Neurozentrum
des Universitätsklinikums
Hamburg- Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor :
Prof. Dr. med. Joachim Liepert (komm.)

Effekte einer Forced use Therapie auf die Reorganisation im Motorkortex bei Schlaganfallspatienten im subakuten Stadium

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Ina Uhde
aus Jena

Hamburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung 5

2. Einleitung 6

2.1. Plastizität und Theorien über zugrundeliegende Mechanismen 6

2.1.1. Allgemeine Mechanismen 6

2.1.2. Beispiele tierexperimenteller Arbeiten 9

2.1.3. Beispiele humanexperimenteller Arbeiten 11

-plastische Veränderungen nach peripheren Nervenläsionen 11
-plastische Veränderungen nach Läsion im ZNS 13

2.2. Rehabilitation 15

2.2.1. Neuroplastizität in der Rehabilitation 15

2.2.2. Therapieverfahren mit nachgewiesenem Effekt 17

-repetitives Üben 17
-CIMT 18

2.2.3. Neue rehabilitative Methoden als Ergebnis neuer Erkenntnisse der Hirnforschung 21

-Training der Afferenzen 21
-bilaterale Bewegungen 22
-passives Bewegen 23
-Bewegungsvorstellung 23

3. Material und Methode 24

3.1. Patientengruppe 24

3.2. Übungsbewertung und motorische Tests 28

3.3. Transkranielle Magnetstimulation 28

a) theoretische Grundlagen 28
b) Ablauf einer Mapping- Untersuchung 30

4. Ergebnisse 33

4.1. Größe des kortikalen Repräsentationsareals 33

4.2. Motorische Schwellen 35

4.3. Arealschwerpunkt 36

4.4. Motorische Funktion 39

a) Nine- hole- peg Test 39
b) Frenchay arm Test 39
c) Vigorimeter 40

4.5. Korrelation zwischen motorischer Funktion und elektrophysiologischen Daten 42

5. Diskussion 43

6. Zusammenfassung 49

7. Literaturverzeichnis 50

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

In dieser Arbeit interessierten die Effekte einer forced use Therapie auf die Reorganisation im Motorkortex. Die Hypothese war dabei, daß- analog zu den Studien an Affen (Liu und Rouiller, 1999; Nudo und Milliken, 1996; Nudo et al., 1996; Nudo und Wise, 1996; Rouiller et al., 1996) -durch die Immobilisation der gesunden Extremität und der damit verbundenen bevorzugten Nutzung des paretischen Armes eine nutzungsabhängige Reorganisation zusammen mit plastischen Veränderungen induziert wird, welche eine schnellere Besserung begünstigt.
Deshalb untersuchten wir Schlaganfallpatienten vor und nach einer Woche konventioneller Physiotherapie im Vergleich zu einer Woche, in der konventionelle Physiotherapie und forced use Therapie kombiniert wurden.
Als Untersuchungstechnik zur Darstellung der kortikalen Repräsentation der untersuchten Muskeln und damit auch der plastischen Veränderungen im Motorkortex nutzten wir die fokale Transkranielle Magnetstimulation (TMS).
Motorische Funktionen wurden mittels nine-hole-peg Test, Frenchay Arm Test und vigorimetrischer Messung der Handkraft geprüft.(s.S.24)
Zum Konzept des Forcierten Gebrauchs gehört neben dem intensiven Training des paretischen Armes auch die Immobilisation des gesunden Armes. Diese Immobilisation bedeutet für den Patienten mit Hemiparese nach Schlaganfall erneute Hilflosigkeit und Abhängigkeit in einer Phase, in der gerade wieder ein Zugewinn an Eigenständigkeit erreicht wurde. Die langdauernde und vollständige Immobilisation der gesunden Hand während der CIMT erfordert deshalb eine außerordentlich hohe Motivation des Patienten und einen großen personellen Aufwand. Das erklärt, warum dieses effektive Therapieverfahren bisher nur für einige ausgewählte Patienten zur Anwendung kommen konnte.
Deshalb wurde für diese Arbeit ein modifiziertes Konzept genutzt:
Die Patienten stimmten einer Immobilisation des gesunden Armes zu, die Zeitdauer wurde jedoch der individuellen Situation angepaßt. Die Patienten wurden eingehend über den zu erwartenden Nutzen der Therapieform aufgeklärt und konnten

über die Dauer der täglichen Immobilisation und die Tätigkeiten, die ohne diese ausgeführt werden sollten, mitbestimmen. So konnte über das hohe Maß an Eigenverantwortlichkeit und Individualität eine gute Compliance erreicht werden. Die Dauer der täglichen Immobilisation wurde registriert.
In einer vorausgegangenen Studie konnte die Effektivität dieser modifizierten Therapieform (forced use Therapie) belegt werden: in der Phase der forced use Therapie waren die Trainingseffekte für die gelähmte Hand um vieles besser und die Lähmung bildete sich deutlich besser zurück als mit konventioneller Physiotherapie allein (Peter und Leidner, 1997).

2. Einleitung

2.1. Plastizität und Theorien über zugrundeliegende Mechanismen

2.1.1. allgemeine Mechanismen

Während noch 1976 von Craggs und Rushton angenommen wurde, daß die Vernetzung im erwachsenen menschlichen Gehirn unveränderlich sei, bestehen nun Hinweise, daß das Gehirn eine sich dynamisch verändernde Struktur ist. Der Mensch lernt ständig dazu und das Ergebnis dieses Lernprozesses ist Veränderung (Hallett, 1995).
Es werden aktuell verschiedene Mechanismen vermutet, die plastischen Veränderungen im Gehirn zugrundeliegen könnten. Einer dieser Mechanismen könnte eine Veränderung der GABAergen Aktivität sein. Eine Inhibition oder Verminderung der GABA bewirkt eine schnelle Vergrößerung von Repräsentationsarealen (Jacobs et al., 1991; Schiene et al., 1999).
Dabei könnte der Wegfall der GABA-vermittelten Inhibition eine Demaskierung vorbestehender neuronaler Verbindungen bewirken. So konnten Jacobs und Donogue nachweisen, daß es bei Ratten durch intrakortikale Antagonisierung von GABA innerhalb von 5-65 Minuten zu einer Vergrößerung von Repräsentationsarealen kommt. In anderen Studien wurde demonstriert, daß die Applikation eines

Glutamat-Antagonisten die kortikale Reorganisation hemmt (Garraghty et al., 1996; Jablonska et al., 1995; Kano et al., 1991).
Somit scheinen unterschiedliche Transmittersysteme an der Entstehung plastischer Veränderungen mitzuwirken.
In vitro führen NMDA-Rezeptor-Antagonisten zu einer Suppression von exzitatorischen postsynaptischen Potentialen und zu einer Hemmung der „long term potentiation". Als „long term potentiation" wird dabei die Verstärkung exzitatorischer postsynaptischer Potentiale bezeichnet, die eine Intervention länger als 30 Minuten überdauert.
Außerdem wird diskutiert, daß es über den Mechanismus der „long term potentiation" zu einer Stärkung synaptischer Verbindungen kommen könnte. So können beispielsweise kurze tetanische elektrische Stimulationen - im Sinne einer synchronisierten Aktivierung präsynaptischer Fasern –zu einer Vergrößerung postsynaptischer Potentiale führen. Es wurde nachgewiesen, daß „long term potentiation" im motorischen Kortex durch Stimulation des sensiblen Kortex hervorgerufen werden kann.
Neben der Stärkung der synaptischen Effizienz ist aber auch die Möglichkeit der Schwächung synaptischer Verbindungen (long term depression) beschrieben worden (Zhuo und Hawkins, 1995; Hess und Donoghue, 1996).
Bei Monate und Jahre dauernden Reorganisationen wurde auch von strukturellen Veränderungen berichtet. So fanden Carr et al. bei Patienten mit überwiegend perinatal entstandener Hemiparese in 64 % eine Reorganisation. Gefunden wurden ispilaterale motorische Bahnen, die von der gesunden Seite ausgingen. Als Ursache wurde bei einem Teil der Patienten das Aussprossen kortikospinaler Axone vermutet (Carr et al., 1993).
Eine ausgedehnte Umorganisation von 10-14 mm fanden Pons et al. 1991 im somatosensiblen Kortex von Affen mit einer mehr als 12 Jahre bestehenden peripheren Deafferentierung eines Vorderbeines. Neurone in der früheren Handrepräsentation reagierten nun auf taktile Reize im Gesichtsbereich.
Carmichael und Chesselet untersuchten an Ratten die Bedeutung synchroner neuronaler Aktivität für die Aussprossung von Axonen.

Dabei wurden zwei verschiedene Läsionsarten verglichen. Durch Thermokoagulation gesetzte ischämische Läsionen des sensomotorischen Kortex, die ein axonales Aussprossen bewirken, produzierten ein Zweierfolgemuster niedriger Frequenz (s.u.). Diese synchrone neuronale Aktivität wurde dagegen nach einer Aspirationsläsion am selben Läsionsort nicht gesehen und induzierte auch kein axonales Aussprossen. Ein früher Rhythmus synchroner neuronaler Aktivität kam am ersten Tag nach Läsion vor und hatte eine Frequenz von 0,2-2,0 Hz. Ein späteres Aktionsmuster 2-3 Tage nach Läsion hatte dagegen eine Frequenz von 0,1-0,4 Hz. Dieser zweite Rhythmus neuronaler Aktivität erfaßte weitreichende Hirnareale und schloß kortikale Regionen mit ein, in denen sich die Zellkörper der aussprossenden Axone befinden. Tetrodotoxin wurde benutzt, um diese neuronale Aktivität zu unterbinden und es wurde erfaßt, ob ein axonales Aussprossen verhindert werden konnte. Fortgesetzte TTX- Infusion in die Läsionsseite blockierte die synchrone neuronale Aktivität und auch das axonale Aussprossen. Bei den unterschiedlichen Läsionstypen und auch im Blockadeexperiment war ein axonales Aussprossen an synchrone neuronale Aktivität gebunden, so daß diese Aktivität bei der anatomischen Reorganisation eine Rolle zu spielen scheint (Carmichael und Chesselet, 2002).

Chen et al. untersuchten das axonale Aussprossen an ausgewachsenen Ratten nach einseitigem kortikalen Infarkt und konnten zeigen, daß das Nukleosid Inosin die Neurone der gesunden Hirnhälfte dazu anregte, neue Verbindungen zu den denervierten Arealen von Mittelhirn und Rückenmark zu bilden. Dieses Wachstum war verbunden mit einer Funktionsverbesserung (Chen et al., 2002).

Von den Autoren wurde vermutet, daß dabei bereits subkortikal Reorganisationsvorgänge stattfanden und nicht erst kortikal.

Plastische Veränderungen können überhaupt auf allen Ebenen- im Rückenmark, Hirnstamm, Thalamus und Kortex auftreten (Florence et al., 2000; Jones und Pons, 1998; Pons et al., 1991).

Wenn man diese überwiegend tierexperimentellen Daten auf die Situation nach einem Schlaganfall überträgt, könnte die Aktivierung vorbestehender Synapsen und Verbindungen, die Verbesserung der synaptischen Effizienz, eine Erholung von Neuronen der Penumbra und die Einbeziehung motorischer Areale in der ipsi- und

kontralateralen Seite z.B. durch axonales Aussprossen letztendlich an einer Verbesserung der motorischen Funktion beteiligt sein (Nelles et al., 2001; Johansen-Berg et al., 2002; Rossini und Liepert, 2003).

2.1.2. Beispiele tierexperimenteller Arbeiten

Verschiedene Arbeiten beschäftigten sich auf Grundlage von Tierexperimenten mit der Frage der Plastizität:
So nutzte eine Arbeitsgruppe (Buchkremer-Ratzmann et al., 1996; Schiene et al., 1996; Buchkremer-Ratzmann und Witte, 1997) das Model der photothrombotisch ausgelösten kortikalen Ischämie am Gehirn der Ratte. Dabei wird durch photochemische Stimulation eine Plättchenaggregation hervorgerufen, die zum Verschluß kleiner intracerebraler Gefäße führt. So wird eine eng umschriebene Ischämiezone erzeugt. Dabei konnten auch in den nichtischämischen strukturell verbundenen Hirnarealen Effekte beobachtet werden. So zeigte sich ein Ansteigen der neuronalen Erregbarkeit und ein Nachlassen der GABAergen Hemmung, verbunden mit einer down-Regulation der Bindungskapazität der GABA-Rezeptoren und einer veränderten Zusammensetzung der GABA-Rezeptoren aus verschiedenen Untereinheiten. Es wird diskutiert, daß diese Veränderungen adaptive Prozesse fördern, aber auch für postischämische epileptische Anfälle und neuronale Dysfunktion verantwortlich sein könnten (Witte und Stoll, 1997).
Interessant war dabei auch, daß die Veränderungen 3-7 Tage nach Setzen der Läsion am ausgeprägtesten waren. Danach war die neuronale Übererregbarkeit rückläufig, aber für weitere 4 Monate nachweisbar. Außerdem konnte eine Minderung der GABA-Rezeptoren in weitreichenden ipsiläsionellen Hirnarealen gefunden werden. Auch dieser Befund war in den ersten Tagen besonders ausgeprägt (Schiene et al, 1996).
Eine bleibende lokale Ischämie führt dabei zu einer langdauernden und weitreichenden Imbalance der Bindungsstellen von erregenden und hemmenden

Neurotransmitter-Rezeptoren im Neocortex und zwar weit entfernt vom Ort der eigentlichen postischämischen Gewebszerstörung. Speziell handelt es sich dabei um eine Zunahme an Bindungsstellen in den Ionenkanälen der NMDA-Rezeptoren und einen Verlust an Bindungskapazität der GABA-Rezeptoren im ipsi- und kontraläsionellen Neokortex (Que et al., 1998).
Veränderungen in der neuronalen Erregbarkeit sind adaptive Vorgänge und damit ein Zeichen der Plastizität. Eine Normalisierung der Imbalancen könnte somit ein Zeichen der spontanen Erholung nach einem Schlaganfall sein (Buchkremer-Ratzmann et al., 1996).

