areale übernommen worden, im Falle eines subkortikalen Infarktes durch parallele Bahnen. In diesem Modell ist die erhöhte ipsilaterale Aktivität als Epiphänomen durch ‚Sprouting‘ ohne funktionelle Relevanz zu werten.

Eine jüngst entwickelte Methode, um festzustellen, ob kortikale elektrische Aktivität Ausdruck eines funktionellen Zusammenhangs zwischen Motorkortex und Zielmuskulatur im Sinne kortikomuskulärer Bahnen darstellt, ist die Methode der Kohärenzanalyse (BAKER *et al.*, 1997; SALENIUS *et al.*, 1997; KILNER *et al.*, 1999; MIMA *et al.*, 2000).

Eine erste Studie von MIMA *et al.* (2001) mittels EEG-EMG-Kohärenzberechnung wies daraufhin, dass bei Patienten nach einem subkortikalen Schlaganfall die Kontrolle der paretische Gliedmaße hauptsächlich über den Motorkortex der läsierten Hirnhälfte erfolgt.

Fragestellung der vorliegenden Studie

In der vorliegenden Studie wurde die Hypothese getestet, dass nach ischämischem subkortikalem Infarkt die vermehrte Aktivierung des zur paretischen Hand ipsilateralen M1 (iM1) Ausdruck der Rekrutierung ungekreuzter kortikospinaler Bahnen ist. In mehreren Studien konnte bisher gezeigt werden, dass iM1 kompensatorisch aktiv ist (WEILLER *et al.*, 1992; NELLES *et al.*, 1999; CARAMIA *et al.*, 2000; CRAMER *et al.*, 1997; GERLOFF *et al.*, 2006). Doch ob seine Aktivität Ausdruck direkter kortikospinaler Bahnen ist und somit einen funktionellen Zusammenhang darstellt, bleibt unklar (MIMA *et al.*, 2001).

Ein weiteres Ziel der Studie war es, Aufschlüsse über die neuroplastischen Mechanismen zu gewinnen, die bei der Entstehung von pMB bei Patienten mit Schlaganfall zu beobachten sind. Insbesondere sollte dabei geklärt werden, ob sich bei pMB monosynaptische ipsilaterale Verbindungen ausbilden. Mit der Methode der MEG-EMG-Kohärenzanalyse läßt sich am besten diese direkte Kopplung zwischen motorischen Kortex und Effektor-Muskel nachweisen (MIMA & HALLETT, 1999). Diese wurde bei zehn Schlaganfallpatienten mit guter funktioneller Erholung berechnet und mit dem Ergebnis einer altersentsprechenden Kontrollgruppe verglichen. Um innerhalb der hier in Deutschland untersuchten Patientengruppe MEG-EMG- und TMS- Ergebnisse direkt vergleichen zu können, wurde bei acht Patienten Einzelpuls-TMS über den motorischen Kortexarealen zur Prüfung ipsilateraler motorisch evozierter Potentiale vorgenommen.

Material und Methoden

Theoretische Grundlagen der Methoden

Die Kohärenzanalyse

In steigendem Umfang wird die Kohärenzanalyse in der Hirnforschung dazu verwendet, die funktionalen Eigenschaften kortikaler Verbindungen zu evaluieren und Informationen über die Synchronisation sowohl regional als auch interregional kortikaler Aktivität zu erhalten (GRAY *et al.*, 1989; BRESSLER *et al.*, 1993; ROELFSEMA *et al.*, 1997; CLASSEN *et al.*, 1998; WHEATON *et al.*, 2005; SCHOFFELEN *et al.*, 2005; HUMMEL & GERLOFF, 2005). So kann z.B. die oszillatorische Aktivität einer kortikalen Region mit der elektrischen Oszillation eines Muskels verglichen werden. Bei Gesunden lassen sich während einer isometrischer Muskelkontraktion über dem motorischen Kortex und den aktivierten Muskelgruppen elektrische Oszillationen im Frequenzbereich um die 20 Hz aufweisen, die in fester Phasenbeziehung zueinander stehen. Da die elektrische Aktivität des Kortex dabei der muskulären mit einer Latenz von 15-20 ms vorausgeht (MIMA & HALLETT, 1999; GROSS *et al.*, 2000) und diese Zeit der neuronalen Signalweiterleitung vom motorischen Kortex zum peripheren Muskel entspricht, wird angenommen, dass die kortikomuskuläre Kohärenz die Kontrolle des primären Motorkortex über und Zielmuskulatur widerspiegelt (BAKER *et al.*, 1999). Die erste systematische Studie dieses Phänomens wurde 1995 von CONWAY *et al.* mit Hilfe eines MEG und eines rektifizierten Oberflächen-EMG durchgeführt. Zur Gewinnung der kortikalen Signale bei der kortikomuskulären Kohärenzberechnung ist neben der Ableitung mittels eines MEG (SALENIUS *et al.*, 1996; SALENIUS *et al.*, 1997) die Benutzung eines EEG (HALLIDAY *et al.*, 1998; MIMA *et al.*, 2000) möglich.

Die Kohärenz zählt zu den sogenannten Spektralparametern der

Spektralanalyse der entsprechenden Signale. Sinn der Spektralanalyse ist es, Zeitreihen in Frequenzen umzuwandeln. Die Kohärenz gibt dabei Aufschluß über den Grad der spektralen Beziehung zweier elektrischer Signale im Frequenzbereich. Der entscheidende Vorteil der Kohärenz ist also, eine Aussage über die funktionelle Kopplung zwischen zwei elektrischen Systemen aufzustellen. Der Ausgangspunkt für die Kohärenzanalyse ist die Aufteilung einer Zeitreihe in Sinus- und Cosinusschwingungen unter Benutzung der Fouriertransformation. Als Fourierkoeffizienten erhält man für jede Frequenz einen Amplitudenwert und Phasenwert. Damit wird es möglich, das komplexe Spektrum der Zeitreihe zu berechnen. Die Kohärenz zwischen zwei elektrischen Signalen ist als statistische Meßgröße für die Korrelation dieser beiden Signale im Frequenzbereich zu verstehen und kann somit den Nachweis für eine funktionale Kopplung zwischen zwei Systemen erbringen (Übersicht: MIMA & HALLETT, 1999).

Die Kohärenz kann Werte zwischen 0 (kein Zusammenhang vorhanden) und 1 (absolute Korrelation) annehmen. In den bisherigen, oben erwähnten Studien liegen die direkten, nicht normierten Werte beim MEG in der Größenordnung von 0,02 bis 0,15 und beim EEG bei 0,02 bis 0,33.

Zusammenfassend läßt sich sagen, dass die MEG-EMG-Kohärenzanalyse eine Methode ist, die Hinweise über die elektrische Kooperation (funktionelle Kopplung) zwischen Motorkortex und Effektormuskel bei einer isometrischen Muskelkontraktion liefert.

Die Magnetencephalographie (MEG)

In der vorliegenden Studie wurden die kortikalen Signale für die Kohärenzanalyse mit der Magnetenzephalographie erfasst. Das MEG ist eine etablierte Methode zur Lokalisation von Hirnfunktionen (MOGILNER *et al.*, 1993; YANG *et al.*, 1994; ELBERT *et al.*, 1995; CONWAY *et al.*, 1995). Es misst die Stärke der Magnetfelder elektrischer Ströme, die bei neuronaler Aktivität entstehen. Reizevozierte magnetische Felder lassen sich außerhalb des Kopfes

registrieren, wenn die postsynaptischen intrazellulären Ströme von ca. 10 000 Neuronen im wesentlichen parallel ausgerichtet sind. Im motorischen System sind dies hauptsächlich Pyramidenzellen. Die Größenordnung reizevozierter Magnetfelder liegt im femto-Tesla-Bereich, was in etwa dem 1/100 000 000 des Erdmagnetfeldes entspricht. Daher ist eine Abschirmkammer um das MEG notwendig. Außerdem handelt es sich bei den Sensoren um extrem rauschfreie supraleitende Detektoren, auch genannt SQUIDS („superconducting quantum inference devices“).

Wie bereits angesprochen, werden EEG und MEG von Hirnströmen generiert. Werden an der Synapse Transmitter ausgeschüttet, so ändert sich die Na⁺ Permeabilität an der postsynaptischen Membran. Na⁺ strömt in die Zelle ein. Physikalisch gesehen entspricht das Verschwinden positiver Ladungen aus dem Extrazellulärraum in den intrazellulären einem Minuspol. Gleichzeitig kommt es an den benachbarten Stellen zu einer Verschiebung des Ladungsgleichgewichts. Die positiven Ladungen werden von der Membran sozusagen abgestoßen. Dadurch steht in der Nachbarschaft zur Synapse ein Pluspol. Minus- und Pluspol bilden eine Dipol. Das extrazelluläre Medium ist elektrisch leitfähig, dadurch kommt es zu einem Stromfluß von plus nach minus. Da der Plus- und Minuspol eng bei einander liegen, spricht man auch von einem Dipolfeld der Strom- bzw. der Spannungsverteilung. Dieses Dipolfeld ist von den beiden Flecken, die wir im MEG als Ein- und Austrittsgebiete der Magnetfeldlinien sehen, zu unterscheiden. Erfasst werden vom MEG schließlich jene Magnetfelder, die von bezogen auf die Kopfoberfläche tangential orientierten intrazellulären Strömen generiert werden und demnach in Hirnfeldern entstehen, die in den Sulci des Kortex liegen. Bei motorischen Prozessen entspricht dies der Area 4, deren Neurone an der Vorderseite des *Sulcus centralis* parallel zur Kopfoberfläche gerichtet liegen.

Da das magnetische Feld zirkulär verläuft und sowohl einen Austritts-, als auch einen Eintrittspunkt an der Kopfoberfläche aufweist, zeigen sich bei der Aufnahme charakteristische bipolare räumliche Verteilungsmuster der Aktivität.

Anhand dieses Aktivitätsmusters lässt sich die Lokalisation einer elektrischen Quelle bestimmen. Die neuronale Aktivität lässt sich als elektrischen Stromdipol beschreiben. Für die Lokalisation der Dipolquellen benötigt man ein Kopfmodell, das die elektrischen und magnetischen Eigenschaften des Kopfes beschreibt. Im allgemeinen wird der Einfachheit wegen ein kugelförmiger Kopf angenommen. Der Mittelpunkt und der Radius des Kugelmodells lässt sich aus einem MRT-Strukturbild des Gehirns gewinnen. Bei der Lokalisation neuronaler Aktivität wird meistens ein Äquivalentdipolmodell verwendet, bei dem der Summenvektor der neuronalen Aktivität durch einen Dipol modelliert wird und dessen Lokalisation das Zentrum der neuronalen Aktivität angibt. Die Ergebnisse der Dipollokalisierung lassen sich mit dem individuellen MRT-Strukturbild überlagern. Dadurch können kortikale Funktionen anatomischen Hirnregionen zugeordnet werden.

Prinzipiell lassen sich Hirnfunktionen ebenso mit Hilfe von Vielkanal-EEG-Ableitungen lokalisieren. Allerdings ist das MEG bezüglich der räumlichen Auflösungskraft dem EEG überlegen, da die Magnetfelder durch die elektrischen Eigenschaften der unterschiedlichen geweblichen Strukturen wie Hirnhäute, Liquor, Knochen und Kopfhaut nicht beeinflusst wird (BIRBAUMER & SCHMIDT, 1996).

Das Elektromyogramm

Das EMG dient in dieser Studie der Erfassung der elektrischen Aktivität der beteiligten Muskeln. Dabei werden anhand bipolarer Oberflächen Elektroden die Summenpotentiale aller motorischen Einheiten abgeleitet, die sich unterhalb der Elektroden befinden. Das Ergebnis sind Oszillationen, deren Frequenzen wesentlich höher liegen als die Frequenzen einzelner motorischer Einheiten, die höchstens von 6 bis 50 Hz feuern können. So zeigt ein typisches Oberflächen-EMG eine Frequenzspitze im Bereich zwischen 100 und 200 Hz, während ein rektifiziertes EMG (negative Wellen werden an der Nulllinie in den positiven Bereich gespiegelt) deutlich Spitzen im niedrigfrequenten Bereich bei ungefähr

10, 20, und 40 Hz aufweist (Übersicht: MIMA & HALLETT, 1999). Dabei bleibt die motorische Aktivität über die Zeit nicht konstant, sondern erfolgt in Schüben („Bursts“) mit einer Frequenz im Bereich von 10 Hz.

Die Kernspintomographie (MRT)

Das MRT ist eine Methode zur Darstellung verschiedener Gewebetypen des Gehirns, ohne den Patienten dabei einer hohen und energiereichen Strahlenbelastung auszusetzen. Gleichzeitig zeichnet sie sich durch eine große Empfindlichkeit gegenüber abnormer Gewebsveränderung aus (Übersicht: POECK & HACKE, 2001).

In dieser Studie wurden MRT-Bilder dazu verwendet, für die Dipollokalisierung ein kugelförmiges Kopfmodell den individuellen morphologischen Gegebenheiten der Patientengehirne anzupassen und durch Überlagerung der Quellenlokalisierungsergebnisse mit den MRT-Aufnahmen nochmals die Lokalisation des Schlaganfalls zu verifizieren.

Physikalisches Grundprinzip des MRT ist die Tatsache, daß alle Atomkerne mit einer ungeraden Nukleonenzahl, so auch die Wasserstoffkerne, ein magnetisches Moment aufweisen. Bei Einwirkung eines ständigen äußeren Magnetfelds stellen sich die magnetischen Momente entweder parallel (energiearm) oder antiparallel (energiereich). Die Untersuchung erfolgt nun durch die Einstrahlung von Hochfrequenzimpulsen, die die Wasserstoffkerne in einen synchronisierten angeregten Zustand überführen. Nach Abschalten wird diese Energie wieder abgegeben und trägt zur Bildgebung bei.

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Im Jahre 1985 stellten BARKER *et al.* die Methode der transkraniellen Magnetstimulation zur elektromagnetischen Stimulation kortikaler neuronaler Strukturen vor. Der Mechanismus der magnetischen Stimulation ist grundsätzlich der gleiche wie bei der schon länger angewendeten

konventionellen elektrischen Hirnstimulation. Bei beiden Verfahren werden Aktionspotentiale an neuronalen Membranen hervorgerufen.

Bei der transkraniellen Magnetstimulation macht man sich die Tatsache zunutze, daß sich im neuronalen Gewebe durch ein zeitlich und räumlich veränderliches Magnetfeld, ähnlich wie in einem elektrischen Leiter, ein elektrischer Strom induzieren läßt. Das Magnetfeld wird durch die Spule des Magnetstimulators erzeugt. Dieses magnetische Feld erzeugt wahrscheinlich in neuronalen Fasern eine Ladungstrennung und somit durch die entstehende Potentialdifferenz einen elektrischen Strom. Als geeignete Leiterstruktur mit Längenausdehnung kommen horizontal zur Hirnrinde liegende Nervenzellfortsätze in Frage.

Die so induzierten Ströme führen transsynaptisch zur Erregung kortikaler Zellen, die über absteigende motorische Bahnen zu den spinalen α -Motoneuronen fortgeleitet werden. Über der Extremitätenskelettmuskulatur lassen sich diese motorisch evozierten Potentiale mit konventioneller Elektromyographie als Muskelantwortpotential ableiten. Die Amplituden liegen im Bereich von weniger als 100 μ V bis zu einigen mV. Die Latenzen können je nach abgeleitetem Muskel im Bereich von wenigen ms bis zu etwa 30 ms liegen.

Versuchspersonen

Patienten

In der vorliegenden Studie wurden zehn rechtshändige Patienten mit guter funktioneller Erholung (mindestens KG 3 nach MRC, siehe unten) nach einem ersten linkshemisphärischen subkortikalen Infarkt im chronischen Stadium (> neun Monate nach Ischämie; mittlere Zeit nach Infarkt: $17 \pm 5,2$ Monate) untersucht. Drei Patienten waren weiblich, sieben männlich. Das mittlere Alter

betrug 52 Jahre, die Altersverteilung lag zwischen 33 und 64 Jahren (Standardabweichung $\pm 8,8$ Jahre). Der Median betrug somit 48,5 Jahre.

Als Einschlusskriterium galt ein nicht hämorrhagischer Infarkt im Bereich der Stammganglien. Lediglich bei einem Patienten (Patient 1 in Tabelle 1) war eine Ausdehnung der Läsion bis in kortikale Bereiche (Inselregion) nachzuweisen.

Lokalisation und Ausmaß der ischämischen Läsion im Akutstadium sind mittels CCT oder kranialer MRT verifiziert worden. Die minimale Läsionsgröße sollte mindestens 1 mm Durchmesser betragen. In Abbildung 1 sind MRT-Schnitte von den 4 Patienten mit den jeweils zwei kleinsten und zwei größten bildmorphologischen Läsionen dargestellt. Als weiteres Einschlusskriterium musste bei allen Patienten zum Zeitpunkt des Hirninfarktes eine armbetonte Hemiparese vorliegen, die sich bis zum Zeitpunkt der Messung klinisch deutlich verbessert hatte. Als Maß für diese Verbesserung wurde der Paresegrad nach MRC herangezogen, welche von 0 (komplette Parese) bis 5 (keine Parese) reicht.

Um die bei der Datenerhebung erforderliche motorische Aufgabe korrekt auszuführen, mussten die Patienten weiterhin in der Lage sein, über mehrere Minuten Zeigefinger und Daumen mit einer Kraft von 1 N zusammenzuführen. Dies erforderte zum Zeitpunkt der Messung einen Kraftgrad von mindestens 3 nach MRC.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit einem Alter > 80 Jahre, mit metallischen implantaten oder Schrittmachern, mit Hirnblutung oder einer ischämischen Läsion im Hirnstamm oder Kleinhirn, sowie Patienten mit ausgeprägter Aphasie oder kognitivem Defizit. Schwangerschaft und Linkshändigkeit galten als weiteres Ausschlusskriterium. Außerdem durften die Patienten keine neurologischen oder psychiatrischen Grunderkrankungen in der Anamnese aufweisen, ebenso wenig wie Alkoholkrankheit oder Drogenabusus.

Die Patienten wurden vom Versuchsleiter über den Ablauf des Experiments und eventuelle Risiken aufgeklärt und gaben freiwillig ein schriftliches Einverständnis ab. Die durch die Anreise entstandenen Fahrtkosten wurden durch eine Kilometer-angepasste geldliche Entschädigung ausgeglichen. Die Untersuchung wurde von der Ethik-Kommission der Fakultät für Medizin der Universität Tübingen zur Prüfung genehmigt.

Patient	Geschlecht	Alter	Lokalisation der Läsion	Zeit seit Schlaganfall	Funktion der rechten OEX unmittelbar nach dem Schlaganfall	Funktion der rechten OEX zum Zeitpunkt der Messung	pMB
1	m	56 J.	Über Inselregion bis zur <i>Cella media</i> links	12 Mo	Hemihypästhesie; KG distal 3, prox. 4-5; Babinski +; AHV: diskrete Pronation; MER gesteigert	Hypästhesie in Fingerspitzen; KG distal 4-5, prox. 5; Feinmotorikstörung; erhöhter Tonus	+
2	m	49 J.	Stammganglienbereich bis zur <i>Capsula externa</i> links	27 Mo	Hemihypästhesie und –algie; KG distal und prox. 2; Babinski +; AHV: Pronation; MER gesteigert	Hypästhesie in Fingerspitzen; KG distal und prox. 4; Feinmotorikstörung; erhöhter Tonus	+
3	m	51 J.	hintere <i>Capsula interna</i> links	22 Mo	Hemihypästhesie und –algie; KG distal und prox. 4; Babinski -; AHV: Pronation; MER mittellebhaft	Sensibilität intakt; KG distal und prox. 5; keine Feinmotorikstörung; normaler Tonus	-
4	w	61 J.	Stammganglienbereich links	9 Mo	Hemihypästhesie und –algie; KG distal 2-3, prox. 4; Babinski -; AHV: Absinken; MER gesteigert	Sensibilität intakt; KG distal und prox. 4; keine Feinmotorikstörung; erhöhter Tonus	-
5	m	48 J.	Stammganglienbereich links	16 Mo	Hemihypästhesie und –algie; KG distal und prox. 0; Babinski +; AHV: nicht möglich; MER gesteigert	Hemihypästhesie; KG distal 3, prox.4; Feinmotorikstörung; erhöhter Tonus	+
6	m	58 J.	Hintere <i>Capsula interna</i> links	14 Mo	Sensibilität intakt; KG distal und prox. 4-; Babinski -; AHV:Pronation; MER gesteigert	Hemihypästhesie; KG distal und prox. 5; Feinmotorikstörung; erhöhter Tonus	-
7	m	53 J.	Stammganglienbereich links	16 Mo	Hemihypästhesie; KG distal und prox. 0-1; Babinski +; AHV: nicht möglich; MER gesteigert	Hemihypästhesie; KG distal und prox. 3; Feinmotorikstörung; erhöhter Tonus	+
8	w	33 J.	Stammganglienbereich links	14 Mo	Hemihypästhesie; KG distal und prox. 0; Babinski +; AHV: nicht möglich; MER gesteigert	Sensibilität intakt; KG distal 3, prox. 4; Feinmotorikstörung; erhöhter Tonus	+
9	w	47 J.	Stammganglienbereich links	23 Mo	Hemihypästhesie; KG distal 4, prox. 5; Babinski -; AHV: Pronation; MER mittellebhaft	Hemihypästhesie, KG distal und prox. 5; keine Feinmotorikstörung; normaler Tonus	-
10	m	64 J.	Hintere <i>Capsula interna</i> links	17 Mo	Sensibilität intakt; KG distal 4, prox. 3; Babinski -; AHV: Absinken; MER gesteigert	Sensibilität intakt; KG distal und prox. 5; keine Feinmotorikstörung; normaler Tonus	-

Tabelle 1: Übersicht über die demografischen und klinischen Daten der Patienten. m=männlich, w=weiblich, J.= Jahre, Mo= Monate, MER= Muskeleigenreflexe, prox. = proximal, KG= Kraftgrad nach MRC, AHV= Armhalteversuch

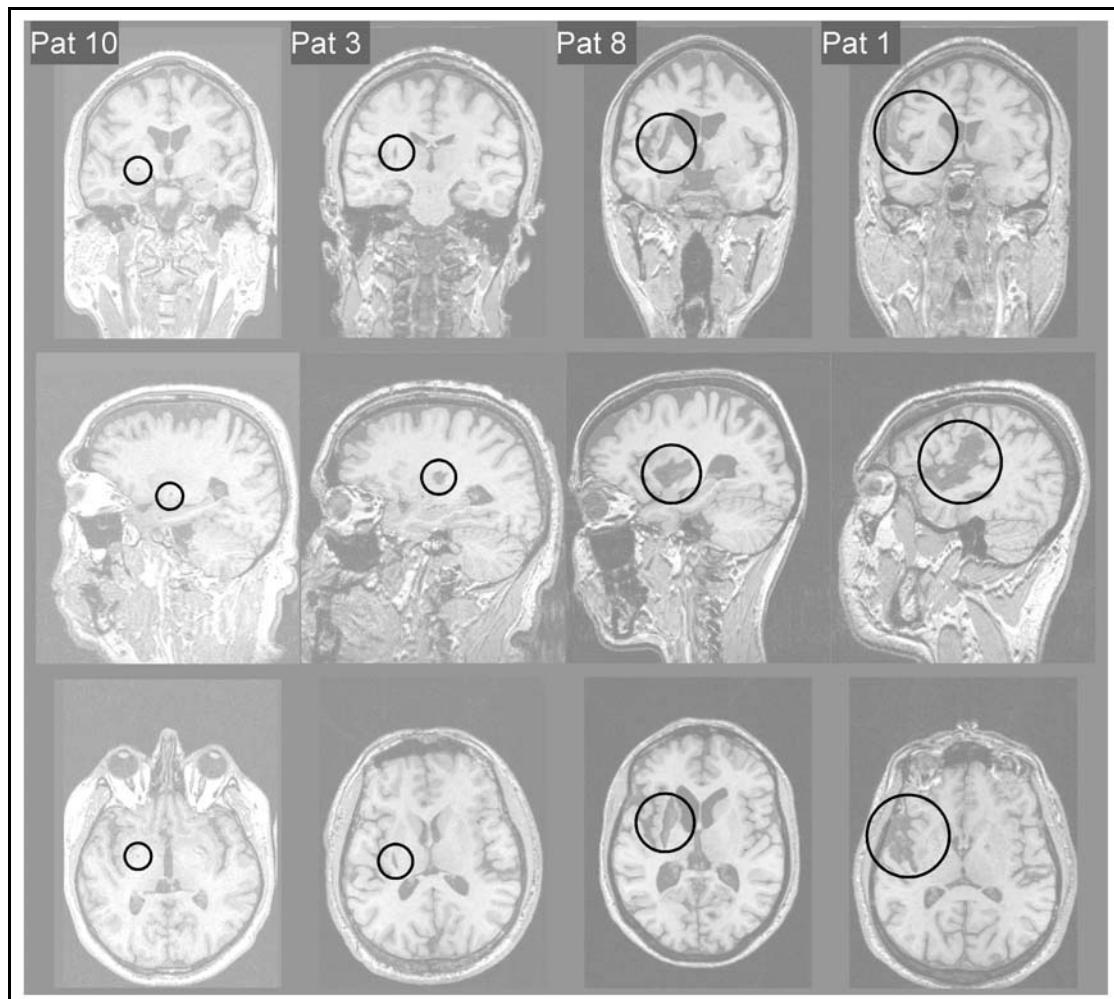


Abbildung 1: kraniale MRT Aufnahmen von 4 Patienten, geordnet nach der Größe der Läsionen (kleinste Ausdehnung links, größte Ausdehnung rechts). Das betroffene Areal ist mit einem schwarzen Kreis markiert. Während Patient 10 im Patientengut die kleinste Läsion aufwies, war bei Patient 1 eine Defektausdehnung bis in die Inselregion nachweisbar.

Alters- und geschlechtsentsprechende Kontrollgruppe

Die Daten der Patienten wurden mit altersentsprechenden Kontrolldaten von 10 gesunden, rechtshändigen Probanden (3 weiblich, 7 männlich) im Alter von 44 bis 70 Jahren verglichen. Ihr mittleres Alter betrug 55,6 Jahre (Standardabweichung $\pm 8,14$ Jahre). Zum Zeitpunkt der Untersuchung und in der Anamnese lagen bei den Probanden keine neurologischen oder psychiatrischen Grunderkrankungen vor. Alle Versuchsteilnehmer wurden vom Versuchsleiter über den Ablauf des Experiments und eventuelle Risiken aufgeklärt und gaben freiwillig ein schriftliches Einverständnis ab. Als

Aufwandsentschädigung erhielten alle Teilnehmer in der ersten Stunde 12 €, in jeder weiteren 8 € pro Stunde. Aus ethischen Gründen wurden keine kernspintomographische Aufnahmen des Gehirns für die Dipollokalisation aufgenommen.

Gleichzeitige Aufnahme von MEG- und EMG- Signalen zur Kohärenzberechnung

Versuchsaufbau

Alle Patienten wurden zu Beginn des Versuchs einer neurologischen Untersuchung zur Bestimmung ihrer klinischen Verbesserung seit dem Schlaganfall unterzogen. Neben einer Sensibilitätsprüfung, der Erfassung des Reflexstatus, der Untersuchung der Hirnnerven und der Erfassung eventueller Aphasien wurde besonderes Augenmerk auf eventuelle pMB und auf die Bestimmung des Kraftgrades nach MRC gelegt. Des Weiteren wurde von jedem Patienten eine Kernspintomographie des Kopfes für die Koregistrierung der Dipollokalisationsergebnisse aufgenommen. Da das MEG sehr störempfindlich auf magnetische Felder reagiert, erfolgte die MRT-Aufnahme, welche mit einem hohen magnetischen Feld einhergeht, zeitlich erst nach der MEG-Messung. Acht der zehn Patienten erklärten sich mit einer transkraniellen Magnetstimulation einverstanden, welche, je nach Wunsch des Patienten, am selben Tag nach der MEG-Messung oder an einem späteren Termin vorgenommen wurde.

Untersuchungsbedingungen

Im Vorfeld der MEG- Messung wurden den Patienten und Probanden ein EOG und beidseits Elektroden zur EMG-Ableitung geklebt.



Abbildung 2: Position der Untersuchungspersonen während der MEG-Aufnahme

Während der gleichzeitigen EMG- und MEG- Datenregistrierung saßen die Personen in einem bequemen Sessel innerhalb eines gegen Magnetfelder abgeschirmten Raumes, in dem sich der 151-Kanal-Ganzkopf-Magnetenzephalograph (CTF Inc. Port Coquitlam, Canada) befindet. Die Versuchspersonen mussten sich im Vorfeld in bereitgelegte metallfreie Baumwollanzüge kleiden und Schmuck, Brille und eventuelles Make up ablegen.

Der Dewar, die Haube, in der sich die SQUID- Sensoren befinden, war auf einen Winkel von 30° Grad eingestellt. Der Sessel wurde soweit hochgefahren, dass der Kopf des Patienten bequem mit dem Scheitel die Innenseite der Haube berührte (siehe Abbildung 2). Die Patienten und

Probanden sollte dabei freie Sicht auf eine vor ihnen installierte Mattscheibe mit den Maßen 1,25 m x 1,5 m haben. Diese befand sich in einem Abstand von 1 m vor dem Patienten bzw. Probanden und präsentierte die visuelle Rückmeldung über Leistung in der motorischen Aufgabe. Die Arme und Hände sollten locker auf der Lehne liegen und in der Lage sein, ungestört Fingerübungen auszuführen.

Zwischen Versuchsleiter und Versuchsperson bestand mittels Kamera und Lautsprecheranlage während der gesamten Messung Kontakt.

Versuchsablauf

Die motorische Aufgabe bestand in einer isometrischen Kontraktion von Zeigefinger (D2) und Daumen (D1) (Präzisionsgriff) der rechten und der linken

Hand mit vorgegebener Kraft (1 N). Um dies zu erreichen, wurde eine spezielle Vorrichtung entwickelt, die mittels Dehnungsmeßstreifen die Kraft messen und über visuelles Feedback Information über den Kraftaufwand an den Patienten vermitteln kann (Abbildung 3). Das visuelle Feedback besteht aus einem größeren weißen und einem kleineren schwarzen Rechteck. Die Größe des weißen Rechtecks folgt der Kraft, die auf das Manipulandum ausgeübt wurde. Ziel war, das schwarze Rechteck mit dem weißen zur Deckung zu bringen. Die Patienten wurden angewiesen, während der Aufnahme nicht zu blinzeln und den Blick in der Mitte der Rechtecke auf dem Fixationskreuz ruhen zu lassen. Die Datenaufnahme erfolgte als Koregistrierung von EMG und MEG. Zu Beginn und am Ende jeder Aufnahme erfolgte die Kopflokalisation mittels der Kopfspulen, durch die ein elektrischer Strom floss. Pro Handseite wurden 15 Blöcke à 10 Sekunden aufgenommen, zwischen denen wiederum zehnsekundige Pausen lagen. Um die visuelle Reizung gering zu halten, wurde das Feedback lediglich in den Pausen alle 12 Sekunden für eine Dauer von 2 Sekunden abgebildet, sodass den Patienten die Möglichkeit gegeben wurde, ihre Kraft zu korrigieren.

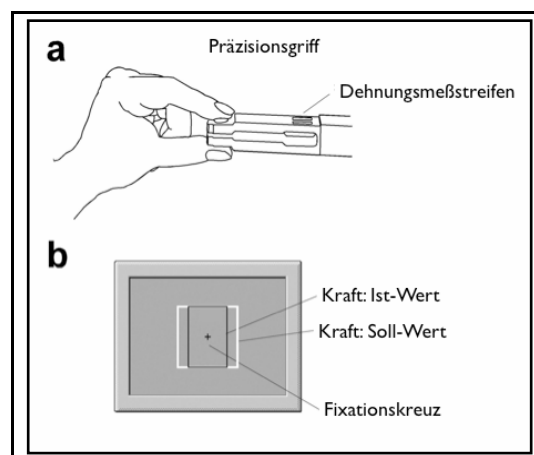


Abbildung 3: Vorrichtung zur Kraftmessung während der MEG-EMG-Koregistrierung. Die Versuchspersonen wurde angewiesen, mit Zeigefinger und Daumen, dem sogenannten Präzisionsgriff, Kraft auf das Manipulandum auszuüben (a). Die ausgeübte Kraft wurde über Dehnungsmeßstreifen registriert und als visuelles Feedback den Versuchspersonen auf einem Bildschirm präsentiert (b). Ziel war es, das bewegliche schwarze Rechteck, das die ausgeübte Kraft anzeigte, mit dem weißen Rechteck (Soll-Wert von 1 N) zur Deckung zu bringen. Während die Rechtecke während der Datenaufnahmen verschwanden und nur während der Aufnahmepausen alle 12 Sekunden für 2 Sekunden zu sehen waren, verblieb das Fixationskreuz als Orientierung während der gesamten Zeit.

Messungen und Auswertung

MEG- und EMG- Ableitung

Das MEG wurde mit einem Ganzkopfsystem (CTF Inc., Vancouver, Canada) aufgenommen, das aus 151 magnetischen Gradiometern besteht, welche einen mittleren Abstand von 5 cm besitzen.

Das vertikale und horizontale Elektrokulogramm, das der Kontrolle störender Augenbewegungen diene, wurde durch Elektroden mit einem Durchmesser von 11 mm (In Vivo Metric, Healdsburg USA) über und unter dem rechten Auge und links temporal gewährleistet. Seine Impedanz lag unter 5 k Ω . Die Erde wurde an der linken Klavikula befestigt.

Die elektromuskuläre Aktivität wurde durch beidseitige Elektrodenpaare mit einem Durchmesser von 11 mm (In Vivo Metric, Healdsburg USA) abgeleitet, die über dem *M. abductor pollicis brevis* (APB) und dem Handgelenk angebracht waren. Ein weiteres EMG wurde vom *Musculus flexor digitorum superficialis* abgeleitet und diente der Kontrolle der Armkoordination, floss also nicht in die Datenanalyse mit ein. Um elektrischen Kontakt zwischen Haut und Elektroden unter einem Widerstand von 20 k Ω herzustellen, wurde Elektroden Gel der Marke „Abralyt light“ (Falk Minow Services, Herrsching, Deutschland) verwendet.

Die EMG- Rohdaten wurden mit einer Samplingrate von 312,5 Hz aufgenommen, nachdem sie zuvor durch einen Hoch- und Tiefpassfilter von 1 Hz bzw. 108 Hz geglättet und um den Faktor 1000 verstärkt worden waren. Die magnetischen Signale aller Kanäle des MEG wurden durch einen Tiefpassfilter von 108 Hz gefiltert, bevor sie durch einen A/D-Umwandler mit einer Frequenz von 312,5 Hz entsprechend der EMG-Daten digitalisiert wurden. Sowohl Greifkraft als auch MEG und EMG-Daten wurden simultan aufgenommen und im gleichen Datensatz gespeichert. Für die Kopflokalisation wurde dem Patienten drei Spulen an Nasion und beidseits

präaurikulär angebracht. Während des Experimentes wurde schließlich die Kopfposition im Verhältnis zu den magnetischen Sensoren bestimmt, in dem ein sinusoidaler Strom durch die Spulen gesendet wurde. Aufnahmen, die eine größere Kopfbewegung als 0,5 cm aufwiesen, wurden wiederholt.

Um die funktionellen mit den anatomischen Informationen der Patienten vergleichen zu können, wurden vor den MRT-Aufnahmen (T1 gewichtete flash-3D-Sequenzen im „Vision“-MRT, Siemens, Erlangen, Deutschland) die Stellen, an denen sich die Spulen befanden, mit Adhäsionsmarkern gekennzeichnet.

Datenanalyse

Die Spektral- und Kohärenzanalyse der MEG- und EMG-Signale erfolgte mit der Software „Brain Vision“ (Version 1.03, München, Deutschland). Zunächst wurden die MEG- und EMG- Daten aus dem CTF- Datenformat in das „Brain Vision“-Format exportiert. In einem weiteren Schritt wurden dabei die EEG- und MEG- Signale in 90 sich nicht überlappende Segmente geschnitten, die eine Dauer von 1,6384 s hatten und 512 Messpunkte umfassten. Danach wurden alle Kanäle durch einen Hochpassfilter von 2,5 Hz bearbeitet und das EMG rektifiziert. Nachdem die Datensegmente mit einem ‚Hanning-window‘ gewichtet (gefenstert) worden waren, wurde die Kohärenz zwischen allen MEG- Kanälen und den EMG- Kanälen berechnet. Hierfür wurden mittels der Fast Fourier Transformation (FFT) die komplexen Spektren $a_{ik}(f)$ für alle MEG-Kanäle und $b_{il}(f)$ für alle EMG-Kanäle im Frequenzbereich $f: 0 \leq f \leq 156,25$ Hz ermittelt, wobei i das Zeitsegment, k den MEG-Kanal und l den EMG-Kanal kennzeichnet. Die Frequenzauflösung betrug dabei 0,61 Hz. Aus diesen Spektren wurde das Kreuzprodukt zwischen den MEG- und EMG-Spektren mit der folgenden Gleichung ermittelt:

$$x_{kl}(f) = \sum_{i=1}^n (a_{ik} - \bar{a}_k) (b_{il} - \bar{b}_l)^* .$$

Hierbei entsprechen $\bar{a}_k = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n a_{ik}$ und $\bar{b}_l = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n b_{il}$ den mittleren komplexen

MEG- und EMG-Spektren über alle Zeitsegmente und $b_{il}(f)^*$ dem komplex konjugierten von $b_{il}(f)$. Die Kohärenz ließ sich daraufhin mit folgender Gleichung berechnen:

$$c_{kl}(f) = \frac{x_{kl}(f)x_{kl}(f)^*}{\left[\sum_{i=1}^n (a_{ik} - \bar{a}_k)(a_{ik} - \bar{a}_k)^* \right] \left[\sum_{i=1}^n (b_{il} - \bar{b}_l)(b_{il} - \bar{b}_l)^* \right]}.$$

Da die Kohärenz nur Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann, musste für die anschließende statistische Auswertung, die auf lineare Analysemodelle basiert, eine Arcus- Tangens- Hyperbolicus- Transformation entsprechend der Formel

$$c_{kl}^{z\text{-transformed}} = \sqrt{2n} \operatorname{arctanh}(\sqrt{c_{kl}})$$

zur Stabilisierung der Varianz vorgenommen werden (HALLIDAY *et al.*, 1995).

Um zu testen, ob die kortikomuskuläre Kohärenz signifikant ist, wurde ein 95%- Konfidenzlevel festgelegt (ROSENBERG *et al.*, 1989): Das Konfidenzlevel bei $\alpha\%$ ($CL(\alpha\%)$) lässt sich unter der Unabhängigkeitshypothese annähern durch

$$CL_{(\alpha\%)} = 1 - \left(1 - \frac{\alpha}{100} \right)^{\frac{1}{(n-1)}}.$$

Im vorliegenden Experiment liegt die Konfidenzschwelle bei 0,033, d.h. alle Kohärenzwerte unter diesem Wert wurden auf 0 gesetzt.

Diese Berechnung lieferte für jeden Patienten bzw. jede Kontrollperson pro Bedingung (Fingerübung rechts, Fingerübung links) das Kohärenzspektrum für alle 151 MEG-Kanäle. Zur weiteren Analyse wurden diese Kohärenzspektren über alle Patienten bzw. Kontrollpersonen gemittelt und anhand dieser Mittelwerte anschließend die 40 Kanäle mit den höchsten Kohärenzwerten im β -Band zusammengefasst, 20 pro Hemisphäre. Diese zur Mittellinie spiegelbildlich gelegenen Kanäle wurden nun pro Hirnhälfte mit Hilfe des Software- Programms „Brain Vision“ zusammengefasst, d.h. es wurde der Mittelwert über 20 Kanäle errechnet. Ergebnis war ein Kohärenzspektrum, das die Information von 20 Kanälen einer Hemisphäre

zusammenfasste (Spektrum Z). Dieses Spektrum wurde für jede Person und Bedingung ermittelt und diente als Basis für die Statistik (Abbildung 4).

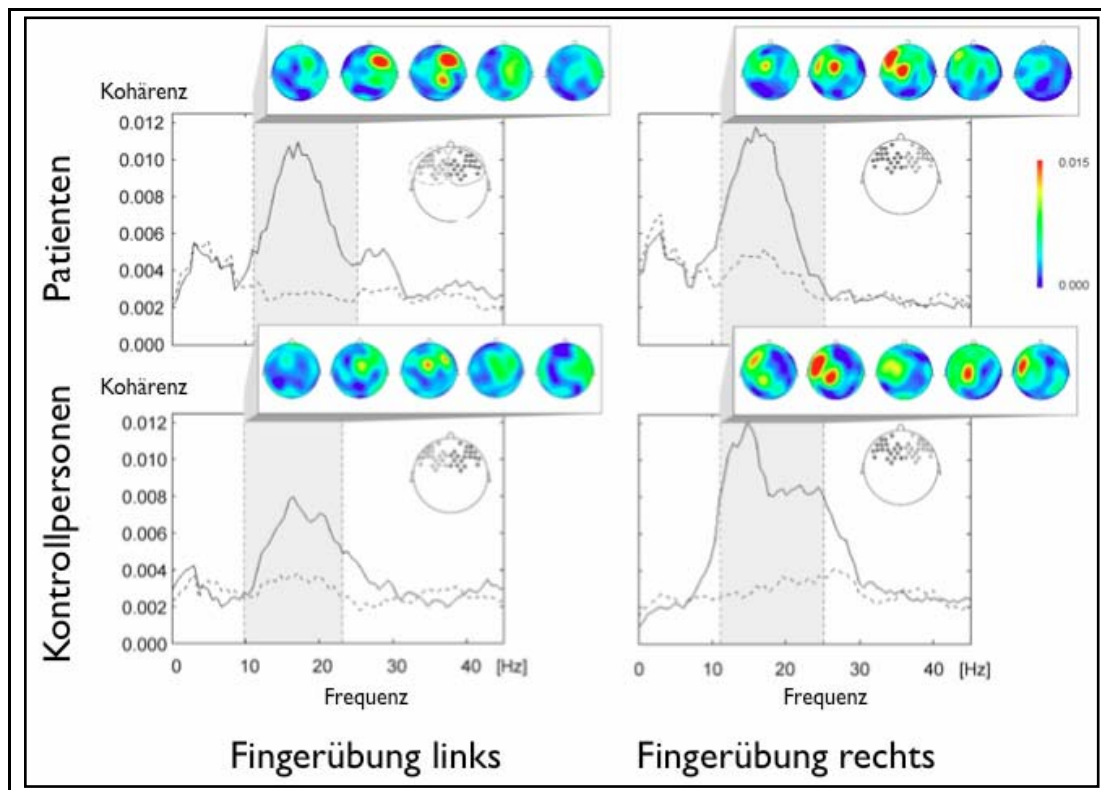


Abbildung 4: Zur statistischen Analyse wurden pro Hirnhälfte je 20 frontozentrale Kanäle (in den jeweiligen Teilabbildungen rechts oben dargestellt) zu einem Spektrum zusammengefasst. Abgebildet sind die pro Bedingung (Fingerübung rechts/links) und Gruppe (Patienten/Kontrollpersonen) ermittelten Spektren, wobei die durchgezogene Linie die zur Fingerübung kontralateralen Kanäle und die gestrichelte Linie die ipsilateralen Kanäle repräsentieren. Farblich dargestellt ist die topografische Verteilung der Kohärenzwerte im Frequenzbereich von 10 bis 25 Hz. Rot bedeutet starke Kohärenz, blau niedrige Kohärenz (siehe auch Skala am rechten Bildrand).

Um die genaue Lokalisation des kortikalen Rhythmusgenerators angeben zu können, wurde eine Dipollokalisierung durchgeführt. Da für dieses Verfahren die Information über die Ausrichtung des magnetischen Feldes an den verschiedenen MEG-Sensoren notwendig ist, wurde die Phasenbeziehung zwischen den einzelnen MEG-Kanälen berechnet. Hierfür wurde ein Algorithmus zur Berechnung der Phasenverschiebung angewandt, der im Folgenden beschrieben wird: Zunächst wird mit der oben angegebenen

Formel das Kreuzspektrum zwischen den entsprechenden MEG- und EMG-Kanälen ermittelt. Der Anteil der MEG-Aktivität, der in fester Phasenbeziehung zum EMG-Kanal l steht, wird beschrieben durch

$$y_{kl}(f) = \frac{x_{kl}(f)}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (b_{il} - \bar{b}_l)(b_{il} - \bar{b}_l)^*}} \cdot \text{Die komplexe Topografie } y_{kl} \text{ besteht aus einem}$$

Realteil, der sich in Phase oder in Gegenphase mit dem EMG-Signal befindet, und einem Imaginärteil, dessen Phase um ± 90 Grad versetzt ist. Wenn die sich in fester Phasenbeziehung stehende MEG-Aktivität der 151 Sensoren im Frequenzbereich der maximalen Kohärenz in der komplexen Ebene dargestellt wird, wird klar, dass die Aktivität sich innerhalb eines gestreckten Ellipsoids befindet, das heißt die Aktivität eines Teils der Sensoren wird um den Winkel φ verschoben, die der anderen Sensoren um $\pi + \varphi$ (Abb. 5c). Deshalb ist das zum EMG phasenkonstante MEG deutlich dipolar und kann durch eine Dipol-Quelle dargestellt werden (Abb. 5d). Die Phasenverschiebung von EMG und MEG entstand durch ‚singular value decomposition‘ (SVD) der Matrix $\mathbf{Y}_l = (\mathbf{Y}_l^R, \mathbf{Y}_l^I)$, die aus den Spaltenvektoren $\mathbf{Y}_l^R = \text{Re}(y_{1l}, y_{2l}, \dots, y_{ml})^T$ und $\mathbf{Y}_l^I = \text{Im}(y_{1l}, y_{2l}, \dots, y_{ml})^T$ bestehen, die den realen und imaginären Teil der phasenkonstanten MEG Aktivität repräsentieren. m ist dabei die Anzahl an MEG Kanälen und das hochgestellte T bezeichnet die Transponierte eines Vektors bzw. einer Matrix. SVD liefert die Matrix \mathbf{U} , die aus den Eigenvektoren $\mathbf{U}_1^1 = (u_1^1, u_2^1, \dots, u_m^1)^T$ und $\mathbf{U}_1^2 = (u_1^2, u_2^2, \dots, u_m^2)^T$ besteht. Der Eigenvektor \mathbf{U}_i^S , der zum größeren Eigenwert w^S gehört, repräsentiert die Topografie der MEG-Aktivität, die mit dem EMG synchronisiert ist. Um die Quellen der MEG-Kohärenz abzuschätzen, kann die Topografie \mathbf{U}_i^S zur Dipol-Analyse herangezogen werden. Aus der Matrix $\mathbf{V} = \begin{pmatrix} \cos \varphi & -\sin \varphi \\ \sin \varphi & \cos \varphi \end{pmatrix}$ kann die Phasenverschiebung zwischen EMG und MEG abgeleitet werden.