Nudo und Wise beobachteten an erwachsenen Affen die spontane kortikale Reorganisation nach einem Infarkt. Dabei zeigte sich, daß Repräsentationsareale der Handmuskulatur, die sich im Infarktgebiet befunden hatten, verschwunden blieben. Sogar die Muskelrepräsentationen, die vom eigentlichen Infarkt nicht betroffen waren, wiesen eine Schrumpfung auf. Es wird vermutet, daß solch eine Verkleinerung direkte Folge des verminderten Einsatzes der betroffenen Hand ist, da ein spezielles Training für die Hand nicht stattgefunden hatte (Nudo und Wise, 1996).
In einer anderen Studie der gleichen Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, daß Funktionstraining nach einem Hirninfarkt beim erwachsenen Affen dem weiteren Verlust von Handrepräsentationsareal um das Infarktgebiet herum vorbeugen kann. Zum Teil dehnte sich das Handareal in frühere Repräsentationsareale von Schulter und Ellenbogen aus. Die funktionelle Reorganisation im nicht zerstörten Anteil des Motorkortex war begleitet von einer zunehmenden Funktionserholung (Nudo et al., 1996c).
Ähnliche Untersuchungen wurden auch an gesunden Primaten durchgeführt. Nach Training der Fingergeschicklichkeit vergrößerten sich die Repräsentationsareale der Finger, während die des Handgelenkes und Unterarmes sich nicht änderten. Diese Veränderungen waren reversibel. In einem anderen Experiment wurden Pro-und Supinationsbewegungen des Unterarmes trainiert. In diesem Falle vergrößerten sich das Repräsentationsareal des Unterarmes, das der Finger blieb unverändert.

Diese Ergebnisse zeigen, daß sich Repräsentationsareale im Laufe des Lebens eines Tieres auch natürlicherweise nutzungsabhängig ändern (Nudo et al., 1996b). Frost et al. untersuchten an 5 erwachsenen Affen die funktionelle Reorganisation nach ischämischem Infarkt in der Handrepräsentation des primärmotorischen Kortex. Ein Mapping mittels intrakortikaler Mikrostimulation zeigte 12 Wochen nach Infarkt eine deutliche Vergrößerung des Handareals in einem entfernten Hirnareal, dem ventralen prämotorischen Kortex. Dieses Ergebnis wurde als Hinweis dafür gewertet, daß die neurophysiologische Reorganisation in entfernten kortikalen Arealen als eine Reaktion auf die kortikale Schädigung auftritt (Frost et al., 2002).

2.1.3. Beispiele humanexperimenteller Arbeiten

Beim Menschen wurden ebenfalls aktivitäts- und nutzungsabhängige Modulationen von kortikalen Repräsentationsarealen beschrieben. Dabei führt der häufigere Gebrauch einer Extremität zur Vergrößerung der kortikalen Repräsentation und meist auch zu einer Verbesserung der Funktion (Pascual-Leone et al., 1993; 1995; Pearce et al., 2000). Eine Immobilisierung ist hingegen mit einer Verkleinerung des kortikalen Areals assoziiert (Liepert et al., 1995).
Plastische Veränderungen können aber auch nach peripheren oder zentralen Nervenläsionen auftreten (Brasil-Neto et al., 1993; Cicinelli et al., 1997; Cohen et al., 1991; Liepert et al., 1998; Liepert, 1999; Liepert, Oreja-Guevara et al., 1999; Nelles et al., 1999; Pascual-Leone et al., 1993; Ridding et al., 1995; Rossini et al., 1998; Topka et al., 1991).

-plastische Veränderungen nach peripheren Nervenläsionen:

In einer Untersuchung an 6 erwachsenen Patienten mit Amputation einer oberen Extremität konnte gezeigt werden, daß die Repräsentationsareale der oberhalb des Stumpfes gelegenen Muskeln größer waren als die der Gegenseite- und zwar bei allen untersuchten Patienten. Die Motorischen Schwellen für diese Muskeln waren

niedriger als kontralateral (Cohen und Hallett, 1989; Cohen, 1990a; Dettmers et al., 1999).

Chen et al. untersuchten 16 Personen mit traumatischer Läsion einer unteren Extremität. Mittels TMS wurden auf der amputierten Seite niedrigere motorische Schwellen gemessen als auf der gesundes Seite, während mittels elektrischer Stimulation diese Seitenunterschiede nicht gefunden wurden. Mit maximaler Stimulationsintensität konnte mittels TMS auf der amputierten Seite ein größerer Prozentsatz motorischer Neurone des Motoneuronenpools aktiviert werden als auf der intaktes Seite. Bei spinaler elektrischer Stimulation blieb dieser Prozentsatz auf beiden Seiten gleich. Diese kombinierte TMS-Studie zeigte eine signifikant niedrigere intrakortikale Inhibition auf der amputierten Seite. Die Ergebnisse lassen vermuten, daß die motorische Reorganisation nach Amputation einer unteren Extremität vor allem auf kortikaler Ebene stattfindet (Chen et al., 1998).

Mittels fMRT-Untersuchungen konnte bei Patienten mit Armamputation während der Durchführung verschiedener motorischer Paradigmen eine Verschiebung sensomotorischer, kortikaler Repräsentationsareale in das ehemalige Handareal nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich eine deutlichere Invasion des Schulterareals als des Gesichtsareals. Bei Patienten mit Phantomschmerzen stellte sich zusätzlich eine massive Aktivität im supplementär motorischen Areal dar, welche so bei Normalpersonen oder Armamputierten ohne Phantomschmerz nicht gefunden werden konnte. Ein Zusammenhang zwischen dieser vermehrten Aktivität und den Phantomschmerzen wurde über thalamokortikale Schleifen als möglich angesehen (Adler et al., 2000).

In einer anderen Arbeit, in der Positronen-Emissions-Tomographie und Mapping mittels Transkranieller Magnetstimulation kombiniert eingesetzt wurden, waren kortikale Repräsentationsareale des M. abductor pollicis brevis bei Patienten mit einseitiger peripherer Facialisparese im Seitenvergleich ipsilateral zur Facialisparese signifikant vergrößert. Und zwar war es zu einer Ausbreitung in lateraler Richtung auf die Gesichtsrepräsentation gekommen (Rijntjes et al., 1997). Für Patienten mit einem Spasmus hemifacialis ergab sich dazu

korrespondierend ein entgegensetzter Befund (Liepert, Oreja-Guevera et al., 1999).

-plastische Veränderungen nach Läsion im ZNS:

Aus der Vielzahl der inzwischen publizierten Studien seien hier nur einige exemplarisch erwähnt:
In einer Arbeit, die sich mit der Reorganisation nach Querschnittlähmung beschäftigte, konnte mittels TMS gezeigt werden, daß bei Ableitung der MEP von Muskeln oberhalb der Querschnitthöhe ein größeres Repräsentationsareal, höhere MEP-Amplituden und kürzere Latenzen als bei gesunden Kontrollpersonen nachweisbar waren (Topka et al., 1991).
Eine andere Studie beschäftigte sich mit Patienten, bei denen wegen einer therapieresistenten Epilepsie eine Hemisphärektomie durchgeführt worden war. Dabei konnte nachgewiesen werden, daß Stimulation des motorischen Kortex der noch verbliebenen Hemisphäre eine bilaterale Muskelantwort hervorrief. Dies wurde als Zeichen der Reorganisation motorischer Bahnen nach Hirnverletzung gewertet (Benecke et al., 1991).
Muellbacher et al. untersuchten 6 Patienten mit Hemiparese und initialer, gut zurückgebildeter Parese der Zungenmuskulatur. In der Kontrollgruppe konnten mittels ipsi- und kontralateraler TMS motorisch-evozierte Potentiale in der Zungenmuskulatur ausgelöst werden. In der Patientengruppe konnten nur bei Stimulation der gesunden Hemisphäre evozierte Potentiale der Zungenmuskulatur abgeleitet werden. Die Funktionsverbesserung der Zungenmuskulatur scheint also von der nichtbetroffenen Hemisphäre auszugehen (Muellbacher et al., 1999).

-plastische Veränderungen durch häufigeren bzw. selteneren Gebrauch (Üben bzw. Immobilisation)

In einer Studie wurden Blinde, die täglich mehrere Stunden lang Blindenschrift lasen, verglichen mit einer anderen Gruppe von Blinden, die nur unregelmäßig Braille-Schrift nutzten.
Das kortikale Repräsentationsareal der Muskeln, die den lesenden Finger eines Blinden bewegen, der regelmäßig Braille liest, war größer als das der Gegenseite und auch größer als das Repräsentationsareal derselben Muskeln einer nicht oder selten Blindenschrift lesenden Person (Pascual-Leone et al., 1993).
In einer anderen Arbeit führten Probanden über 5 Tage jeweils 2 Stunden pro Tag eine Folge von bestimmten vorgegebenen Fingerbewegungen aus. Auch hier vergrößerte sich das Repräsentationsareal der beteiligten Muskeln, die motorische Schwelle für diese Muskeln sank (Pascual-Leone et al., 1995).
Pearce et al. untersuchten eine Gruppe langjähriger Racquet- Spieler der Elite und verglichen die Ergebnisse mit denen einer Gruppe von Gelegenheitsspielern. Vergrößerte MEP- Amplituden in den kortikalen Repräsentationen der spielenden Hand wurden bei allen Elite-Spielern gefunden, nicht aber bei den Gelegenheitsspielern (Pearce et al., 2000).
Liepert et al. untersuchten 1995 Patienten mit einseitiger Immobilisation des Sprunggelenkes nach Fraktur ohne periphere Nervenläsion und konnten zeigen, daß das kortikale Repräsentationsareal des M. tib. ant. der betroffenen Seite im Vergleich zur gesunden Seite signifikant kleiner war. Die Verkleinerung des Areals korrelierte mit der Dauer der Immobilisation.

2.2. Rehabilitation

2.2.1. Neuroplastizität in der Rehabilitation

In vielen Studien sind plastische Veränderungen auch nach Hirninfarkten beschrieben worden. An Effekten wurden eine Verkleinerung der Repräsentationsareale der nach Schlaganfall paretischen Muskeln (Cicinelli et al., 1997; Traversa et al., 1997; 2000), Erhöhung der motorischen Schwelle in der betroffenen Hemisphäre (Byrnes et al., 1999) und Änderungen im regionalen Blutfluß mittels PET (Dettmers et al., 1997; Nelles et al., 1999; Seitz et al., 1998; Weder et al., 1994; Weiller et al., 1992; Weiller et al., 1993; Weiller et al., 1999) und fMRT gefunden (Cao et al., 1998; Cramer et al., 1997).
Simultan mit der Besserung der motorischen Funktion der betroffenen Muskeln vergrößerte sich auch das Repräsentationsareal wieder (Rossini et al., 1998; Weiller et al., 1992; Weiller et al., 1993; Weiller et al., 1999).
In positronenemissionstomographischen und ähnlich auch in fMRT- Studien wurden vermehrte Aktivierungen in der kontraläsionellen Hemisphäre, aber auch Vergrößerungen des Handareals in der betroffenen Hemisphäre gefunden- und zwar bei Schlaganfallpatienten, die auch klinisch eine gute Besserung der Funktion aufwiesen (Chollet et al., 1991; Weiller et al., 1992; 1993; Cramer et al., 1997; Marshall et al., 2000). Auch das Kleinhirn scheint an der Funktionrestitution beteiligt zu sein. So konnte bei Patienten, die nach Physiotherapie eine Verbesserung der Handfunktion erreicht hatten, im fMRT ein Aktivitätsanstieg im prämotorischen Kortex und im sensomotorischen Kortex kontralateral zur betroffenen Hand gefunden werden, außerdem aber auch in beiden Kleinhirnhemisphären (Johansen-Berg,Dawes et al., 2002).
In einer anderen Arbeitsgruppe wurde an 12 Patienten mittels fMRT die Funktionsverbesserung der Hand in den ersten 6 Monaten nach Schlaganfall

beobachtet. Dabei waren bei denjenigen Patienten mit guter Verbesserung der Funktion deutliche Veränderungen in der Aktivität der Kleinhirnhemisphären zu verzeichnen. Die Patienten mit einer unzureichenden Erholung der Funktion zeigten dagegen derartige Veränderungen nicht (Small et al., 2002).
Zwischen spontaner Remission und den Effekten einer physiotherapeutischen Übungsbehandlung wurde bisher kaum unterschieden.
Während noch vor 15 Jahren der Nutzen einer Rehabilitation nach Schlaganfall generell bezweifelt wurde (Dobkin, 1989), ist dieser Nutzen mittlerweile auch in Studien belegt. Die Effekte waren dabei umso besser, je intensiver die Therapie war (Bütefisch et al., 1995; Kwakkel et al., 1997; Langhorne et al., 1996; Smith et al., 1981; Sunderland et al., 1994; Sunderland et al., 1992; Volpe et al., 1999) und je eher sie einsetzte (Feys et al., 1998; Smith et al., 1982).
Es konnte auch gezeigt werden, daß repetitives Üben im Hand- und Fingerbereich in der Akutphase nach Schlaganfall besonders effektiv ist (Feys et al., 1998) und die funktionellen Verbesserungen auch 5 Jahre später noch nachweisbar sind (Feys et al., 2004).
In einer dieser Arbeit vorangegangenen Studie wurden die Veränderungen im Bereich des Motorkortex nach einer einzelnen Sitzung Physiotherapie untersucht. Dazu wurde das motorische Repräsentationsareal des M. abductor pollicis brevis bei Schlaganfallspatienten vor dem Training, eine Stunde danach und einen Tag nach der Therapie mittels einer TMS-Mapping-Technik vermessen. Es konnte nachgewiesen werden, daß bereits eine einzige Physiotherapiesitzung eine nutzungsabhängige Vergrößerung eines kortikalen Repräsentationsareals erbringt- begleitet von einer verbesserten Funktion (Liepert et al., 2000b).
Auch bei Patienten im chronischen Stadium nach Schlaganfall gibt es eine physiotherapie-induzierte Plastizität, die sich in einer Studie durch Vergrößerung der kortikalen Repräsentationsareale und eine Verschiebung des Arealschwerpunktes zeigte (Liepert et al., 2000a).
Durch PET- und fMRT- Untersuchungen konnte belegt werden, daß der prämotorische Kortex eine wichtige Rolle bei der Funktionsrestitution spielt (Nelles el al., 1999; Seitz et al., 1998).