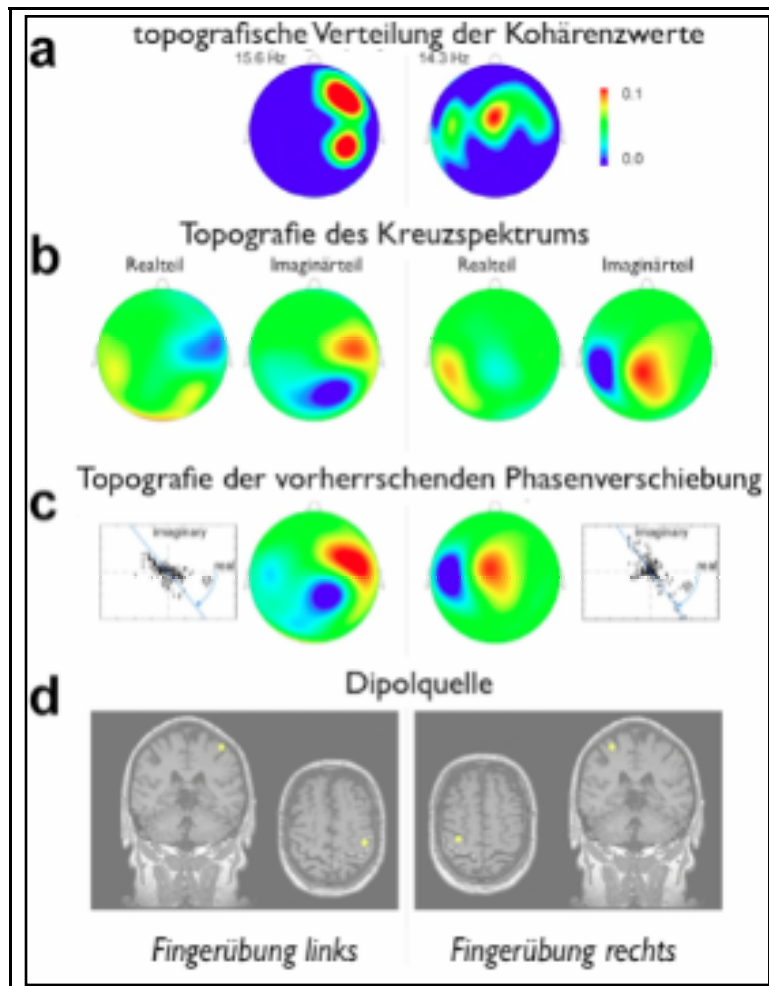


Abbildung 5: Vorgehensweise bei der Dipollokalisierung. Die linke Säule der Abbildung zeigt die Verhältnisse beim Präzisionsgriff mit der linken Hand, die rechte Säule entsprechend die Verhältnisse beim Präzisionsgriff rechts. a) Topografische Verteilung der Kohärenzwerte eines Patienten bei der Frequenz 15,6 Hz, bzw. 14,3 Hz. b) Real- und Imaginärteil des komplexen Kreuzspektrums zwischen dem EMG-Kanal der Greifhand einerseits und den MEG-Kanälen andererseits. c) Das Streudiagramm zeigt Real- und Imaginärteil des Kreuzspektrum für jeden MEG-Kanal. Die Phasenverschiebung zwischen EMG- und MEG-Kanal kann unter Berücksichtigung des komplexen Kreuzspektrums aller Kanäle mittels der Methode ‚singular value decomposition‘ (SVD) abgeschätzt werden. Somit lässt sich die Hauptquelle der Kohärenz identifizieren und wird zur Quellenlokalisierung verwendet. Schließlich lassen sich die Daten der Dipollokalisierung mit den MRT-Bildern des entsprechenden Patienten vergleichen und der anatomische Ursprung des Signals bestimmen (d).

Statistische Auswertung

Zur weiteren Analyse der Daten teilten wir die Patienten in die Kategorien „bessere Erholung“ und „schlechtere Erholung“ ein. Die 5 Patienten mit den besten Kraftgraden zum Zeitpunkt der MEG-Messung wurden der Gruppe „bessere Erholung“ zugeteilt, alle anderen der Gruppe „schlechtere Erholung“. Um die motorischen Funktionen und somit die funktionelle Erholung nach Schlaganfall besser quantifizieren zu können, betrachteten wir zusätzlich das Vermögen der Patienten, die vorgegebene Kraft 1 N mit dem Präzisionsgriff möglichst ohne große Abweichungen zu halten. Dieses Vermögen bezeichneten wir als „Performance“. Zur Auswertung wurde die Abweichung der aktuellen Greifkraft g_i^a zum Zeitpunkt i vom Sollwert g^s mittels der Formel

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (g_i^a - g^s)^2}{n}}$$

berechnet, wobei n die Anzahl der Proben während der Aufnahmezeit ist. Je größer der ermittelte Wert, desto größer waren die Schwankungen und desto schlechter also die „Performance“. Die jeweils fünf besten und fünf schlechtesten Patienten bezüglich der „Performance“ wurden in einer Gruppe zusammengefasst (bessere „Performance“/ schlechtere „Performance“). Aus technischen Gründen gingen uns die „Performance“-Daten einer Kontrollperson verloren.

Für die statistische Auswertung wurden die Daten der Kohärenzspektren in Excel (Microsoft Office 2000) eingelesen. Mittels eines selbstgeschriebenen Makros wurde für jedes Spektrum im Frequenzbereich von 10- 45 Hz die Maxima bestimmt.

Der Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe und zwischen den Patienten untereinander erfolgte mittels einer multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA). Als unabhängige Variable bildeten wir folgende Gruppen: Patienten, altersentsprechende Kontrollgruppe, Patienten mit besserer Performance, Patienten mit schlechterer Performance, Patienten mit pMB und Patienten ohne pMB. Verglichen wurden rechte und linke Hemisphäre sowie

Fingerübung der rechten und der linken Hand. Als abhängige Variable wurde einmal die Frequenz, bei einem weiteren Durchlauf der Kohärenzwert gewählt.

Transkranielle Magnetstimulation zur Bestimmung ipsilateraler motorisch evozierter Potentiale

Patienten

Zusätzlich zur MEG-Messung erklärten sich 8 von 10 Patienten (Patienten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 und 10, siehe Tabelle 1) bereit, an einer neurophysiologischen Untersuchung motorischer Bahnen mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) teilzunehmen. Die Patienten 9 und 10 wurden in einer anderen Räumlichkeit und von einem anderen Versuchsleiter untersucht als die restlichen Teilnehmer. Der Versuchsaufbau blieb dabei identisch. Alle Patienten wurden vor der Messung vom Versuchsleiter über den Ablauf des Experiments und über eventuelle Risiken aufgeklärt und gaben freiwillig eine schriftliche Einwilligungserklärung ab. Als Fahrtkostenentschädigung erhielten die Versuchsteilnehmer ein an der Kilometerzahl orientiertes Entgelt.

Versuchsaufbau und -ablauf

Während der Messung saßen die Patienten aufrecht in einem bequemen Bürostuhl. Dabei wurden sie instruiert, eine möglichst entspannte Körperhaltung einzunehmen und den Blick nach vorne zu richten. Die Hände lagen dabei locker auf einem Kissen. Die motorisch evozierten Potentiale (MEP) wurden bilateral durch ein bipolares Oberflächen-EMG, das entsprechend des EMG der EMG-MEG-Kohärenzbestimmung über den Thenarmuskeln (*M. abductor pollicis brevis*) und dem Handgelenk der rechten und der linken Hand aufgeklebt wurde, aufgenommen. Der Patient erhielt mittels akustischer Signale Information über den Entspannungsgrad seiner Thenarmuskulatur. Die EMG-Daten wurden nach einer Verstärkung um den Faktor 1000 und nach Bearbeitung mit einem Bandpassfilter für Frequenzen

unter bzw. über 0,1 und 108 Hz für die weitere Offline Analyse mit einer Samplingrate von 312,5 Hz digitalisiert.

Stimuliert wurde mit einer Doppelspule (Magstim 200, Magstim, Whitland UK) mit einem Durchmesser von ca. 70 mm pro Spule. Das maximale magnetische Feld (= 100% Stimulationsintensität) entsprach etwa 2,5 T. Die Spule wurde tangential zur Kopfoberfläche gehalten, wobei der Griff nach posterior in einem ungefähren Winkel von 45° zur postero-anterioren Achse ausgerichtet wurde. Das Zentrum der Doppelspule kam dabei über dem Areal zu liegen, wo die größten MEP der kontralateralen Hand zu messen waren (Abbildung 6a).

Messung- und Auswertung

Für beide Hemisphären wurde die kortikale motorische Schwelle bestimmt. Hierzu wurde an den Referenzpunkten über dem motorischen Handareal bei 50% der maximalen Stimulationsintensität (2T) begonnen (Abbildung 6a) und in 5%- Schritten des magnetischen Outputs nach Bedarf erhöht oder erniedrigt, bis ein stabiles MEP-Signal induziert werden konnte (PLEWNIA *et al.*, 2002). Als motorische Schwelle definiert wurde die mindeste Intensität, bei der von sieben Stimuli mindestens vier ein klar zu identifizierendes MEP zu erkennen gaben. Für die Bestimmung der Latenz wurden vier Stimuli mit der Intensität von 120% der motorischen Schwelle gesetzt und der Mittelwert der vier Latenzen berechnet (BYRNES *et al.*, 1999).

Um eventuelle ipsilaterale MEP aufzudecken, wurde eine Recruitmentkurve der gesunden, d.h. der rechten Hemisphäre aufgenommen. Beginnend bei 110% der motorischen Schwelle wurden über dem Handareal in 10%-Schritten Stimuli bis zur Intensität von 200% der motorischen Schwelle gesetzt (Abbildung 6b). Dies ergab insgesamt 10 Impulse.

Desweiteren wurden ipsilaterale Antworten untersucht, indem ausgehend von der Position über der kortikalen Repräsentation der Hand der gesunden Hemisphäre die Umgebung mit Impulsen der Intensität von 200% der

motorischen Schwelle stimuliert wurde (Abbildung 6c). Dieser Prozess wird auch als „Mapping“ bezeichnet. Die Statistik erfolgte als ANOVA.

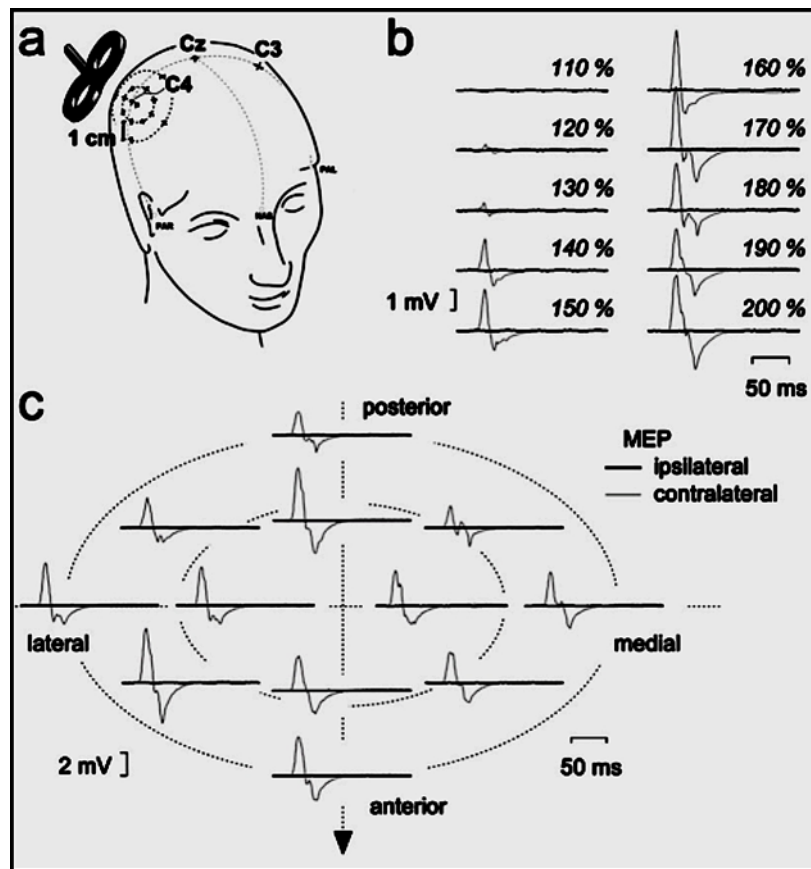


Figure 6: Ablauf der transkraniellen Magnetstimulation. a) in einem ersten Schritt wurden auf der Schädeloberfläche der rechten und linken Hirnhälfte die Punkte bestimmt, an denen durch magnetische Stimulation die maximale motorische Antwort an der kontralateralen Hand zu evozieren war. Die so ermittelten Referenzpunkte lagen ungefähr bei C3 und C4. b) Um eventuelle kortikospinale Bahnen der intakten Hemisphäre zur paretischen Hand aufzudecken, wurden über der intakten Hirnhälfte Impulse bis zu 200% der motorischen Schwelle abgegeben. c) Zusätzlich wurden über der intakten Hemisphäre 12 weitere Punkte im Abstand von 1 bis 2 cm vom Referenzpunkt gemäß des oben angegebenen Schemas stimuliert.

Ergebnisse

Neurologische Untersuchung

Während der Akutphase nach dem Schlaganfall wiesen alle Patienten eine mäßige bis schwere Beeinträchtigung der motorischen Funktionen auf (Mittelwert \pm Standardabweichung: KG nach MRC $2,55 \pm 1,78$). Zum Zeitpunkt der Messung ließ sich bei allen Patienten eine wesentliche funktionelle Erholung feststellen (Tabelle 1; KG nach MRC $4,28 \pm 0,78$).

Betrachtet man die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung, läßt sich das Patientengut trotz der insgesamt guten klinischen Erholung anhand der Verbesserung des Kraftgrades nach MRC in zwei Subgruppen unterteilen: Patienten mit besserer und mit schlechterer Erholung. Alle Patienten der Gruppe „bessere Erholung“ erreichten distal mindestens einen Kraftgrad von 4-5 nach MRC. Vergleicht man diese Einteilung mit der Klassifizierung der Patienten in gute und schlechte „Performance“ (Tabelle 2), stellt man fest, dass die Patienten der Gruppe „schlechtere Erholung“ im Durchschnitt eine schlechtere „Performance“ zeigten ($0,413 \pm 0,100$) als die Patienten der Gruppe „bessere Erholung“ ($0,157 \pm 0,031$). Statistisch schlägt sich diese Beobachtung als Signifikanz beim Vergleich der zwei Einteilungen nieder ($p = 0,043$). Somit spiegelt die „Performance“ die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung adäquat wider.

Insgesamt war, Patienten und Kontrollpersonen zusammengefasst, die „Performance“ der rechten Hand ($0,278 \pm 0,063$) schlechter als die der linken ($0,166 \pm 0,019$). Obwohl die „Performance“ der Patienten ($0,285 \pm 0,059$) etwas schlechter war als die der Kontrollgruppe ($0,152 \pm 0,019$), ergab sich im statistischen Vergleich keine Signifikanz ($F(1,17) = 3,21, p = 0,091$). Ebenfalls als nicht signifikant erwies sich die Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Seite der Fingerübung“ ($F(1,17) = 3,53, p = 0,078$), was bedeutet, dass die Asymmetrie der „Performance“ zwischen den Händen in beiden Gruppen ähnlich war und die paretische Hand nicht aus dem Rahmen fiel.

Die Patienten 1, 2, 5, 7 und 8 zeigten pMB der gesunden Hand bei Bewegung der ehemals paretischen Hand (Tabelle 2). Das Ausmaß der pMB war allerdings unterschiedlich ausgeprägt. Während Patient 5 lediglich diskrete pMB bei der Opposition des linken Daumens aufwies, kam es bei den Patienten 1, 2 und 8 zu deutlichen Mitbewegungen der ganzen Hand.

Patient 8 offenbarte das schlechteste klinische Bild der Patientengruppe: trotz des erforderlichen KG von 3 schränkten ihn starke Spastizität und Feinmotorikstörung so weit ein, dass es ihm nicht möglich war, den kleinen Finger (D5) auf den Daumen (D1) zu führen. Auch er wies diskrete pMB auf. Weitere Angaben sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Patient	pMB	Performance	Erholung
1	ja	b	b
2	ja	s	s
3	nein	b	b
4	nein	s	s
5	ja	b	s
6	nein	b	b
7	ja	s	s
8	ja	s	s
9	nein	s	b
10	nein	b	b

Tabelle 2: Übersicht über die Einteilung der Patienten bezüglich pMB, „Performance“ und klinische Erholung. b = bessere „Performance“ bzw. Erholung; s = schlechtere „Performance“ bzw. Erholung.

Einzelergebnisse

Vor der Darstellung der gemittelten Daten und Statistiken werden zunächst drei Einzelbeispiele besprochen. Vorgestellt werden die Patienten 1, 2 und 10 (siehe Tabelle 1). Patient 10 erfreute sich einer sehr guten Erholung der

motorischen Funktionen und wies keine pathologischen Mitbewegungen auf. Die Patienten 1 und 2 hingegen litten beide unter erheblichen pMB, Patient 1 zeigte aber im Gegensatz zu Patient 2 insgesamt eine bessere klinische Erholung.

In Abbildung 7 ist jeweils das erste Zeitsegment (10 Sekunden) des EMG- und EOG- Signals der Patienten 10 und 2 dargestellt. Beide Patienten wurden angewiesen, mit der rechten Hand den Präzisionsgriff durchzuführen. Bei Patient 2 ist eine Aktivität des APB der linken, willkürlich also nicht bewegten Hand zu sehen. Es handelt sich hierbei um eine Manifestation der pMB in der EMG- Ableitung. In gleicher Weise ließen sich bei allen Patienten mit klinisch beobachteten pathologische Mitbewegungen der gesunden Hand bei willkürlicher Bewegung der rechten Hand mittels EMG objektivieren.

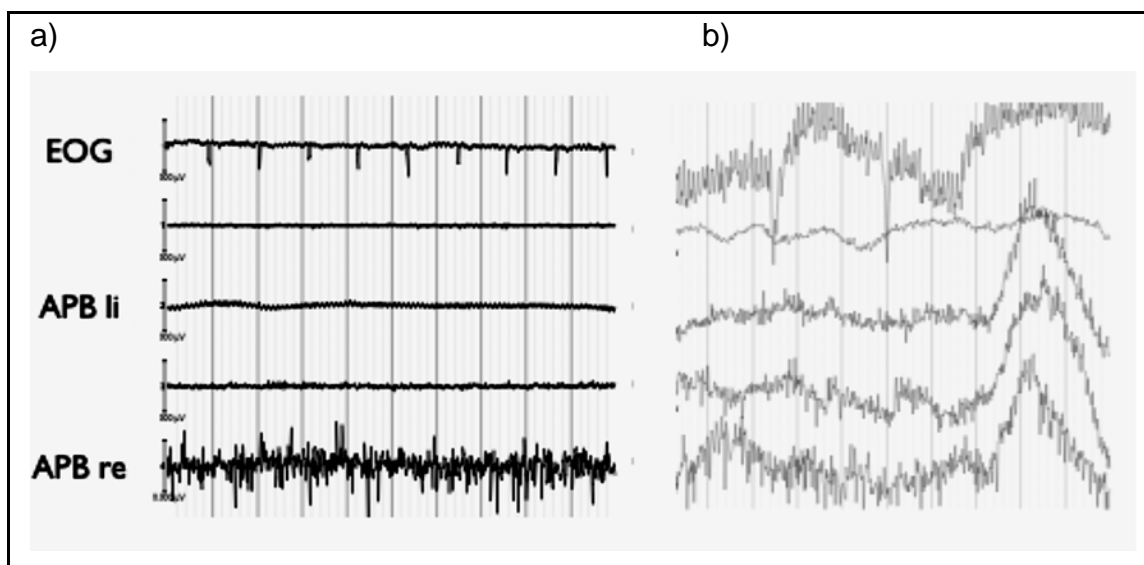


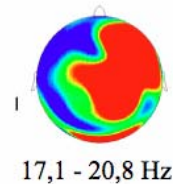
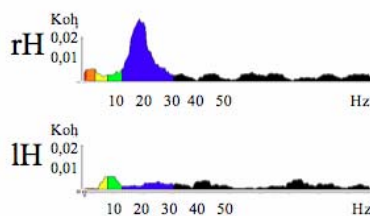
Abbildung 7: EMG-Rohdaten von a) Patient 10, b) Patient 2. Bei beiden Fingerübungen handelt es sich um den Präzisionsgriff rechts. Der oberste Kanal bildet das EOG ab, die darauffolgenden zwei Kanäle das EMG der linken Hand, die beiden unteren das EMG der rechten Hand. Das EMG des APB ist jeweils das zuunterst dargestellte. Bei Patient 2 sind pathologische Mitbewegungen der linken Hand im EMG festzustellen.

Bei Patient 1 liegen bei der Kontraktion der rechten Hand die höchsten Kohärenzwerte über der kontralaterale Hirnhälfte im Frequenzbereich von 15,9 Hz bis 19,5 Hz, bei der Kontraktion der linken Hand entsprechend

kontralateral im Bereich zwischen 17,1 Hz bis 20,8 Hz (Abbildung 8). In der topografischen Darstellung der Kohärenzverteilung sind in dieser Darstellung deutlich die Dipolmuster zu erkennen. Eine Aussage über die Polarität des Magnetfeldes, d.h. über die Information, ob das Magnetfeld in den Schädel hinein- oder hinausgeht, kann hier nicht getroffen werden. Hohe Werte sind im Kohärenzspektrum der kontralateralen Hirnhälfte beim Präzisionsgriff sowohl der linken, als auch der rechten Hand bei diesem Patienten im gesamten Bereich zwischen 10 und 30 Hz zu sehen.

Spektrum Z

a) Fingerübung links



b) Fingerübung rechts

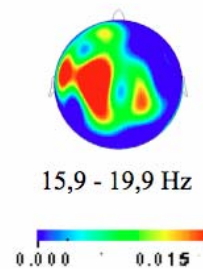
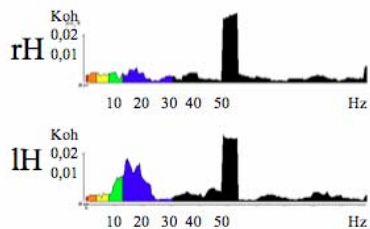


Abbildung 8: rH= rechte Hemisphäre, lH= linke Hemisphäre, Koh= Kohärenzwert. Kohärenzspektren des Patienten 1 mit der entsprechenden topografischen Darstellung des Dipolmusters im Frequenzbereich der höchsten Kohärenz. Bei den Spektren handelt es sich jeweils um die Mittelung über die Kohärenzspektren von 20 MEG-Kanälen, hier als Spektrum Z bezeichnet (siehe Material und Methoden). Im Diagramm ist das β - Band blau eingefärbt. Die Farbkodierung der topografischen Darstellung wird durch die rechtsstehende Farbskala erläutert. Man beachte, dass die Kohärenz keine Einheit besitzt. Es lässt sich klar erkennen, dass bei Kontraktion sowohl der gesunden, als auch der paretischen Hand eine kontralaterale Kopplung besteht.

In Abbildung 9 und Tabelle 3 sind die Daten von Patient 10 und von Patient 2, beide Patienten mit pMB, im Vergleich gegenübergestellt. Beide Patienten

weisen für Fingerübung links und rechts überwiegend kontralaterale Kopplung auf, wobei bei der Bedingung „Fingerübung rechts“ im Spektrum auch ipsilaterale Kohärenzen zu beobachten sind. Des Weiteren finden sich bei Patient 2 deutlich höhere Kohärenzwerte im Bereich bis zu 10 Hz. An der topografischen Darstellung ist anhand der geringeren Farbintensität erkennbar, dass die Kohärenzen dieses Patienten kleinere Werte annehmen als bei den anderen beiden Patienten.

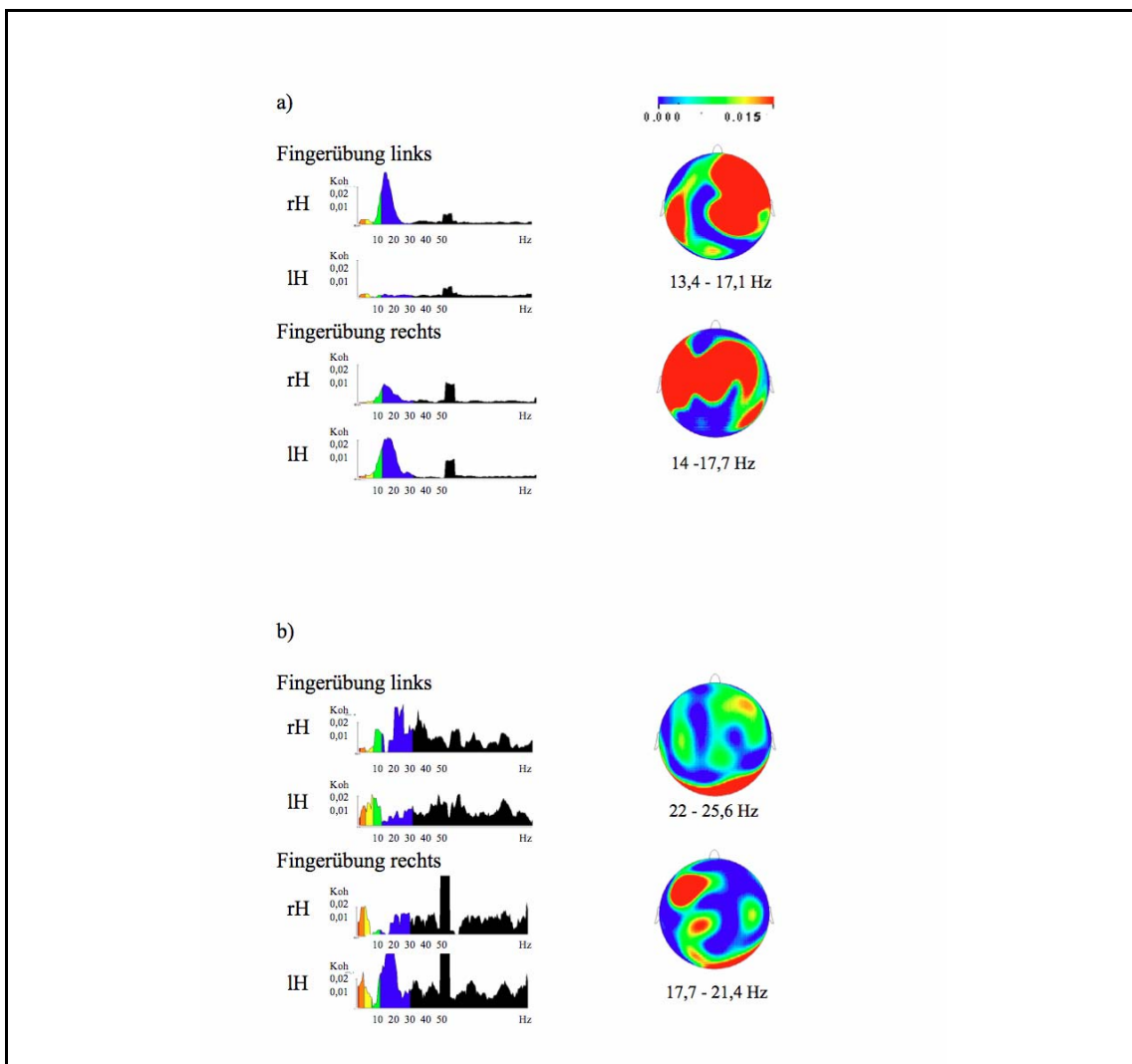


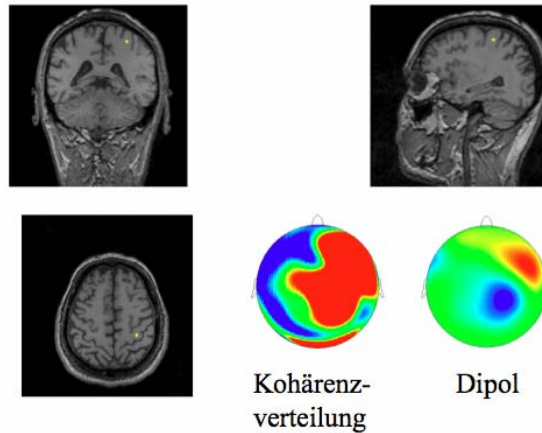
Abbildung 9: rH = rechte Hemisphäre, IH = linke Hemisphäre, Koh= Kohärenzwerte. Zum Vergleich sind die Daten von a) Patient 10 und b) Patient 2 gegenübergestellt. Die Kohärenzspektren sind nach Seite der Fingerübung und Hemisphärenseite geordnet. Ihnen ist zu entnehmen, dass beide Patienten trotz pMB überwiegend kontralaterale Kopplung für beide Übungsbedingungen aufweisen, im Vergleich zur Fingerübung links jedoch bei Kontraktion der paretischen Hand vermehrt ipsilaterale Kohärenzen nachzuweisen sind.

	Frequenz mit der höchsten Kohärenz				Höchste Kohärenz			
	linke Hand/ linke Hemisphäre	linke Hand/ rechte Hemisphäre	rechte Hand/ linke Hemisphäre	rechte Hand/ rechte Hemisphäre	linke Hand/ linke Hemisphäre	linke Hand/ rechte Hemisphäre	rechte Hand/ linke Hemisphäre	rechte Hand/ rechte Hemisphäre
Patient 1	10.376	18.9209	14.6484	17.7002	0.00595725	0.028664	0.0178351	0.00623829
Patient 2	40.8936	25.0244	19.5313	44.5557	0.00367033	0.00811131	0.0111195	0.00409641
Patient 10	14.6484	15.2588	15.8691	14.0381	0.00446585	0.070816	0.0547578	0.0254622

Tabelle 3: Frequenzmaxima und Kohärenzwerte der jeweiligen Fingerübungen für die Patienten 1, 2 und 10

Abbildung 10 präsentiert beispielhaft die Ergebnisse der Dipolrekonstruktion von Patienten 1. Aufgrund der stabilen Daten im Kohärenzspektrum Z ließ sich hier eine genaue Lokalisation des Dipols anfertigen. Bei dem Patienten kam dieser im kontralateralen motorischen Areal vor dem *Sulcus centralis* zu liegen, dort also, wo beim Menschen laut der somatotopischen Gliederung des Homunkulus die motorische Handfunktion zu vermuten ist. Die motorische Kontrolle über die paretische Hand geht also trotz der pMB und der ausgeprägten Hirnläsion vom kontralateralen motorischen Areal aus.

Fingerübung links



Fingerübung rechts

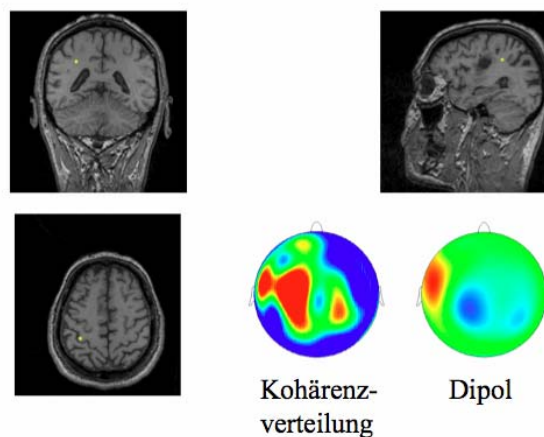


Abbildung 10: Dipollokalisierung bei Patient 1. Die MRT- Aufnahmen zeigen einen koronaren, sagittalen und transversalen Schnitt mit der Lokalisation des Dipols (gelber Punkt). Das jeweils linke Kopfschema zeigt die topografische Verteilung der Kohärenzwerte bei der Frequenz mit Maximalkohärenz, das rechte Schema hingegen die durch die Phasenverschiebung berechnete Lage des Magnetfeldes mit seiner unterschiedlichen Polarität, die hier farblich (blau und rot) herausgehoben wird. Die Darstellungen der Kohärenzverteilung sind der obigen Abbildung 8 entnommen. Bei dem Patienten geht die motorische Kontrolle, unabhängig vom klinischen Phänomen der pMB, vom kontralateralen *Sulcus centralis* aus.

Gesamtdaten

EMG- und MEG- Spektren

Bei der Mittelung über alle EMG-Kanäle des APB (rechte und linke Hand aller Patienten und altersentsprechenden Kontrollen) ergibt sich das Spektrum in Abbildung 11. Das Signal zeigt drei Gipfel in den Frequenzbereichen 5 Hz - 10 Hz, 15 – 20 Hz und 20 - 25 Hz.

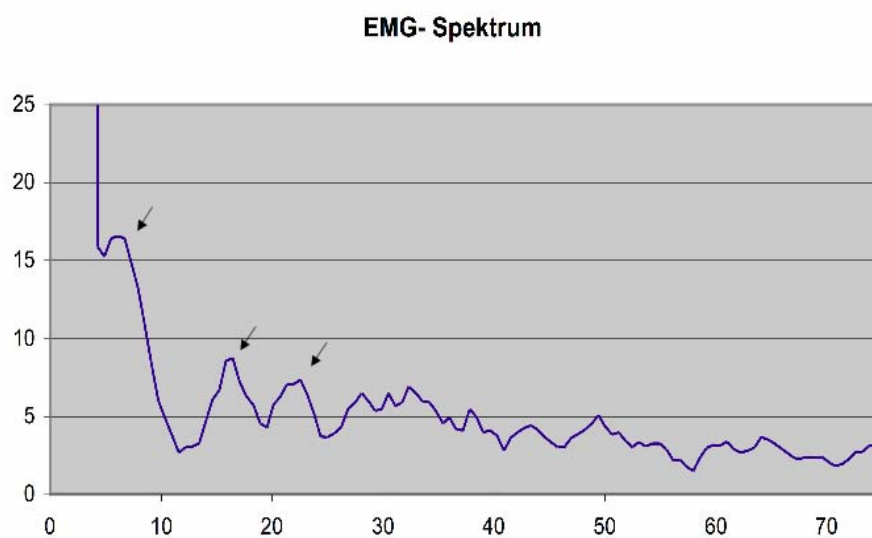


Abbildung 11: Mittelung über die EMG-Kanäle aller an der Studie teilgenommenen Personen. Auf der x-Achse sind die Frequenzwerte (Hz), auf der y-Achse die Spannung ($\text{mV}/\sqrt{\text{Hz}}$) aufgetragen. Die Abbildung veranschaulicht, dass sich beim rektifizierten EMG der oberen Extremität 3 Gipfel im Frequenzbereich 5 - 10 Hz, 15 – 20 Hz und 20 - 25 Hz nachzuweisen sind.

Betrachtet man die Mittelung über die MEG- Spektren der Kontrollgruppe und der Patientengruppe während des Präzisionsgriffes rechts und links getrennt (Abbildung 12), liegen die Signale für ipsilaterale und kontralaterale Kopplung eng beieinander. Mit der ANOVA - Analyse ließen sich keine

Seitenunterschiede nachweisen (Vergleich Seite der Fingerübung / Hemisphäre: p- Wert = 0,233, f- Wert = 1,527; Gruppeneffekt: p- Wert = 0,438, f- Wert: 0,630). D.h. die alleinige Betrachtung der magnetischen Aktivität gibt bei diesem Paradigma keinen Aufschluss darüber, ob die Steuerung der motorischen Funktion von der ipsilateralen oder kontralateralen Hirnhälfte ausgeht.

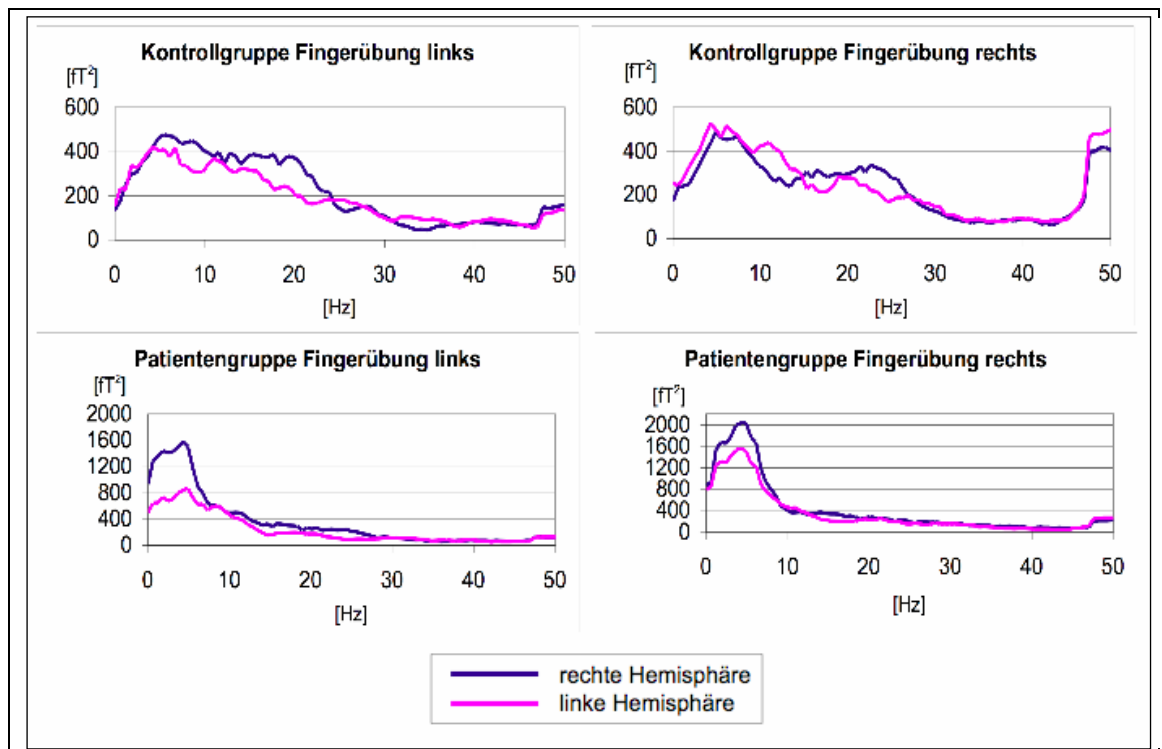


Abbildung 12: Mittelung der MEG-Spektren der Kontrollgruppe und der Patientengruppe, getrennt angeordnet nach Seite der Fingerübung. Der Vergleich mittels der Anova-Analyse ließ keine signifikanten Effekte bezüglich des Kopplungsmusters erkennen.

MEG–EMG-Kohärenz

Zur Betrachtung der funktionellen Kopplung zwischen Muskel und motorischen Kortex wurde wie oben beschrieben die MEG–EMG-Kohärenz bestimmt. Um die topografische Information besser zusammenfassen zu können, wurden die Kohärenzwerte einer Auswahl an Kanälen beider Hirnhälften gemittelt, so dass als Ergebnis für jede Gruppe pro Hirnhälfte zwei Kohärenzspektren (Fingerübung links und rechts) entstanden sind (siehe

Abbildung 4). Das Spektrum der kontralateral zur Fingerübung gelegenen Hemisphäre zeigt sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden höhere Kohärenzen als das Spektrum der ipsilateralen Hemisphäre, unabhängig davon, ob die Fingerübung rechts oder links ausgeführt wurde.

Die Kurve des gemittelten Kohärenzspektrum zeigt einen Gipfel im Frequenzbereich 10 bis 25 Hz für die Kanäle kontralateral der aktiven Hand. In Abbildung 4 ist das topografische Verteilungsmuster für diesen Bereich veranschaulicht. In dieser Darstellung kommt der Dipolcharakter des magnetischen Signals mit seinen zwei hantelförmig angeordneten Gebieten gut zur Geltung. Eine Analyse der Spektraldaten mit der Software Excel® ergab, dass das Kohärenzmaximum aller in Abbildung 4 dargestellten Spektren zusammengefasst bei 16 Hz liegt.

In Abbildung 13 sind die Kohärenzwerte der einzelnen Spektren aus Abbildung 4 in einer Grafik vergleichend zusammengefasst. Die Grafik verdeutlicht, dass die zur Fingerübung kontralateralen Spektren im Bereich zwischen 10 Hz und 25 Hz höhere Kohärenzwerte annehmen als die ipsilateralen Spektren.

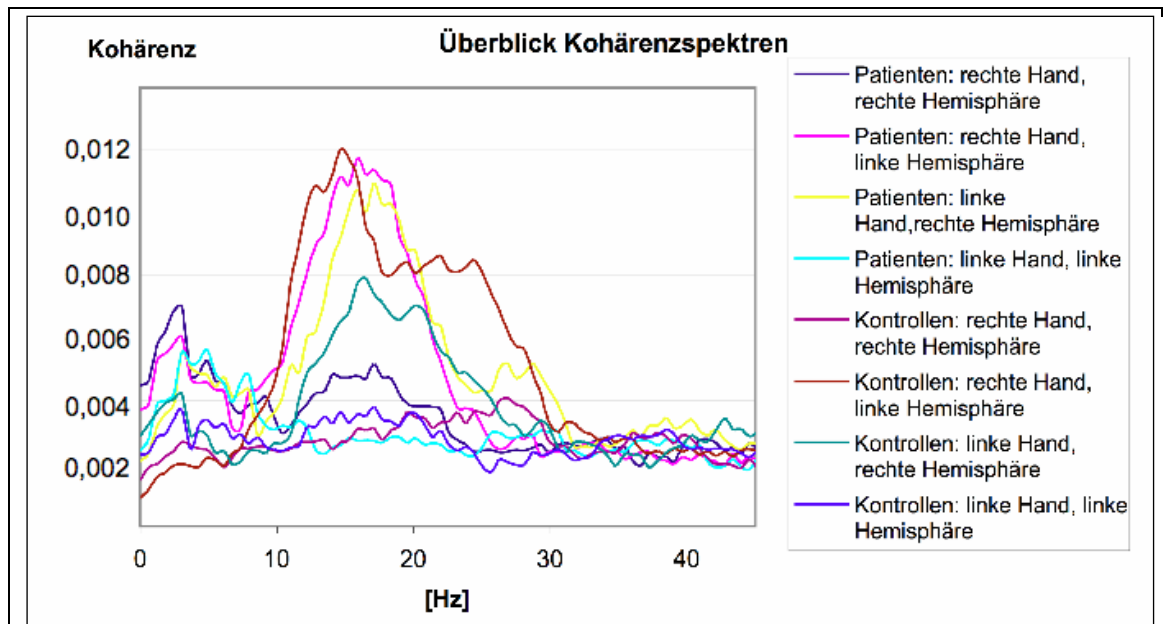


Abbildung 13: Vergleich zwischen kontralateralen und ipsilateralen Kohärenzspektren. Sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollpersonen bleibt ein überwiegend kontralaterales Kopplungsmuster unabhängig von der Seite der Fingerübung festzuhalten.

Die ANOVA-Analyse der individuellen, z-transformierten Kohärenzwerte erbrachte einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen der Seite der Fingerübung und der Hemisphäre ($F(1,18) = 16,00, p = 0,0008$), d.h. sowohl Patienten als auch Kontrollpersonen präsentierten - unabhängig von der Seite des Präzisionsgriffes - überwiegend kontralaterale Kopplung. Der gemittelte Wert über alle Testpersonen für die z-transformierten Kohärenzen beim rechtsseitigen Präzisionsgriff lag bei $1,599 \pm 0,162$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) für die linke Hemisphäre und bei $1,117 \pm 0,069$ für die rechte. Bei Durchführung des Präzisionsgriffes mit der linken Hand stiegen die Kohärenzwerte auf $1,42 \pm 0,155$ kontralateral und $0,968 \pm 0,032$ ipsilateral an. Die Kohärenz bei der Durchführung des Präzisionsgriffes mit der rechten Hand war insgesamt höher als die Kohärenz des linksseitigen Präzisionsgriffes ($F(1,18) = 6,29, p = 0,025$). Es ließen sich aber weder ein Gruppeneffekt ($F(1,18) = 0,10, p = 0,754$), noch weitere Interaktionen mit dem Faktor „Gruppe“ (Abbildung 14) beobachten, was bedeutet, dass sich das Kopplungsmuster bei Patienten nach subkortikalem Hirninfarkt nicht wesentlich vom Muster altersentsprechender Kontrollpersonen unterscheidet.

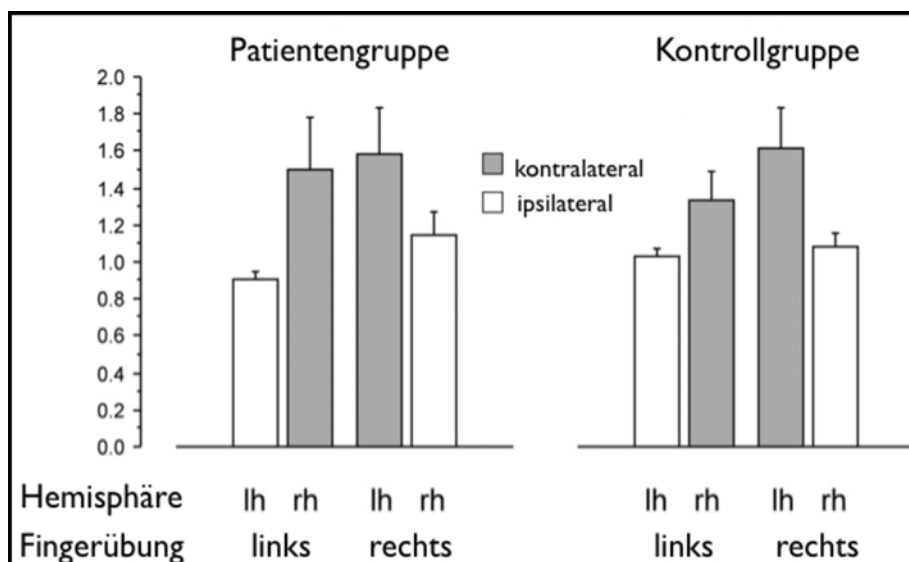


Abbildung 14: Gemittelte z-transformierte Kohärenzwerte der Patienten- und Kontrollgruppe, aufgeschlüsselt nach Hemisphärenseite und Seite der Fingerübung. Für beide Gruppen zeigt sich ein vorherrschend kontralaterales Kopplungsmuster. Insbesondere bei der Patientengruppe sind beim Präzisionsgriff mit der paretischen rechten Hand im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikant höheren Kohärenzwerte über der linken Hemisphäre zu detektieren. lh = linke Hemisphäre; rh = rechte Hemisphäre.

Die Frequenzen, bei denen die höchsten Kohärenzwerte festzustellen waren, lagen bei den Patienten gemittelt bei $23,9 \pm 11,1$ Hz und bei den Kontrollpersonen bei $22,9 \pm 7,6$ Hz. Weder der Gruppenvergleich ($p = 0,688$), noch die Interaktionsanalyse zwischen Seite der Fingerübung, Hemisphärenseite und Gruppe ($p = 0,865$) erbrachten signifikante Unterschiede, es ergaben sich also hier keine wesentliche Unterschiede der Frequenzhöhe zwischen ipsilateraler und kontralateraler Kopplung (Tabelle 4).

	links, lH	links, rH	rechts, lH	rechts, rH
Patienten	24,7±11,0	24,5±11,2	21,8±9,7	24,8±13,7
Kontrollpersonen	23,2±9,5	22,3±7,0	21,2±5,1	24,9±8,7

Tabelle 4: Mittelwerte \pm Standardabweich der Frequenzen (Hz), die für die maximalen Kohärenzen beobachtet wurden, aufgeschlüsselt nach Gruppe, Hemisphäre und Seite der Fingerübung. rH = rechte Hemisphäre, lH = linke Hemisphäre, links = Fingerübung links, rechts = Fingerübung rechts.

Im Folgenden soll die statistische Analyse für die Einteilung der Patienten in die Subgruppen „bessere Erholung“ und „schlechtere Erholung“ präsentiert werden.