Nelles et al. untersuchten mittels PET die durch Armtraining nach Schlaganfall induzierten plastischen Veränderungen des Gehirns. Nach Armtraining fanden sich bilaterale Aktivierungen des inferioren parietalen Kortex (IPC), prämotorischen Kortex und im ipsiläsionellen sensomotorischen Kortex. In der Kontrollgruppe konnte dagegen nur eine Aktivierung im ipsilateralen IPC nachgewiesen werden (Nelles et al., 2001).
Bei schwer betroffenen Patienten scheint insbesondere der kontraläsionale dorsale prämotorische Kortex funktionell relevant zu sein (Johansen-Berg et al., 2002a).

2.2.2. Therapieverfahren mit nachgewiesenem Effekt

- Repetitives Üben:

Der Effekt eines standardisierten Motoriktrainings für die paretische Hand wurde an 27 Patienten mit Hemiparese untersucht, die repetitive Hand- und Fingerbewegungen ausführten. Griffstärke, Kraft und Schnelligkeit der isometrischen Handextension besserten sich während der Trainingsperiode signifikant. Dies zeigt die Bedeutung repetitiven Übens in der Rehabilitation der paretischen Hand und bekräftigt, daß in konventionellen Therapieverfahren mehr Wert auf den frühen Beginn mit aktiven Bewegungsübungen statt auf das alleinige Reduzieren eines erhöhten Muskeltonus gelegt werden sollte (Bütefisch et al., 1995).
Hesse et al. stellten 1994 eine Studie über Patienten mit Hemiparese nach Schlaganfall vor, die Laufbandtraining erhielten. Das Laufband besteht aus einem motorbetriebenen Band und einer verstellbaren Aufhängung mittels Gurt, die notfalls das gesamte Körpergewicht eines Patienten tragen muß. Mittels dieser Vorrichtung kann auch ein nicht gehfähiger Patient- durch Körpergewichtsentlastung und Hilfe beim Setzen der Füße durch Therapeuten- repetitive Bewegungsübungen in Form von gesamten Gangzyklen ausführen.
Untersucht wurden 9 Patienten nach Hirninfarkt. Zu Beginn bestand bei allen

Patienten beim Laufen Hilfebedarf durch 1 oder 2 Therapeuten- nach Laufbandtraining lief 1 Patient ohne Unterstützung, 2 unabhängig mit Unterstützungsbedarf beim Treppensteigen, 4 Patienten benötigten nur verbale Hilfe, 2 Patienten brauchten intermittierend Hilfe durch eine Person.
Die Untersuchungen an 25 Patienten mit Hemiparese im frühen Stadium nach Schlaganfall zeigten, daß Laufbandtraining auch zu diesem Zeitpunkt schon ohne Abnahme des Eigengewichts erfolgen kann. Außerdem war Laufbandtraining gegenüber eines konventionellen Gangtrainings effektiver bei der Verbesserung einiger spezieller Gangparameter wie z.B. Schrittlänge, Einbeinstand auf dem paretischen Bein und Aktivität des M. gastrocnemius (Laufer et al., 2001).
Pleger et al. untersuchten mittels SSEP die Reorganisationsfähigkeit des primären somatosensorischen Kortex vor und nach repetitiver Kokontraktionsübung von Schulter und Arm. Außerdem wurde die Beeinflußbarkeit der Plastizität des somatosensorischen Kortex durch pharmakologische Modulation des GABA-Neurotransmittersystems durch Applikation des GABA-Agonisten Lorazepam untersucht. Die Arbeitsgruppe fand heraus, daß durch repetitives Training eine signifikante Verbesserung der Aufgabenbewältigung zu erreichen ist. Begleitet wurde diese Funktionsverbesserung von plastischen Veränderungen im sensomotorischen Kortex, wie z.B. einer signifikanten Zunahme der Dipol-Stärke. Außerdem korrelierten die individuell unterschiedlichen Verschiebungen der Lage des Medianus-Dipols mit der individuellen Verbesserung der Funktion. Nach Applikation von Lorazepam war motorisches Lernen signifikant schlechter möglich, eine Verschiebung des N20-Dipols blieb aus, die Dipol-Stärke änderte sich nicht. Die Ergebnisse wurden als Hinweis darauf gewertet, daß motorisches Lernen zu einer nachhaltigen Reorganisation im somatosensorischen Kortex führt, die durch den GABA-Agonisten Lorazepam gehemmt werden kann (Pleger et al., 2003).

-Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT)

Bereits vom englischen Physiologen Sherrington wurde die Beobachtung gemacht, daß eine Nervenschädigung am Arm eines Affen zum vermehrten Einsatz der gesunden

Hand führte, obwohl die Nervenläsion nicht vollständig war und den Einsatz der betroffenen Extremität durchaus erlaubt hätte.

Bei Patienten nach Schlaganfall wurde eine zögerlichere Besserung der motorischen Funktion der oberen Extremität im Vergleich zur unteren Extremität beobachtet.

Zum Teil wird dies auf die dort fehlende spontane Stimulation während der Alltagsverrichtungen zurückgeführt. Während jeder Versuch zu stehen und jeder Transfer bilaterale Aktivität in den unteren Extremitäten erfordert, wird beim Einsatz der oberen Extremitäten oft die gesunde Seite bevorzugt (Feys et al., 1998).

Für das Phänomen, daß nach Schlaganfall die paretische Hand weniger genutzt wird als es möglich wäre, prägte Taub den Begriff des "learned non-use". Um diesen gelernten Nichtgebrauch umzukehren, wird die Constraint-Induced Movement Therapie angewendet (Miltner et al., 1999; Taub et al., 1993; Taub et al., 1996; Taub et al., 1999). Dabei wird der nichtbetroffene Arm im Mittel für 90% der Wachstunden über 12 Tage immobilisiert. Gleichzeitig erfolgt ein intensives Training mit dem paretischen Arm (Liepert et al., 1998; Miltner et al., 1999).

Für diese Therapieform kommen allerdings nur wenige Patienten in Frage, da sie eine überaus hohe Motivation des Patienten erfordert.

Die Methode ist außerdem sehr personalintensiv, da der so zusätzlich in der Motorik eingeschränkte Patient idealerweise einen Therapeuten haben sollte, der ihn während des gesamten Tages begleitet.

Ziel ist es, den Einsatz der betroffenen Hand durch Immobilisation der gesunden Hand zu fördern.

In einer Studie wurde bei Schlaganfallspatienten, bei denen das Ereignis länger als 6 Monate zurück lag, vor und nach 2 Wochen CIMT ein Mapping des Motorkortex mittels TMS durchgeführt. Kortikale Repräsentationsareale des M. abductor pollicis brevis, MEP-Amplituden und Lokalisation des Arealschwerpunktes wurden verglichen. Nach CIMT hatte sich bei allen Patienten die motorische Funktion deutlich gebessert. Auch zeigte sich eine Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsareals und der MEP- Amplituden als Maß für eine gesteigerte

neuronale Erregbarkeit in der betroffenen Hemisphäre, die Zielmuskeln betreffend.

Der Arealschwerpunkt änderte sich nach der Übungsbehandlung deutlich –ein Zeichen für die Einbeziehung zusätzlicher motorischer Areale, die der früheren Repräsentation benachbart waren (Liepert et al., 1998). Sechs Monate nach Abschluß des Trainings waren die kortikalen Repräsentationsareale in der betroffenen Hemisphäre wieder etwas kleiner geworden, die motorische Funktion blieb hingegen unverändert. Diese Veränderung kann als Hinweis für eine gesteigerte synaptische Effizienz gewertet werden, d.h., dass die gleiche motorische Funktion mit der Aktivierung einer geringeren Anzahl von Neuronen durchgeführt werden kann (Liepert et al., 2000).

Außerdem wurde in einer fMRT-Untersuchung an 2 chronischen Schlaganfallpatienten eine Verbesserung aller getesteten motorischen Funktionen nach CIMT gefunden. Es kam zu einer verstärkten Aktivierung in der Umgebung der Hirnläsion und bei einem Patienten zu bilateralen Aktivierungen (Levy et al., 2001).

Van der Lee und Mitarbeiter testeten in einer Studie mit einem Jahr Nachbeobachtung forced use Therapie bei Patienten im chronischen Stadium nach Schlaganfall gegen bimanuelles Training. Sie fanden für Patienten mit Sensibilitätsstörung und Hemineglekt einen zwar kleinen aber dauerhaften Vorteil der forced use Therapie bei der Verbesserung der Geschicklichkeit des betroffenen Armes und einen temporären klinisch relevanten Vorteil bei den Einsatzmöglichkeiten der paretischen Extremität in den Tätigkeiten des täglichen Lebens (Van der Lee et al., 1999).

Patienten bei denen der Schlaganfall mindestens 1 Jahr zurücklag erhielten CIMT und wurden hinsichtlich motorischer Funktion und Veränderungen im Motorkortex mittels TMS und PET vor der Intervention, unmittelbar danach und 6 Monate später untersucht. Die Verbesserung der motorischen Funktion war im Motor Activity Log (MAL) zugunsten der Gruppe mit forced use Therapie relevant. Im Wolf Motor Function Test (WMFT) und Assessment of Motor and Process Skills (AMPS) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bei den Patienten, die CIMT erhielten, nahm die cerebrale Aktivierung während einer Übung signifikant ab, das motorische Areals vergrößerte sich in der betroffenen Hemisphäre. In der

Kontrollgruppe waren diese Effekte nicht nachzuweisen. Beide Veränderungen wurden als verbesserte Fähigkeit der Motoneurone gewertet, Bewegung auszulösen (Wittenberg et al., 2003).

In einer anderen Untersuchung waren 25 Patienten nach Schlaganfall im chronischen Stadium oder Schädel-Hirn-Trauma mit minimaler Streckerfunktion der oberen Extremität eingeschlossen. Die gesunde Extremität wurde für 2 Wochen während der Wachzeiten in einer Schlinge getragen. Kraft und Geschwindigkeit der Bewegungen wurden während 21 Aufgaben beurteilt.

Signifikante Unterschiede nach forced use Therapie wurden in 19 der 21 Aufgaben festgestellt, die zumeist auch in einer Untersuchung 1 Jahr später noch vorhanden waren. Offensichtliche Unterschiede zwischen rechter und linker Seite oder zwischen Schlaganfalls- und Traumapatienten fanden sich nicht (Wolf et al., 1989).

Die meisten Studien zur Wirksamkeit der CIMT wurden an Schlaganfallpatienten im chronischen Stadium durchgeführt. Es gibt aber auch einzelne Studien, die auf positive Effekte der Therapie in der subakuten (Peter und Leidner, 1997) und auch der akuten Phase (Dromerick et al., 2000) nach Schlaganfall hinweisen. Dromerick et al. untersuchten Patienten, deren ischämischer Infarkt erst 14 Tage zurücklag, und fanden nach CIMT eine Verbesserung der Armkraft und Koordination gegenüber der Kontrollgruppe.

2.2.3. Neue rehabilitative Methoden als Ergebnis neuer Erkenntnisse der Hirnforschung

-Training der Afferenzen

In einer Studie an 8 chronischen Schlaganfallpatienten konnte nach zweistündiger elektrischer Stimulation des N.medianus eine Kraftzunahme für den Pinzettengriff belegt werden, die den Zeitraum der Stimulation überdauerte. Die Zunahme der Muskelkraft korrelierte mit der Stimulationsintensität, es fand kein zusätzliches motorisches Training statt (Conforto et al., 2002).

Eine Verstärkung zentralmotorischer Erregbarkeit durch afferente Stimulation wurde auch bei Gesunden nachgewiesen. Nach repetitiver elektrischer Stimulation des N.ulnaris verbesserte sich die kortikale motorische Erregbarkeit der ulnarisversorgten Muskulatur (Ridding et al., 2000).

-bilaterale Bewegungen

Bei 2 Schlaganfallpatienten wurde mittels fMRT nachgewiesen, daß bilaterale Bewegungen in der Frühphase nach Schlaganfall zu einer stärkeren Aktivierung des primär motorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre führen als ausschließliche Bewegungen der paretischen Extremität (Staines et al., 2001).

Dahingegen fanden Platz et al. einen leichten Vorteil für die unilateralen Therapien (Platz et al., 2001).

Luft et al. führten Untersuchungen an 21 Schlaganfallpatienten im chronischen Stadium durch- 9 absolvierten ein bilaterales rhythmisches Armtraining, 12 ein standardisiertes konventionelles Übungsprogramm. Ausgewertet wurden die Aktivierung im Motorkortex während der Bewegung des Ellenbogens (fMRT) und die Armmotorik (motorische Tests) jeweils 2 Wochen vor und nach dem Training. Bei der Patientengruppe, die bilaterale Armbewegungen ausgeführt hatte, wurde während der Bewegung des paretischen Armes eine vermehrte Aktivierung in der kontraläsionellen Hemisphäre und im ipsiläsionellen Cerebellum deutlich. Dieser Effekt war in der anderen Gruppe nicht nachweisbar. Die Autoren werteten das als Hinweis auf Reorganisationsvorgänge, die durch das bilaterale Training induziert werden (Luft et al., 2004).

Auch eine andere Arbeitsgruppe beschäftigte sich mit dem Einfluß rhythmischer bilateraler Bewegungen auf die Erregbarkeit des Motorkortex. Eingeschlossen waren Schlaganfallpatienten mit Hemiparese. Das betroffene Handgelenk wurde passiv rhythmisch in Flexion und Extension gebracht, dieselbe Bewegung führten die Patienten mit dem gesunden Gelenk aktiv aus. Untersucht wurden die Beweglichkeit vor und nach Beübung und mittels TMS die kortikalen Repräsentationsareale der Handgelenksflexoren und -extensoren. Bei 5 von 9 Patienten besserte sich die Beweglichkeit der oberen Extremität. Das kortikale Repräsentationsareal der gesunden Seite wurde nur bei dieser Untergruppe

kleiner. Auch dieses Ergebnis wurde als Hinweis darauf gewertet, daß bilaterales Training Reorganisationsvorgänge einleiten kann. (Stinear et al., 2004).

-passives Bewegen

Passives Bewegen ist eine wichtige physiotherapeutische Intervention in der Frührehabilitation von Schlaganfallpatienten zu einem Zeitpunkt, zu dem die motorische Funktion noch schwer beeinträchtigt ist. Dadurch werden Hirnregionen wie der primäre sensomotorische Kortex, Teile des supplementär motorischen Areals (SMA) und das Cerebellum aktiviert- ähnlich der Aktivierungsmuster bei aktiven Bewegungen. Das wird genutzt, um motorische Areale zu erreichen, auch wenn die aktive Bewegungsausführung noch nicht möglich ist (Weiller, 1996; Weiller et al., 1997; Nelles et al., 1999).

-Bewegungsvorstellung

Hirnareale wie z.B. inferiorer parietaler Kortex und Insel, die bei gesunden Personen bei alleiniger Vorstellung der Bewegung aktiviert werden, sind identisch mit denen bei Schlaganfallpatienten nach Restitution einer Hemiparese, so daß die Vorstellung einer Bewegung als spezielle Form der motorischen Funktion angesehen werden kann.

Deshalb werden Bewegungsvorstellungen physiotherapeutisch genutzt, wenn der Patient zu aktiven Bewegungen noch nicht in der Lage ist (Stephan et al., 1995; Johnson et al., 2000).

3. Material und Methoden

3.1. Patientengruppe

Die Patientengruppe setzte sich aus 9 Personen zusammen:

4 männliche,

5 weibliche Personen,

mittleres Alter 59,7 Jahre (von 50-70 Jahren).

Das Schlaganfallsereignis lag 4-8 Wochen zurück

(28-53 Tage, im Mittel 42,5 Tage).

6 Personen hatten rechtsseitige,

3 linksseitige Paresen.

Die Patienten gaben vor Studienbeginn ihr Einverständnis. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena bewilligt.

Genauere klinische Details sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Patient	Alter	Geschlecht	CCT/MRT	Parese	FIM	Tragezeit der Schiene
1	50	weiblich	Subkortikale lakunäre Läsion links	3-4	93	70%
2	65	männlich	Striato-kapsuläre Läsion links	3	88	30%
3	52	weiblich	Striato-kapsuläre Läsion links	4	120	40%
4	67	männlich	Subkortikale lakunäre Läsion links	4	124	50%
5	56	weiblich	Parietaler Infarkt links	4	120	50%
6	56	weiblich	Lakunäre pontine Läsion links	3-4	110	70%
7	56	männlich	Temporo-parietale Läsion rechts	4	115	80%
8	63	männlich	Lakunärer Hirnstamminfarkt rechts	4	120	50%
9	72	weiblich	Parietaler Infarkt rechts	3-4	112	85%

Tabelle 1:

Klinische und Radiologische Daten der Patientengruppe

FIM: Functional independence measure als Maß für die Selbständigkeit

(0: komplett fremdhilfeabhängig, 126: völlig selbständig)

Paresegrade nach MRCS (medical research council scale)

Einschlußkriterien waren:

1) beginnende Einzelfingerbewegungen der paretischen Hand
2) Kraftgrad 3 oder 4 der paretischen Hand
3) Fähigkeit, die Schiene selbst an- und abzulegen

Ausschlußkriterien waren:

1) globale Aphasie oder schwere kognitive Defizite,
   die eine Kommunikation erheblich erschwert hätten
2) Unfähigkeit, die Finger der paretischen Hand zu bewegen
3) erhebliche Gangunsicherheit mit entsprechend hoher Sturzgefahr
4) metallische Objekte im Kopf
5) Schwangerschaft
6) Epilepsie
7) Herzschrittmacher

Zwei Wochen lang nahmen die Patienten an allen Therapieformen teil, wie sie nach Schlaganfall mit Hemiparese üblich sind. So wurden beispielsweise Training der Gangsicherheit und des Gleichgewichtes, Übungen zur Verbesserung in den Tätigkeiten des täglichen Lebens (wie z.B. An- und Auskleiden) und kognitives Training durchgeführt.
Die zusätzliche Therapie, die in der 2. Woche hinzukam, bestand in einer Immobilisation des gesunden Armes in einer Schiene mit dem Ziel, den Einsatz des paretischen Armes zu fördern.

Die Schiene wurde mit Klettverschlüssen fixiert und konnte so vom Patienten selbst an- und abgelegt werden. Die Dauer der Immobilisation war individuell verschieden- je nach Compliance und Möglichkeiten des Patienten. Die Tätigkeiten, bei denen die Schiene möglichst getragen werden sollte, wurden eingehend mit den Patienten besprochen, zudem fand auch eine tägliche persönliche Kontaktaufnahme zur Absprache statt.

Die Schiene wurde während der Verrichtungen des täglichen Lebens wie Ankleiden, Essen, im Freizeitbereich und z.T. in den anderen Therapien getragen- immer dann, wenn der Einsatz eines Armes möglich und ausreichend war. Um unnötige Motivationsverluste zu vermeiden, wurden Verrichtungen vorbesprochen, bei denen beide Hände erforderlich sind und das Ablegen der Schiene von vornherein sinnvoll ist (wie z.B. beim Toilettengang und beim Essen mit Messer und Gabel).

3.2. Übungsbewertung durch motorische Tests

Zur Bewertung des Übungserfolges wurden der nine-hole-peg Test (NHPT), der Frenchay Arm Test (FAT) und eine vigorimetrische Messung der Handkraft verwendet.

Beim NHPT müssen 9 Hölzer möglichst schnell in dafür vorgesehene Löcher eines Holzbrettes einsortiert und wieder daraus entfernt werden. Der NHPT beurteilt die generelle Fähigkeit, feinmotorische Fingerbewegungen auszuführen (speziell den Spitzgriff) und erfaßt dabei auch subtile Veränderungen durch Messung der Zeit, die zur Testdurchführung benötigt wurde und ist damit ein zuverlässiges und bestätigtes Meßinstrument zum Testen der Feinmotorik (Wade, 1992).

Der FAT beurteilt 5 Aktivitäten des täglichen Lebens. So muß ein Glas angehoben und zurückgestellt werden, eine Linie mit Hilfe eines Lineals gezogen werden, die Haare müssen gekämmt, ein 5 cm langer Zylinder muß angehoben und sicher zurückgestellt und eine Wäscheklammer muß von einem Ständer ab- und wieder angezwickt werden. Somit werden sowohl Hand- als auch Armfunktion beurteilt.

3.3. Transkranielle Magnetstimulation

a) theoretische Grundlagen

In der Spule, die bei der transkraniellen Magnetstimulation an den Kopf angelegt wird, fließt nach Auslösung des Triggers ein kurzzeitiger Strom. Dieser Strom induziert in der Umgebung der Stimulatorspule ein Magnetfeld, das schließlich im Hirngewebe den eigentlichen Stimulatorstrom induziert, der zur Depolarisation der Neurone führt (Dressler et al., 1988). Das mittels TMS

induzierte elektrische Feld wird durch benachbarte Strukturen wie Haut, Schädelkalotte und Liquor nicht wesentlich beeinflußt, nimmt allerdings mit der Entfernung ab. Rudiak und Marg (1994) berechneten die Eindringtiefe mit 18-21 mm. Die Verwendung eines relativ ausgedehnten Magnetfeldes anstelle eines fokussierten elektrischen Feldes hat dabei zur Folge, daß die Feldstärken bei der Passage des Schädels deutlich geringer sind als bei der Elektrostimulation. Dadurch lassen sich Schmerzempfindungen selbst bei höheren Reizstärken ausschalten (Dressler et al., 1988).

Die Fokussierbarkeit des magnetischen Stimulus wird durch Kombination zweier nebeneinanderliegender Spulen mit gegenläufiger Stromrichtung erreicht- so ist eine relativ scharf begrenzte kortikale Reizung möglich (Cohen et al., 1990b; Rösler et al., 1989).

Da das elektrische Feld bevorzugt Fasern erregt, die in Richtung des Feldes laufen, ist die Ausrichtung der Schmetterlingsspule von großer Bedeutung (z.B. anterior-posterior). Die Effekte der Spulenposition auf die MEP-Amplituden im linken M. abductor pollicis brevis wurden in einer Studie an 10 Normalpersonen untersucht. Danach ist in der optimalen Spulenposition der Griff der Spule senkrecht zum Sulcus centralis (Brasil-Neto et al., 1992).

Die Strukturen, die durch den applizierten Magnetreiz stimuliert werden, sind noch umstritten. Eine Hypothese geht von einer primären Erregung von Interneuronen im motorischen Kortex aus. Diese wiederum aktivieren Pyramidenzellen, deren Axone als kortikospinale Verbindungen an alpha-Motoneuronen enden. In einer anderen Hypothese wird von einer direkten Stimulation des Pyramidenbahnneurons oder seines Axons im proximalen Abschnitt ausgegangen. Auch hier spielt die Spulenhaltung eine entscheidende Rolle, da eine medio-laterale Ausrichtung eher zu einer direkten (axonalen) Stimulation führt, eine anterior-posteriore Ausrichtung hingegen eher eine transsynaptische Stimulation bewirkt (Werhahn et al., 1994).

Da transkranielle elektrische Stimulationen (TES) zu motorischen Potentialen mit etwas kürzeren Latenzen als nach transkranieller Magnetstimulation führen, ist jedoch wahrscheinlicher, daß die TES das in der weißen Substanz befindliche Axon stimuliert, die TMS hingegen kortikale Neurone (Day et al., 1987).

Zusammenfassend weisen verschiedene Studien darauf hin, daß eine TMS mit Schmetterlingsspule in anterior-posteriorer Ausrichtung und bei gering überschwelliger Intensität des Magnetreizes eine vorwiegend transsynaptische Erregung von Pyramidenzellen hervorruft.

b) Ablauf einer Mapping- Untersuchung

Die Patienten saßen während der Untersuchung in einem bequemen Sessel, die Hände im Schoß und bekamen eine enganliegende Kappe mit einem Koordinatensystem mit Markierungen im Abstand von 1 cm aufgesetzt (Liepert et al., 1995; Miranda et al., 1997; Mortifee et al., 1994; Wilson et al., 1993). Sie wurden aufgefordert, die Arme möglichst entspannt zu halten. Das Fehlen von Muskelaktivität im APB wurde mittels EMG-Kanal kontrolliert (Sensitivität: 0,1 mV/ div), der mit einem Lautsprecher gekoppelt war.
Cz wurde als Mittelpunkt der Nasion-Inion-Verbindung und der präaurikulären Verbindungslinie ausgemessen und die Lokalisation des Repräsentationsareals in Relation zu Cz ausgedrückt.
Für die Magnetstimulation wurde eine Schmetterlingsspule benutzt (The Magstim Comp., Dyfed, UK).
Die Spule wurde in anterior-posteriorer Position mit einem Winkel von ca. 45° gehalten, mit dem Griff nach hinten. In dieser Position werden, wie oben erläutert, bevorzugt kortikospinale Neurone transsynaptisch stimuliert.
Zuerst mußte die optimale Position ermittelt werden, um motorisch evozierte Potentiale (MEP) im M. abductor pollicis brevis (APB) zu erhalten. Dies geschieht durch systematisches Verschieben der Spule am Kopf entlang dem Koordinatensystem. Üblicherweise liegt das Maximum 5-6 cm lateral von Cz. An dieser Stelle wurde die motorische Schwelle ermittelt. Die motorische Schwelle wurde definiert als minimale Stimulationsintensität, die ein MEP von mehr als 0,05 mV in 5 von 10 Versuchen induziert (Liepert et al., 1998; Pascual-Leone et al., 1995; Wilson et al., 1995).
Danach wurde die Spule systematisch in 1-Zentimeter-Schritten über den Kopf bewegt, um alle Positionen herauszufinden, deren Stimulation ein MEP im APB

hervorruft. Die Stimulationen begannen üblicherweise 2 cm lateral des Vertex im Verlauf der Interaurikularlinie und wurden nach lateral solange fortgesetzt, bis keine MEP vom Zielmuskel mehr ableitbar waren. Dann erfolgte die gleiche Untersuchung auf Linien, die sich in 1 cm Abständen rostral vom Vertex befanden, bis auch in anteriorer Richtung keine MEP mehr zu induzieren waren. Dann wurde das Mapping in posteriorer Richtung ebenso fortgeführt. Über jeder zu testenden Position wurden 5 TMS-Impulse mit einer Intensität von 110% der individuellen motorischen Schwelle appliziert. Die Arealgrenzen wurden somit über die fehlende Auslösbarkeit von motorisch evozierten Potentialen gefunden. Die MEP wurden mittels Oberflächenelektroden vom entspannten APB abgeleitet (Viking 2, Nikolet).

Dabei stimmt die Größe des mittels TMS ermittelten Repräsentationsareals nicht mit der wirklichen Ausdehnung der Repräsentation im Gyrus präzentralis überein (Thickbroom et al., 1998), da die Arealgröße durch die Verteilung des induzierten Stromes und die Tiefe des stimulierten motorischen Areals mit bestimmt wird.

Drei Parameter wurden für die Analyse neurophysiologischer Daten erhoben:

1) die Größe des kortikalen Antwortareals, definiert als die Anzahl der Positionen deren Stimulation ein MEP > 0,05 mV hervorrief ("Aktive Positionen")
2) die motorischen Schwellen, ausgedrückt in % der maximalen Stimulatorintensität
3) die Lokalisation des amplitudengewichteten Arealschwerpunktes (CoG).

Miranda et al. hatten den Parameter „Arealschwerpunkt“ 1997 erstmals als weiteren Parameter neben Größe und Volumen des Repräsentationsareals angeführt. Die Koordinaten des CoG waren bei wiederholten Messungen mit einer Abweichung von nur +/-3mm reproduzierbar (Miranda et al., 1997).
Der Arealschwerpunkt ergibt sich aus der Verteilung der Amplituden motorisch evozierter Potentiale innerhalb des Areals und läßt sich mathematisch berechnen.

X-Wert des Schwerpunktes = Summe a x X/ Summe a

Dabei ist a die mittlere Amplitude an der jeweiligen X-Koordinatenstelle.
Analog läßt sich auch der Schwerpunkt für die Y- Koordinate berechnen.
Diese Berechnung setzt als Annahme ein eingipfliges Verteilungsmuster der Amplituden innerhalb des Feldes voraus.

Änderungen dieser Parameter wurden natürlich für die betroffene und die nichtbetroffene Hemisphäre gleichermaßen erhoben.