In Tabelle 5 sind die gemittelten z-transformierten Kohärenzwerte dargestellt, aufgeschlüsselt nach Subgruppe, Seite der Fingerübung und Hemisphärenseite. Vergleicht man die Kohärenzwerte der einzelnen Bedingungen, stellt sich heraus, dass insgesamt im Mittel höhere Kohärenzwerte bei den Patienten mit besserer klinischer Erholung vorliegen als bei den Patienten der Gruppe mit schlechterer Erholung. Der mittlere z-transformierte Kohärenzwert bei den Patienten der Gruppe „schlechtere Erholung“ lag dabei bei $0,923 \pm 0,48$, bei denen der Gruppe „bessere Erholung“ bei $2,275 \pm 2,897$. Insbesondere die Mittelwerte für die kontralaterale Kopplung liegen für die Subgruppe „bessere Erholung“ höher als für die Subgruppe „schlechtere Erholung“. Eine erste statistische Auswertung mittels multifaktorieller Varianzanalyse erbrachte jedoch lediglich

annähernd statistisch signifikante Werte für die Interaktion zwischen Seite der Fingerübung und Hemisphäre mit einem p- Wert = 0,061 ($F(1,8) = 4,75$). Weder der Gruppenvergleich ($p = 0,163$), noch die Interaktion zwischen Subgruppe, Hemisphärenseite und Seite der Fingerübung waren signifikant ($p = 0,1481$).

	links, lh	links, rh	rechts, lh	rechts, rh
Patienten mit schlechterer Erholung	0,564±0,122	0,825±0,464	1,112±0,73	0,619±0,34
Patienten mit besserer Erholung	0,665±0,291	3,438±4,28	3,58±3,40	1,417±1,374

Tabelle 5: Kohärenzen (z-transformiert) nach Einteilung des Patientengutes in „schlechtere Erholung“ und „bessere Erholung“. Die Daten sind aufgeschlüsselt nach Gruppe, Hemisphäre und Seite der Fingerübung. rh = rechte Hemisphäre, lh = linke Hemisphäre, links = Fingerübung links, rechts = Fingerübung rechts. Angegeben sind die z-transformierten Kohärenzwerte.

Es bleibt jedoch anzumerken, dass eine weiterführende statistische Analyse der vorliegenden Daten, die außerhalb des Rahmens der hier vorliegenden Dissertation stattgefunden hat und nicht von der Verfasserin stammt, durchaus einen Zusammenhang zwischen dem Grad der klinischen Erholung und der Stärke der kontralateralen Kopplung der paretischen Hand herausarbeiten konnte. So zeigte sich in einer *Spearman Rank* – Korrelationsanalyse eine Korrelation zwischen dem KG nach MRC (sowohl initial als auch zum Zeitpunkt der Messung) und den Kohärenzwerten für die kontralaterale Kopplung bei rechtsseitigen Präzisiongriff (initial: $p < 0,0001$, zum Zeitpunkt der Messung $p = 0,015$). Eine Analyse der Korrelation zwischen den Kohärenzwerten der ipsilateralen Kopplung der paretischen Hand und dem KG nach MRC erbrachte keine signifikanten Werte (Details siehe BRAUN *et al.*, 2007).

Eine weitere Frage dieser Arbeit war, ob Patienten mit pMB ein anderes Kopplungsmuster aufweisen als Patienten ohne dieses Phänomen. In der

statistischen Analyse wurden hierfür nur ipsilaterale Kohärenzwerte betrachtet. Die Auswertung ergab, dass die ipsilaterale Kopplung bei den Patienten, ob mit oder ohne pMB, keine signifikanten Unterschiede aufwies ($p = 0,171$).

Zusammenfassend läßt sich festhalten, dass sich das Kopplungsmuster der Patientengruppe insgesamt nicht signifikant vom Muster der Kontrollpersonen unterscheidet. Es läßt sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Grad der funktionellen Erholung, gemessen am KG nach MRC, und der Höhe der Kohärenzwerte für die kontralaterale Kopplung beim Präzisionsgriff mit der paretischen Hand feststellen.

TMS-Ergebnisse

In Einklang mit den Ergebnissen der Kohärenzanalyse ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der durch magnetische Stimulation ermittelte motorische Schwelle der rechten infarzierten und der linken intakten Hirnhälfte feststellen ($F(1,7) = 0,817$, $p = 0,4$). Die mittlere motorische Schwelle lag für die linke Hemisphäre bei $42,9 \pm 5,6\%$ der maximalen Stimulationsintensität (Mittelwert \pm Standardfehler), für die rechte Hemisphäre bei $47,0 \pm 6,6\%$. Ebenso wenig differierten bei beiden Bedingungen die Latenzen der durch TMS bei einer Intensität von 120% der motorischen Schwelle generierten MEP ($F(1,7) = 0,3$, $p = 0,69$). Die mittlere MEP-Latenz bei Stimulation der linken Hirnhälfte betrug $24,1 \pm 0,4$ ms und bei Stimulation der rechten Hirnhälfte $24,4 \pm 0,7$ ms (Tabelle 6).

Bei der Stimulation des Referenzpunktes der linken Hemisphäre mit Intensitäten von 110% bis 200% der motorischen Schwelle ließen sich keinerlei ipsilaterale MEP hervorrufen. Ausschließlich kontralaterale Antworten wurden registriert. Das gleiche Ergebnis erbrachte die linksseitige Stimulation von 12 um den Referenzpunkt gelegenen Lokalisationen („Mapping“) mit 200% der motorischen Schwelle: Bei allen Patienten wurden motorische Antworten lediglich der kontralateralen Hand im EMG

festgehalten. Stellvertretend für alle Patienten sind in Abbildung 15 und 16 die Recruitmentkurven und die MEP beim „Mapping“ des Patienten 1 veranschaulicht.

Patient	Latenz_r H in ms	Latenz_IH in ms	Motorische Schwelle rH	Motorische Schwelle IH	ipsilaterale Antwort
1	26,3	27,2	49%	38%	-
2	22,6	23	38%	46%	-
3	25,2	24,9	77%	80%	-
4	24,6	22,2	38%	37%	-
5	27,7	24,9	75%	42%	-
6	22,8	25,1	32%	29%	-
9	21,2	22,6	33%	36%	-
10	24,7	23	34%	35%	-
Mittelwert	24,38	24,11	0,47	0,42	
Standardabweichung	1,97	1,58	0,17	0,14	
Standardfehler	0,69	0,40	0,06	0,05	

Tabelle 6: rH = rechte Hemisphäre, IH = linke Hemisphäre. Synopsis über die ermittelten Latenzen, Intensitäten der motorischen Schwelle und ipsilaterale Antworten bei Stimulation der linken Hemisphäre.

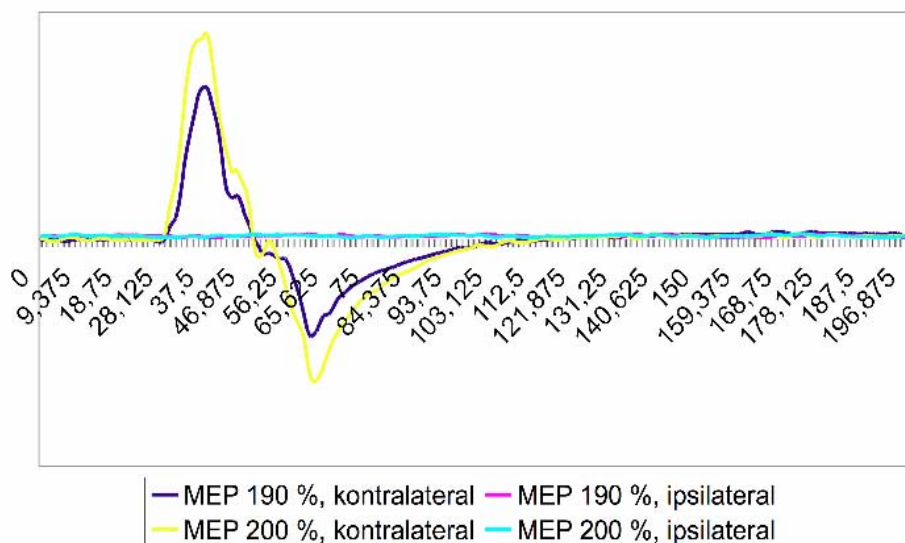


Abbildung 15: x- Achse: Zeit (ms), y-Achse: EMG-Antwort (μV). MEP des Patienten 1 bei Stimulationsintensitäten von 190% und 200%. Es lassen sich keine ipsilaterale muskulären Antworten verifizieren.

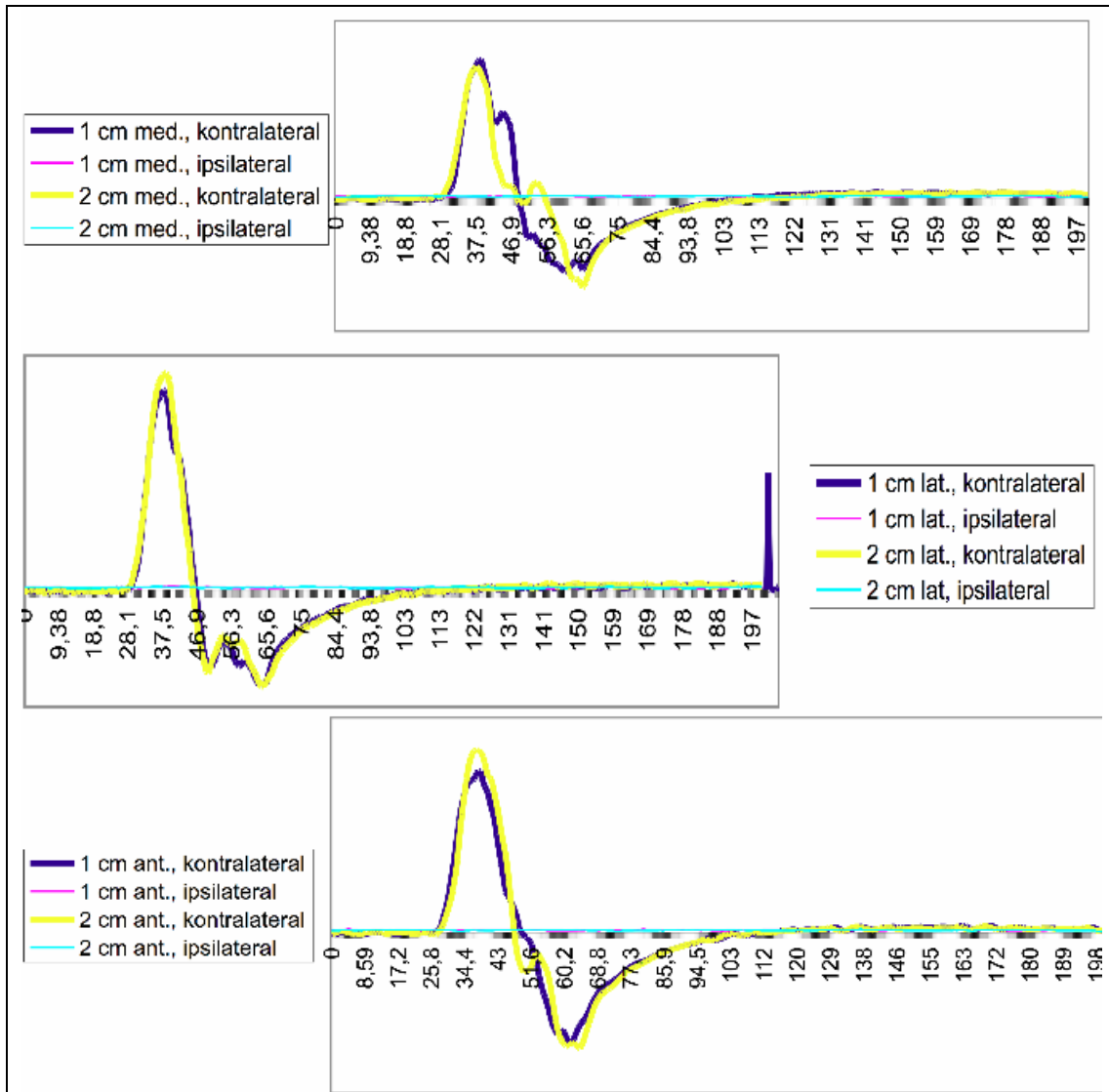


Abbildung 16: x- Achse: Zeit (ms), y-Achse: EMG-Antwort (μV). MEP des Patienten 1 beim Mapping der linken Hemisphäre. Es sind keine ipsilateralen motorischen Antworten zu beobachten.

Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es, die Rolle des ipsilateralen Motorkortex (iM1) bei der funktionellen Erholung nach subkortikalen Hirninfarkt zu klären. In mehreren Studien konnte eine vermehrte Aktivierung der intakten Hemisphäre bei Patienten nach einem Hirninfarkt beobachtet werden (SAILER *et al.*, 1999; LIEPERT *et al.*, 2000; KATO *et al.*, 2002; FEYDY *et al.* 2002; GERLOFF *et al.*, 2006; LOTZE *et al.*, 2006). Darüber hinaus wurde bereits bei Gesunden während einfacher Fingerbewegungen ein exzitatorischer Einfluß des Motorkortex auf die ipsilateralen Extremitäten beschrieben (RAU *et al.* 2003). Jedoch sind diese Beobachtungen nicht ausreichend, um zu postulieren, dass während einer Muskelkontraktion eine kortikomotoneuronale Verbindung zwischen iM1 und paretischer Hand aktiv ist. In der vorliegenden Studie wurden mittels EMG-MEG-Kohärenzanalyse die aktive Kopplung von M1 und dem Effektormuskel untersucht und mittels transkranieller Magnetstimulation die so erhobenen Ergebnisse nochmals überprüft.

Einschlusskriterium für diese Studie war eine gute funktionelle Erholung nach einem ersten subkortikalen Schlaganfall. Die Größe der Läsion sollte dabei mindestens 1 mm betragen. Verschiedene Studien haben sich mit den Faktoren befasst, die den Schweregrad der funktionellen Defizite und das Ausmaß der klinischen Erholung nach einem Schlaganfall bestimmen. Kontrovers diskutiert wird dabei die Rolle der Läsionsgröße. Während einige Studien zeigten, dass die Infarktgröße mit der Schwere des motorischen Kraftdefizits korrelierte (MOHR *et al.*, 1993), fanden andere geringe oder gar keine Korrelation zwischen funktioneller Einschränkung und Infarktgröße (BINKOFSKI *et al.*, 1996; PANTANO *et al.*, 1996). Betrachtete man die Daten unserer Patienten (Tabelle 1), stellt man fest, dass drei Patienten (Nummer 3, 6 und 10) eine bessere funktionelle Erholung und eine bessere Performance aufweisen bei bildmorphologisch umschriebener Läsion der hinteren *Capsula interna*. Bei diesen Patienten korreliert also eine gute funktionelle Erholung mit einer kleinen Läsionsgröße. Umgekehrt findet sich bei Patient 2 eine schlechtere funktionelle Erholung bei bildmorphologischer großer

Läsionsausdehnung, nämlich der zweitgrößten Läsion im Patientengut. Allerdings zeigte sich beim Patienten mit der größten Läsion kein Zusammenhang zwischen Defektgröße und funktioneller Verbesserung: Bei ihm ließ sich trotz größter Ausdehnung des Hirninfarktes die insgesamt bessere klinische Erholung feststellen, wenn auch innerhalb dieser Kategorie mit den geringsten Kraftgraden. Unsere Daten liefern also einerseits Hinweise darauf, dass die Läsionsgröße eine Rolle für die funktionelle Erholung nach Schlaganfall spielt, sind aber insgesamt betrachtet nicht homogen und lassen keine zuverlässige Aussage zu.

Neben der Läsionsgröße wird auch die Rolle des Läsionsortes für die motorische Erholung nach Schlaganfall diskutiert. Schlechte motorische Erholung ist vor allem mit Beschädigung der Pyramidenbahn (BINKOFSKI *et al.*, 1996) oder der Parietallappens assoziiert (PANTANO *et al.*, 1996). Die motorische Erholung nach Pyramidenbahnläsion, wie sie auch bei unseren Patienten vorlag, ist möglicherweise durch den Einsatz alternativer kortikaler Areale der läsionierten Hemisphäre bedingt, die ebenfalls mit den spinalen Motoneuronen verbunden sind. Dabei ist die Nutzung paralleler zusätzlicher Bahnen denkbar. Neben dem primär motorischen Kortex besitzen auch prämotorischer Kortex, SMA und cingulärer Gyrus motorische Areale (DUM & STRICK, 1991), die somatotopisch gegliedert sind und mit ihren Efferenzen zur Pyramidenbahn beitragen (HE *et al.*, 1993, 1995). Diese parallel verlaufenden Bahnen können sich möglicherweise bei der funktionellen Erholung gegenseitig ersetzen (FRIES *et al.*, 1993). Patienten mit einem umschriebenen Infarkt des anterioren oder posterioren Schenkels der *Capsula interna* zeigten trotz initialer schwerer motorischer Defizite sehr gute funktionelle Erholung. FRIES *et al.* (1993) zeigten ebenfalls, dass bei Affen Pyramidenbahnfasern verschiedener kortikaler Areale einzelne Gebiete der *Capsula interna* einnehmen, was darauf hindeutet, dass die Erholung bei Patienten mit kleinen Läsionen der *Capsula interna* eventuell vermittelt ist durch parallele motorische Bahnen. WEILLER *et al.* (1993) erbrachten mit ihrer Studie Hinweise dafür, dass benachbarte kortikale Areale Funktion der geschädigten Pyramidenbahn übernehmen. So zeigten sie, dass bei Läsion der posterioren *Capsula interna* Handbewegungen nach funktioneller Erholung zu einem Shift

der Handrepräsentation in Richtung Gesichtsrepräsentation im primär motorischen Kortex führte. Betrachtet man unsere Studie nun vor dem Hintergrund dieser Erkenntnis, lässt sich zum einen feststellen, dass die insgesamt gute Erholung unserer Patienten unter anderem auf den subkortikalen Läsionsort zurückzuführen ist (FRIES *et al.*, 1993). Dabei ist als mögliches Modell für die gute funktionelle Erholung die Übernahme der geschädigten Funktionen durch parallele Bahnen oder benachbarte Repräsentationen denkbar. Aber auch die Studie von WEILLER *et al.* (1993) stellte erhebliche Variabilität der Aktivierungsmuster fest, was die Mannigfaltigkeit individueller anatomischer und funktioneller Verbindungen betont.

Die kortikomuskuläre Kohärenz ist als gute Methode zur Darstellung intakter kortikomuskulärer Bahnen etabliert (CONWAY *et al.*, 1995; BAKER *et al.*, 1997), wobei die MEG-EMG-Kohärenz eine bessere räumliche Auflösung aufweist als die EEG-EMG-Kohärenz (MIMA *et al.*, 1999). In vorangegangenen Studien zeigte sich, dass die Kohärenz im wesentlichen während der Haltephase des Präzisionsgriffes (BAKER *et al.*, 1997) vorhanden und während des initialen Aufbaues der tonischen Kontraktion abwesend war (KILNER *et al.*, 1999). Diese Beobachtungen spiegeln die Eigenschaft wider, dass die kortikomuskuläre Kohärenz einen stabilen neuronalen Zustand beschreibt, der durch gleichmäßige Muskelkontraktion erzeugt wird. Außerdem ist die Kohärenz am stärksten zwischen Motorkortex und Hand- bzw. Fingermuskeln (MIMA & HALLETT, 1999), weswegen wir als Fingerübung den Präzisionsgriff wählten. Da sich die Spitzenfrequenzen der Kohärenz erst bei starker Greifkraft (mehr als 60% der maximalen Kraft) ändert (MIMA *et al.*, 1999; BROWN *et al.*, 1998) und sich bei schwacher bis mäßiger Kontraktion im β -Band bewegt, betrachteten wir bei unserer Auswertung v.a. Frequenzen im Bereich von 10 - 25 Hz. Die Schwankungen während des Präzisionsgriffes, die durch die „Performance“ repräsentiert wurden, wirken sich also nicht auf den Frequenzbereich aus.

Obwohl elektrokortikografische Messungen (EcoG) direkt von der kortikalen Oberfläche mehrere Quellen kortikomuskulärer Kohärenz anzeigte (OHARA *et*

al., 2000), lässt sich bei nicht invasiven Messungen der Kohärenz mittels EEG oder MEG der Ursprung des Signals im allgemeinen auf den primär motorischen Kortex lokalisieren (KILNER *et al.*, 1999; MIMA *et al.*, 1998). Die im MEG identifizierbaren Magnetfelder sind hauptsächlich durch tangential zur Hirnoberfläche orientierte Ströme verursacht. Für radial orientierte Ströme ist das MEG, abhängig vom Volumenleitermodell, weniger bis nicht sensitiv (SATO *et al.*, 1991). Prämotorische Areale also, deren Bedeutung bei der Reorganisation nach Hirninfarkt in der Literatur diskutiert wird (TURTON *et al.*, 1996; WEILLER *et al.*, 1992) lassen sich durch das MEG nicht gut darstellen. Kohärenzen, die über der lateralen Konvexität gemessen werden, sind also am ehesten Arealen für die Hand- und Armmuskeln, die in diesem Bereich starke Überlappungen aufweisen, zuzuordnen (SALENIUS *et al.*, 1997).

In der vorliegenden Studie wurde die Hirnaktivität mit einem Ganzkopf-Magnetenzephalographen gemessen, der mit 151 axialen Gradiometern ausgestattet ist. Im Gegensatz zu planaren Gradiometersystemen generiert das axiale System eine dipolare Struktur mit abgegrenzten ein- und ausgehenden magnetischen Strömen. Das bipolare Kohärenzmuster also, das in dieser Studie gefunden wurde, gibt zusätzlich Sicherheit, dass die festgestellten Kohärenzen nicht allein auf einen Zufallsbefund zurückzuführen sind. Außerdem ergab die ausführliche Betrachtung der Phasenverschiebung zwischen EMG und MEG Signal, dass die beiden Areale des hantelförmigen Kohärenzmusters sich in Gegenphase befanden und spricht somit ebenfalls gegen zufällige Beobachtungen. Schließlich ließ sich mit der Dipolrekonstruktion der neuronale Ursprung der MEG-EMG-Kohärenz auf den linken bzw. rechten präzentralen Gyrus zurückverfolgen (Abbildung 11). Der Dipol von Patient 2 kommt dabei in einem Gebiet etwas anterior des motorischen Kortex zu liegen. Diese Verschiebung ist auf den Einfluss ipsilateraler Kohärenzaktivitäten zurückzuführen. Somit sind unsere Daten im Einklang mit den oben erwähnten Studien, die als Quelle des Kohärenzsignals beim Präzisionsgriff den primär motorischen Kortex angeben.

Für die MEG-EMG-Kohärenzanalyse wurde ein rektifiziertes Oberflächen-

EMG benutzt. Dieses liefert ein temporales Muster der aktiven motorischen Einheiten unabhängig von ihrer Polarität, die sich je nach relativer Lokalisation zur Referenzelektrode ändert (HALLIDAY *et al.*, 1995). Ein typisches Oberflächen-EMG würde einen Gipfel zwischen 100 bis 200 Hz zeigen. Bei der Analyse der rektifizierten EMG-Spektren unserer Studie sind drei Gipfel in den Frequenzbereichen 5 - 10 Hz, 15 - 20 Hz und 20 - 25 Hz zu entdecken, was einem typischen rektifizierten EMG entspricht (MIMA & HALLETT, 1999). Dies sind die Frequenzbereiche, in denen auch hohe Kohärenzen beobachtet werden. Es ist also davon auszugehen, dass dieser Rhythmus zentral generiert wird. Diese Annahme wird unterstützt durch eine Studie, die zeigte, dass diese Gipfel bis in den Bereich von 80 Hz untereinander kohärent sind und nicht moduliert werden können durch Beschwerung der Gliedmaßen (MCAULEY *et al.*, 1997).

Bei den MEG-Spektren liegen die Frequenzen der höchsten Aktivitäten im wesentlichen im Bereich bis zu 25 Hz. Bei Betrachtung der Spektren ist zu erkennen, dass die Frequenzen der Patientengruppe in den α - und β -Bereich verschoben sind, was durch die Schädigung der Gehirns zu erklären ist. Für die statistische Auswertung beschränkten wir uns in Analogie zur Analyse der Kohärenzspektren auf den Frequenzbereich 10 - 25 Hz. Es stellte sich zwar in der ANOVA-Analyse heraus, dass die Aktivität in der rechten, unbeschädigten Hirnhälfte unabhängig von der Seite der Fingerübung höher ist, allerdings zeigte sich dasselbe Muster ebenfalls bei den gesunden Kontrollpersonen und spricht daher nicht für eine vermehrte ipsilaterale Nutzung der unbeschädigten Seite als Kompensationsstrategie nach einem Hirninfarkt.