Die Daten wurden durch Varianzanalyse und Tukey-Test analysiert.
Dabei kann mittels ANOVA-Test für Messwiederholungen herausgefunden werden, ob überhaupt ein signifikanter Unterschied zwischen mehreren Mittelwerten vorliegt. Aber damit kann nicht bestimmt werden zwischen welchen Mittelwerten diese signifikante Differenz besteht. Deshalb mußte ein Tukey- Test angeschlossen werden, der einen paarweisen Vergleich der Mittelwerte erlaubt, um zu sehen, wo der signifikante Unterschied liegt.

TMS-Mapping und motorische Tests wurden jeweils simultan vor Beginn der Therapie (X0), nach einer Woche konventioneller Physiotherapie (X1) und nach einer Woche konventioneller Physiotherapie mit gleichzeitiger forced use Therapie (X2) durchgeführt.

4. Ergebnisse

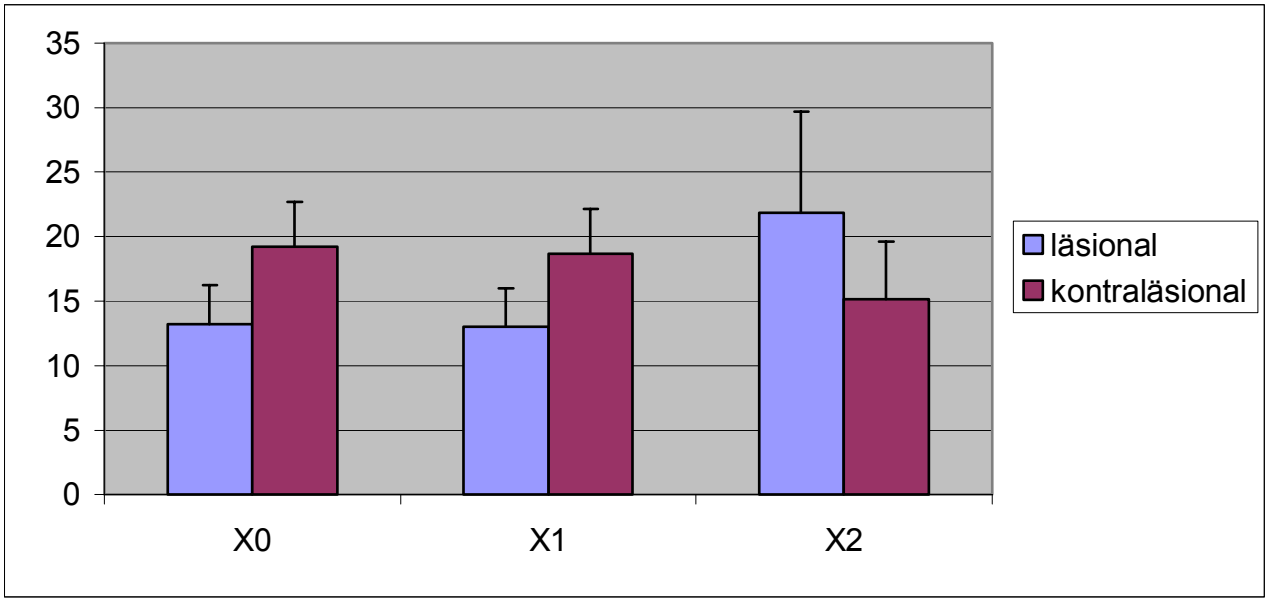
4.1. Größe des kortikalen Repräsentationsareals

In X0 und X1 war die Größe des kortikalen Repräsentationsareals in der betroffenen Hemisphäre im Vergleich zur gesunden Seite signifikant kleiner. (X0: p=0,0005; X1: p=0,0002)

Die Größe des Repräsentationsareals änderte sich von X0 zu X1 nicht signifikant (Grafik 1).

Dagegen vergrößerte sich das Repräsentationsareal in der betroffenen Hemisphäre verglichen zu X0 und X1 signifikant nach einer Woche forced use Therapie plus konventioneller Physiotherapie (p=0,008 für X2 verglichen mit X0; p=0,07 für X2 verglichen mit X1; Grafik 1).

In X2 war die Zahl der aktiven Positionen in der betroffenen Hemisphäre signifikant größer als in der nichtbetroffenen Hemisphäre (p=0,021).



Grafik 1:

Größe des kortikalen Repräsentationsareals des M. abductor pollicis brevis determiniert als Zahl der aktiven Positionen.

Blaue Balken: läsionale Hemisphäre

Rote Balken: kontraläsionale Hemisphäre

X0: Basismessung vor Trainingsbeginn

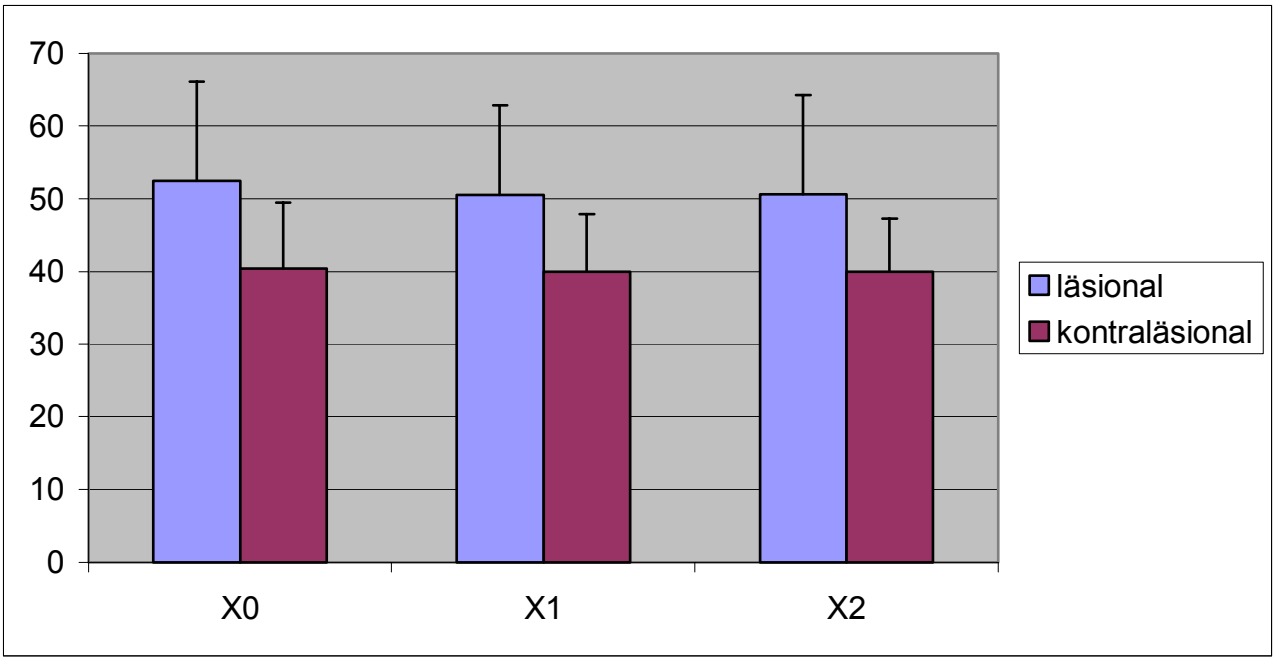
X1: Messung nach einer Woche konventioneller Physiotherapie und vor Beginn der forced use Therapie

X2: Messung nach einer Woche forced use Therapie in Kombination mit konventioneller Physiotherapie.

4.2. Motorische Schwellen

In X0, X1 und X2 waren die motorischen Schwellen in der betroffenen Hemisphäre im Vergleich zur gesunden Seite signifikant höher (X0: p=0,029; X1: p=0,026; X2: p=0,039)

Zwischen X0,X1 und X2 wurde keine signifikante Änderung gefunden.



Grafik 2:

Motorische Schwellen, definiert als Prozentsatz der maximalen Stimulatorintensität.

Blaue Balken: läsionale Hemisphäre

Rote Balken: kontraläsionale Hemisphäre

X0: Baseline-Messung vor Trainingsbeginn

X1: Messung nach einer Woche konventioneller Physiotherapie, vor Beginn der forced use Therapie

X2: Messung nach einer Woche forced use Therapie plus konventioneller Physiotherapie

4.3. Arealschwerpunkt

In der betroffenen Hemisphäre war die mittlere Medio-Lateral-Bewegung des CoG zwischen X0 und X1 1,4 +/- 1,1 mm (Haupt +/- Standardabweichung).
Die Verschiebung war somit nicht signifikant.

Eine Verschiebung des Arealschwerpunktes von 2,0 +/- 1,6 mm wurde zwischen X1 und X2 gefunden. Auch hier liegt keine signifikante Änderung vor.

Dagegen verschob sich der Arealschwerpunkt signifikant zwischen X0 und X2 (3,3 +/- 1,7 mm, p=0,035).

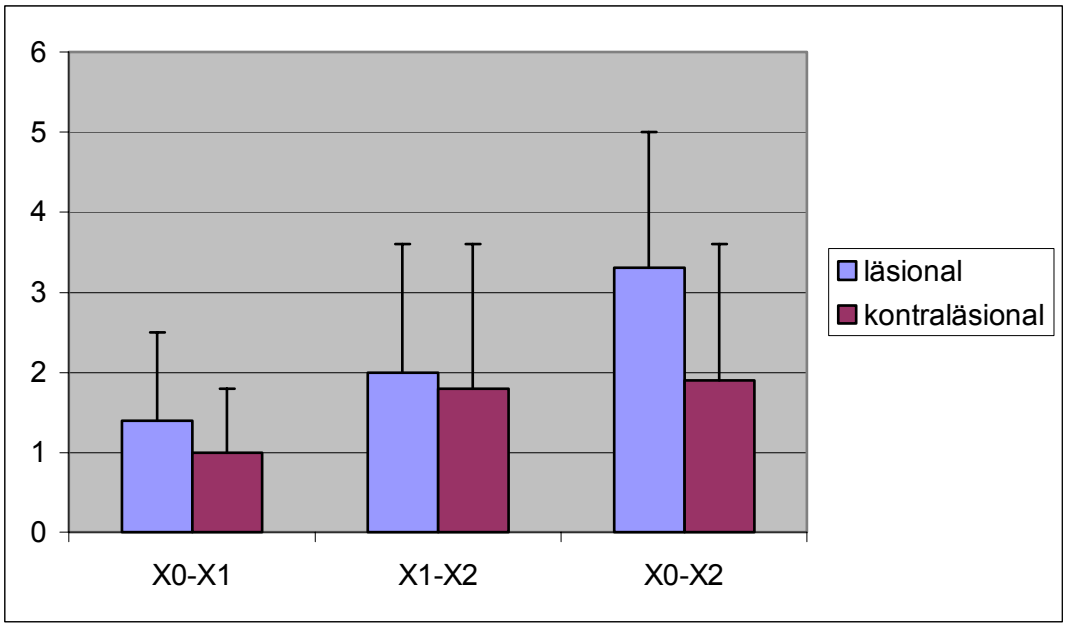
Diese größere Verschiebung des Arealschwerpunktes zwischen X0 und X2 entsteht, weil sich bei 8 Patienten der CoG von X0 zu X1 und von X1 zu X2 in dieselbe Richtung verschiebt (Grafik 3).

In der nichtbetroffenen Hemisphäre findet eine medio-lateral-Bewegung des CoG von 1,0+/- 0,8 mm zwischen X0 und X1 statt.

Von X1 zu X2 verschiebt sich der CoG 1,8 +/- 1,8 mm.

Die CoG-Verschiebung zwischen X0 und X2 betrug 1,9 +/- 1,7 mm.

Diese Verschiebungen in der gesunden Hemisphäre waren nicht signifikant. Bei 5 Patienten verschob sich der Arealschwerpunkt in dieselbe Richtung von X0 zu X1 und von X1 zu X2 (Grafik 3).



Grafik 3:

Verschiebung des Arealschwerpunktes in der mediolateralen Richtung in der betroffenen und gesunden Hemisphäre in mm.

Blaue Balken: läsionale Hemisphäre

Rote Balken : kontraläsionale Hemisphäre

X0-X1 Verschiebung des Arealschwerpunktes nach einer Woche konventioneller Physiotherapie (Woche 1)

X1-X2 Verschiebung des Arealschwerpunktes nach einer Woche konventioneller Physiotherapie und zusätzlicher fored use Therapie (Woche 2)

X0-X2 Verschiebung des Arealschwerpunktes nach 2 Wochen (1 Woche konventionelle Physiotherapie und eine Woche konventionelle Physiotherapie und zusätzliche forced use Therapie)

4.4. Motorische Funktion

a) Nine hole peg test (NHPT)

Die Zeitdauer für die Fertigstellung des Tests war verglichen von X0 zu X1 nicht wesentlich kürzer geworden. Zu X2 war der NHPT signifikant schneller durchgeführt worden als zu X0 und X1.

X0 80,7+/- 62,1 ms

X1 74,4+/- 58,2 ms

X2 46,8+/- 29,3 ms

X0 versus X1: p=0,146

X1 versus X2: p=0,027

X0 versus X2: p=0,016

b) Frenchay arm test (FAT)

Von X0 zu X2 konnte eine geringe, nichtsignifikante Verbesserung in der Durchführung des FAT verzeichnet werden:

X0: 4,1 +/- 0,8

X1: 4,3 +/- 0,9

X2: 4,6 +/- 0,7

c) Vigorimeter:

Daten von allen Patienten sind von X0 und X2 verfügbar.

Die Handkraft besserte sich signifikant.

X0: 23,9 +/- 12 kPa

X2: 32,3 +/- 13,8 kPa

p= 0,004

In einer Untergruppe von 5 Patienten, die zum Zeitpunkt X0, X1 und X2 nachuntersucht wurden, war ein Hauptzuwachs der Handkraft von X1 zu X2 zu verzeichnen. Der Unterschied war aufgrund der geringen Patientenzahl nicht signifikant.

X0: 27,5 +/- 5,6 kPa

X1: 29,2 +/- 4,5 kPa

X2: 33,8 +/- 5,6 kPa

Motorische Funktionen der Patientengruppe vor dem Training (X0), nach einer Woche konventioneller Physiotherapie (X1) und nach einer Woche forced use Therapie kombiniert mit konventioneller Physiotherapie (X2).

Patient	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*
X0	35	120	28	210	132	40	30	51	80
X1	33	120	20	180	140	38	32	32	75
X2	25	60	15	110	70	35	29	32	45

Tabelle 2

Nine hole peg test (NHPT)

Die Zeit, bis alle Hölzer einsortiert waren, wurde in Sekunden gemessen.

Patient	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*
X0	5	4	5	3	5	3	4	4	4
X1	5	5	5	3	5	3	4	5	4
X2	5	5	5	4	5	3	4	5	5

Tabelle 3

Frenchay arm test (FAT)

Mit einer Scalierung von 1-5 (5 = keine Parese)

Patient	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*
X0	20	30	40	0	10	30	35	30	20
X1	20	30				30	35	30	30
X2	24	30	60	8	20	34	40	35	40

Tabelle 4

Vigorimetrische Messung der Handkraft

In kPa

4.5. Korrelation zwischen motorischer Funktion und elektrophysiologischen Daten

Die Unterschiede in der Arealgröße vor und nach forced use Therapie wurden mit einer Verbesserung der motorischen Funktion im NHPT korreliert. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug 0,297 (nicht signifikant; p=0,231). Folglich korreliert das Ausmaß der Veränderungen in der Erregbarkeit des Motorkortex nicht mit dem Ausmaß der Verbesserungen der Geschicklichkeit.

5. Diskussion

Das Hauptergebnis dieser Arbeit ist der Nachweis der deutlichen Zunahme der Erregbarkeit im Motorkortex der betroffenen Hemisphäre bei Schlaganfallpatienten bereits nach einer Woche forced use Therapie.

Die Veränderungen in der Repräsentation im Motorkortex waren verbunden mit einer signifikanten Verbesserung der motorischen Funktion, die sich vor allem in einer schnelleren Durchführung des NHPT äußerte.

Vor den physiotherapeutischen Anwendungen war das kortikale Repräsentationsareal des paretischen M. abduct. pollicis brevis (APB) signifikant kleiner als das der kontralateralen gesunden Seite. Dieses Ergebnis stimmt mit dem anderer Studien überein (Cicinelli et al., 1997; Liepert et al., 1995; Traversa et al., 1997).

Nach forced use Therapie fand sich eine 50%ige Vergrößerung des APB-Antwortareals in der betroffenen Hemisphäre, während das kontralaterale kortikale Repräsentationsareal unverändert blieb. Von derartigen Vergrößerungen motorischer Antwortareale wird angenommen, daß sie eine gesteigerte neuronale Erregbarkeit reflektieren (Ridding et al., 1995).

Gleichzeitig blieb die motorische Schwelle, die im Zentrum des Antwortareals bestimmt wurde, unverändert. Diese Diskrepanz zwischen Änderung der motorischen Schwelle und der Arealgröße zeigt an, daß die größten Verbesserungen der Erregbarkeit eher am Rand als im Zentrum eines Antwortareals stattfinden.

Die Mechanismen, die der Plastizität zugrundeliegen, sind noch nicht genau bekannt. Eine Möglichkeit könnte eine Veränderung der GABAergen Aktivität sein. GABA ist der bedeutendste inhibitorische Transmitter im ZNS. Eine Inhibition oder Verminderung der GABA bewirkt eine schnelle Vergrößerung der Repräsentationsareale (Jacobs et al., 1991; Jones et al., 1993; Schiene et al., 1999).

Als möglicher Mechanismus kommt eine Demaskierung vorbestehender neuronaler Verbindungen durch den Wegfall der GABA-vermittelten Inhibition in frage. So

konnten Jacobs und Donoghue nachweisen, daß es bei Ratten durch intrakortikale Antagonisierung von GABA innerhalb von 5-65 Minuten zu einer Vergrößerung von Repräsentationsarealen kommt. Eine nutzungsabhängige Suppression der GABA-Aktivität könnte daher die neuronale Erregbarkeit in den Randgebieten der Repräsentationsareale steigern.

Eine alternative Erklärung für die Vergrößerung der motorischen Antwortareale könnte eine Zunahme der Glutamat-abhängigen Transmission sein. Es wurde in mehreren Studien demonstriert, daß eine Applikation eines Glutamat-Antagonisten die kortikale Reorganisation hemmt (Garraghty und Muja, 1996; Jablonska et al., 1995; Kano et al., 1991).

Eine sichere Klärung der Mechanismen ist durch unsere Untersuchung nicht möglich. Die Ergebnisse dieser Arbeit schließen die Möglichkeit nicht aus, daß auch subcortikale und spinale Neurone Anteil an der gesteigerten Erregbarkeit haben. Ein Weg das herauszufinden, wäre in einer weiteren Studie die zusätzliche Durchführung einer transkraniellen elektrischen Stimulation.

Außerdem besteht die Möglichkeit, daß es über den Mechanismus der „long term potentiation“ zu einer Stärkung der synaptischen Verbindung gekommen ist. Aufgrund der kurzen Zeitdauer, in der die Veränderungen der kortikalen Repräsentation aufgetreten sind, ist nicht anzunehmen, daß makrostrukturelle Veränderungen stattgefunden haben. Diese sind nach Monate und Jahre dauernden Reorganisationen beschrieben worden (Carr et al., 1993).

Zusätzlich zur Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsareals in der betroffenen Hemisphäre wurde eine Verschiebung des CoG beobachtet. Diese Verschiebung wurde während einer zweiwöchigen Trainingsperiode signifikant. CoG-Verschiebungen weisen auf plastische Veränderungen hin, die über eine „simple“ Verbesserung der Erregbarkeit hinausgehen (Liepert et al., 1998; Ridding et al., 1995).

Sie zeigen die Einbeziehung zusätzlicher Neuronenpopulationen an, die dem bisherigen neuronalen Netzwerk benachbart waren. In dieser Arbeit wurde eine Verschiebung des Arealschwerpunktes gefunden. Diese Verschiebung war nur über die zweiwöchige Therapieperiode signifikant. Arealschwerpunktsverschiebungen

sind der stärkste Hinweis dafür, daß eine Reorganisation auf kortikaler Ebene stattgefunden hat (Ridding und Rothwell, 1997).

Die Durchführung eines einmaligen Trainings (Liepert et al., 2000b) vergrößerte zwar auch das kortikale Repräsentationsareal, aber es kam nicht zu einer Verlagerung des Arealschwerpunktes. Diese Diskrepanz zu der hier vorgestellten Untersuchung läßt vermuten, daß eine „simple“ Erregbarkeitssteigerung einer Arealverlagerung vorangeht und die Arealschwerpunktsverlagerung erst nach wiederholtem Training auftritt.

Ähnliche Ausbreitungen von Repräsentationsarealen sind in Studien an Affen (mittels intrakortikaler Mikrostimulation) beschrieben worden (Liu und Rouiller, 1999; Nudo et al., 1996a,b,c; Rouiller et al., 1998).

Es ist sogar erwiesen, daß Plastizität über Repräsentationsgrenzen hinaus möglich ist. So ist das kortikale Repräsentationsareal des M. abduct. poll. brevis bei Patienten mit einseitiger Facialisparese auf der betroffenen Seite signifikant größer, dagegen ist dieses Areal bei Patienten mit Hemispasmus facialis signifikant kleiner als das der kontralateralen Seite, vergrößert sich jedoch nach Injektion von Botulinum-Toxin innerhalb von 3 Wochen (Liepert et al., 1999).

Die Veränderungen in den Repräsentationen im Motorkortex waren verbunden mit einer Verbesserung der motorischen Funktion. Die Ergebnisse des NHPT zeigen, daß vor allem die Geschwindigkeit und Kontrolle der feinmotorischen Bewegungen verbessert wurden.

Diese Verbesserung der Geschicklichkeit wurde vor allem während der Forced use Therapie erreicht. Dabei ist anzunehmen, daß der bestimmende Faktor der häufigere Gebrauch der betroffenen Hand ist.

In einer dieser Arbeit vorangegangenen Studie wurden Schlaganfallspatienten 4-8 Wochen nach Ereignis untersucht. Die Patienten erhielten ein intensives Feinmotoriktraining für die Dauer von eineinhalb Stunden. Mittels TMS-Mapping wurde die Größe des kortikalen Repräsentationsareals des Abductor pollicis brevis vor, eine Stunde und einen Tag nach Training bestimmt. Vor dem Training war das kortikale Repräsentationsareal des APB der betroffenen Hemisphäre signifikant kleiner als das der nichtbetroffenen Seite. Nach der Therapie war

dieses Areal wieder signifikant größer und die motorische Funktion gebessert. Einen Tag später waren diese Effekte allerdings bereits wieder partiell rückläufig. Es konnte aber nachgewiesen werden, daß bereits ein einmaliges eineinhalbstündiges intensives Feinmotoriktraining zu einer signifikanten Vergrößerung der kortikalen Repräsentationsareale führt- verbunden mit einer Funktionsverbesserung (Liepert et al., 2000).

Auch andere Studien belegten, daß eine intensivierte Physiotherapie die motorische Funktion verbessert (Bütefisch et al., 1995; Kwakkel et al., 1997; 1999; Sunderland et al., 1994; 1992).

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, daß Repräsentationen im Motorkortex in nutzungsabhängiger Weise verändert werden. Ähnliche Ergebnisse wurden von Studien an gesunden Personen und immobilisierten Patienten berichtet (Liepert et al., 1998; Pascual-Leone et al., 1995).

Dabei können diese Veränderungen innerhalb von Stunden auftreten. Beispielsweise zeigten Pascual-Leone in der bereits angeführten Studie mit Probanden, die beruflich viel Blindenschrift lasen, daß sich das Repräsentationsareal des M. interosseus dorsalis 1 (als beim Lesen von Blindenschrift aktiver Muskel des lesenden Fingers) bereits nach einem Arbeitstag ausdehnte, sich im Vergleich dazu an einem Ruhetag jedoch nicht veränderte.

Diese Arbeit und ihre Ergebnisse unterliegen einer Reihe von Einschränkungen. So ist die Zahl der untersuchten Patienten recht gering. Die Ein- und Ausschlußkriterien bewirken eine Auswahl von Patienten mit nur leichtem bis mittelgradigem motorischem Defizit. Es wurde keine Kontrollgruppe untersucht und es kann so nur spekuliert werden über den möglichen Einfluß einer spontanen Erholung. Deshalb sollten diese Ergebnisse als Vorbeobachtung betrachtet werden. Es würde sich lohnen eine Studie mit einer größeren Patientenzahl und mit einem modifizierten Studiendesign anzuschließen. Dann könnten der Einfluß der Variablen wie Dauer der forced use Therapie, Schweregrad der Hemiparese, Effekte der spontanen Erholung und Lokalisation der Hirnläsion im Detail untersucht werden.

In dieser Arbeit hatten die untersuchten Patienten einen Schlaganfall im Mittel 42 Tage vor dem TMS-Mapping. In diesem subakuten Stadium können spontane Besserungen auftreten. Allerdings ist anzunehmen, daß die Ergebnisse nicht durch solch eine spontane Besserung der Symptome zustande gekommen sind:
Die Verbesserung der motorischen Funktion und die Steigerung der Erregbarkeit im Motorkortex waren nach einer Woche forced use Therapie ausgeprägter, als in Bezug auf die Ergebnisse nach einer Woche konventioneller Physiotherapie zu erwarten gewesen wäre. Es gibt keinen Grund, warum der Einfluß der spontanen Besserung zwischen der ersten und der zweiten Woche der Beübung unterschiedlich sein sollte. Deshalb ist es wahrscheinlicher, daß therapieinduzierte Effekte und nicht spontane Fluktuationen für die Veränderungen verantwortlich sind.
Eine mögliche Vorgehensweise, um den Einfluß einer spontanen Besserung auf die Ergebnisse in zukünftigen Untersuchungen auszuschließen wäre ein cross- over-design für die beiden Trainingsperioden (Physiotherapie gegen Physiotherapie und forced use Therapie).
Alternativ könnte auch ein multiple baseline design genutzt werden. Bei diesem Studiendesign wird ausgehend von einer Grundrate eine Vorhersage getroffen. Ist durch eine Intervention eine größere Veränderung gegenüber der Grundrate zu erreichen, ist diese Intervention Ursache für die beobachtete Veränderung.
In einer früheren Studie war diesselbe TMS-Mapping-Technik genutzt worden, um Plastizität des Motorkortex an Schlaganfallpatienten im chronischen Stadium zu demonstrieren, die an einer Constraint-Induced Movement Therapie teilgenommen hatten (Liepert et al., 2000a). In beiden Gruppen war das kortikale Antwortareal der paretischen Handmuskulatur vor dem Training kleiner als in der kontralateralen Hemisphäre. Nach dem Training zeigten beide Gruppen eine ähnliche Vergrößerung des Repräsentationsareals in der betroffenen Hemisphäre. Die CoG-Verschiebungen in der betroffenen Hemisphäre sind in dieser Arbeit weniger ausgeprägt. Dieser Unterschied kann in der unterschiedlichen Patientencharakteristik begründet sein. So befanden sich die aktuell untersuchten Patienten in der subakuten Phase nach Schlaganfall, die Patienten in der vorausgegangenen Studie waren im chronischen Stadium der Erkrankung. Am wahrscheinlichsten sind jedoch die Unterschiede in der Intensität der Beübung

ursächlich dafür (1 Woche / 12 Tage Therapiedauer, unterschiedliche Tragedauer der Schiene pro Tag).

Es ist zu schlußfolgern, daß die Kombination von konventioneller Physiotherapie und forced use Therapie in der Patientengruppe im subakuten Stadium nach Schlaganfall signifikant effektiver war als konventionelle Physiotherapie allein. Die Steigerung der Erregbarkeit im Motorkortex ging parallel mit einer Verbesserung der motorischen Funktion. Es ist anzunehmen, daß der häufigere Gebrauch der paretischen Extremität für die Veränderungen ursächlich ist.

6. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war die Untersuchung bewegungs- bzw. übungsinduzierter plastischer Veränderungen im Gehirn bei Schlaganfallpatienten im subakuten Stadium nach Schlaganfall.

Die Patienten erhielten eine Woche lang konventionelle Physiotherapie und anschließend für eine weitere Woche konventionelle Physiotherapie mit forced use Therapie kombiniert.

Dabei wurde Fokale Transkranielle Magnetstimulation genutzt, um das kortikale Repräsentationsareal des M. abduct. pollic. brevis im Motorkortex darzustellen- und zwar vor dem Training, nach der ersten und nach der zweiten Therapiewoche.

Veränderungen in der Motorik wurden durch den nine-hole-peg Test, den Frenchay Arm Test und eine vigorimetrische Messung der Handkraft festgehalten.