Bei der kortikomuskulären Kohärenz ergab sich kein Unterschied zwischen der Stärke und der Frequenzhöhe im Vergleich zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe. Zusätzlich zeigte sich in beiden Gruppen eine spiegelsymmetrische Verteilung der Kohärenz zwischen linker bzw. rechter Hand und des kontralateralen Kortex. Aus diesen beiden Beobachtungen lässt sich schließen, dass sich das Kopplungsmuster bei Gesunden und Patienten gleicht und die betroffene Hand nach subkortikalem Hirninfarkt weiter durch

die kontralaterale Hirnhälfte kontrolliert wird.

Somit sind unsere Daten im Einklang mit Modellen, die als Reorganisationsprinzip nach unilateralen Läsionen die Restitution gekreuzter kortikomuskulärer Bahnen postulieren und die Übernahme pyramidalen Kontrolle durch äquivalente Areale des ipsilateralen Motorkortex für unwahrscheinlich halten. Unsere Ergebnisse decken sich mit der Aussage einer vorangegangenen Studie von MIMA *et al.* (2001), in der mit der Methode der EEG-EMG-Kohärenzanalyse ebenfalls keine ipsilaterale Kopplung bei Patienten nach subkortikalem Hirninfarkt entdeckt werden konnte. Obwohl unsere Studie und die von Mima *et al.* keine ipsilateralen Kohärenzen aufweisen können, bleibt zu bedenken, dass in vielen Studien ipsilaterale Antworten mit TMS erbracht wurden (CARAMIA *et al.*, 1996; LAMMERS *et al.*, 1995; BRITTON *et al.*, 1991). Diese Studien allerdings berücksichtigten nicht die Klinik und insbesondere nicht den Grad der Erholung bei der Auswahl der Patienten. TURTON *et al.* (1996) untersuchte 21 Patienten in regelmäßigen Intervallen nach einem Hirninfarkt und fand heraus, dass die Präsenz kontralateraler MEP am Anfang der Studie ein guter Indikator für die funktionelle Erholung darstellte. Diejenigen Patienten, die bei der magnetischen Stimulation ipsilaterale MEP aufwiesen, entwickelten wiederum schlechtere motorische Funktionen, so dass sich daraus schließen läßt, dass das Muster kontralateraler, also der mit Gesunden vergleichbaren Kopplung mit besserer funktioneller Erholung einhergeht. Vielleicht zeigen die Patienten unserer Studie keine ipsilaterale Kohärenz wegen ihrer insgesamt guten klinischen Wiederherstellung. Auch in der Studie von MIMA *et al.* (2001) sind Patienten herangezogen worden mit guter klinischer Erholung.

Zur differenzierteren Betrachtung unterteilten wir wie oben beschrieben unser Patientengut nochmals in die Kategorien bessere und schlechtere Erholung. Auch wenn diese Aufteilung in Subgruppen in der ANOVA- Analyse keine signifikanten Effekte erbrachte, so ließ sich doch in der *Spearman-Rank*-Korrelationsanalyse erkennen, dass die Höhe des Kohärenzwertes der kontralateralen Kopplung beim Präzisionsgriff mit der paretischen Hand mit der Grad der klinischen Erholung, gemessen am KG nach MRC, korreliert.

Die Beobachtung von MIMA *et al.*, dass die Kohärenz der gelähmten Seite mit der kontralateralen Hemisphäre im Vergleich zur Gegenseite erniedrigt ist, läßt sich somit nicht bestätigen. Unsere Daten sprechen ebenfalls gegen die Theorie, dass Patienten mit schlechterer Erholung bei Bewegung der gelähmten Hand ipsilateral koppeln.

Es sollte weiterhin beachtet werden, dass unsere Einteilung in bessere und schlechtere Erholung anhand der Kraftgrade und nur relativ zu unserem Patientengut vorgenommen wurde und somit kein objektives Mass für die Bewertung der funktionellen Erholung darstellen. Weitere Skalen wie der Barthel-Index, NIH-Score oder der Allensbacher Feinmotorik Test ließen eine genauere Bewertung der motorischen Funktionen zu. Außerdem sollte bei der Beurteilung der Erholung die Differenz zwischen Ausgangszustand und Endzustand des Patienten Berücksichtigung finden. Unter Beachtung dieser Gesichtspunkte sind die Ergebnisse unseres Vergleiches zwischen besserer und schlechterer Erholung allenfalls als orientierender Ausgangspunkt für weitere Studien zu bewerten.

Auch wenn das Model der Übernahme motorischer Funktionen der nun beschädigten Hirnhälfte durch die intakte Hirnhälfte nicht zu verallgemeinern ist, bietet es doch einen verführerischen Erklärungsansatz für das Phänomen der pMB. Ein mögliches Modell wäre, dass pMB nach Hirninfarkt durch fehlende Segregation ipsilateraler und kontralateraler motorischer Repräsentationen in der intakten Hemisphäre zustande kommen. Diesem Ansatz zufolge übernimmt der ipsilaterale motorische Kortex die Funktionen der betroffenen Extremität und es kommt bei der Aktivierung dieser zur Mitaktivierung der Repräsentationen der kontralateralen Extremitäten. Eine Studie von REITZ *et al.* (1998) zeigte, dass während der Ontogenese ipsilaterale kortikospinale Bahnen mittels TMS bei Kindern bis zum Alter von 10 Jahren detektierbar sind. Außerdem sind Mitbewegungen der Gegenseite bei Kindern bis zum 10. Lebensjahr regelmäßig nachzuweisen (LAZARUS & TODOR, 1987). Demzufolge ist es scheinbar möglich, dass ipsilaterale Bahnen zunächst vorhanden sind, im Laufe des Lebens zunehmend inhibiert werden und bei einigen Patienten nach einem Schlaganfall mangels Inhibition durch die läsionierte Hirnhälfte diese neuronalen wieder demaskiert werden.

Ipsilaterale Aktivitäten bei Patienten mit pMB nach einem Hirninfarkt sind bereits in einigen PET , fMRI und TMS Studien nachgewiesen worden (RJINTJES *et al.*, 1999; NIRKKO *et al.*, 1997; KIM *et al.* 2003; SCHAECHTER *et al.*, 2002). Eine Studie hat dabei gezeigt, dass ausschließlich Patienten mit pMB ipsilaterale Aktivierung des Motorkortex aufweisen (WEILLER *et al.*, 1993). Auch hier stellt sich die Frage, ob diese Aktivierungen Ausdruck direkter kortikomuskulärer Bahnen ist. Wäre dieses Modell richtig, würde dies bedeuten, dass zumindest bei Patienten mit pMB ipsilaterale Kohärenzen nachweisbar wären. Um die Gültigkeit dieses Modelles für die Untergruppe der Patienten mit pMB zu prüfen, verglichen wir die Kohärenzen für den Präzisionsgriff der rechten und der linken Hand miteinander und mit den Patienten ohne dieses Phänomen. Hierbei wurden keine Unterschiede bei der Kohärenzverteilung zwischen beiden Gruppen gefunden. Dies bedeutet, dass die beobachtete Aktivierung des ipsilateralen Kortex bei Patienten mit pMB wahrscheinlich nicht Ausdruck pyramidaler Bahnen, sondern polysynaptischer integrativer Verarbeitung ist.

Eine klinische Untersuchung von RJINTJES *et al.* (1999) zeigte, dass Mitbewegungen der Gegenseite auch bei Gesunden vorkommen und dabei mit der Komplexität der Bewegungen zunimmt und abhängig vom Trainingsniveau sind. Daraus läßt sich die Hypothese aufstellen, dass für Schlaganfallpatienten einfache Bewegungen durch erhöhte Anstrengung auf Grund der Parese mit den komplexeren Bewegungen der Gesunden zu vergleichen ist. Hieraus ließe sich nicht nur das Phänomen der pMB, sondern damit verbunden auch der ipsilateralen Aktivierung erklären. Bei Ausführung komplexer Fingersequenzen ist nämlich der ipsilaterale Motorkortex und Premotorkortex aktiviert (LEOCANI *et al.*, 1997; CHEN *et al.*, 1997, MANGANOTTI *et al.*, 1998), wobei diese Aktivierung wahrscheinlich exzitatorischer Natur ist (RAU *et al.*, 2003; WOLDAG *et al.*, 2004). So ließen sich sowohl die pMB an sich als auch die vermehrte ipsilaterale Aktivierung des motorischen Kortex als Ausdruck vermehrter Schwierigkeit für Patienten mit Paresen, einfache Fingerbewegungen umzusetzen, interpretieren. Bei 5% der Patienten mit pMB lassen sich allerdings bei Bewegung der gesunden Extremität Mitbewegungen der Gegenseite beobachten (RJINTJES *et al.*, 1999). Ein

Übungseffekt ist in diesem Fall unwahrscheinlich. Es bleibt bei diesen Patienten zu diskutieren, ob die Kompensationsstrategie tatsächlich die Ausbildung ipsilateraler Pyramidenbahn darstellt. Mit der vorliegenden Studie kann zu dieser Hypothese keine Stellung bezogen werden, da dieses Phänomen bei unseren Patienten nicht nachweisbar war.

Betrachtet man die Einzeldaten, lassen sich verschiedene Beobachtungen festhalten:

1. Patient 1 leidet an deutlichen pMB und zeigt ein deutliches kontralaterales Kopplungsmuster für beide Fingerübungen. Der Frequenzbereich der maximalen Kohärenz zwischen beeinträchtigter Körperseite und der kontralateralen Hemisphäre liegt dabei niedriger als die entsprechende kontralaterale Kopplung der gesunden Körperhälfte. Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen von MIMA *et al.* (2000), die ebenfalls eine niedrigere Frequenz beider gelähmten Seite feststellten. Ipsilaterale Kopplung läßt sich bei diesem Patienten nicht detektieren. Hier sind also pMB eindeutig nicht durch ipsilaterale Bahnen generiert.

2. Die Kohärenzspektren der Patienten 10 und 2 zeigen beide ein gewisses Maß an ipsilateraler Kohärenz, wobei Patient 10 keine und Patient 2 deutliche p¹MB aufweist. Analysiert man allerdings das topografische Kopplungsmuster, fallen bei Patient 10 hohe Kohärenzwerte mit großer Ausdehnung bis auf die gegenüberliegende Hemisphäre auf, die ipsilateralen Kohärenzen sind hier also wahrscheinlich als Artefakt (*Spreading*) zu deuten. Das Kohärenzmuster von Patient 2 hingegen läßt geringere Kohärenzwerte erkennen, ipsilaterale Kopplung für die betroffene Seite ist hier also eher denkbar, wenn auch aufgrund des fehlenden typischen hantelförmigen Musters nicht wahrscheinlich.

3. Des weiteren weist das Kohärenzspektrum des Patienten 2 signifikante Kohärenz im Bereich bis zu 10 Hz auf. Verglichen mit den Daten vorangegangener MEG- und EEG-Studien, die als Frequenzbereich des motorischen Systems 15 - 30 Hz angaben (SALENIUS *et al.*, 1997; HALLIDAY *et al.*, 1998), ist dieser Bereich zu niedrig. Wie bereits oben dargelegt, ist dies

wahrscheinlich nicht auf eine niedrige Greifkraft zurückzuführen. In einigen Studien wurde berichtet, dass langsame Fingerbewegungen mit einer Kontraktionsdiskontinuität von 8 - 10 Hz bzw. kinetischen Tremor einhergehen (VALLBO & WESSBERG, 1993; MCAULEY *et al.*, 1999). Dieses Phänomen ist möglicherweise auf einen gemeinsamen zentralen Rhythmusgenerator mit 8 bis 12 Hz zurückzuführen (ELBLE & RANDALL, 1976). Eine Studie von GROSS *et al.* (2002) belegte, dass die Mikrobewegungen von 6 - 9 Hz bei langsamen Bewegungen durch oszillatorische Aktivität des motorischen Kortex entsteht, der wiederum auf einen cerebellären pulsatilen Antrieb zurückzuführen ist. Insgesamt postulieren die Autoren eine cerebello-thalamo-kortikale Schleife mit einer oszillatorischen Aktivität von 6 - 9 Hz, die den neuronalen Mechanismus langsamer kontinuierlicher Bewegungen repräsentiert. Es ist denkbar, dass bei unseren Patienten, die Kohärenzen im Bereich unter 10 Hz aufweisen, bei der Durchführung des Präzisionsgriff langsamen Bewegungen auftraten, und somit die beobachteten niedrigen Frequenzen Ausdruck der oszillatorischen Aktivität der oben beschriebenen cerebello-thalamo-kortikalen Schleife sind. Bestätigend für diese Erklärung ist bei Patient 2 zudem die Zuteilung in die Kategorie „schlechtere Performance“, welche Schwankungen beim Halten der tonischen Kontraktion annehmen lässt.

Um die Richtigkeit unserer durch die MEG-EMG-Kohärenzanalyse gewonnenen Ergebnisse, die für die Kontrolle der betroffenen Hand durch die kontralaterale, läionierte Hemisphäre sprechen, zu prüfen, wendeten wir eine weitere Methode, die TMS, an. Während einige Studien mittels der Methode der TMS dem ipsilateralen Kortex keine Rolle bei der Reorganisation nach Hirnläsionen zuordnen konnten (PALMER *et al.*, 1992; SHIMIZU *et al.*, 2002), zeigten andere, dass im Vergleich zu Gesunden bei Schlaganfallpatienten ipsilaterale MEP wahrscheinlicher sind (CARAMIA *et al.*, 1996, LAMMERS *et al.* 1995). Diese motorischen Antworten waren allerdings regelmäßig mit schlechter klinischer Erholung assoziiert (TURTON *et.*, 1996). Im Gegensatz hierzu konnten CARAMIA *et al.* (1996) ipsilaterale MEP bei hohen Stimulus-Intensitäten an den Handmuskeln bei 13 Patienten mit guter Erholung nachweisen. In einer Studie von NETZ *et al.* (1997) konnten lediglich bei Patienten mit schlechter klinischer Erholung ipsilaterale Antworten evoziert

werden. Bei Patienten mit guter Erholung ließen sich ipsilaterale MEP wie bei Gesunden, selten und zudem bei sehr hohen Intensitäten nachweisen, die Möglichkeit einer gleichzeitigen Stimulation der gegenüberliegenden Hirnhälfte ist also nicht auszuschließen. In der vorliegenden Studie ließen sich bei Stimulationen der Region des ipsilateralen primär motorischen Kortex bei allen Patienten bei einer Intensität von 200% der motorischen Schwelle keinerlei ipsilaterale Antworten evozieren. Eine mögliche Erklärung, warum CARAMIA *et al.* (1996) auch bei guter klinischer Erholung ipsilaterale Antworten an den Handmuskeln ableiten konnte, ist die hohe Stimulusintensität, bei der selbst Gesunde in der Studie von NETZ *et al.* (1997) ipsilaterale MEP aufwiesen. Ansonsten ist unsere Patientenauswahl mit den Patienten mit guter klinischer Erholung der Studie von Netz *et al.* zu vergleichen, so dass auch anhand der TMS Ergebnisse die Hypothese aufgestellt werden kann, dass die Kontrolle der paretischen Hand durch die kontralaterale Hemisphäre Ausdruck guter klinischer Erholung ist. Zudem bleibt zu klären, ob die beobachtete ipsilaterale Auslösung von MEP bei Patientenn mit schlechter Erholung tatsächlich ipsilateraler Bahnen zuzuschreiben ist. Ein Argument dagegen ist die bei NETZ *et al.* (1997) beobachtete längere Latenz, die möglicherweise Ausdruck polysynaptischer, corticoretocospinaler Bahnen ist (BRODAL *et al.*, 1969).

Es sollte beim Vergleich verschiedener TMS-Experimente beachtet werden, dass sich unterschiedliche Materialien und Methoden, wie Spulendurchmesser, Spulenform (Doppel- oder Einfachspule) und tonische Vorspannung der Handmuskulatur auf die Ergebnisse auswirken können. So mußten die Patienten während unseres Versuches im Vergleich zu den beiden oben diskutierten Experimenten keine Vorspannung in der Handmuskulatur aufbringen. Die Verwendung einer Doppelspule, die damit verbundene Stimulierung eines größeren Areals als bei einer Einfachspule und die Methode des „Mapping“ schlossen Nachbararealen frontal des motorischen Kortex (prämotorischer Kortex, corticoretocospinale Bahnen) als Ursprung der ipsilateralen MEP, wie sie in einigen Studien diskutiert werden, (ALAGONA *et al.*, 2001; CARAMIA *et al.*, 2000) aus. Eine weitere Möglichkeit, warum in der vorliegenden Studie keine ipsilateralen MEP gefunden wurde

mag daran liegen, dass im Vergleich zu anderen Studien, z.B. NETZ *et al.* (1997) keine Rektifizierung und Mittelung des EMG durchgeführt wurde. Ipsilaterale MEP bei erwachsenen Patienten sind klein und haben eine längere Latenz, die Mittelung über die Daten und Rektifizierung ist somit eine Methode, ipsilaterale Antworten besser aufzufinden bei Normalpersonen und Patienten). Unsere Daten sind in Übereinstimmung mit einer kürzlich publizierten Studie an subkortikalen Schlaganfall Patienten (GERLOFF *et al.*, 2006)

In weiteren Studien wurde gezeigt, dass die Amplitude der durch magnetische Stimulation der läsierten Hirnhälfte evozierten motorischen Antworten der Handmuskeln abhängig ist vom Ausmaß der Erholung der Handfunktionen (RAPISARDA *et al.*, 1996, TURTON *et al.*, 1996). In der vorliegenden Studie konnte weder ein Unterschied der Latenz noch der motorischen Schwelle zwischen den MEP der rechten und linken Hand feststellen und bestätigen diese Beobachtungen somit nicht.

Sowohl die Ergebnisse der TMS-Untersuchung als auch die der MEG-EMG-Kohärenzanalyse sprechen für eine funktionelle Kontrolle der paretischen Hand durch die läsierte Hemisphäre bei guter Erholung nach einem subkortikalen Hirninfarkt. Auch bei Patienten mit pMB ist eine überwiegend kontralaterale kortikomuskuläre Kopplung zu beobachten. Der beschriebene Aktivitätsanstieg und die erhöhte Exzitabilität des ipsilateralen primär motorischen Kortex (CARAMIA *et al.*, 1996, 2000; TURTON *et al.*, 1996; NETZ *et al.*, 1997) scheinen entweder einer Epiphenomen oder Ausdruck polysynaptischer Verbindungen zu sein. In Analogie zu Gesunden, bei denen die Beteiligung des ipsilateralen Kortex bei der Ausführung komplexer Fingerbewegungen zu beobachten ist (CHEN *et al.*, 1997; CATALAN *et al.*, 1998; MANGANOTTI *et al.*, 1998), läßt sich die Hypothese aufstellen, dass der Präzisionsgriff für Schlaganfallpatienten komplex genug ist, um den ipsilateralen Kortex zu aktivieren.

Zusammenfassung

Verschiedene Studien unterschiedlichster Methodik (z.B. fMRT, PET, TMS) haben bei Schlaganfallpatienten im chronischen Stadium nach einem subkortikalen Hirninfarkt vermehrte Aktivität über dem zur paretischen Hand ipsilateralen Motorkortex (iM1) beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde geprüft, ob diese Aktivität Ausdruck der Rekrutierung ungekreuzter kortikospinaler Bahnen ist. Dieser Aspekt kann mit der Methode der MEG-EMG-Kohärenz getestet werden. Sie ist ein Maß für die funktionelle Kopplung zwischen Hirnrinde und Effektormuskel und zeichnet sich durch eine hohe räumliche Auflösung aus. Bei Gesunden kann sie während isotonischer Muskelkontraktion über dem primären motorischen Kortex der kontralateralen Hemisphäre lokalisiert werden und liegt im Frequenzbereich zwischen 15 und 50 Hz. Zusätzlich zur Kohärenzberechnung wurde zur Detektierung eventueller ipsilateraler kortikospinaler Bahnen transkranielle Magnetstimulation (TMS) eingesetzt.

Untersucht wurden 10 rechtshändige Patienten mit guter funktioneller Erholung nach einem ersten linkshemisphärischen subkortikalen Infarkt im chronischen Stadium (> 9 Monate nach Ischämie). Das mittlere Alter betrug 52 Jahre, die Altersverteilung lag zwischen 33 und 64 Jahren.

Als Einschlusskriterium galt ein nicht hämorrhagischer Infarkt in den Stammganglien, in der Capsula interna oder in der Capsula externa. Die Diagnose musste mit CT oder MRT gesichert sein. Außerdem musste bei allen Patienten zum Zeitpunkt des thrombembolischen Ereignisses eine armbetonte Hemiparese vorliegen, die sich bis zum Zeitpunkt der Messung klinisch verbessert hatte. Als Maß für diese Verbesserung wurde der Paresegrad der MRC- Skala herangezogen.

5 Patienten zeigten pathologische Mitbewegungen der gesunden Hand bei Bewegung der ehemals paretischen Hand. Die Ergebnisse wurden mit den Daten einer altersgematchten Kontrollgruppe im Alter von 44 bis 70 Jahren (mittleres Alter 55,6 Jahre) verglichen.

Die motorische Aufgabe bestand in einer isometrischen Kontraktion von

Zeigefinger und Daumen („Präzisionsgriff“) mit vorgegebener Kraft (1N). Um dies zu erreichen wurde eine spezielle Vorrichtung entwickelt, die mittels Dehnungsmessstreifen die Kraft messen und über visuelles Feedback Information über den Kraftaufwand an den Patienten vermitteln kann.

Die Datenaufnahme bestand aus einer gleichzeitigen Registrierung von Ganzkopf-MEG und EMG des Abductor Pollicis Brevis (APB) während der Ausgabenausführung. Zur Anpassung der MEG-Dipollokalisierung an die individuelle Anatomie der Patienten wurden Kernspinaufnahmen erstellt (Flash 3D Sequenz, auf Siemens „Vision“ MRT). Berechnet wurde die absolute Kohärenz zwischen den MEG-Kanälen über den sensomotorischen Kortexarealen und den gleichgerichteten EMG-Kanälen mit dem Softwareprogramm Vision-Analyzer. Als Grundlage für die Kohärenzberechnung dienten die durch eine „Fast Fourier Transformation“ (FFT) gewonnenen komplexen Spektren der jeweiligen Kanäle.

Als Signifikanzniveau für die Kohärenzen wurde das 95%-Konfidenzintervall gewählt (*Mima et al., 2000*)

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Varianzanalysen.

Um Information über die topographische Verteilung der Kohärenz zu gewinnen, wurden für jede Hemisphäre 20 Kanäle der sensomotorischen Zentralregion zusammengefasst. Daraus resultierten pro Person für jede Seite der Fingerübung 2 Kohärenzspektren, die jeweils die rechte und linke Hemisphäre repräsentieren. Mittels des Softwareprogramms Vision-Analyzer ließen sich daraus das topografische Verteilungsmuster der Kohärenzen rekonstruieren.

Um zu überprüfen, ob sich innerhalb des Patientengutes ein Unterschied der Plastizitätsmechanismen abhängig vom Grad der klinischen Erholung feststellen läßt, wurden die Patienten anhand des Kraftgrades nach MRC in die Gruppen „bessere Erholung“ und „schlechtere Erholung“ eingeteilt. Als weiteres Maß des Erholungsgrades wurde das Vermögen bestimmt, den Präzisionsgriff möglichst ohne Schwankungen zu halten („Performance“). Hierzu wurde die Abweichung der aktuellen Greifkraft vom Sollwert berechnet. Bei 8 Patienten wurde zusätzlich Einzelpuls-TMS über dem iM1 vorgenommen, um eventuelle ipsilaterale MEPs des APB auszulösen. Dabei wurde die gesunde Hemisphäre in Zehnerschritten bis auf 200% der

motorischen Schwelle stimuliert. Außerdem wurde an 12 weitere Stellen im Abstand von 1cm bzw. 2cm um den Referenzpunkt herum magnetische Impulse abgegeben.