Vor Trainingsbeginn war das kortikale Repräsentationsareal des paretischen Handmuskels im Vergleich zur gesunden Seite signifikant kleiner.

Diese Differenz blieb auch nach der ersten Trainingswoche erhalten. Dagegen vergrößerte sich dieses Areal in der betroffenen Hemisphäre nach einer Woche forced use Therapie signifikant. Diese verbesserte Erregbarkeit des Motorkortex war begleitet von einer signifikanten Besserung der motorischen Funktion.

Nach den beiden Trainingswochen hatte sich der Arealschwerpunkt in der betroffenen Hemisphäre im Vergleich zur gesunden Seite signifikant verschoben, was auf das Einbeziehen benachbarter Hirnareale zurückzuführen sein könnte.

Es ist zu schlußfolgern, daß die Kombination von forced use Therapie und konventioneller Physiotherapie die Erregbarkeit des Motorkortex und die motorische Funktion besser fördern als konventionelle Physiotherapie allein.

Dieser Effekt ist am ehesten auf den häufigeren Einsatz der paretischen Hand zurückzuführen.

7. Literaturverzeichnis

Adler,T., Dettmers,C., Brückner,L., Weiller,C. Nachweis von Reorganisation sensomotorischer Kortexrepräsentationsareale nach Armamputation mittels funktioneller Kernspintomographie. Thieme-Verlag, 2000, 86. Tagung der DGOT, Neuroorthopädie, 182

Benecke,R., Meyer,B.U., Freund,H.J. Reorganisation of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. Exp.Brain Res., 1991, 83: 419-426

Buchkremer-Ratzmann,I., August,M., Hagemann,G., Witte,O.W. Electrophysiological transcortical diaschisis after cortical photothrombosis in rat brain. Stroke, 1996, Vol 27, No 6: 1105-1111

Buchkremer-Ratzmann,I., Witte,O.W. Extended brain disinhibition following small photothrombotic lesion in rat frontal cortex. NeuroReport, 1997, Vol 8, No 2: 519-522

BrasilNeto,J.P., Cohen,L.G., Panizza,M., Nilsson,J., Roth,B.J., Hallett,M. Optimal Focal Transcranial Magnetic Activation of the Human Motor Cortex. Effects of Coil Orientation, Shape of the Induced Current Pulse,and Stimulus Intensity. Clin Neurophysiol, 1992, 132-136

Brasil-Neto,J.P., Valls-Solè,J., Pascual-Leone,A., Cammarota,A., Amassian,V.E., Cracco,R., Maccabee,P., Cracco,J., Hallet,M., Cohen,L.G. Modulation of human cortical motor outputs following ischaemic nerve block, Brain, 1993; 116: 511-525

Bütefisch,C., Hummelsheim,H., Denzler,P., Mauritz,K.H. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand, J Neurol Sci. 1995; 130: 59-68

Byrnes,M.L., Thickbroom,G.W., Phillips,B.A., Wilson,S.A., Mastaglia,F.L. Physiological studies of the corticomotor projection to the hand after subcortical stroke. Clin Neurophysiol, 1999; 110: 487-498

Cao,Y., Dòlhaberriague,L., Vikingstad,E.M., Levine,S.R., Welch,K.M. Pilot study of funktional MRI to assess cerebral activation of motor funktion after poststroke hemiparesis. Stroke, 1998; 29: 112-122

Carmichael,S.T.,Chesselet,M.F. Synchronous neuronal activity is a signal for axonal sprouting after cortical lesions in the adult. J. Neurosci., 2002; 22(14): 6062-6070

Carr,L.J.,Harrison,L.M.,Evans,A.L.,Stephens,J.A. Patterns of central motor reorganisation in hemiplegic cerebral palsy. Brain, 1993;116: 1223-1247

Chen,P., Corwell,B., Yaseen,Z., Hallett,M., Cohen,L.G. Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees.J. Neurosci., 1998; 18(9): 3443-50

Chen,P., Goldberg,D.E., Kolb,B., Lanser,M., Benowitz,L.I. Inosine induces axonal rewiring and improves behavioral outcome after stroke. PNAS, 2002; vol.99, no.13, 9031-9036

Chollet,F., DiPiero,V., Wise,R.J., Brooks,D.J., Dolan,R.J., Frackowiak,R.S. The funktional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. Ann. Neurol., 1991; 29: 63-71

Cicinelli,P., Traversa,R., Rossini,P.M. Post-stroke reorganisation of brain motor output to the hand: a 2-4 month follow-up with focal magnetic transcranial stimulation. Electroenceph. Clin. Neurophys., 1997; 105: 438-450

Cohen,L.G., Hallett,M. Changes in human motor representation areas of muscles proximal to the stump after amputations: a study with transcranial magnetic stimulation. Abstr Soc Neurosci, 1989, Part2(468-15), 1239pp.

Cohen,L.G., Bandinelli,S., Findley,T.W., Hallett,M. Motor reorganisation after upper limb amputation in humans. A study with focal magnetic stimulation. Brain, 1990a

Cohen,L.G., Roth,B.J., Nilsson,J., Dang,N., Panizza,M., Bandinelli,S., Driauf,W., Hallett,M. Effekts of coil design on delivery of fokal magnetic stimulation.Technical considerations. Electroenceph.clin.Neurophys.75, 1990b, 350-357

Cohen,L.G., Roth,B.J., Wassermann,E.M., Topka,H., Fuhr,P., Schultz,J., Hallett,M. Magnetis stimulation of the human cerebral cortex, an indicator of reorganisation in motor pathways in certain pathological conditions. J. Clin. Neurophysiol., 1991; 8: 56-65

Conforto,A.B., Kaelin-Lang,A., Cohen,L.G. Increase in hand muscle strength of stroke patients after somatosensory stimulation. Ann Neurol, 2002; 51: 122-125

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. A funktional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. Stroke, 1997; 28: 2518-2527

Day,B.L.,Thompson,P.D.,Dick,J.P.,Nakashima,K.,Marsden,C.D. Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain.Neurosci.Lett., 1987; 75: 101-106

Dettmers,C., Stephan,K.M., Lemon,R.N., Frackowiak,R.S. Reorganisation of the executive motor system after stroke. Cerebrovasc. Dis., 1997; 7: 187-200

Dettmers C., Liepert J., Adler T., Rijntjes M., van Schayck R., Kaiser W., Brückner L., Weiller C. Abnormal motor cortex organization contralateral to early upper limb amputation in humans. Neurosci Lett, 1999; 263, 41-44

Dobkin,B.H. Focused stroke rehabilitation programs do not improve outcome. Arch Neurol, 1989; 41: 701-703

Dressler,D., Schönle,P., Conrad,B. Transkranielle Hirnstimulation. Nervenarzt, 1988; 59: 504-513

Dromerick,A.W., Edwards,D.F., Hahn,M. Does application of constraint-induced movement therapy during acute rehabilitation reduce arm impairment after ischemic stroke? Stroke, 2000; 31: 2984-2988

Feys,H., De Weerdt,W.J., Selz,B.E., Cox Steck,G.A., Spichiger,R., Vereeck,L.E., Putman,K.D., Van Hoydonck,G.A. Effekt of a therapeutic intervention for the upper limb in the acute phase after stroke. Stroke, 1998; 29: 785-792

Feys,H., De Weerdt,W.J., Verbeke,G., Steck,G.C., Capiau,C., Kiekens,C., Dejaeger,E., Van Hoydonck,G.,Vermeersch,G., Cras,P. Early and repetitive stimulation of the arm can substantially improve the long-term outcome after stroke: a 5-year follow-up study of a randomized trial. Stroke, 2004; 35(4):924-929

Florence,S.L., Hackett,T.A., Strata,F. Thalamic and cortical contributions to neural plasticity after limb amputation. J Neurophysiol, 2000; 83: 3154-3159

Frost,S.B., Barbay,S., Friel,K.M., Plautz,E.J., Nudo,R.J. Reorganization of Remote Cortical Regions After Ischemic Brain Injury: A Potential Substrate for Stroke Recovery. J Neurophysiol., 2003 ; 89: 3205-3214

Garraghty,P.E., Muja,N. NMDA receptors and plasticity in adult primate somatosensory cortex. J. Comp. Neurol., 1996 ; 376: 319-326

Hallett,M. The Plastic Brain. Annals of Neurology, 1995; Vol 38 No 1 July 1995

Hess,G., Donoghue,J.P. Long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. Eur. J. neurosci., 1996; 8: 658-665

Hess,G., Donoghue,J.P. Long-term potentiation and long term depression of horizontal connections in rat motor cortex. Acta neurobiol. Exp., 1996; 56: 397-405

Hesse,S., Bertelt,C., Schaffrin,A., Malezic,M., Mauritz,K.H. Restoration of gait in nonamulatory hemiparetic patients by treatmill training with partial body-weight support. Arch. Phys. Med. Rehabil., 1994; 75: 1087-1093

Infeld,B., Davis,S.M., Lichtenstein,M., Mitchel,P.J., Hopper,J.L. Crossed cerebellar diaschisis and brain recovery after stroke. Stroke, 1995; 26: 90-95

Jablonska,B., Gierdalski,M., Siucinska,E., Skangiel-Kramska,J., Kossut,M. Partial blocking of NMDA receptors restricts plastic changes in adult mouse barrel cortex. Behav. Brain Res., 1995; 66: 207-216

Jacobs,K.M., Donogue,J.P. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. Science, 1991; 251: 944-947

Johansen-Berg,H., Rushworth,M.F., Bogdanovic,M.D., Kischka,U., Wimalaratna,S., Matthews,P.M. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. Proc Natl Acad Sci USA, 2002a; 99: 14518-23

Johansen-Berg,H., Dawes,H., Guy,C., Smith,S.M., Wade,D.T., Mattews,P.M. Correlation between motor improvements and altered fMRT activity after rehabilitative therapie. Brain, 2002; 125: 2731-42

Johnson,S.H. Imagining the impossible: intact motor representations in hemiplegics. Neuroreport, 2000; 11: 729-732

Jones,E.G. GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates. Cereb. Cortex, 1993; 3: 361-372

Jones,E.G., Pons,T.P. Thalamic and brain stem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. Science, 1998; 282: 1121-1125

Kano,M., Iino,K., Kano,M. Functional reorganisation of adult cat somatosensory cortex is depent on NMDA receptors. Neuroreport, 1991; 2: 77-80

Kwakkel,G., Wagenaar,R.C., Koelman,T.W., Lankhorst,G.J., Koetsier,J.C. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. Stroke, 1997; 28: 1550-1556

Kwakkel,G., Waggenaar,R.C., Twisk,J.W., Lankhorst,G.J., Koetsier,J.C. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomized trial. Lancet, 1999; 354: 191-196

Langhorne,P., Wagenaar,R.C., Partridge,C. Physiotherapie after stroke: more is better? Physiotherapie Res Int, 1996; 1: 75-88

Laufer,Y., Dickstein,R., Chefez,Y., Marcovitz,E. The effect of treadmill training on the ambulation of stroke survivors in the early stages of

rehabilitation. J. of rehabilitation, research and development, 2001; vol.38,no.1

Levy,C.E., Nichols,D.S., Schmalbrock,P.M., Keller,P., Chakeres,D.W. Functional MRI evidence of cortical reorganisation in upper-limb stroke hemiplegia treated with constraint-induced movement therapy. Am J Phy Med Rehabil, 2001; 80: 4-12

Liepert,J., Tegenthoff,M., Malin,J.P. Changes of cortical motor area size during immobilisation. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1995; 97: 382-386

Liepert,J., Miltner,W.H.R., Bauder,H., Sommer,M., Dettmers,C., Taub,E., Weiller,C. Motor cortex Plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. Neurosci Lett, 1998; 250: 5-8

Liepert,J. TMS mapping studies in peripheral and central lesions. Electroenceph. clin. Neurophysol., 1999; Suppl 51: 151-156

Liepert,J., Terborg,C., Weiller,C. Motor plasticity induced by synchronized thumb and foot movements. Exp Brain Res., 1999; 125: 435-439

Liepert,J., Oreja-Guevara,L.G., Cohen,M., Tegenthoff,M., Hallett,M., Malin,J.P. Fast plastic changes across limb motor representations in hemifacial spasm Elektroenceph. Clin. Neurophysiol., 1999; 99: 297

Liepert,J., Bauder,H., Miltner,W.H.R., Taub,E., Weiller,C. Treatment-induced cortical reorganisation after stroke in humans. Stroke, 2000a; 31: 1210-1216

Liepert,J., Graef,S., Uhde,I., Leidner,O., Weiller,C. Training-induced changes of motor cortex representations in stroke patients. Acta Neurol Scand, 2000b; 101: 321-326

Liu,Y., Rouiller,E. Mechanisms of recovery of recovery of dexterity following unilateral lesion of the sensorimotor cortex in adult monkeys. Exp Brain Res, 1999; 128: 149-159

Ludolph,A.C., Wenning,G., Masur,H., Füratsch,N., Elger,C.E. Die Elektromagnetische Stimulation des Nervensystems, EEG-EMG, 1989; 20: 153-158

Luft,A.R., McCombe-Waller,S., Whitall,J., Forrester,L.W., Macko,R., Sorkin,J.D., Schulz,J.B., Goldberg,A.P., Hanley,D.F. Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial. JAMA, 2004; 292: 1853-1861

Mano,Y., Nakamuro,T., Tamura,R., Takayanagi,T., Kawanishi,K., Tamai,S., Mayer,R.F. Central motor reorganisation after anastomosis of the musculocutaneous and intercostal nerves following cervical root avulsion. Ann. Neurol., 1995; 38: 15-20

Marshall,R.S., Perera,G.M., Lazar,R.M. et al. Evolution of cortical activation during recovery from cortispinal tract infartion. Stoke, 2000; 31: 656-661

Miltner,W.H.R., Bauder,H., Sommer,M., Dettmers,C., Taub,E. Effects of Constraint-Induced Movement Therapie on patients with chronic motor deficits after stroke: a replication. Stroke, 1999; 30: 586-592

Miranda,P.C., deCarvalho,M., Conceicao,I., Luis,M.L.S., Ducla-Soares,E. A new method for reproducible coil positioning in transcranial magnetic stimulation mapping. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1997;105: 116-123