Die gemittelten Kohärenzspektren zeigten sowohl für die Patienten als auch für die Kontrollgruppe einen Gipfel im Bereich zwischen 10-20 Hz über der zur aktiven Hand kontralateralen Hirnhälfte. Die entsprechenden Verteilungsmuster der Kohärenzen stellten sich als Dipol dar. Als kortikale Quelle der Kohärenz ließ sich durch die Berechnung der Dipollokalisierung, durchgeführt bei 2 Patienten, die zur Fingerübung kontralaterale Präzentralregion ermitteln. In der statistischen ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen Seite der Fingerübung und Hirnhälfte ($F(1,18) = 16.00$, $p = 0.008$). Die gemittelte z-transformierte Kohärenz für die Fingerübung rechts war $1,599 \pm 0,162$ über der linken Hirnhälfte und $1,117 \pm 0,069$ über der rechten. Beim Präzisionsgriff mit der linken Hand stiegen die Kohärenzwerte kontralateral auf $1,42 \pm 0,155$ und ipsilateral auf $0,968 \pm 0,032$.

Zwischen Patienten und Gesunden ließ sich kein Gruppenunterschied für die Kohärenzwerte nachweisen (f -Wert $(1,18) = 0.10$; p -Wert = 0.754).

Desweiteren konnte die statistische Auswertung belegen, dass die „Performance“ als Maß der klinischen Erholung herangezogen werden kann und der vorgenommenen Einteilung in „bessere Erholung“ und „schlechtere Erholung“ gerecht wird. Desweiteren Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Grad der funktionellen Erholung, gemessen am KG nach MRC, und der Höhe der Kohärenzwerte für die kontralaterale Kopplung beim Präzisionsgriff mit der paretischen Hand feststellen.

Der Vergleich von Patienten mit pMB mit Patienten ohne pMB erbrachte hingegen keinen signifikanten Effekt.

Die Durchführung der TMS detektierte bei keinem Patienten ipsilaterale MEPs und steht somit im Einklang mit den Befunden der Kohärenzanalyse.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen dafür, dass die häufig beobachtete vermehrte Aktivierung des ipsilateralen Motorkortex bei guter Erholung nach Schlaganfall nicht einer Rekrutierung ungekreuzter kortikospinaler Verbindungen entspricht, sondern eher im Sinne höherer motorischer Verarbeitungsprozesse zu interpretieren ist. Schließlich unterstützen die Daten das Konzept, dass die beste Strategie für die Erholung

nach Schlaganfall die Restitution der nahezu normalen anatomischen Wege ist, zumindest für die Pyramidenbahn.

Literaturverzeichnis

- Alagona, G., Delvaux, V., Gerard, P.V. De, Pennisi, G., Delwaide, P.J., Nicoletti, F., Maertens, N.A. (2001) Ipsilateral Motor Responses to Focal Transcranial Magnetic Stimulation in Healthy Subjects and Acute-Stroke Patients. *Stroke* **32**: 1304-1309.
- Andersen, R.A. (1988) Inferior Parietal Lobule Function in Spatial Perception and Visuomotor Integration. *Handbook of Physiology-The Nervous System V. American Physiological Society, Bertesda*: 483-518.
- Andersen, R.A. & Buneo, C.A (2002) Intentional Maps in Posterior Parietal Cortex." *Ann Rev Neurosci* **25**: 189-220.
- Andres, F.G., Mima, T., Schulman, A.E., Dichgans, J., Hallett, M. & Gerloff, C. (1999) Functional Coupling of Human Cortical sensorimotor Areas During Bimanual Skill Acquisition. *Brain* **122** : 855-870.
- Asanuma, H. & Arissian, K. (1987) Experiments on Functional Role of Peripheral Input to Motor Cortex During Voluntary Movements in the Monkey. *J Neurophysiol* **52** : 212-227.
- Asanuma, H. & Keller, A. (1991b) Neuronal mechanisms of motor learning in mammals. *NeuroReport* **2**: 217-224.
- Asanuma, H.& Keller, A. (1991a) Neurobiological basis of motor learning and memory. *Concepts Neurosci* **2**: 1-30.
- Baker, S.N., Kilner, J.M., Pinches, E.M. & Lemon, R.N. (1999) The Role of Synchrony and Oscillations in the Motor Output. *Exp Brain Res* **128**: 109-117.
- Baker, S.N., Olivier, E. & Lemon, R.N. (1997) Coherent Oscillations in Monkey Motor Cortex and Hand Muscle Emg Show Task-Dependent Modulation. *J Physiol* **501**: 225-241.
- Barker, A.T., Jalinous, R. & Freeston, I.L. (1985) Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *Lancet* **1**: 1106-1107.
- Baum, H.M. & Robins, M. (1981) Survival and Prevalence. *Stroke* **12**: Suppl.1: 59-68.
- Benecke, R., Meyer, B.U. & Freund, H.J. (1991) Reorganisation of Descending Motor Pathways in Patients After Hemispherectomy and Severe Hemispheric Lesions Demonstrated By Magnetic Brain Stimulation. *Exp Brain Res* **83**: 419-426.

Benecke, R., Meyer, B.U. & Freund, H.J. (1991) Reorganisation of Descending Motor Pathways in Patients After Hemispherectomy and Severe Hemispheric Lesions Demonstrated By Magnetic Brain Stimulation. *Exp Brain Res* **83**: 419-426.

Binkofski, F., Seitz, R.J., Arnold, S., Classen, J., Benecke, R. & Freund, H.J. (1996) Thalamic Metabolism and Corticospinal Tract Integrity Determine Motor Recovery in Stroke. *Ann Neurol* **39**: 460-470.

Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (1996). *Biologische Psychologie*. 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin.

Brasil-Neto, J.P., Cohen, L.G., Pascual-Leone, A., Jabir, F.K., Wall, R.T. & Hallett, M. (1992) Rapid Reversible Modulation of Human Motor Outputs After Transient Deafferentation of the Forearm: a Study With Transcranial Magnetic Stimulation. *Neurology* **42**: 1302-1306.

Brasil-Neto, J.P., Valls-Sole, J., Pascual-Leone, A., Cammarota, A., Amassian, V.E., Cracco, R., Maccabee, P., Cracco, J., Hallett, M. & Cohen, L.G. (1993) Rapid Modulation of Human Cortical Motor Outputs Following Ischaemic Nerve Block. *Brain* **116**: 511-525.

Bressler, S.L., Coppola, R. & Nakamura, R. (1993) Episodic Multiregional Cortical Coherence At Multiple Frequencies During Visual Task Performance. *Nature* **366**: 153-156.

Britton, T.C., Meyer, B.U. & Benecke, R. (1991) Central Motor Pathways in Patients With Mirror Movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **54**: 505-510.

Brodal, P. (1968) The Corticopontine Projection in the Cat. I. Demonstration of a Somatotopically Organized Projection From the Primary Sensorimotor Cortex. *Exp Brain Res* **5**: 210-234.

Brooks, J.O. & Watkins, M.J. (1990) Further Evidence of the Intricacy of Memory Span. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* **16**: 1134-1141.

Brooks, V.B. (1986) *The Neural Basis of Motor Control*. Oxford University Press.

Brown, P., Salenius, S., Rothwell, J.C. & Hari, R. (1998) Cortical Correlate of the Piper Rhythm in Humans. *J Neurophysiol* **80**: 2911-2917.

Bütefisch, C., Hummelsheim, H., Denzler, P. & Mauritz, K.H. (1995) Repetitive Training of Isolated Movements Improve the Outcome of Motor Rehabilitation of the Centrally Paretic Hand. *J Neurol Sci* **130**: 59-68.

Byrnes, M.L., Thickbroom, G.W., Phillips, B.A., Mastaglia, F.L. (2001) Long-term changes in motor cortical organisation after recovery from subcortical stroke. *Brain Res* **889**: 278-287.

Byrnes, M.L., Thickbroom, G.W., Phillips, B.A., Wilson, S.A. & Mastaglia, F.L. (1999) Physiological Studies of the Corticomotor Projection to the Hand After Subcortical Stroke. *Clin Neurophysiol* **110**: 487-498.

Caramia, M. D., Iani, C., Bernardi, G. "Cerebral Plasticity After Stroke as Revealed By Ipsilateral Responses to Magnetic Stimulation." *Neuroreport* **7** (1996): 1756-60.

Caramia, M.D., Palmieri, M.G., Giacomini, P., Iani, C., Dally, L. & Silvestrini, M. (2000) Ipsilateral Activation of the Unaffected Motor Cortex in Patients With Hemiparetic Stroke. *Clin Neurophysiol* **111**: 1990-1996.

Catalan, M.J., Honda, M., Weeks R.A., Cohen L.G. & Hallett M. (1998) The Functional Neuroanatomy of Simple and Complex Sequential Finger Movements: a Pet Study. *Brain* **121**: 253-264.

Chen, R., Cohen, L.G. & Hallett, M. (2002) Nervous System Reorganization Following Injury. *Neuroscience* **111(4)**: 761-773.

Chen, R., Gerloff, C., Hallett, M. & Cohen, L.G. (1997) Involvement of the Ipsilateral Motor Cortex in Finger Movements of Different Complexities. *Ann Neurol* **41**: 247-254.

Chollet, F., DiPiero, V., Wise, R.J., Brooks, D.J., Dolan, R.J. & Frackowiak, R.S. (1991) The Functional Anatomy of Motor Recovery After Stroke in Humans: a Study With Positron Emission Tomography. *Ann Neurol* **29**: 63-71.

Classen, J., Gerloff, C., Honda, M. & Hallett, M. (1998) Integrative Visuomotor Behavior is Associated With Interregionally Coherent Oscillations in the Human Brain. *J Neurophysiol* **79** (1998): 1567-1573.

Cohen, L.G., Gerloff, C., Ikoma, K. & Hallett, M. (1995) Plasticity of Motor Cortex Elicited by Training of Synchronous Movements of Hand and Shoulder. *Soc Neurosci Abst.* **21**: 517

Cohen, L.G., Zeffiro, T., Bookheimer, S., Wassermann, E.M., Fuhr, P., Matsumoto, J., Toro, C. & Hallett, M. (1991) Reorganization in Motor Pathways Following a Large congenital Hemispheric, Lesion in Man: Different Motor Representation Areas for Ipsi- and Contralateral Muscles. *J Physiol* **438**: 38.

Cohen, Y. E. & Andersen, R.A. (2002) A Common Reference Frame for Movement Plans in the Posterior Parietal Cortex. *Nat Rev Neurosci* **3**: 553-562.

Connelly, A., G.D. Jackson, R.S. Frackowiak, J.W. Belliveau, F. Vargha-Khadem & D. G. Gadian. (1993) Functional Mapping of Activated Human Primary Cortex With a Clinical Mr Imaging System. *Radiology* **188**: 125-130.

Conway, B.A., Halliday, D.M., Farmer, S.F., Shahani, U., Maas, P., Weir, A.I. & Rosenberg, J.R. (1995) Synchronization Between Motor Cortex and Spinal Motoneuronal Pool During the Performance of a Maintained Motor Task in Man. *J Physiol* **489**: 917-924.

Cramer, S.C., Nelles, G., Benson, R.R., Kaplan, J.D., Parker, R.A., Kwong, K.K., Kennedy, D.N., Finklestein, S.P. & Rosen, B.R. (1997) A Functional Mri Study of Subjects Recovered From Hemiparetic Stroke. *Stroke* **28**: 2518-2527.

Deiber, M.P., Ibanez, V., Sadato, N. & Hallett, M. (1996) Cerebral Structures Participating in Motor Preparation in Humans: a Positron Emission Tomography Study. *J Neurophysiol* **75**: 233-247.

Donoghue, J.P., Suner, S. & Sanes, J.N. (1990) Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions. *Exp Brain Res* **79**: 492-503.

Dum, R.P. & Strick, P.L. (1991) The Origin of Corticospinal Projections From the Premotor Areas in the Frontal Lobe. *J Neurosci* **11**: 667-689.

Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B. & Taub, E. (1995) Increased Cortical Representation of the Fingers of the Left Hand in String Players. *Science* **270**: 305-307.

Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B. & Taub, E. (1995) Increased Cortical Representation of the Fingers of the Left Hand in String Players. *Science* **270**: 305-307.

Elble, R.J. & Randall, J.E. (1976) Motor-Unit Activity Responsible for 8- to 12-Hz Component of Human Physiological Finger Tremor. *J Neurophysiol* **39**: 370-383.

Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J.C., Day, B.L., Colebatch, J.G. & Marsden, C.D. (1992) Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* **453** (1992): 535-546.

Fetz, E.E., Finocchio, D.V., Baker, M.A. & Soso, M.J. (1980) Sensory and Motor Responses of Precentral Cortex Cells During Comparable Passive and Active Joint Movements. *J Neurophysiol* **43**: 1070-1089.

Feydy, A., Carlier, R., Roby-Brami, A., Bussel, B., Cazalis, F., Pierot, L., Burnod, Y. & Maier, M.A. (2002) Longitudinal Study of Motor Recovery After Stroke: Recruitment and Focusing of Brain Activation. *Stroke* **33**: 1610-1617.

Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., Larbig, W. & Taub, E. (1995) Phantom-Limb Pain as a Perceptual Correlate of Cortical Reorganization Following Arm Amputation. *Nature* **375**: 482-484.

Foltys, H., Krings, T., Meister, I.G., Sparing, R., Boroojerdi, B., Thron, A. & Topper, R. (2003) Motor Representation in Patients Rapidly Recovering After Stroke: a Functional Magnetic Resonance Imaging and Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Clin Neurophysiol* **114**: 2404-2415.

Förster, O. (1936) Motorische Felder und Bahnen. *Handbuch der Neurologie IV*, Springer, Berlin: 1-448.

Frackowiak, R.S., Weiller, C. & Chollet, F. (1991) The Functional Anatomy of Recovery From Brain Injury. *Ciba Found Symp* **163**: 235-244.

Freund, H. J. & Hummelsheim, H. (1985) Lesions of premotor cortex in man. *Brain* **88**: 697-733.

Fries, W., Danek, A., Scheidtmann, K. & Hamburger, C. (1993) Motor Recovery Following Capsular Stroke. Role of Descending Pathways From Multiple Motor Areas. *Brain* **116**: 369-382.

Garraghty, P.E. & Kaas, J.H. (1992) Dynamic Features of Sensory and Motor Maps. *Curr Opin Neurobiol* **2**: 522-527.

Gerloff, C., Bushara, K., Sailer, A., Wassermann, E.M., Chen, R., Matsuoka, T., Waldvogel, D., Wittenberg, G.F., Ishii, K., Cohen, L.G., Hallett, M. (2006) Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* **129**(3) : 791-808.

Goldberg, G. (1985) Supplementary Motor Area Structure and Function: Review and Hypotheses. *Behav Brain Sci* **8**: 567-616.

Gray, C.M., Singer, W. (1989) Stimulus-Specific Neuronal Oscillations in Orientation Columns of Cat Visual Cortex. *Proc Nat. Acad Sci USA* **86**: 1698-1702.

Gross, J., Tass, P.A., Salenius, S., Hari, R., Freund, H.J. & Schnitzler, A. Cortico-Muscular Synchronization During Isometric Muscle Contraction in Humans as Revealed By Magnetoencephalography. *J Physiol* **527**(3): 623-631.

Gross, J.L., Timmermann, J., Kujala, M., Dirks, F., Schmitz, R., Salmelin, R. & Schnitzler, A. (2002) The Neural Basis of Intermittent Motor Control in Humans." *Proc Natl Acad Sci USA* **99**: 2299-2302.

Hallett, M. (2001) Plasticity of the Human Motor Cortex and Recovery From Stroke. *Brain Res Rev* **36**: 169-174.

Halliday, D.M., Conway, B.A., Farmer, S.F. & Rosenberg, J.R. (1998) Using Electroencephalography to Study Functional Coupling Between Cortical Activity and Electromyograms During Voluntary Contractions in Humans. *Neurosci Lett* **241**: 5-8.

Halliday, D.M., Rosenberg, J.R., Amjad, A.M., Breeze, P., Conway, B.A. & Farmer, S.F. (1995) A Framework for the Analysis of Mixed Time Series/Point Process Data-Theory and Application to the Study of Physiological Tremor, Single Motor Unit Discharges and Electromyograms. *Prog Biophys Mol Biol* **64**: 237-278.

He, S.Q., Dum, R.P. & Strick, P.L. (1993) Topographic Organization of Corticospinal Projections From the Frontal Lobe: Motor Areas on the Lateral Surface of the Hemisphere. *J Neurosci* **13**: 952-980.

He, S.Q., Dum, R.P. & Strick, P.L. (1995) Topographic Organization of Corticospinal Projections From the Frontal Lobe: Motor Areas on the Medial Surface of the Hemisphere." *J Neurosci* **15**: 3284-3306.

Hepp-Reymond, M.C. & Wiesendanger, M. (1972) Unilateral Pyramidotomy in Monkeys: Effect on Force and Speed of a Conditioned Precision Grip. *Brain Res* **36**: 117-131.

Honda, M., Nagamine, T., Fukuyama, H., Yonekura, Y., Kimura, J. & Shibasaki, H. (1997) Movement-Related Cortical Potentials and Regional Cerebral Blood Flow Change in Patients With Stroke After Motor Recovery. *J Neurol Sci* **146**: 117-126.

Hoshi, E. & Tanji, I. (2004) Functional Specialization in Dorsal and Ventral Premotor Areas. *Prog Brain Res* **143**: 507-511.

Hummel, F., Gerloff, C. (2005) Larger interregional synchrony is associated with greater behavioral success in a complex sensory integration task in humans. *Cereb Cortex* **15**(5):670-8.

Hummelsheim H. (1998): *Neurologische Rehabilitation*. 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.

Hummelsheim, H., Amberger, S. & Mauritz, K.H. (1996) The Influence of EMG-Initiated Electrical Muscle Stimulation on Motor Recovery of the Centrally Paretic Hand. *Europ. J Neurol* **3**: 245-254.

Hummelsheim, H., Bianchetti, M., Wiesendanger, M. & Wiesendanger, R. (1988) Sensory Inputs to the Agranular Motor Fields: a Comparison Between Precentral, Supplementary-Motor and Premotor Areas in the Monkey. *Exp Brain Res* **69**: 289-298.

Hummelsheim, H., Maier-Loth, M.L. & Eickhof, C. (1997) The Functional Value of Electrical Muscle Stimulation for the Rehabilitation of the Hand in Stroke Patients. *Scand J Rehab Med* **29**: 3-10.

Iriki, A., Pavlides, C., Keller, A. & Asanuma, H. (1989) Long-term potentiation in the motor cortex. *Science* **245**: 1385-1387.

- Jacobs, K.M. & Donoghue, J.P. (1991) Reshaping of the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* **251**: 944-947.
- Jane, J.A., Yashon, D., DeMyer, W. & Bucy, P.C. (1967) The Contribution of the Precentral Gyrus to the Pyramidal Tract of Men. *J Neurosurg* **26**: 244-248.
- Jeannerod, M. (1990) Functional Correlates of Manual Preference. *Pediatric* **45**: 157-163.
- Jenkins, W.M., Merzenich, M.M. & Recanzone, G. (1990) Neocortical representational dynamics in adult primates: implications for neuropsychology. *Neuropsychologia* **28**: 573-584.
- Johnson, P.B., Ferraina, S., Bianchi, L. & Caminiti, R. (1996) Cortical Networks for Visual Reaching: Physiological and Anatomical Organization of Frontal and Parietal Lobe Arm Regions. *Cereb Cortex* **6**: 102-119.
- Kaas, J.H. (1991) Plasticity of Sensory and Motor Maps in Adult Mammals." *Ann Rev Neurosci* **14**: 137-167.
- Kaneko, T., Caria, M.A. & Asanuma H. (1994) Information Processing Within the Motor Cortex. II. Intracortical Connections Between Neurons Receiving Somatosensory Cortical Input and Motor Output Neurons of the Cortex. *J Comp Neurol* **345**: 172-184.
- Karenberg, A. & Moog, F.P. (1997) Die Apoplexie im medizinischen Schrifttum der Antike. *Fortschr Neurol Psychiat* **65**: 489-503.
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R. & Ungerleider, L.G. (1995) Functional MRI Evidence for Adult Motor Cortex Plasticity During Motor Skill Learning. *Nature* **377**: 155-158.
- Kato, H., Izumiyama, M., Koizumi, H., Takahashi, A. & Itoyama, Y. (2002) Near-Infrared Spectroscopic Topography as a Tool to Monitor Motor Reorganization After Hemiparetic Stroke: a Comparison With Functional MRI. *Stroke* **33**: 2032-2036.
- Keller, A., Arissian, K. & Asanuma, H. (1992) Synaptic proliferation in the motor cortex of adult cats after long-term thalamic stimulation. *J Neurophysiol* **68**: 295-308.
- Keller, A., Iriki, A. & Asanuma, H. (1990) Identification of Neurons Producing LTP in the Cat Motor Cortex: Intracellular Recordings and Labeling. *J Comp Neurol* **300**: 47-60.
- Kilner, J.M., Baker, S.N., Salenius, S., Jousmaki, V., Hari, R. & Lemon, R.N. (1990) Task-Dependent Modulation of 15-30 Hz Coherence Between Rectified EMGs From Human Hand and Forearm Muscles. *J Physiol* **516**: 559-570.
- Kim, Y.H., Jang, S.H., Chang, Y., Byun, W.M., Son, S. & Ahn, S.H. (2003)

- Bilateral Primary Sensori-Motor Cortex Activation of Post-Stroke Mirror Movements: an FMRI Study. *Neuroreport* **14**: 1329-1332.
- Kleim, J.A., Barbay, S. & Nudo, R.J. (1998) Functional Reorganization of the Rat Motor Cortex Following Motor Skill Learning." *J Neurophysiol* **80**: 3321-3325.
- Klintonova, A.Y. & Greenough, W.T. (1999) Synaptic Plasticity in Cortical Systems. *Curr Opin Neurobiol* **9**: 203-208.
- Kopp, B., Kunkel, A., Muhlnickel, W., Villringer, K., Taub, E. & Flor, H. (1999) Plasticity in the Motor System Related to Therapy-induced Improvement of Movement after Stroke." *Neuroreport* **10**: 807-810.
- Kurata, K. (1994) Information Processing for Motor Control in Primate Premotor Cortex. *Behav Brain Res* **61**: 135-42.
- Lammers, T., Netz J. & Hömberg, V. (1995) Disinhibition of Ipsilateral Mep-Responses in Stroke Patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **97**: 193-194.
- Lassek, A.M. (1942) The Human Pyramidal Tract Cell. in a Study of the Mature Myelinated Fibers of the Pyramid. *J Comp Neurol* **76**: 217-225.
- Lazarus, J.A. & Todor, J.I. (1987) Age Differences in the Magnitude of Associated Movement. *Dev Med Child Neurol* **29**: 726-733.
- Lemon, R.N., Hanby, J.A. & Porter, R. (1976) Relationship Between the Activity of Precentral Neurons During Active and Passive Movements in Conscious Monkeys. *Proc R Soc* **B194**: 341-373.
- Leocani, L., Toro, C., Manganotti, P., Zhuang, P. & Hallett, M. (1997) Event-Related Coherence and Event-Related Desynchronization/Synchronization in the 10 Hz and 20 Hz EEG During Self-Paced Movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **104**: 199-206.
- Levy, C.E., Nichols, D.S., Schmalbrock, P.M., Keller, P. & Chakeres, D.W. (2001) Functional MRI Evidence of Cortical Reorganization in Upper-Limb Stroke Hemiplegia Treated with Constraint-Induced Movement Therapy. *Am J Physical Med and Rehabil* **80**: 4-12.
- Liepert, J., Hamzei, F. & Weiller, C. (2000) Motor Cortex Disinhibition of the Unaffected Hemisphere After Acute Stroke. *Muscle Nerve* **23**: 1761-1763.
- Liepert, J., Miltner, W.H., Bauder, H., Sommer, M., Dettmers, C., Taub, E. & Weiller, C. (1998) Motor Cortex Plasticity During Constraint-Induced Movement Therapy in Stroke Patients. *Neurosci Lett* **250** : 5-8.
- Liepert, J., Storch, P., Fritsch, A. & Weiller, C. (2000) Motor Cortex Disinhibition in Acute Stroke. *Clin Neurophysiol* **111**: 671-676.

Lotze, M., Markert, J., Sauseng, P., Hoppe, J., Plewnia, C., Gerloff, C. (2006) The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci* **26**(22): 6096-102.

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. & Rizzolatti, G. (1993) Corticocortical Connections of Area F3 (SMA-Proper) and Area F6 (Pre-SMA) in the Macaque Monkey. *J Comp Neurol* **338**: 114-140.

Manganotti, P., Gerloff, C., Toro, C., Katsuta, H., Sadato, N., Zhuang, P., Leocani, L. & Hallett, M. (1998) Task-Related Coherence and Task-Related Spectral Power Changes During Sequential Finger Movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **109**: 50-62.

Mauritz, K.H. & Wise, S. P. (1986) Premotor Cortex of the Rhesus Monkey: Neuronal Activity in Anticipation of Predictable Environmental Events. *Exp Brain Res* **61**: 229-244.

McAuley, J.H., Farmer, S.F., Rothwell, J.C. & Marsden, C.D. (1999) Common 3 and 10 Hz Oscillations Modulate Human Eye and Finger Movements While They Simultaneously Track a Visual Target. *J Physiol* **515**: 905-917.

McAuley, J. H., Rothwell, J.C. & Marsden, C.D.(1997) Frequency Peaks of Tremor, Muscle Vibration and Electromyographic Activity At 10 Hz, 20 Hz and 40 Hz During Human Finger Muscle Contraction May Reflect Rhythmicities of Central Neural Firing. *Exp Brain Res* **114**: 525-41.

Merzenich, M.M. & Jenkins, W.M. (1993) Reorganization of Cortical Representations of the Hand Following Alterations of Skin Inputs Induced by Nerve Injury, Skin Island Transfers and Experience. *J Hand Ther* **6**: 89-104.

Merzenich, M.M., Kaas, J.H., Wall, J.T., Nelson, R.J., Sur, M. & Felleman, D. (1983) Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3B and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience* **8**: 33-55.

Miltner, W.H., Bauder, H., Sommer, M., Dettmers, C. & Taub, E. (1999) Effects of Constraint-Induced Movement Therapy on Patients With Chronic Motor Deficits After Stroke: a Replication. *Stroke* **30**: 586-592.

Mima, T. & Hallett, M. (1999) Corticomuscular Coherence: a Review. *J Clin Neurophysiol* **16**: 501-511.

Mima, T., Gerloff C., Steger J. & Hallett, M. (1998) Frequency-Coding of Motor Control System - Coherence and Phase Estimation Between Cortical Rhythm and Motoneural Firing in Humans. *Soc Neurosci Abstracts* **24**: 1768.

Mima, T., Simpkins N., Oluwatimilehin T. & Hallett, M. (1999) Force Level Modulates Human Cortical Oscillatory Activities. *Neuroscience Letters* **12**: 77-80.

- Mima, T., Steger, J., Schulman, A. E., Gerloff, C. & Hallett, M. (2000) Electroencephalographic Measurement of Motor Cortex Control of Muscle Activity in Humans. *Clin Neurophysiol* **111**: 326-327.
- Mima, T., Toma, K., Koshy, B. & Hallett, M. (2001) Coherence Between Cortical and Muscular Activities After Subcortical Stroke. *Stroke* **32**: 2597-2601.
- Mogilner, A., Grossman, J.A., Ribary, U., Joliot, M., Volkman, J., Rapaport, D., Beasley, R.W. & Llinas, R.R. (1993) Somatosensory Cortical Plasticity in Adult Humans Revealed By Magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**: 3593-3597.
- Mohr J.P., Foulkes, M. A. P., Hier, D.B., Kase C.S., Price, T.R. & Tatemichi, T.K. (1993) Infarct Topography and Hemiparesis Profiles With Cerebral Convexity Infarction: the Stroke Data Bank. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **56**: 344-351.
- Morgane, P.J., Jacobs, M.S. & Galaburda, A. (1985) Conservative Features of Neocortical Evolution in Dolphin Brain. *Brain Behav Evol* **26**: 176-184.
- Nelles, G., Cramer, S.C., Schaechter, J.D., Kaplan, J.D. & Finklestein, S.P. (1998) Quantitative Assessment of Mirror Movements After Stroke. *Stroke* **29**: 1182-1187.
- Nelles, G., Spiekramann, G., Jueptner, M., Leonhardt, G., Muller, S., Gerhard, H. & Diener, H.C. (1999) Evolution of Functional Reorganization in Hemiplegic Stroke: a Serial Positron Emission Tomographic Activation Study. *Ann Neurol* **46**: 901-909.
- Netz, J., Lammers, T. & Homberg, V. (1997) Reorganization of Motor Output in the Non-Affected Hemisphere After Stroke. *Brain* **120**: 1579-1586.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J. & van Huizen, C. (1991) Das Zentralnervensystem des Menschen. 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin.
- Nirkko, A.C., Rosler, K.M., Ozdoba, C., Heid, O., Schroth, G. & Hess, C.W. (1997) Human Cortical Plasticity: Functional Recovery With Mirror Movements. *Neurology* **48**: 1090-1093.
- Nudo, R.J., Milliken, G.W., Jenkins, W.M. & Merzenich, M.M. (1996) Use-dependent Alterations of Movements Representations in Primary Motor Cortex of Adult Squirrel Monkeys. *J Neurosci* **16**: 785-807
- Ohara, S., Nagamine, T., Ikeda, A., Kunieda, T., Matsumoto, R., Taki, W., Hashimoto, N., Baba, K., Mihara, T., Salenius, S. & Shibasaki, H. (2000) Electrocorticogram-Electromyogram Coherence During Isometric Contraction of Hand Muscle in Human. *Clin Neurophysiol* **111**: 2014-2024.
- Palmer, E., Ashby, P. & Hajek, V.E. (1992) Ipsilateral Fast Corticospinal

- Pathways Do Not Account for Recovery in Stroke. *Ann Neurol* **32**: 519-525.
- Pandya, D.N., Van Hoesen, G.W. & Mesulam, M. M. (1981) Efferent Connections of the Cingulate Gyrus in the Rhesus Monkey. *Exp Brain Res* **42**: 319-330.
- Pantano, P., Formisano, R., Ricci, M., Di, P.V. Sabatini, U., Di, P.B., Rossi, R., Bozzao, 3. & Lenzi, G.L. (1996) Motor Recovery After Stroke. Morphological and Functional Brain Alterations. *Brain* **119**: 1849-1857.
- Payne, B.R. & Lomber, S.G. (2001) Reconstructing Functional Systems After Lesions of Cerebral Cortex. *Nat Rev Neurosci* **2**: 911-919.
- Penfield, W.G. & Rasmussen, T. (1950) The Cerebral Cortex of Man. *Macmillan*, New York, 1950.
- Penfield, W.G. & Welch, K. (1951) The Supplementary Motor Area of the Cerebral Cortex, a Clinical and Experimental Study. *AMA Arch Neurol Psychiatry Sep*, **66**: 289-317.
- Plewnia, C., Hoppe, J., Hiemke, C., Bartels, M., Cohen, L.G. & Gerloff, C. (2002) Enhancement of Human Cortico-Motoneuronal Excitability By the Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Reboxetine. *Neurosci Lett* **330**: 231-234.
- Pons, T.P., Garraghty, P.E. Ommaya, A.K., Kaas, J.H., Taub, E. & Mishkin, M. (1991) Massive Cortical Reorganization after Sensory Deafferentation in Adult Macaques. *Science* **252**:1857-1860.
- Racine, R.J. & Milgram, N.W. (1983) Short-term Potentiation in the Rat Limbic Forebrain. *Brain Res.* **260**: 201-216.
- Ramachandran, V.S., Rogers-Ramachandran, D. & Stewart, M. (1992) Perceptual Correlates of Massive Cortical Reorganization. *Science* **258**: 1159-1160.
- Rapisarda, G., Bastings, E., Pennisi, G. & Delwaide, P.J. (1996) Can Motor Recovery in Stroke Patients be Predicted By Early Transcranial Magnetic Stimulation? *Stroke* **27**: 2191-96.
- Rau, C., Plewnia, C., Hummel, F. & Gerloff, C. (2003) Event-Related Desynchronization and Excitability of the Ipsilateral Motor Cortex During Simple Self-Paced Finger Movements. *Clin Neurophysiol* **114**: 1819-1826.
- Reitz, M. & Müller, K. (1998) Differences Between 'congenital Mirror Movements' and 'associated Movements' in Normal Children: a Neurophysiological Case Study. *Neurosci Lett* **256**: 69-72.
- Rjintjes, M., Krams M., Müller S. & Weiller, C. (1999) Mitbewegung der Gegenseite nach Schlaganfall. *Neurol Rehabil* **5**: 15-18.

Roelfsema, P.R., Engel, A.K., Konig, P. & Singer, W. (1997) Visuomotor Integration is Associated With Zero Time-Lag Synchronization Among Cortical Areas. *Nature* **385**: 157-161.

Roland, P.E. & Zilles, K. (1996) Functions and Structures of the Motor Cortices in Humans. *Curr Opin Neurobiol* **6**: 773-781.

Rosenberg, J.R., Amjad, A.M., Breeze P., Brillinger, D.R. & Halliday, D.M. (1989) The Fourier Approach to the Identification of Functional Coupling Between Neuronal Spike Trains. *Prog Biophys Mol Biol* **53**: 1-31.

Rushworth, M.F., Johansen-Berg, H., Gobel, S.M. & Devlin, J.T. (2003) The Left Parietal and Premotor Cortices: Motor Attention and Selection. *Neuroimage* **20** Suppl 1: 89-100.

Sailer, A., Cohen, L.G., Dichgans, J., Hallett, M. & Gerloff, C. (1999) Does the Ipsilateral Motor Cortex Contribute to Good Recovery After Stroke? *Neurology* **52**: A277.

Sailer, A., Dichgans, J. & Gerloff, C. (2000) The Influence of Normal Aging on the Cortical Processing of a Simple Motor Task. *Neurology* **55**: 979-985.

Sakamoto, T., Porter, L.L. & Asanuma, H. (1989) Functional Role of the Sensory Cortex in Learning Motor Skills in Cats. *Brain Res.* **503**: 258-264.

Salenius, S., Salmelin, R., Neuper, C., Pfurtscheller, G. & Hari, R. (1996) Human Cortical 40 Hz Rhythm is Closely Related to EMG Rhythmicity. *Neurosci Lett* **213**: 75-78.

Salenius, S., Schnitzler, A., Salmelin, R., Jousmaki, V. & Hari, R. (1997) Modulation of Human Cortical Rolandic Rhythms During Natural Sensorimotor Tasks. *Neuroimage* **5**: 221-228.

Sanes, J.N., Suner, S. & Donoghue, J.P. (1990) Dynamic Organization of Primary Motor Cortex Output to Target Muscles in Adult Rats. I. Long-term Patterns of Reorganization Following Motor or Mixed Peripheral Nerve Lesions. *Exp Brain Res.* **79**: 479-491.

Sanides, F. & Krishnamurti, A. (1967) Cytoarchitectonic Subdivisions of Sensorimotor and Prefrontal Regions and of Bordering Insular and Limbic Fields in Slow Loris (*Nycticebus coucang coucang*). *J Hirnforsch* **9**: 225-252.

Sanides, F. & Sas, E. (1970) Persistence of Horizontal Cells of the Cajal Foetal Type and of the Subpial Granular Layer in Parts of the Mammalian Paleocortex. *Z Mikrosk Anat Forsch* **82**: 570-588.

Sato, S., Balish, M. & Muratore, R. (1991) Principles of Magnetoencephalography." *J Clin Neurophysiol* **8**: 144-156.

Schaechter, J.D., Kraft, E., Hilliard, T.S., Dijkhuizen, R.M., Benner, T., Finklestein, S.P., Rosen, B.R. & Cramer, S.C. (2002) Motor Recovery and Cortical Reorganization After Constraint-Induced Movement Therapy in Stroke Patients: a Preliminary Study. *Neurorehabil Neural Repair* **16**: 326-338.

Schoffelen, J.M., Oostenveld, R. & Fries, P. (2005) Neuronal Coherence as a Mechanism of Effective Corticospinal Interaction. *Science* **308**: 111-113.

Shibasaki, H., Sadato, N., Lyshkow, H., Yonekura, Y., Honda, M., Nagamine, T., Suwazono, S., Magata, Y., Ikeda, A., Miyazaki, M. et al. (1993) Both Primary Motor Cortex and Supplementary Motor Area Play an Important Role in Complex Finger Movement. *Brain* **116**: 1387-1398.

Shima, K., Aya, K., Mushiake, H., Inase, M., Aizawa, H. & Tanji, J. (1991) Two Movement Related Foci in the Primate Cingulate Cortex Observed in Signal-Triggered and Self-Paced Forelimb Movements. *J Neurophysiol* **65**: 188-202.

Shimizu T., Hosaki A., Hino T., Sato M., Komori T., Hirai S. & Rossini, R. (2002) Motor Cortical Disinhibition in the Unaffected Hemisphere After Unilateral Cortical Stroke. *brain* **125**: 1896-1907.

Snow, P.J., Nudo, R.J., Rivers, W., Jenkins, W.M. & Merzenich, M.M. (1988) Somatotopically inappropriate projections from thalamocortical neurons to the SI cortex of the cat demonstrated by the use of intracortical microstimulation. *Somatosens Res* **5**: 349-372.

Snyder, L. H., Batista, A.P. & Andersen, R.A. (2000) Intention-Related Activity in the Posterior Parietal Cortex: a Review. *Vision Res* **40**: 1433-1441.

Tanji, J. (1994) The Supplementary Motor Area in the Cerebral Cortex. *Neurosci Res* **19**: 251-268.

Tanji, J., Shima, K. & Mushiake, H. (1996) Multiple Cortical Motor Areas and Temporal Sequencing of Movements. *Brain Res Cogn Brain Res* **5**: 117-122.

Taub, E. & Morris, D.M. (2001) Constraint-Induced Movement Therapy to Enhance Recovery after Stroke. *Curr Atherosclerosis Rep* **3**: 279-286.

Taub, E., Miller, N.E., Novack, T.A., Cook, III E.W., Fleming, W.C., Nepomuceno, C.S., Conell, J.S. & Crago, J.E. (1993) Technique to Improve Chronic Motor Deficit After Stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil* **74**: 347-354.

Torasdotter, M., Metsis, M., Henriksson, B.F., Winblad, B., Mohammed, A.H. & Donaldson, L.F. (1992) Environmental Enrichment Results in Higher Levels of Nerve Growth Factor mRNA in the Rat Visual Cortex and Hippocampus. *Behav Brain Res* **51**: 179-183.

Trompetto C., Assini, A., Buccolieri, A., Marchese, R. & Abbruzzese, G. (2000) Motor Recovery Following Stroke: a Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Clin Neurophysiol* **111**: 1860-1867.

- Turton, A., Wroe, S., Trepte, N., Fraser, C. & Lemon, R.N. (1996) Contralateral and Ipsilateral EMG Responses to Transcranial Magnetic Stimulation During Recovery of Arm and Hand Function After Stroke. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **101**: 316-328.
- Vallbo, A. B. & Wessberg, J. (1993) Organization of Motor Output in Slow Finger Movements in Man. *J Physiol* **469**: 673-691.
- Verleger, R., Adam, S., Rose, M., Vollmer, C., Wauschkuhn, B. & Kompf, D. (2003) Control of Hand Movements After Striatocapsular Stroke: High-Resolution Temporal Analysis of the Function of Ipsilateral Activation. *Clin Neurophysiol* **114**: 1468-1476.
- Waldmann, G. (2003) Kortikale Prozesse der sensomotorischen Integration – eine magnetoenzephalographische Untersuchung von aktiven und passiven Bewegungen der oberen Extremität. Dissertationsschrift, Universität Leipzig.
- Wang, X.Q., Merzenich, M.M., Sameshima, K. & Jenkins, W.M. (1995) Remodeling of Hand Representation in Adult Cortex Determined by Timing of Tactile Stimulation. *Nature* **378**: 71-75.
- Ward, N.S., Brown, M.M., Thompson, A.J. & Frackowiak, R.S. (2003) Neural Correlates of Outcome After Stroke: a Cross-Sectional FMRI Study. *Brain* **126**: 1430-1448.
- Warlow, C. P. (1998) Epidemiology of Stroke. *stroke* **352**: 1-4.
- Waxman, S.G. (1988) Nonpyramidal motor systems and functional recovery after damage of the central nervous system. *J Neurol Rehabil* **2**: 1-6.
- Weeks, R.A., Gerloff, C., Dalakas, M. & Hallett, M. (1999) PET Study of Visually and Non-Visually Guided Finger Movements in Patients With Severe Pan-Sensory Neuropathies and Healthy Controls. *Exp Brain Res* **128**: 291-302.
- Weiller, C., Chollet, F., Friston, K.J., Wise, R.J., Frackowiak, R.S. (1992) Functional Reorganization of the Brain in Recovery From Striatocapsular Infarction in Man. *Ann Neurol* **31**: 463-472.
- Weiller, C., Juptner, M., Fellows, S., Rijntjes, M., Leonhardt, G., Kiebel, S., Müller, S., Diener, H.C. & Thilmann, A.F. (1996) Brain Representation of Active and Passive Movements. *Neuroimage* **4**: 105-110.
- Weiller, C., Ramsay, S.C., Wise, R.J., Friston, K.J. & Frackowiak, R.S. (1993) Individual Patterns of Functional Reorganization in the Human Cerebral Cortex After Capsular Infarction. *Ann Neurol* **33**: 181-189.
- Weinfeld, F. D. (1991) The National Survey of Stroke. *Stroke* **12**: Suppl.1, No. 2.

- Werhahn, K.J., Conforto, A.B., Kadom, N., Hallett, M. & Cohen, L.G. (2003) Contribution of the Ipsilateral Motor Cortex to Recovery After Chronic Stroke. *Ann Neurol* **54**: 464-472.
- Wheaton, L.A., Nolte, G., Bohlhalter, S., Fridman, E. & Hallett, M. (2005) Synchronization of Parietal and Premotor Areas During Preparation and Execution of Praxis Hand Movements. *Clin Neurophysiol* **116**: 1382-1390.
- Wiebers, D.O. & Meisner, I. (1990) Epidemiology of Stroke. *Curr Opinion Neurol and Neurosurg* **3**: 39-45.
- Wiesner, G., Grimm, J. & Bittner, E. (1999) Schlaganfall: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. Erste Ergebnisse Aus Dem Bundesgesundheitssurvey 1998." *Gesundheitswesen* **61**, Sonderheft 2: 79-84.
- Wise, S.P. & Mauritz, K. H. (1985) Set-Related Neuronal Activity in the Premotor Cortex of Rhesus Monkeys: Effects of Changes in Motor Set. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **223**: 331-354.
- Wise, S.P., Boussaoud, D., Johnson, P.B. & Caminiti, R. (1997) Premotor and Parietal Cortex: Corticocortical Connectivity and Combinatorial Computations. *Annu Rev Neurosci* **20**: 25-42.
- Wittenberg, G.F., Bastian, A.J., Dromerick, A.W., Thach, W.T. & Powers, W.J. (2000) Mirror movements complicate interpretation of cerebral activation changes during recovery from subcortical infarction. *Neurorehabil Neural- and Repair* **14**: 213-221.
- Woldag, H., Lukhaup, S., Renner, C. & Hummelsheim, H. (2004) Enhanced Motor Cortex Excitability During Ipsilateral Voluntary Hand Activation in Healthy Subjects and Stroke Patients. *Stroke* **35**: 2556-2559.
- Wolf, S.L., Lecraw, D.E., Barton, L.A. & Jann, B.B. (1989) Forced Use of Hemiplegic Upper Extremities to Reverse the Effect of Learned Nonuse Among Chronic Stroke and Head-Injured Patients. *Exp. Neurol* **104**: 125-32.
- Xerri, C., Merzenich, M.M., Peterson, B.E. & Jenkins, W. (1998) Plasticity of Primary Somatosensory Cortex Paralleling Sensorimotor Skill Recovery from Stroke in Adult Monkeys. *J Neurophysiol* **79**: 2119-2148.
- Yang, T.T., Gallen, C.C., Ramachandran, V.S., Cobb, S., Schwartz, B.J. & Bloom, F.E. (1994) Noninvasive Detection of Cerebral Plasticity in Adult Human Somatosensory Cortex. *Neuroreport* **5**: 701-704.

Abkürzungsverzeichnis

BA	Brodmann-Areal
cAMP	‚cyclic Adenosin Mono Phosphat‘
CCT	kranielle Computertomografie
d.h.	das heißt
EcoG	Elektrokortikogramm
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
GABA	‚gamma-aminobutyric-acid‘
iM1	ipsilateraler Motorkortex
LTP	‚longterm potentiation‘/ Langzeit- Potentiierung
M1	primärmotorischer Kortex
MEG	Magnetenzephalogramm
MEP	motorisch evozierte Potentiale
MM	‚mirror movements‘/Spiegelbewegungen
MRT	Magnetresonanztomografie
NGF	‚nerve growth factor‘
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PET	Positronemmissionstomografie
pMB	Pathologische Mitbewegungen
PMC	prämotorischer Kortex
PMd	dorsaler Anteil des prämotorischen Kortex
PMv	ventraler Anteil des prämotorischen Kortex
PPC	posteriorer parietaler Kortex
PTP	‚posttetanic potentiation‘/posttetanische Potentiierung
S1	somatosensorischer Kortex
SMA	supplementärmotorischer Kortex
SQUID	‚superconducting quantum inference devices‘
SVD	‚principle singular value decomposition‘
TMS	transkranielle Magnetstimulation
z.B.	zum Beispiel

Danksagung

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet des motorischen System des Menschen basiert auf umfangreichen experimentellen Studien, die von Herrn Prof. Dr. med. Gerloff erstellt wurden. Erst durch sein Engagement und sein Interesse konnte die Aufgabenstellung und deren Lösung entstehen. Ich danke ihm für die großzügige Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung.

Tatkräftige und fachliche Unterstützung beim Messaufbau, der Messdurchführung, der Datenaufarbeitung und der Meisterungen jeglicher Art von Fallstricken bei der Beschreitung dieses technischen Neulandes erhielt ich von den Mitarbeitern des MEG-Zentrums der Universität Tübingen. Insbesondere Herr PD Dr. Braun war mir bei der Datenerhebung, –verarbeitung und der Diskussion äußerst behilflich.

Desweiteren möchte ich PD Dr. med Staudt und Dr. med Plewnia für Ihre Hilfe bei der Durchführung der TMS bedanken.

Zu guter Letzt danke ich meinem Ehemann für seine Bereitschaft, mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Lebenslauf

Name: Carmen Unterseher

Persönliche Angaben:

Familienstand: verheiratet

Staatsangehörigkeit: deutsch

Geburtsdatum: 08.09.1977

Geburtsort: Malsch

Schulbildung:

1984 – 1988 Hans-Thoma- Grundschule Rastatt

1988 – 1997 Tulla- Gymnasium Rastatt

18. Juni 1997 Allgemeine Hochschulreife

Studium:

1997 - 2000 Studium der Humanmedizin an der Ernst- Moritz – Arndt –
Universität zu Greifswald

14.09.1999 Ärztliche Vorprüfung

29.08.2000 1. Staatsexamen

2000 - 2003: Studium der Humanmedizin an der Eberhard- Karls-
Universität Tübingen

02.04.2003: 2. Staatsexamen

April 2003-März 2004:Praktisches Jahr an der Universität Leipzig,

Wahlfach Neurologie

29.04.04: 3. Staatsexamen

Beruflicher Werdegang:

Juni 2004- Juni 2006 Assistenzärztin im Neurologischen
Rehabilitationszentrum Leipzig

Juni 2006 bis Juli 2007 Assistenzärztin an der Klinik für Psychiatrie,
Psychotherapie und Psychosomatik des Kindes- und Jugendalters der
Universität Leipzig

Seit Juli 2007 Assistenzärztin an der Klinik für Psychiatrie,
Psychotherapie und Psychosomatik des Kindes- und Jugendalters des
Hanse-Klinikums Stralsund