Mortifee,P., Steward,H., Schuler,M., Eisen,A. Reliability of transcranial magnetic stimulation for mapping the human motor cortex. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.,1994; 93: 131-137

Muellbacher,W., Artner,C., Mamoli,B. The role of the intact hemisphere in recovery of midline muscles after recent monohemispheric stroke., J. Neurol., 1999; 246: 250-6

Nelles,G., Spiekermann,G., Juepner,M., Leonhardt,G., Müller,S., Gerhard,H., Diener,H.C. Evolution of funktional reorganisation in hemiplegic stroke: a serial positron emission tomographic activation study. Ann Neurol, 1999; 46: 901-909

Nelles,G., Jentzen,W., Juepner,M., Muller,S., Diener,H.C. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. Neuroimage., 2001; 13: 1146-54

Nudo,R.J., Milliken,G.W. Reorganisation of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. J. Neurophysiol., 1996a; 75: 2144-2149

Nudo,R.J., Milliken,G.W., Jenkins,W.M., Merzenich,M.M. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. J Neurosci, 1996b; 16: 785-807

Nudo,R.J., Wise,B.M., SiFuentes,F., Milliken,G.W. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. Science, 1996c; 272: 1791-1794

Pascual- Leone,A., Cammarota,A., Wassermann,E.M., Brasil-Neto,J.P., Cohen,L.G., Hallett,M. Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of Braille readers. Ann. Neurol., 1993; 34: 33-37

Pascual-Leone,A., Dang,N., Cohen,L.G., Brasil-Neto,J.P., Cammarota,A., Hallett,M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic

stimulation during the acquisition of new fine motor skills. J. Neurophysiol., 1995; 74: 1037-1045

Pearce,A.J.,Thickbroom,G.W.,Byrnes,M.L.,Mastaglia,F.L. Functional reorganisation of the corticomotor projection to the hand in skilled racquet players. Exp.Brain Res, 2000; 130: 238-243

Peter,C., Leidner,O. Forced use therapie in the rehabilitation of hemiparetic patients-a modification for clinical practise. Neurol Rehabil, 1997; 3: 137-14

Platz,T., Bock,S., Prass,K. Reduced skllfulness of arm motor behaviour among motor stroke patients with good clinical recovery: does it indicate reduced automaticity? Can it be improved by unilateral or bilateral training? A kinematic motion analysis study. Neuropsychologia, 2001; 39: 687-698

Pleger,B., Schwenkreis,P., Hoeffken,O., Dinse,H.R., Ragert,P., Malin,J.P., Tegenthoff,M. Pharmacological suppression of plastic changes after motor learning in human somatosensory cortex. Exp. Brain Res, 2003; 148:525-532

Pons,T.P., Garraghty,P.E., Ommaya,A.K., Kaas,J.H., Taub,E., Mishkin,M. Massive cortical reorganisation after sensory deafferentation in adult macaques. Science,1991; 252:1857-1860

Qu,M., Mittmann,T., Luhmann,H.J., Schleicher,A., Zilles,K. Long-term changes of ionotropic glutamate and GABA receptors after unilateral permanent focal cerebral ischemia in the mouse brain. Neurosci., 1998; 85(1): 29-43

Ridding,M.C., Rothwell,J.C. Reorganisation in human motor cortex. Can. J. Rhysiol. Pharmacol., 1995; 73: 218-222

Ridding,M.C., Rothwell,J.C. Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. Electroencephalogr. Clin. Neurpphysiol., 1997; 105: 340-4

Ridding,M.C., Brouwer,B., Miles,T.S., Pitcher,J.B., Thompson,P.D. Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. Exp Brain Res, 2000; 131: 135-143

Rijntjes,M., Tegenthoff,M., Liepert,J., Leonhardt,G., Kotterba,S., Müller,S., Kiebel,S., Malin,J.-P., Diener,H.-C., Weiller,C. Cortical reorganisation in patients with facial palsy. Annals of Neurol., 1997; Vol 41, No 5: 621-629

Rossini,P.M., Caltagirone,C., Castriota-Scanderbeg,A., Cicinelli,P., Del Gratta,C., Demartin,M., Pizzella,V., Traversa,R., Romani,G.L. Hand motor cortical area reorganisation in stroke: a study with fMRI, MEG and TCS maps. Neuroreport, 1998; 9: 2141-2146

Rossini,P.M., Liepert,J. Lesion of cortex and post-stroke plastic reorganisation. In “Plasticity in the Human Brain: Scientific and Clinical Studies with TMS” S Boniface and U Ziemann EDS (Cambridge University Press) 2003

Rudiak,D., Marg,E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1994; 93: 358-371

Rouiller,E.M., Yu,X.H., Moret,V., Tempini,A., Wiesendanger,M., Liang,F. Dexterity in adult monkeys following early lesion of the motor cortical hand area: the role of cortex adjacent to the lesion. Eur J Neurosci, 1998; 10: 729-740

Rösler,K.M.,C.W.Hess,R.Heckmann,H.P.Ludin:Significance of shape and size of the stimulationg coil in magnetic stimulation of the human motor cortex.Neurosci.Lett.100, 1989; 347-352

Schiene,K., Bruehl,C., Zilles,K., Qü,M., Hagemann,G. Kraemer,M., Witte,O.W. Neuronal hyperexcitability and reduction of GABA-Receptor expression in the surround of cerebral photothrombosis. J Cereb Blood Flow Metab, 1996; Vol 16, No 5: 906-914

Schiene,K., Staiger,J.F., Bruehl,C., Witte,O.W. Enlargement of cortical vibrissa representation in the surround of an ischemic cortical lesion. J Neurol Sci, 1999; 162: 6-13

Seitz,R.J., Hoflich,P., Binkowski,F., Tellmann,L., Herzog,H., Freund,H.J. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. Arch Neurol, 1998; 55: 1081-1088

Seitz,R.J., Azari,N.P., Knorr,U., Binkofski,F., Herzog,H., Freund,H.J. The role of diaschisis in sroke recovery. Stroke, 1999; 30: 1844-1850

Small,S.L., Hlustik,P., Noll,D.C., Genovese,C., Solodkin,A. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. Brain, 2002; Vol.127, No.7, 1544-1557

Smith,D.S., Goldenberg,E., Ashburn,A., Kinsella,G., Sheikh,K., Brennan,P.J., Meade,T.W., Zutshi,D.W., Perry,J.D., Reeback,J.S. Remedial therapy after stroke: a randomised controlled trial. Br Med J, 1981; 282: 517-520

Smith,M.E., Garraway,W.M., Smith,D.L., Akhtar,A.J. Therapy impact on functional outcome in a controlled trial of stroke rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil, 1982; 63: 21-24

Staines,W.R., McIlroy,W.E., Graham,S.J., Black,S.E. Bilateral movement enhances ipsilesional cortical activity in acute stroke: a pilot funktional fMRT study. Neurology 2001; 56: 401-404

Stephan,K.M., Fink,G.R., Pasingham,R.E. et al. Functional anatomy of mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. J Neurophysiol 1995; 73(1): 373-386

Stinear,J.W., Byblow,W.D. Rhythmic bilateral movement training modulates corticomotor excitability and enhances upper limb motricity poststroke: a pilot study. J Clin Neurophysiol, 2004; 21: 124-131

Sunderland,A., Tinson,D.J., Bradley,E.L., Fletcher,D., Langton Hewer,R., Wade DT Enhanced physical therapy improves recovery of arm function after stroke. A randomized controlled trial. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1992; 55: 530-535

Sunderland,A., Fletcher,D., Bradley,L., Tinson,D., Langton Hewer,R., Wade,D.T. Enhanced physical therapy for arm function after stroke: a one year follow up study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1994; 57: 856-858

Taub,E. Somatosensory deafferentation research with monkeys: implications for rehabilitation medicine. In: Ince LP (ed) Behavioral psychology in rehabilitation medicine: clinical applications. Williams & Wilkins, New York, 1980; 371-401

Taub,E., Miller,N.E., Novak,T.A., Cook,E.W., Fleming,W.C., Nepomuceno,C.S., Conell,J.S., Crago,J.E. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. Arch. Phys. Med. Rehabil., 1993; 74: 347-354

Taub,E., Pidikiti,R.D., DeLuca,S.C., Crago,J.E. Effects of motor restriction on an unimpaired upper extremity and training on improving functional tasks and altering brain behaviors. In: Toole JF, Good DC (eds) Imaging in neurologic rehabilitation. Demos Vermande, New York, 1996; 133-154

Taub,E., Usuwatte,G., Pidikiti,R.D. Constraint- Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation- a clinical review. J Rehab Res Devel, 1999; 36: 237-251

Thickbroom,G.W., Sammut,R., Mastaglia,F.L. Magnetic stimulation mapping of motor cortex: factors contributing to map area. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1998; 109: 79-84

Topka,H., Cohen,L.G., Cole,R.A., Hallett,M. Reorganisation of corticospinal pathways following spinal cord injuri. Neurology, 1991; 41: 1276-1283

Traversa,R., Cicinelli,P., Bassi,A., Rossini,P.M., Bernardi,G. Mapping of motor cortical reorganisation after stroke. Stroke, 1997; 28: 110-117

Traversa,R., Cicinelli,P., Oliveri,M., Palmieri,M.G., Filippi,M.M., Pasqualetti,P., Rossini,P.M. Neurophysiological follow-up of motor cortical output in stroke patients. Clin Neurophysiol, 2000; 111: 1695-1703

Van der Lee,J.H., Wagenaar,R.C., Lankhorst,G.J., Vogelaar,T.W., Deville,W.L., Bouter,L.M. Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients. Stroke, 1999; 30: 2369-2375

Volpe,B.T., Krebs,H.I., Hogan,N., Edelstein,L., Diels,C.M., Aisen,M.L. Robot training enhanced motor outcome in patients with stroke maintained over 3 years. Neurology, 1999; 53: 1874-1876

Wade,D.T. Measurement in neurological rehabilitation. Oxfort University Press, 1992

Weder,B., Seitz,R.J. Deficient cerebral activation pattern in stroke recovery. Neuroreport, 1994; 5: 457-460

Weiller,C. Brain representation of active and pasive movements. Neuroimage, 1996; 4: 105-110

Weiller,C., Chollet,F., Friston,K.J., Wise,R.J.S., Frackowiak,R.S.J. Functional reorganisation of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. Ann. Neurol., 1992; 31: 463-472

Weiller,C., Ramsay,S.C., Wise,R.J.S., Friston,K.J., Frackowiak,R.S.J. Individual patterns of functional reorganisation in the human cerebral cortex after capsular infarction. Ann. Neurol., 1993; 33: 181-189

Weiller,C., Leonhardt,G., Rijntjes,M. et al. Early sensory reorganisation predicts recovery of lost motor function after stroke- a clinical PET study. Neuroimage, 1997;5: S28

Weiller,C., Rijntjes,M. Learning, plasticity and recovery in the central nervous system. Exp Brain Res, 1999; 128: 134-138

Werhahn,K.J., Fong,J.K., Meyer,B.U., Priori,A., Rothwell,J.C., Day,B.L., Thompson,P.D. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 1994; 93:138-146

Wilson,S.A., Thickbroom,G.W., Mastaglia,F.L. Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects. The representation of two intrinsic hand muscles.J. Neurol. Sci., 1993; 118: 134-144

Wilson,S.A., Thickbroom,G.W., Mastaglia,F.L. Comparison of the magnetically mapped corticomotor representation of a muscle at rest and during low-level voluntary contraction. Electroencephalogr. Clin. Neurophsiol., 1995; 97: 246-250

Witte,O.W., Stoll,G. Delayed and remote effects of focal cortical infarctions: Secondary damage and reactive plasticity. Brain plasticity,Advances in Neurology, 1997; Vol 73: 207-227

Wittenberg,G.F., Chen,R., Ishii,K., Bushara,K.O., Croarkin,E., Taub,E., Geber,L.H., Hallett,M., Cohen,L.G. Constraint-induced therapy in stroke: magnetic-stimulation motor maps and cerebral activation. Neurorehabil Neural Repair, 2003; 17(1): 48-57

Wolf,S.L., Lecraw,D.E., Barton,L.A., Jann,B.B. Forced use of hemiplegic upper extremities to revers the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. Exp. Neurol., 1989; 104(2): 125-32

Zhuo,M., Hawkins,R.D., Long-term depression: a learning-related type of synaptic plasticity in the mammalian central nervous system. Rev. Neurosci., 1995; 6: 259-277

Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere Prof. Dr. Liepert für die Unterstützung im praktischen und auch im theoretischen Teil der Arbeit, seine unendliche Geduld und die vielen wertvollen Ratschläge, Dr. Leidner für die Möglichkeit, die Arbeit neben der klinischen Ausbildung in seiner Abteilung beginnen zu können und für die vielen Anregungen, Dr. Amlacher, Dr. Polzer und Fr. Thiergart für die Motivationsarbeit und die Möglichkeit der fachlichen Diskussion.

Lebenslauf Ina Uhde

11.07.1969	In Jena geboren
1976-1986	Besuch der allgemeinbildenden Schule in Bad Klosterlausnitz
1986-1988	Besuch des Gymnasiums in Stadtroda
1986-1989	Abitur
1989-1990	Vorpraktisches Jahr im damaligen Landesfachkrankenhaus Für Psychiatrie und Neurologie Stadtroda
1990-1997	Studium der Humanmedizin an der Friedrich- Schiller- Universität
1992- 1993	Erziehungsjahr
1997	Drittes Staatsexamen
1997-1998	Ärztin im Praktikum, Abt. Neurologie, Moritzklinik Bad Klosterlausnitz (Chefarzt Dr. O. Leidner)
1998	Vollapprobation
1998-2001	Assistenzärztin, Abt. Neurologie, Moritzklinik Bad Klosterlausnitz
2000-2001	Erziehungsjahr
2001-2005	Assistenzärztin, Klinik für Psychiatrie, Asklepios Fachklinikum Stadtroda (Chefärzte Dr. med. Amlacher, Dipl. med. Thiergart)
Seit 2005	Assistenzärztin, Klinik für Neurologie, Asklepios Fachklinikum Stadtroda (Chefarzt Dr. med. Polzer)

Bad Klosterlausnitz, 30.8.2005 Ina Uhde

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig
und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt
und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich
entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe(Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes
kenntlich gemacht habe.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation
bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule
zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung
zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: