

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Kopf- und Neurozentrum

Direktor: Prof. Dr. med. C. Gerloff

Strukturelle Veränderungen des zerebralen Kortex innerhalb eines Jahres nach ischämischem Schlaganfall

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Philipp Dietzmann
aus Berlin

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29.10.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
Prof. Dr. Götz Thomalla**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
PD Dr. Christian Bernreuther**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 Einführung.....	5
1.1.1 Epidemiologie des ischämischen Schlaganfalls.....	5
1.1.2 Pathophysiologie des akuten Schlaganfalls.....	5
1.1.3 Grundlagen der zerebralen MRT-Diagnostik bei Schlaganfall	7
1.1.4 Strukturelle Reorganisation der grauen und weißen Substanz.....	8
1.2 Fragestellung und Hypothesen.....	12
2. Material und Methoden.....	13
2.1 Stichprobe.....	13
2.2 Klinische Evaluation.....	13
2.3 MRT-Protokoll.....	14
2.4 Verarbeitung der Bilddaten	15
2.5 Analyse der Bilddaten	15
2.6 Statistische Analyse.....	19
3. Ergebnisse	22
3.1 Stichproben-Beschreibung.....	22
3.2 Globale kortikale Dicke	25
3.3 Kortikale Dicke spezifischer motorischer Areale.....	26
3.4 Oberflächenanalyse der kortikalen Dicke.....	26
3.5 Kortikale Dicke läsionsverbundener Areale	30
4. Diskussion	35
4.1 Einfluss der Läsionsvolumina auf die Motorfunktion	36
4.2 Veränderung der globalen kortikalen Dicke	37
4.3 Veränderung der kortikalen Dicke in motorischen Arealen	37
4.4 Einfluss der Läsionsverbundenheit auf die kortikale Dicke	40
4.5 Grenzen der Arbeit	43

5. Zusammenfassung.....	45
6. Abstract.....	46
7. Glossar.....	47
8. Literaturverzeichnis	49
9. Anhang.....	61
10. Vorveröffentlichung	69
11. Danksagung	70
12. Lebenslauf.....	71
13. Eidesstattliche Versicherung	72

1. Einleitung

1.1 Einführung

1.1.1 Epidemiologie des ischämischen Schlaganfalls

In Deutschland erleiden ungefähr 250.000 Menschen pro Jahr einen Schlaganfall (Hacke 2016). Es wird davon ausgegangen, dass die Inzidenz aufgrund der steigenden Lebenserwartung in der westlichen Gesellschaft steigen wird (Gumbinger et al. 2013). Neben bösartigen Neubildungen und Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stellt die Erkrankung dabei die häufigste Todesursache in der Bundesrepublik dar (Statistisches Bundesamt 2018). Etwa zwei Drittel der überlebenden Patienten bleiben durch die Folgen des Schlaganfalles leicht oder schwer behindert – dadurch ist die Erkrankung in Deutschland die häufigste Ursache dauernder Invalidität im Erwachsenenalter und zählt medizinökonomisch gesehen zu den teuersten Krankheiten (Hacke 2016). Allgemein kann der Schlaganfall hinsichtlich seiner Ätiologie in ischämisch und hämorrhagisch unterteilt werden. Beide Subtypen unterscheiden sich in Therapie und Prognose stark, wobei der ischämische Insult mit einem Anteil von etwa 80 % die größere Bedeutung hat (Donnan et al. 2008). Bei den hämorrhagisch bedingten Schlaganfällen spielt die intrazerebrale Blutung die wichtigste Rolle (Donnan et al. 2008).

1.1.2 Pathophysiologie des akuten Schlaganfalls

Um die strukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns nach Schlaganfall nachvollziehen zu können, ist ein Verständnis der akuten Prozesse essentiell. Das Gehirn benötigt in Ruhe etwa 20 % des gesamten Sauerstoffhaushalts bei einem zerebralen Blutfluss zwischen 60-80 ml je 100 g Hirngewebe, um genügend Energie für intrazelluläre Prozesse, wie das Aufrechterhalten von Ionengradienten zu gewährleisten (Hacke 2016). Da es kaum Reserven von Sauerstoff und Glucose besitzt und komplett vom aeroben Stoffwechsel abhängig ist, reagiert das Gehirn bereits innerhalb weniger Sekunden auf eine Unterbrechung des Blutflusses (Deb et al. 2010). Kortikale Infarkte entstehen durch Ischämie peripherer Bereiche, subkortikale Infarkte hingegen durch Minderversorgung zentraler Areale. Verschiedene Mechanismen tragen dabei zur Desintegration und Zerstörung des Hirngewebes bei:

Durch Unterbrechung der Blutzufuhr wird die freie Glucose innerhalb von 3-4 Minuten aufgebraucht, wodurch ATP als Energieträger nicht mehr zur Verfügung gestellt werden kann (Hacke 2016). Neuronale ATP-abhängige Ionentransporter stellen ihre Arbeit ein, was zu einem Einstrom von Na^+ und H_2O und folglich einem zytotoxischem Ödem führt (Deb et al. 2010). Die anaeroben Nebenprodukte Laktat und H^+ häufen sich an und schädigen die Zelle (Karaszewski et al. 2009). Durch den veränderten Ionengradienten reichert sich der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat extrazellulär an und aktiviert NMDA-Rezeptoren. Der dadurch erhöhte Ca^{2+} -Einstrom führt zur konsekutiven Aktivierung intrazellulärer Enzyme wie Lipasen, Proteasen und Nucleasen, die neuronale Zellstrukturen angreifen und zur Nekrose führen (Brouns und De Deyn 2009). Als Nebenprodukte entstehen dabei freie Radikale, die den Zellen ebenfalls Schaden zufügen (Deb et al. 2010). Nach Stunden bis Tagen ist die so entstandene primäre Schädigung abgeschlossen (Schwamm et al. 1998). Das Volumen und die Lage der Läsion bestimmen dabei das Ausmaß der akuten Schlaganfallsymptomatik (Lövblad et al. 1997, Wu et al. 2015).

Im Laufe der anschließenden Wochen und Monate schließt sich die chronische Phase an, die durch eine Reorganisation der Hirnarchitektur als Reaktion auf das akute Ereignis gekennzeichnet ist (Rossini et al. 2003, Murphy und Corbett 2009). Das betroffene Gewebe wird dabei neben den bereits angesprochenen Mechanismen initial von repetitiven Depolarisationen, Entzündungsprozessen und Apoptose beeinflusst. Dadurch verstärken sich die Effekte der Ischämie, vor allem in der Periinfarkt-Region (Dirnagl et al. 1999). Die Kernzone des Infarktgebietes erweicht durch eine Kolliquationsnekrose und wird durch Gliazellen mit Narbengewebe ersetzt (Persson et al. 1989). Neben dem lokal betroffenen Gebiet verändert sich auch die Architektur der weißen und grauen Substanz entfernter Areale (Kraemer et al. 2004, Crofts et al. 2011). Eine mögliche Ursache dafür ist die retrograde und anterograde Degeneration von Leitungsbahnen, die von der Läsion verletzt wurden (Crofts et al. 2011). Dabei folgt nach Axonverletzung das Einwandern von Makrophagen, Demyelinisierung und Fibrose (Waller 1850, George und Griffin 1994). Kortexareale, welche mit diesen degenerierten Nervenbahnen strukturell oder funktionell verbunden sind, atrophieren sekundär. Diese sogenannte „Diaschisis“ findet nicht ausschließlich auf der betroffenen Hemisphäre statt, sondern wirkt sich durch transcallosale Verbindungen auch auf die kontraläsionale Seite aus (Carrera und Tononi 2014). Als weitere Ursachen für Veränderungen von Strukturen abseits des Infarktgebietes werden

Störungen des zentralen Metabolismus und der Blutversorgung diskutiert (Seitz et al. 1994, Fierstra et al. 2010).

Neben degenerativen Prozessen gibt es histologische Hinweise auf kompensatorische Mechanismen, welche im Zusammenhang mit der Genesung stehen könnten. Hierbei sind die Entstehung neuer synaptischer Verbindungen und dendritischer Verzweigungen (Jones et al. 1996, Biernaskie und Corbett 2001), Remyelinisierung in Perinfarkt-Arealen (Ishiguro et al. 1993, Tanaka et al. 2003), Angiogenese (Ding et al. 2008) und die Möglichkeit axonaler Aussprossung kontraläsionaler Neuronen zu denervierten Nuclei zu nennen (Carmichael et al. 2001, Dancause et al. 2005).

1.1.3 Grundlagen der zerebralen MRT-Diagnostik bei Schlaganfall

In der bildgebenden Diagnostik stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, um strukturelle und funktionelle Veränderungen des Hirngewebes nach Schlaganfall zu beobachten. Dabei ist die MRT-Diagnostik am sensitivsten, um Läsionen nachzuweisen und kortikale beziehungsweise subkortikale Gehirnstrukturen darzustellen (Lancaster et al. 1997, Saur et al. 2003). Die physikalische Grundlage bildet die unterschiedliche Protonendichte (v.a. Wasserstoffatome) verschiedener Gewebe. Protonen verfügen über ein natürliches Dipolmoment und einen daraus resultierenden Kernspin. Im MRT werden sie durch ein starkes äußeres Magnetfeld parallel beziehungsweise antiparallel zueinander ausgerichtet und durch hochfrequente Radiowellen aus ihrem Spin ausgelenkt. Bei Abschalten der Radiowellen kehren die Protonen zurück in Ihren Ausgangszustand (Relaxation) und geben dabei elektromagnetische Energie ab. Dieses Energiesignal wird im MRT registriert und lässt dadurch Rückschlüsse auf die Gewebelokalisation zu (Mansfield und Grannell 1975). Je nach Fragestellung können unterschiedliche MRT-Sequenzen genutzt werden, um durch verschiedene Kontraste spezifisches Gewebe hell (hyperintens) oder dunkel (hypointens) erscheinen zu lassen. Im Folgenden werden die Sequenzen vorgestellt, die für diese Arbeit verwendet wurden.

In T1-gewichteten Sequenzen werden sich die unterschiedlichen charakteristischen Relaxationszeiten zurück in den Längsvektor zu Nutze gemacht. Da sich die T1-Wichtung gut zur Darstellung der anatomischen Strukturen eignet, ist eine genaue strukturelle Analyse spezifischer Kortextbereiche möglich (Rooney et al. 2007). So können funktionelle Areale wie etwa der primär motorische Kortex gesondert

betrachtet werden. Durch T1-Sequenzen ist es beispielsweise möglich, das kortikale Volumen (Gray Matter Volume = *GMV*) oder die kortikale Dicke (*KD*) zu bestimmen (Ashburner und Friston 2000, Fischl und Dale 2000).

Die Fluid-Attenuated Inversion Recovery Sequenz (FLAIR) basiert auf T2-gewichteten Bildern und lässt Flüssigkeit hyperintens erscheinen. Schlaganfallläsionen stellen sich innerhalb von Stunden in der FLAIR-Sequenz durch die Zunahme des vasogenen Ödems hyperintens da und können so identifiziert werden (Mintorovitch et al. 1991, Gauvrit et al. 2006). Da durch einen *Inversion Recovery Impulse* das Signal des Liquor Cerebrospinalis unterdrückt wird, können vor allem paraventriculäre Läsionen gut lokalisiert werden (Merino und Warach 2010).

Im diffusionsgewichteten MRT (DWI) werden Diffusionsbewegungen von Wassermolekülen aufgelöst (Le Bihan et al. 2001). Beim Schlaganfall tritt in der akuten Phase ein zytotoxisches Ödem auf, welches Einfluss auf die Diffusion im ischämischen Gewebe hat. Mittels DWI können die so hyperintens erscheinenden Läsionen innerhalb von Minuten detektiert werden (van Everdingen et al. 1998, Merino und Warach 2010). Damit ist die DWI-Sequenz anderen Sequenzen wie FLAIR, T1 oder T2 in der Früherkennung von Schlaganfällen überlegen (Moseley et al. 1990).

Eine Variante des DWI ist die Diffusion Tensor Imaging-Sequenz (DTI). Hier werden die gerichteten Bewegungen der Wassermoleküle erfasst und jeweils einem dreidimensionalen Vektor (Tensor) zugeordnet (Basser et al. 1994). Mittels *Fasertraktographie* kann so der Verlauf, die Verbindungsstärken und die Schädigung von Nervenbahnen betrachtet werden (Basser et al. 2000). Auch können Aussagen über die Mikrostruktur der weißen Substanz und die Integrität ihrer Bahnen getroffen werden (Basser und Pierpaoli 1996, Jones D. K. et al. 1999). Hierbei wird die Fraktionelle Anisotropie errechnet, welche die Gerichtetheit der diffundierenden Moleküle beschreibt und als Maß für die Unversehrtheit der Bahnverläufe verwendet wird (Basser und Jones 2002).

1.1.4 Strukturelle Reorganisation der grauen und weißen Substanz

Das Gehirn reagiert dynamisch auf neue Anforderungen und krankheitsbedingte Umstände. Histologische oder bildgebende Verfahren wie die MRT-Diagnostik erlauben in Kombination mit klinischen Testungen Beobachtungen über strukturelle Veränderungen des Gehirns bei unterschiedlichen Fragestellungen. Dabei können sowohl Aussagen über Degeneration als auch über kompensatorische Adaption im

Rahmen neuronaler Plastizität getroffen werden. So wurde beispielsweise gezeigt, dass die graue Substanz bei Prozessen wie dem Training des musikalischen Gehörs (Foster und Zatorre 2010) oder dem Erlernen neuer Fertigkeiten wie Jonglieren (Driemeyer et al. 2008) in aufgabenspezifischen Arealen zunimmt. Andererseits konnte bei Krankheiten wie der Alzheimer Demenz, der Frontotemporalen Demenz und der Multiplen Sklerose eine Verringerung der KD in spezifischen Regionen beobachtet werden (Du et al. 2007, Calabrese et al. 2010, Hartikainen et al. 2012). Ebenso hat ein allgemein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil global und regional eine Verringerung der KD und des GMV zur Folge (Cardenas et al. 2012). Fierstra et al. konnten überdies zeigen, dass die KD von Hirnarealen, die von einem zerebralen *Steal-Phänomen* betroffen sind, abnimmt (Fierstra et al. 2010). Hier wird vermutet, dass kortikale Areale, die in poststenotischen Versorgungsgebieten liegen, verringert mit Blut versorgt werden und dadurch Atrophie begünstigt wird.

Auch bei Schlaganfällen mit Auswirkungen auf die Motorik unterliegt das Kortexgewebe strukturellen dynamischen Veränderungen. Beeinträchtigungen der Bewegungsabläufe werden dabei durch Läsionen in motorisch assoziierten Kortexarealen und neuronalen Leitungsbahnen verursacht (Hawe et al. 2013). In den ersten Monaten nach Schlaganfall können sich diese Funktionen teilweise wiederherstellen, wobei das maximale Niveau typischerweise nach einem halben Jahr erreicht ist (Duncan et al., 1992). Dies lässt eine Adaptation im Rahmen neuronaler Plastizität vermuten.

Eine Läsion mit Einschränkung der Motorik kann unterschiedliche Auswirkungen auf den Kortex haben. Vor allem hat sowohl die direkte als auch die indirekte Beteiligung spezifischer sensomotorischer Areale für das motorische Funktionsniveau und dessen mögliche Wiederherstellung große Bedeutung. Unabhängig von Infarktgröße und Lokalisation folgt nach Apoplex eine Gesamtatrophie der betroffenen als auch der nicht betroffenen Hemisphäre (Kraemer et al. 2004, Seghier et al. 2014). Bei hemiparetischen Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben, atrophieren vor allem ipsiläsionale Kortexbereiche mit motorischen Funktionen (Dang et al. 2013, Fan et al. 2013, Cheng et al. 2015). Ebenso gibt es Hinweise, dass Läsionen, im Einklang mit dem Diaschisis-Konzept, Einfluss auf distale, strukturell verbundene Kortexareale haben können: Im Tiermodell konnte nach experimentell induziertem Infarkt im primär motorischen Kortex eine Abnahme der kortikalen Dichte (Gray Matter Density = *GMD*), der KD und des GMV in Arealen, die weit entfernt von der Ursprungsläsion lokalisiert

waren, beobachtet werden (Karl et al. 2010). Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass eine Abnahme der KD vor allem in Arealen stattfindet, deren verbindenden Bahnen durch subkortikalen Infarkt verletzt werden (Duering et al. 2012, Cheng et al. 2015). Diese KD-Abnahme geht mit einer Degeneration der betroffenen Bahnen einher (Duering et al. 2015). Eine adaptive Zunahme der grauen Substanz kann hingegen vor allem kontraläsional beobachtet werden. Dang et al. fanden nach Schlaganfall ein höheres GMV im supplementär motorischen Kortex, welches positiv mit dem motorischen Funktionsniveau korreliert (Dang et al. 2013). Brodtmann et al. fanden ebenfalls eine vergrößerte KD in sekundär motorischen Arealen (Brodtmann et al. 2012). Die kontraläsionale Volumen- und Dickenzunahme von Kortexbereichen könnte als kompensatorischer Mechanismus im Rahmen neuronaler Plastizität interpretiert werden. Das Konzept der plastischen Adaptation wird im Tierversuch durch kontraläsional verstärktes Dendritenwachstum und veränderte Synaptogenese untermauert (Jones T.A. et al. 1999, Gonzalez et al. 2004). Diese Beobachtung einer ipsiläsionalen Abnahme und kontralateralen Zunahme in Motorarealen wird gestützt durch die Ergebnisse von Langer et al., die bei Patienten mit einseitig immobilisierten Arm ähnliche Veränderungen der KD bereits nach 14 Tagen nachweisen konnten (Langer et al. 2012).

Neben den dynamischen Veränderungen des Kortex konnte ebenfalls ein Einfluss von Schlaganfällen auf die Architektur der weißen Substanz beobachtet werden. Dabei spielt für das motorische Funktionsniveau neben der absoluten Läsionsgröße und der strategischen Lokalisation vor allem das Ausmaß der Beschädigung des Tractus corticospinalis eine Rolle (Zhu et al. 2010). Als Teil der Pyramidenbahn steuert er die Feinmotorik und willkürliche Motorik. Je stärker der ipsiläsionale Tractus corticospinalis von sekundärer Degeneration betroffen ist, desto stärker wird die Motorik langfristig beeinträchtigt (Binkofski et al. 1996, Watanabe et al. 2001, Thomalla et al. 2004, Yu et al. 2009). Umgekehrt deutet eine erhaltene Integrität des Tractus auf einen guten klinischen Verlauf hin (Schaechter et al. 2009). Ebenso spielen Nervenbahnen, die nicht direkt von der Läsion betroffen sind, eine Rolle in der strukturellen Adaption. So korreliert eine verstärkte Integrität des kontraläsionalen Tractus corticospinalis positiv mit dem funktionellen Outcome (Schaechter et al. 2009). Auch die gute Integrität von Vernetzungen zwischen primären und sekundärmotorischen Arealen konnte in Zusammenhang mit einer besseren Wiederherstellung der Motorik gebracht werden (Schaechter et al. 2009, Schulz et al. 2015). Dabei korreliert die Unversehrtheit von

Verbindungen zwischen dem ventralen prämotorischen Kortex und dem primär motorischen Kortex beziehungsweise dem anterioren Sulcus intraparietalis mit dem klinischen Outcome (Schulz et al. 2015). Ähnliches konnte bei der Integrität des Fasciculus longitudinalis superior beobachtet werden, einer Assoziationsbahn, welche unter anderem parieto-frontale Kortexareale verbindet und für die Planung und Ausführung zielgerichteter Bewegungen mitverantwortlich ist (Schaechter et al. 2009, Wang et al. 2016).

Wie beschrieben, können Schlaganfälle langfristige Strukturveränderungen des Gehirns verursachen. Die dynamische Reaktion des Gewebes kann dabei anhand von bildgebenden Methoden beobachtet werden. Diese Arbeit untersucht mittels MRT-Diagnostik die strukturelle Reorganisation der grauen Substanz bei motorisch assoziierten Schlaganfällen anhand der Veränderungen der KD.

1.2 Fragestellung und Hypothesen

Ziel dieser Arbeit ist die Charakterisierung der regionalen Veränderung der KD bei Patienten mit Schlaganfall mit initialer Beeinträchtigung der oberen Extremität über den Zeitraum von einem Jahr. Dafür wird die KD in ipsi- und kontraläsionalen motorischen Arealen bestimmt.

Um einen möglichen Einfluss der Veränderung der KD auf das motorische Funktionsniveau zu untersuchen, werden klinische Daten bei den Patienten erhoben und mit signifikanten Ergebnissen der Bildanalyse korreliert. Ebenso wird der Zusammenhang zwischen dem Läsionsvolumen und dem klinischen Outcome zum Zeitpunkt der ersten Datenerhebung analysiert.

Folgende Hypothesen sollen überprüft werden:

Hypothese 1:

Die Größe der Läsionsvolumina zum Zeitpunkt der ersten Datenerhebung korreliert mit dem klinischen Funktionsniveau.

Hypothese 2:

Die KD nimmt im Rahmen sekundärer Degeneration in ipsiläsionalen motorischen Arealen und in läsionsverbundenen Arealen ab.

Hypothese 3:

Die KD nimmt kontraläsional in motorischen Arealen als Ausdruck kompensatorischer Plastizität zu.

Hypothese 4:

Die Veränderungen der KD korrelieren mit dem motorischen Funktionsniveau der Patienten.

2. Material und Methoden

2.1 Stichprobe

Im Rahmen der Dissertation wurden Daten von Patienten des Projekts C2 des Sonderforschungsbereichs 936 „Multi-site Communication in the Brain“ am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) analysiert. Dabei handelt es sich um eine multimodale, prospektive Beobachtungsstudie zur Veränderung struktureller Hirnnetzwerke im Rahmen eines Jahres nach Schlaganfall. Die Patienten sind 3 bis 5 Tage nach akutem Schlaganfall auf der Stroke Unit des UKE in die Studie aufgenommen worden.

Die Einschlusskriterien der Studie waren:

- (1) Akuter Schlaganfall mit Beeinträchtigung der oberen Extremität.
- (2) Nachweis einer Läsion im MRT.
- (3) Möglichkeit einer klinischen und bildgebenden Untersuchung 3-5 Tage nach Schlaganfall.
- (4) Keine schweren neurologischen und nicht-neurologischen Komorbiditäten und vorbestehenden Schädigungen des Gehirns.
- (5) Keine Kontraindikationen gegen die Durchführung einer MRT-Diagnostik (Implantate, Herzschrittmacher etc.).
- (6) Alter > 18 Jahre.
- (7) Aufklärung und Einverständniserklärung der Patienten.

MRT-Untersuchungen und körperliche Untersuchungen erfolgten zu Zeitpunkt 1 (*T1*) in der akuten Phase innerhalb von 3 bis 6 Tagen nach Schlaganfall und zu Zeitpunkt 2 (*T2*) nach 12 Monaten.

Für die Dissertation liegt ein positives Ethik-Votum vor.

2.2 Klinische Evaluation

Folgende klinische Skalen wurden im Rahmen der Dissertation erhoben:

1. Der National Institutes of Health Stroke Score (*NIHSS*), der den allgemeinen neurologischen Status nach Schlaganfall beschreibt und als Verlaufsparemeter und Outcomeprädiktor dienen kann. Erfasst werden typische neurologische Parameter wie Bewusstsein, Motorik, Sensibilität und Sprache. Ein Patient ohne jegliche Symptome

erreicht einen Wert von 0, der Maximalwert liegt bei 42 (Frankel et al. 2000, Lyden et al. 2001).

2. Die modifizierte Rankin-Skala (*mRS*), die das Ausmaß der Behinderung und Abhängigkeit nach Schlaganfall beschreibt. Hierfür wird erfasst, ob der Patient selbstständig leben kann oder durch die Erkrankung auf kontinuierliche Unterstützung angewiesen ist. Ein Wert von 0 liegt bei Symptombefreiheit und völliger Autonomie vor, bei durch Apoplex verstorbenen Patienten der Maximalwert 6 (van Swieten et al. 1988).

3. Das Fugl-Meyer Assessment (*FMA*) der oberen Extremität, welches Reflexe, aktive Bewegung und Koordination der betroffenen Seite testet. Der Patient muss dafür eine Reihe spezifischer Bewegungen ausführen. Pro Aufgabe werden entweder 0 Punkte (keine Ausführung möglich), 1 Punkt (teilweise Ausführung möglich) oder 2 Punkte (vollständige Ausführung möglich) vergeben. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 66 Punkte (Fugl-Meyer et al. 1975).

4. Die Griffkraft der betroffenen und gesunden Hand in kg.

5. Der Nine-Hole-Peg Test (*9HP*), welcher die Feinmotorik der betroffenen und gesunden Seite testet. Dafür sollen 9 Holzdübel in Löcher eines dafür vorgesehenen Testbretts in möglichst kurzer Zeit gesteckt werden, während die benötigte Zeit gemessen wird. Das Ergebnis wird in Dübel pro Sekunde (*peg/s*) angegeben (Mathiowetz et al. 1985).

2.3 MRT-Protokoll

Alle Bilddaten wurden mit einem 3-Tesla Siemens Skyra Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) und einer 32-Kanal Kopfspule aufgenommen. Dabei wurde ein multiparametrisches MRT inklusive T1, DWI und FLAIR Sequenz durchgeführt. Für die anatomische Darstellung wurden T1-Bilder mit einem MP-RAGE Protokoll (Magnetisation-Prepared Rapid Acquisition Gradient-Echo) mit 256 axialen Schichten aufgezeichnet. Die TR (Time to Repeat) betrug 2500 ms, die TE (Echo Time) 2,12 ms, der Bildausschnitt (Field of View) umfasste 240×192 mm, die Schichtdicke war 0,94 mm bei einer Auflösung von 0,94×0,94 mm. Für die Fasertraktographie wurde eine diffusionsgewichtete (DWI/DTI) Sequenz mit 75 axialen Schichten und 64 Diffusionsgradienten (*b*-Wert = 1500 s/mm²) entlang der x-, y- und z-Achsen verwendet. Hier betrug die TR 10000 ms, die TE 82 ms, der Bildausschnitt 256×204 mm und die Schichtdicke 2 mm bei einer Auflösung von 2×2 mm. Für die Identifizierung

und Abgrenzung der Schlaganfallläsionen wurde zusätzlich eine FLAIR-Sequenz durchgeführt mit einer TR von 9000 ms, TE von 90 ms, einer TI (Inversion Time) von 2500 ms, einem Bildausschnitt von 230×230 mm und einer Schichtdicke von 5 mm bei einer Auflösung von 0,7×0,7 mm.

2.4 Verarbeitung der Bilddaten

Für die Verarbeitung der T1-Bilder wie auch für die spätere Messung der KD wurde das frei verfügbare Programm FreeSurfer (5.3) der Harvard Universität in Massachusetts verwendet. FreeSurfer bietet eine longitudinale semiautomatisierte Prozessierung der MRT-Bilder, erlaubt eine oberflächenbasierte Segmentierung einzelner Hirnareale und misst voxelbasiert die KD in diesen Arealen (Fischl und Dale 2000, Fischl 2012). Die KD ist dabei für jeden Voxel als Abstand zwischen weißer Substanz und Gehirnoberfläche definiert. Diese Methode ist hoch reliabel und valide und zeigt Test-Retest Abweichungen im Submillimeterbereich (Han et al. 2006, Liem et al. 2015). Im Rahmen der Dissertation wurden vor FreeSurfer-Prozessierung die einzelnen T1 Bilder begutachtet und qualitativ schlechte Daten, die aufgrund von Bewegungsartefakten nicht verwertbar waren, aussortiert. Zwischen den einzelnen automatischen Prozessierungsschritten der Software wurden die Bilddaten Schicht für Schicht begutachtet und falls notwendig, manuelle Korrekturen vorgenommen. Dies betraf vor allem Strukturen, welche vom Programm fehlerhaft als Hirngewebe erkannt wurden (Meningen, Knochen). Als Grundlage für die Korrekturen dienten dabei die Anweisungen der FreeSurfer Online Dokumentation (<http://freesurfer.net/fswiki>).

2.5 Analyse der Bilddaten

Nach Prozessierung der Bilddaten wurde mit Hilfe der FreeSurfer Software die KD spezifischer Areale jedes Patienten ausgelesen. Die globale KD beider Hemisphären konnte automatisiert ermittelt werden. Um spezifische sensomotorische Areale betrachten zu können, legten wir eine Maske auf die prozessierten Bilddaten. So wurde die KD im dorsolateralen präfrontalen Kortex (*DLPFC*), im präsupplementär motorischen Kortex (*Prä-SMA*) im supplementär motorischen Kortex (*SMA*), im dorsalen prämotorischen Kortex (*PMD*), im ventralen prämotorischen Kortex (*PMV*), im primär motorischen Kortex (*M1*), im primär somatosensorischen Kortex (*S1*) und im sekundär somatosensorischen Kortex (*S2*) ausgelesen (Abbildung 1).

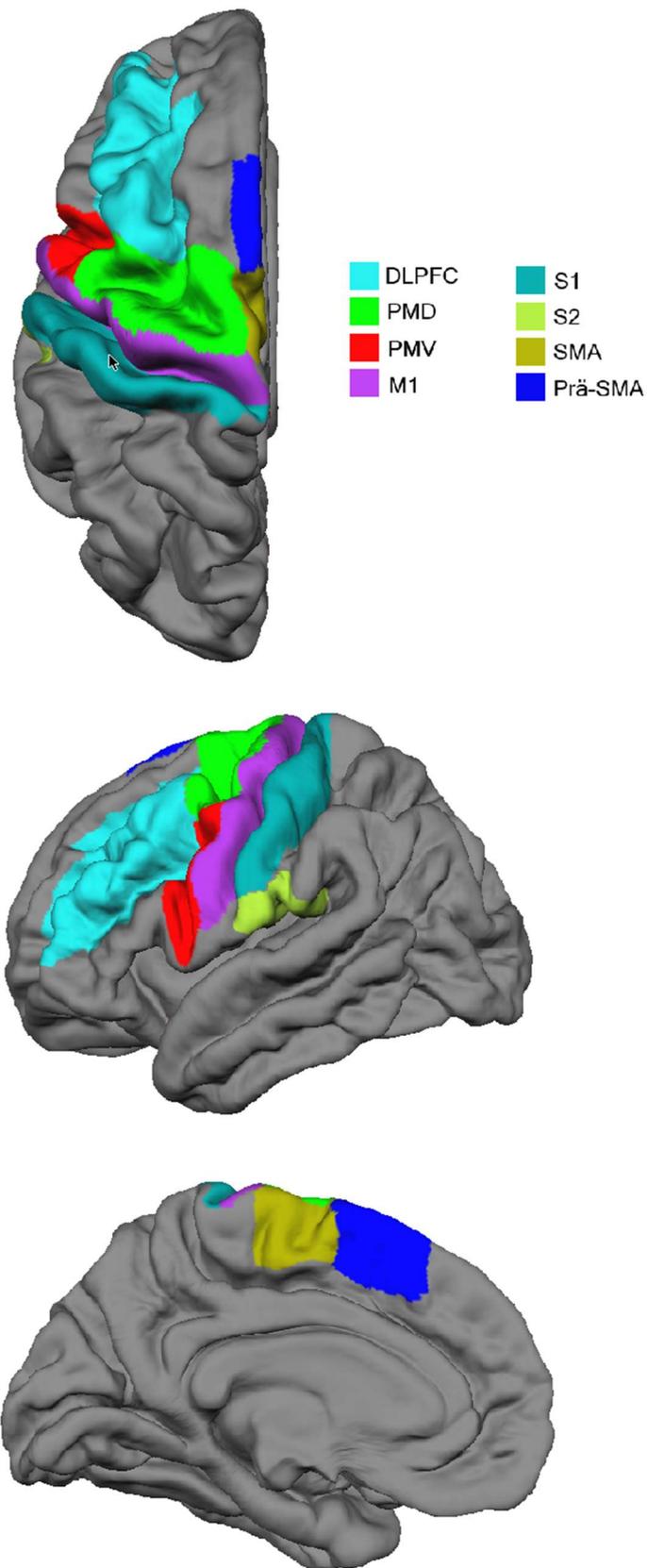


Abbildung 1. Maske spezifischer motorischer Areale projiziert auf die linke Hemisphäre. Die verschiedenen Farbbereiche entsprechen den einzelnen motorischen Arealen. Abkürzungen: DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; PMD = dorsaler prämotorischer Kortex; PMV = ventraler prämotorischer Kortex; M1 = primär motorischer Kortex; S1 = primär somatosensorischer Kortex. S2 = sekundär somatosensorischer Kortex; SMA = supplementär motorischer Kortex; Prä-SMA = präsupplementär motorischer Kortex.

Um läsionsverbundene Areale zu analysieren, gingen wir ähnlich vor wie bei der früheren Traktographie-Studie unserer Arbeitsgruppe (Cheng et al. 2015). So wurden die Schlaganfälle segmentiert und von diesen ausgehend die strukturell verbundenen Kortexareale ermittelt. Mit Hilfe des hausinternen Programms ANTONIA (Forkert et al. 2014) wurden dabei initial durch einen erfahrenen Rater die Schlaganfall-Areale auf FLAIR-Bildern grob umrandet und dann die Ausmaße und das Volumen der finalen Läsionen durch eine Signalintensitätsschwelle ermittelt (Cheng et al. 2013, 2015) (Abbildung 2). Die so ermittelten Läsionen spiegelten wir zusätzlich auf die nicht betroffene Hemisphäre, um homologe Areale mit gleichem Faserverlauf zu analysieren. Um die Kortexareale zu erhalten, welche mit dem Schlaganfall beziehungsweise dem gespiegelten Schlaganfall verbunden sind, verwendeten wir anhand von DTI-Bildern probabilistische Diffusions-Traktographie (Smith et al. 2004, Behrens et al. 2007). Ausgehend von jedem Voxel der segmentierten Läsion wurden 10000 Sample-Rechnungen initiiert, welche den wahrscheinlichen Faserverlauf verfolgten und abbildeten. Den Empfehlungen der Online FSL-Bibliothek folgend, wurde von diesen 10000 errechneten Samples nur ein Schwellenwert von 1,0 % (100 Samples) in die endgültige Analyse einbezogen. Eine höhere Schwelle bildet den eigentlichen Faserverlauf konservativer und damit spezifischer ab, ein niedriger Wert bezieht mehr falsch positive Faserverläufe mit ein. Somit verändert sich bei unterschiedlichem Schwellenwert auch die Größe der verbundenen Kortexoberfläche. An der Grenze der Fasern zur grauen Substanz wurden dann mit FreeSurfer *läsionsverbundene Areale* ermittelt, der restliche Kortex als *nicht-verbunden* definiert. Aus methodischen Gründen wurden nur intrahemisphärielle Faserverläufe analysiert, da eine zuverlässige Traktographie über das Corpus callosum hinaus mit heutiger Technik lediglich mit deutlichen Einschränkungen der Präzision möglich ist. Um dieser methodischen Schwäche zu begegnen, bezogen wir, wie oben beschrieben, die gespiegelten homologen Faserverläufe der gesunden Hemisphäre in unsere Analyse ein. Eine schematische Übersicht der Läsionstraktographie gibt Abbildung 3.

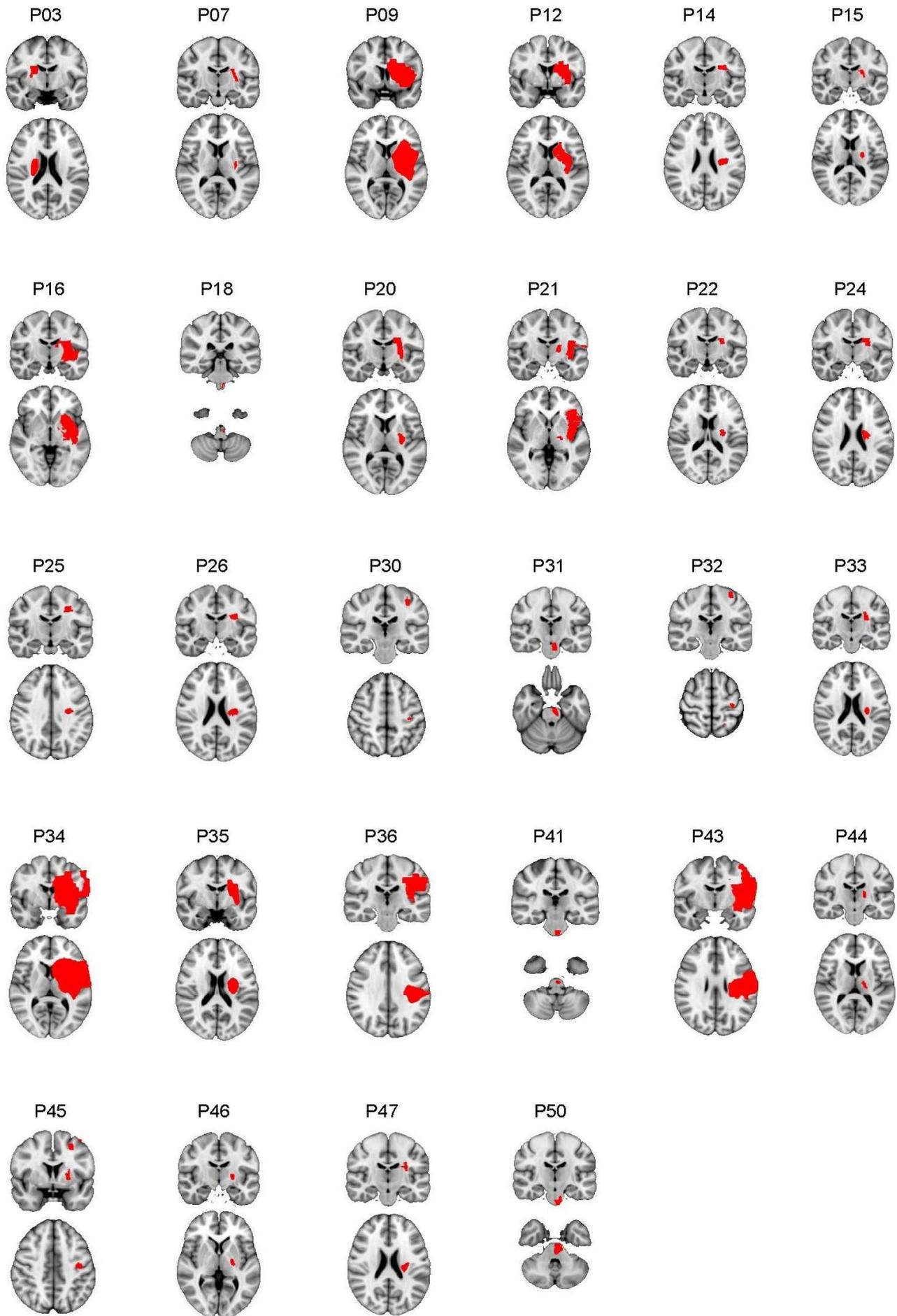


Abbildung 2. Übersicht der Läsionslokalisationen aller Patienten (rot markiert). Schnittbilder in Koronal- und Axialebene dargestellt. Die Nummern entsprechen den jeweiligen Patienten-IDs.

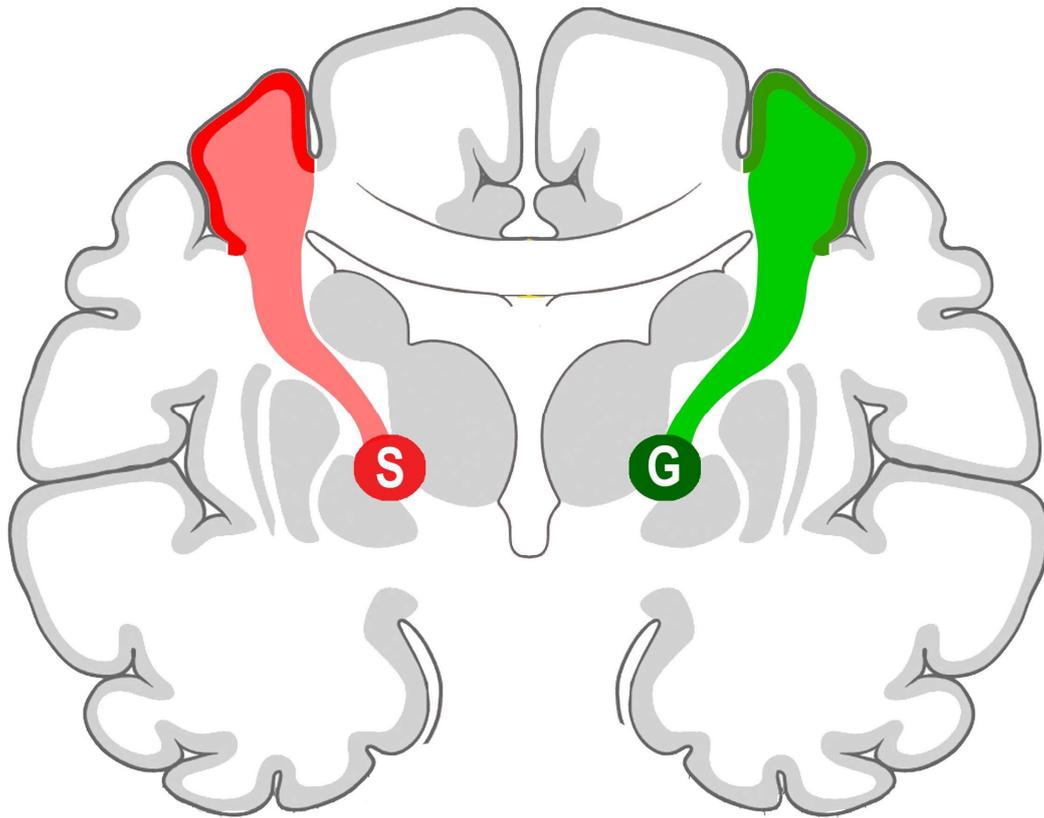


Abbildung 3. Schematische Übersicht der Methodik zur Segmentierung läsionsverbundener Kortextareale. Links: Rekonstruktion der Faserverläufe (hellrot), welche die subkortikale Läsion (S) mit der Kortexoberfläche verbinden (dunkelrot). Rechts: Analoge Rekonstruktion mit Hilfe einer gespiegelten subkortikalen Läsion (G) in der gesunden Hemisphäre. Nichtverbundene Kortextareale (keine Farbe) dienen als Kontrollregion.

2.6 Statistische Analyse

In den KD-Analysen der globalen Dicke, der spezifischen motorischen Areale und der Oberflächenanalyse wurde die prozentuale Veränderung zwischen T1 und T2 als *Symmetrized Percentage Change* (SPC) errechnet. Die mathematische Formel hierfür lautet: $SPC = 100 \times (KD_{T2} - KD_{T1}) / (KD_{T2} + KD_{T1}) \times 0,5$. Im Rahmen der KD-Analyse läsionsverbundener Areale wurde die absolute Veränderung in Millimetern verwendet: $[mm] = KD_{T2} - KD_{T1}$. Bei der Durchführung statistischer Tests wurden je nach Fragestellung Patienten oder einzelne Areale der Patienten ausgeschlossen, um einer falsch positiven Verminderung der KD vorzubeugen. So wurden bei Ermittlung der globalen KD und der KD spezifischer motorischer Areale der Schlaganfall-Hemisphäre nur Daten der Patienten mit subkortikaler supratentorieller Läsion verwendet ($n = 19$). Gleiches trifft für die Analyse läsionsverbundener Bereiche zu, wobei sich hier

aufgrund eines fehlenden Traktographie-Datensatzes die Stichprobe auf $n = 18$ verringert hat. Im Rahmen der Oberflächenanalyse wurden ebenfalls nur Patienten mit subkortikalem Schlaganfall einbezogen ($n = 19$).

Um die Veränderung der globalen KD beider Hemisphären zu testen, wurde ein zweiseitiger Wilcoxon-Rangsummentest gegen 0 durchgeführt.

Die gemessenen KD-Werte der spezifischen motorischen Areale wurden im Rahmen einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse ausgewertet. Als feste Faktoren wurden die acht verschiedenen spezifischen motorischen Areale und die jeweilige Hemisphäre (Gesunde Hemisphäre / Schlaganfall-Hemisphäre) festgelegt. Für den Faktor spezifisches motorisches Areal erfolgte post-hoc eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen.

Um die KD für jeden einzelnen Punkt (Vertex) der Oberfläche zu analysieren, verwendeten wir das in FreeSurfer implementierte allgemeine lineare Model zur Gruppenanalyse (`mri_glmfit`) (Fischl et al. 1999). Mit diesem wird für jeden Vertex die Zu- beziehungsweise Abnahme der KD errechnet, die Veränderung gegen 0 mittels t-Test überprüft und clusterweise für multiples Testen mit einer *False Discovery Rate* von $p < 0,05$ korrigiert. Die KD der so erhaltenen signifikant veränderten Areale wurde gemittelt und mit einem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest gegen 0 getestet.

Im Rahmen der Läsionstraktographie wurde analog zu bisherigen Untersuchungen (Cheng et al. 2015) ein Schwellenwert von 1 % angewandt, um läsionsverbundene Areale zu identifizieren. Die ermittelten KD-Werte der läsionsverbundenen und nicht-verbundenen Areale wurden mit einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse analysiert. Als feste Faktoren wurden die Eigenschaft Zeitpunkt (T1 / T2) und Läsionsverbundenheit (ja / nein) angenommen.

Für die klinischen Skalen wurde für die Griffkraft und den Nine-Hole-Peg Test jeweils ein zusätzlicher „normalisierter“ Wert berechnet. Dieser ist definiert als: Normalisierte Griffkraft = $\text{Griffkraft}_{\text{betroffene Hand}} / \text{Griffkraft}_{\text{gesunde Hand}}$ beziehungsweise Normalisierter 9HP = $9\text{HP}_{\text{betroffene Hand}} / 9\text{HP}_{\text{gesunde Hand}}$. Als neue klinische Skala wurde durch Faktorenanalyse die *kumulative Motor-Funktion* definiert, in welche die vier klinischen

Scores NIHSS, mRS, FMA und Griffkraft der betroffenen Hand einfließen. Die Veränderung der jeweiligen klinischen Skalen wurde berechnet als: $\text{Skalenwert}_{T2} - \text{Skalenwert}_{T1}$. Der Zusammenhang zwischen Läsionsvolumina und klinischen Skalen zu Zeitpunkt T1 wurde mit einer zweiseitigen Spearman Rangkorrelation getestet. Ebenso wurden alle Areale mit signifikant veränderter KD mit den Veränderungen klinischer Skalen mittels zweiseitigem Spearman-Test korreliert.

Als Signifikanzniveau wurde ein Alpha von 0,05 festgelegt. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS Version 22.0 (IBM Corp. Armonk, NY, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Stichproben-Beschreibung

Insgesamt konnten die Daten von 29 Patienten in die Analyse aufgenommen werden. Eine genaue Übersicht der demographischen Angaben und klinischen Ergebnisse findet sich in Tabelle 2. Das mediane Alter bei Auftreten des Schlaganfalls betrug 68 Jahre (44 bis 85 Jahre). Zwölf der Patienten waren weiblich (41 %). Zwei Patienten waren Linkshänder (7 %). Zwischen erster und zweiter Untersuchung lagen im Mittel 364 Tage (334 bis 413 Tage). Vierzehn der aufgetretenen Läsionen waren in der rechten Hemisphäre lokalisiert (48 %). Der Kortex war in zehn Fällen direkt von der Läsion betroffen (35 %). Das mediane Läsionsvolumen belief sich auf 2,5 ml (0,6 bis 92,1 ml). Initial betrug der NIHSS im Median 4 Punkte (0 bis 13 Punkte) und der mRS 3 Punkte (1 bis 5 Punkte). Im Mittel betrug der FMA 44 Punkte (4 bis 65 Punkte), die Griffkraft der betroffenen Hand 15 kg (0 bis 39,3 kg) und der 9HP 0,22 peg/s (0 bis 0,41 peg/s). Im Rahmen der für die kumulative Motorfunktion erfolgten Faktorenanalyse erklärten der NIHSS 56 %, der mRS 21 %, der FMA 14 % und die Griffkraft der betroffenen Hand 9 % der Varianz.

Im Verlauf konnte bei allen Patienten eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und des motorischen Funktionsniveaus beobachtet werden (Tabelle 1, Abbildung 4).

Tabelle 1. Durchschnittliche Veränderung klinischer Skalen zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten.						
<i>NIHSS</i> [Punkte]	<i>mRS</i> [Punkte]	<i>FMA</i> [Punkte]	<i>Griffkraft</i> [kg]	<i>Normalisierte</i> <i>Griffkraft</i>	<i>9HP</i> [peg/s]	<i>Normalisierter</i> <i>9HP</i>
-3,0 (IQR=2)*	-1,0 (IQR=2)*	15 (8–21)	15,3 (10,7–20,0)	0,25 (0,12–0,39)	0,17 (0,10–0,24)	0,35 (0,20–0,50)

Abkürzungen: NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score; mRS = modifizierte Rankin-Skala; FMA = Fugl-Meyer Assessment; 9HP = Nine-Hole-Peg Test der betroffenen Hand; Normalisierte Griffkraft = $\frac{\text{Griffkraft}_{\text{betroffene Hand}}}{\text{Griffkraft}_{\text{gesunde Hand}}}$; Normalisierter 9HP = $\frac{9\text{HP}_{\text{betroffene Hand}}}{9\text{HP}_{\text{gesunde Hand}}}$. $n(\text{NIHSS}) = 29$; $n(\text{mRS}) = 27$; $n(\text{FMA}) = 28$; $n(\text{Griffkraft}/\text{Normalisierte Griffkraft}) = 26$; $n(9\text{HP}/\text{Normalisierter 9HP}) = 16$. Veränderung der klinischen Skalen errechnet durch: $\text{Skalenwert}_{T2} - \text{Skalenwert}_{T1}$. 95 %-Konfidenzintervalle der Mittelwerte in Klammern angegeben. *als Median mit Interquartilsabstand in Klammern angegeben.

Eine Spearman-Rangkorrelation von Läsionsvolumina mit den klinischen Skalen an Zeitpunkt T1 ergab einen signifikanten Zusammenhang mit den Ergebnissen des NIHSS ($r = 0,38$; $p = 0,043$), des mRS ($r = 0,41$; $p = 0,034$) und der normalisierten Griffkraft ($r = -0,39$; $p = 0,047$) (Tabelle 3).

Tabelle 2. Demographische Angaben und klinische Ergebnisse aller Patienten.

ID	Alter	Geschl.	Händ.	Seite	Lokalisation	Vol. [ml]	Tage	NIHSS	mRS	FMA	Griff. [kg]	9HP [peg/s]
3	56	M	R	R	CR	3,7	3 385	13 5	4 3	4 6	- -	- -
5	69	W	R	R	CI	8,2	4 394	10 6	- 1	- 5	- 0	- -
7	62	M	R	L	CI, CR	2,5	5 369	3 0	3 1	37 66	7,93 33,4	0,1 0,41
9	49	W	R	L	CI,CR,BG, INS	59,4	6 351	10 3	5 3	4 16	0 9,37	- -
12	68	M	L	R	CI,CR,BG, INS	35,7	4 350	3 0	4 1	62 66	19 47,67	- 0,41
14	70	M	R	R	CR	1,7	5 348	1 0	1 1	62 66	15,9 37,3	0,24 0,38
15	65	M	R	L	CI,CR	1,7	4 361	3 0	1 1	65 66	24,5 33,5	0,32 0,38
16	73	W	R	R	CI,CR,BG, INS	32,0	3 363	3 0	4 1	62 66	20,8 25,7	0,26 0,47
18	58	M	R	R	PON	1,0	5 418	7 2	4 1	7 58	0,1 23,7	- 0,47
20	73	W	R	L	CI,CR	6,4	4 377	9 6	4 4	4 6	- 7,9	- -
21	50	M	R	R	CI,BG,INS, MFG	25,6	6 360	7 0	4 1	20 64	0 40,7	- 0,5
22	70	M	R	R	CR	3,7	5 379	0 0	1 0	65 66	27,3 34,7	0,3 0,33
24	53	M	R	R	CI,BG	3,4	5 347	4 0	1 1	65 66	39,3 44,3	0,32 0,35
25	81	W	R	R	CR	1,3	4 374	1 0	1 0	65 66	12 19,3	0,24 0,41
26	78	w	R	L	CR	1,6	3 373	5 0	1 0	65 66	15,3 23,3	0,23 0,32
30	55	w	R	R	PRC	1,5	5 375	1 0	1 1	63 66	27,3 32,7	0,24 0,6
31	72	w	R	L	PON	1,0	4 351	4 0	1 0	56 65	16,3 25,7	0,23 0,41
32	48	m	R	L	CR,SPL, MFG	1,8	2 342	3 0	2 1	56 66	21 49,3	0,08 0,56
33	63	m	R	L	CR	1,6	4 367	3 0	2 1	42 60	10,7 38,7	0,06 0,47
34	70	w	R	R	CR,BG,INS	92,1	5 373	5 1	4 1	56 65	7,26 19	0,06 0,47
35	65	m	L	L	CI, CR	8,4	4 365	8 5	4 3	6 13	0 1	- 0,32
36	85	w	R	R	CR,INS	27,9	5 404	7 3	4 3	5 50	0 8,67	- 0,26
41	81	m	R	L	PONS	0,7	3 353	4 0	4 0	25 66	18 41	- 0,26
43	44	m	R	L	CR,PRC,MF G,SFG,POC ,LOC,MTG, ITG,STG	69,1	5 339	8 1	2 1	61 66	33,7 37,7	0,2 0,53
44	78	w	R	L	CI,BG	0,6	3 357	0 0	- 1	66 66	26 26,3	0,41 0,47
45	47	w	R	R	BG,CI,FP,C R,PRC,SPL, POC,PRE, SFG,LOC	16,5	6 374	2 2	3 1	32 64	2,67 18,7	- 0,5
46	53	m	R	L	BG,CI	1,0	3 412	5 1	3 1	41 65	31,3 61,3	0,16 0,35
47	80	m	R	L	CR	1,3	3 358	4 3	4 1	57 63	18 24,7	- 0,26
50	76	m	R	L	PONS	1,8	4 346	5 0	4 1	26 66	6,7 42	- 0,38

Abkürzungen: ID = Patienten-ID; Geschl. = Geschlecht; Händ. = Händigkeit; Seite = betroffene Hemisphäre; L/R = Links/Rechts; Lokalisation = Läsionslokalisierung; Vol. = Läsionsvolumen; Tage = Zeitspanne nach Schlaganfall in Tagen; mRS = modifizierte Rankin-Skala; FMA = Fugl-Meyer Assessment; Griff. = Griffkraft der betroffenen Hand; 9HP = Nine-Hole-Peg Test; BG = Basalganglien; CI = Capsula interna; CR = Corona radiata; FP = Frontalpol; INS = Inselrinde; ITG = inferiorer Gyrus temporalis; LOC = lateraler Occipitalkortex; MED = Medulla oblongata; MFG = mittlerer Gyrus frontalis; MTG = mittlerer Gyrus temporalis; PON = Pons; POC = Gyrus postcentralis; PRC = Gyrus precentralis; PRE = Precuneus; SFG = superiorer Gyrus frontalis; SPL = superiorer Parietallappen; STG = superiorer Gyrus temporalis.

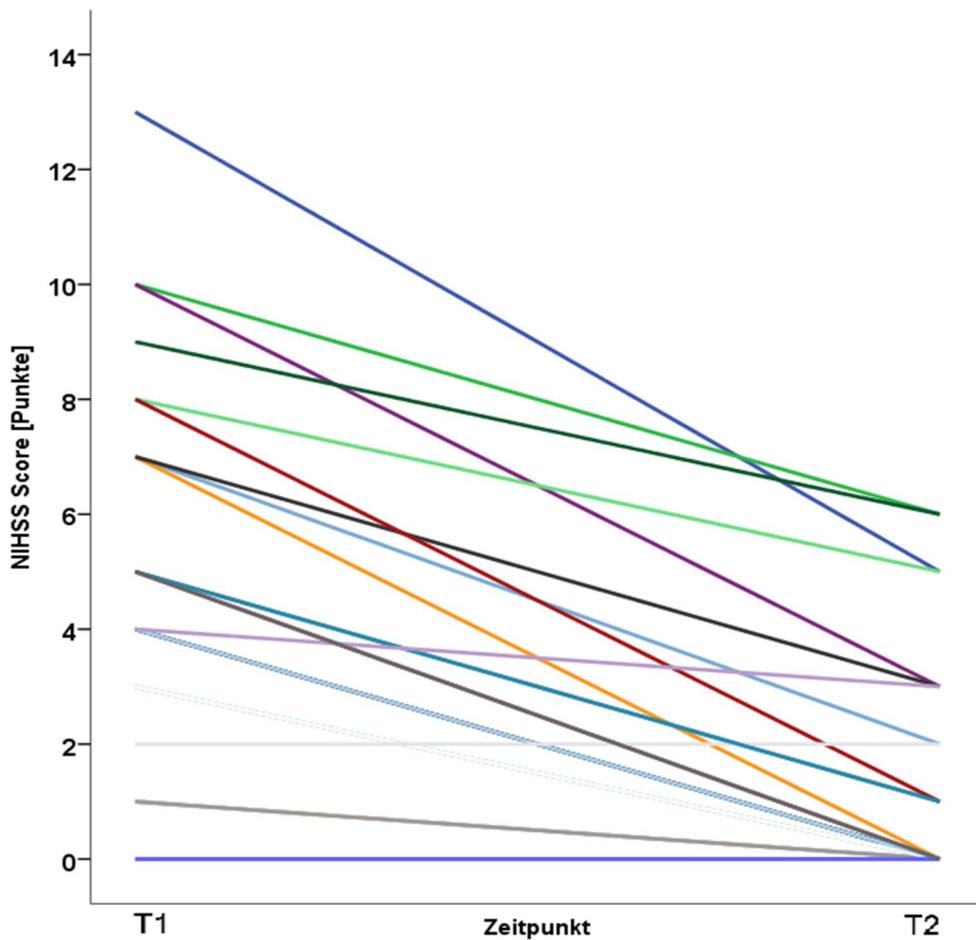
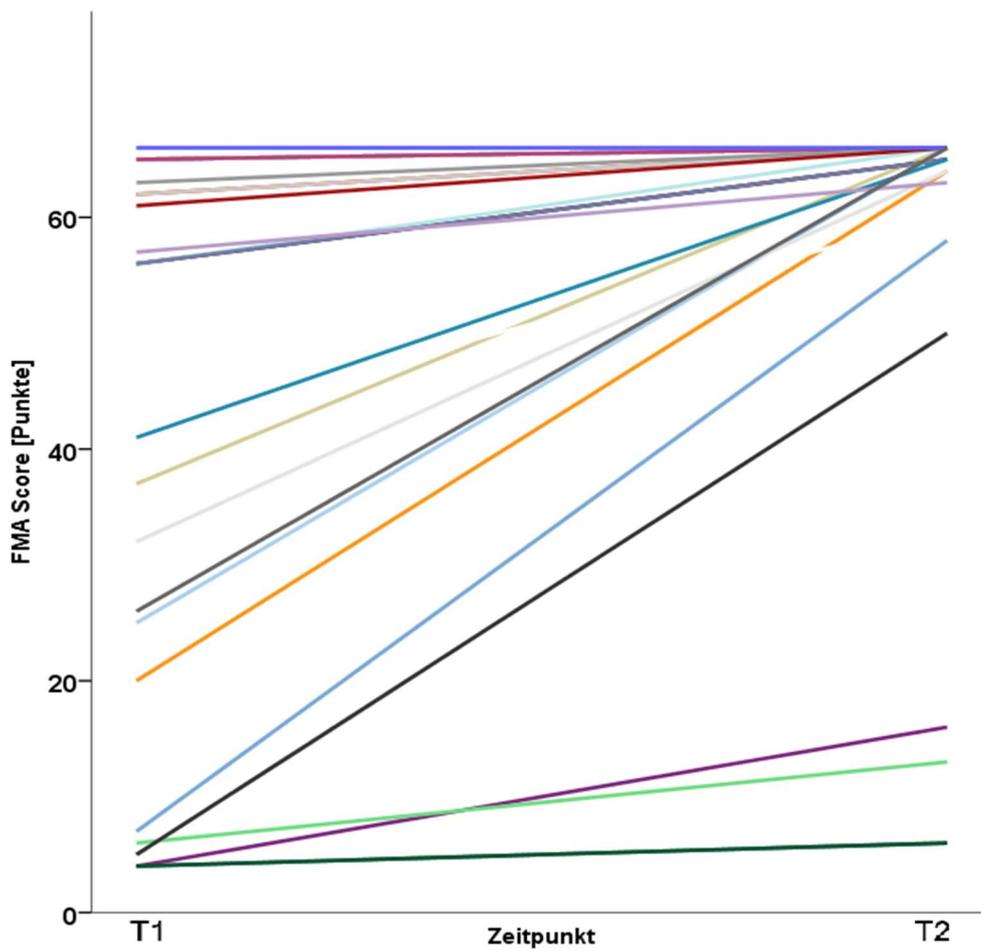


Abbildung 4. Individuelle Ergebnisse des FMA (oben) und des NIHSS (unten) zu den Untersuchungszeitpunkten T1 und T2. Jede Farbe kennzeichnet einen Patienten.

Tabelle 3. Korrelation der Läsionsvolumina mit klinischen Skalen an Zeitpunkt T1.

	<i>Korrelations- koeffizient</i>	<i>p-Wert</i>
NIHSS	0,38	0,043
mRS	0,41	0,034
FMA	-0,28	0,150
Griffkraft	-0,24	0,233
Normalisierte Griffkraft	-0,39	0,047
9HP	-0,17	0,523
Normalisierter 9HP	-0,33	0,217
Kumulative Motor-Funktion	-0,24	0,246

Abkürzungen: NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score; mRS = modifizierte Rankin-Skala; FMA = Fugl-Meyer Assessment; 9HP = Nine-Hole-Peg Test der betroffenen Hand. Normalisierte Griffkraft = $\text{Griffkraft}_{\text{betroffene Hand}} / \text{Griffkraft}_{\text{gesunde Hand}}$; Normalisierter 9HP = $9\text{HP}_{\text{betroffene Hand}} / 9\text{HP}_{\text{gesunde Hand}}$; Kumulative Motor-Funktion = Mittels Faktorenanalyse errechnete Skala aus NIHSS/mRS/FMA/Normalisierte Griffkraft. p-Werte durch zweiseitige Rangkorrelation nach Spearman erhalten.

3.2 Globale kortikale Dicke

Die global errechnete Dicke beider Hemisphären ist in Tabelle 4 aufgeführt. Sowohl in der gesunden als auch der Schlaganfall-Hemisphäre konnte über den Verlauf des Untersuchungszeitraums keine signifikante Veränderung der globalen KD gefunden werden. Dabei beträgt die mittlere Abnahme 0,52 % auf der gesunden Seite (CI: -1,56 – 0,51 %; $p = 0,468$) und 0,58 % auf der Schlaganfall-Seite (CI: -2,02 – 0,87 %; $p = 0,515$).

Tabelle 4. Durchschnittliche kortikale Dicke beider Hemisphären zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

	<i>Zeitpunkt</i>	<i>n</i>	<i>Mittelwert [mm]</i>	<i>Median [mm]</i>	<i>SD [mm]</i>
Gesunde Hemisphäre	T1	29	2,31 (2,26–2,35)	2,33	0,12
	T2	29	2,30 (2,25–2,34)	2,31	0,13
Schlaganfall-Hemisphäre	T1	19	2,27 (2,21–2,34)	2,30	0,13
	T2	19	2,26 (2,19–2,33)	2,26	0,14

Abkürzungen: T1 = Erste Untersuchung innerhalb der ersten Woche nach Schlaganfall; T2 = Zweite Untersuchung nach einem Jahr nach Schlaganfall; n = Anzahl der untersuchten Patienten; SD = Standardabweichung. kortikale Dicke der Schlaganfall-Hemisphäre nur von Patienten mit subkortikalen Läsionen ermittelt. 95 %-Konfidenzintervalle der Mittelwerte in Klammern angegeben.

3.3 Kortikale Dicke spezifischer motorischer Areale

Die spezifischen motorischen Kortexareale konnten mit Hilfe der bereits erwähnten Maske erfolgreich ausgelesen werden. Außer in S1 der Schlaganfall-Hemisphäre verringerte sich die mittlere KD über den Verlauf in allen Arealen, mit Tendenz zur stärkeren Abnahme auf der Läsionsseite (Tabelle 5). Eine mehrfaktorielle und Bonferroni-korrigierte Varianzanalyse zeigte, dass zwischen den acht verschiedenen motorischen Arealen kein signifikanter Effekt auf die KD zu beobachten ist ($F = 0,67$; $p = 0,694$). Einen starken Trend zeigte der Einfluss des Faktors Hemisphäre (Gesunde Hemisphäre / Schlaganfall-Hemisphäre) auf die KD, erreichte jedoch keine Signifikanz ($F = 3,80$; $p = 0,052$). Für die Interaktion der beiden Faktoren konnte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis beobachtet werden ($F = 0,21$; $p = 0,983$).

3.4 Oberflächenanalyse der kortikalen Dicke

Der Kortex wurde Vertex-weise mittels eines linearen Modells überprüft. Eine visuelle Darstellung der prozentualen Veränderung der KD beider Hemisphären findet sich auf der Abbildung 5. Durch die Analyse konnte ein Areal signifikanter Abnahme ausgemacht werden. Dieses verringerte sich im Mittel um 6,48 % (CI: -9,26 – -3,70 %; $p < 0,001$) und findet sich in M1 der Schlaganfall-Hemisphäre, nahe des Sulcus centralis und kaudal des „Handareals“ (Abbildung 6). Eine Spearman Rangkorrelation der KD in diesem Areal konnte keinen signifikanten Zusammenhang mit klinischen Ergebnissen nachweisen (Tabelle 6).

Tabelle 5. Kortikale Dicke sensomotorischer Areale zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

Areal	Zeitpunkt	<u>Gesunde Hemisphäre</u>				<u>Schlaganfall-Hemisphäre</u>			
		Mittelwert [mm]	Median [mm]	SD [mm]	Veränderung [%]	Mittelwert [mm]	Median [mm]	SD [mm]	Veränderung [%]
DLPFC	T1	2,19 (2,14–2,24)	2,17	0,13	-0,80	2,15 (2,07–2,22)	2,16	0,16	-1,01
	T2	2,18 (2,12–2,23)	2,17	0,15	(-2,64–1,06)	2,13 (2,04–2,23)	2,16	0,19	(-3,35–1,33)
Prä-SMA	T1	2,76 (2,66–2,87)	2,79	0,28	-1,19	2,72 (2,58–2,86)	2,73	0,29	-1,75
	T2	2,73 (2,63–2,83)	2,75	0,26	(-3,44–1,06)	2,67 (2,53–2,81)	2,61	0,29	(-5,43–1,94)
SMA	T1	2,47 (2,37–2,57)	2,51	0,26	-0,95	2,46 (2,33–2,58)	2,55	0,27	-3,47
	T2	2,45 (2,36–2,55)	2,46	0,25	(-2,93–1,03)	2,38 (2,25–2,52)	2,47	0,28	(-9,34–2,40)
PMD	T1	2,36 (2,28–2,43)	2,34	0,21	-1,89	2,33 (2,23–2,43)	2,37	0,20	-2,19
	T2	2,32 (2,23–2,41)	2,38	0,23	(-4,20–0,41)	2,29 (2,19–2,39)	2,29	0,20	(-4,35–0,02)
PMV	T1	2,33 (2,26–2,39)	2,36	0,18	-0,98	2,25 (2,16–2,35)	2,23	0,19	-0,71
	T2	2,31 (2,23–2,39)	2,33	0,20	(-3,31–1,36)	2,24 (2,15–2,33)	2,21	0,18	(-2,65–1,23)
M1	T1	2,19 (2,11–2,28)	2,25	0,22	-1,30	2,16 (2,05–2,26)	2,15	0,21	-3,30
	T2	2,18 (2,09–2,26)	2,23	0,23	(-4,70–2,11)	2,10 (1,99–2,20)	2,10	0,22	(-6,70–0,11)
S1	T1	1,74 (1,69–1,80)	1,76	0,14	-0,60	1,71 (1,65–1,76)	1,70	0,12	0,27
	T2	1,74 (1,69–1,79)	1,75	0,13	(-2,28–1,09)	1,72 (1,66–1,77)	1,73	0,12	(-2,85–3,39)
S2	T1	2,49 (2,42–2,57)	2,46	0,20	-0,40	2,47 (2,40–2,55)	2,48	0,16	-0,34
	T2	2,47 (2,37–2,57)	2,51	0,26	(-1,69–0,90)	2,47 (2,39–2,55)	2,47	0,17	(-1,82–1,13)

Abkürzungen: SD = Standardabweichung; T1 = Erste Untersuchung innerhalb der ersten Woche nach Schlaganfall; T2 = Zweite Untersuchung nach einem Jahr nach Schlaganfall; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; Prä-SMA = präsupplementär motorischer Kortex; SMA = supplementär motorischer Kortex; PMD = dorsaler prämotorischer Kortex; PMV = ventraler prämotorischer Kortex; ; M1 = primär motorischer Kortex; ; S1 = primär somatosensorischer Kortex. S2 = sekundär somatosensorischer Kortex. $n_{\text{(Gesunde Hemisphäre)}} = 29$. $n_{\text{(Schlaganfall-Hemisphäre)}} = 19$. Mittlere Prozentuale Veränderung errechnet durch SPC. 95 %-Konfidenzintervalle der Mittelwerte in Klammern angegeben.

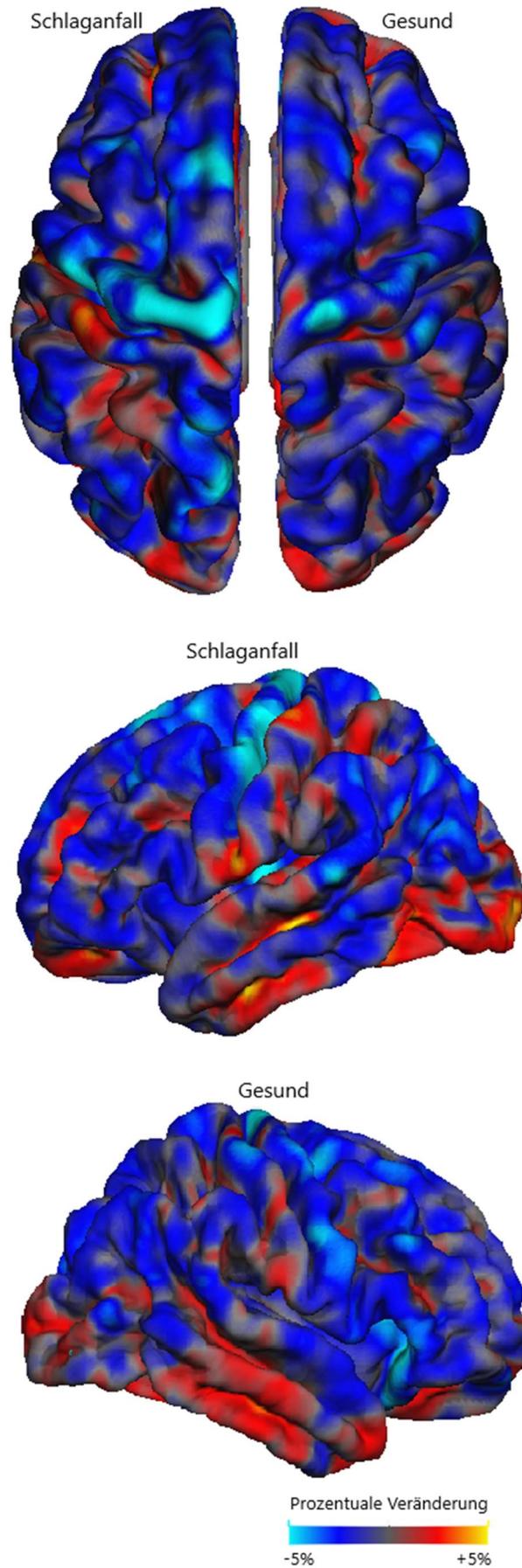


Abbildung 5. Mittels Oberflächenanalyse ermittelte prozentuale Veränderung der kortikalen Dicke 1 Jahr nach Schlaganfall. Die Farbausprägungen entsprechen der Ab- bzw. Zunahme der kortikalen Dicke.

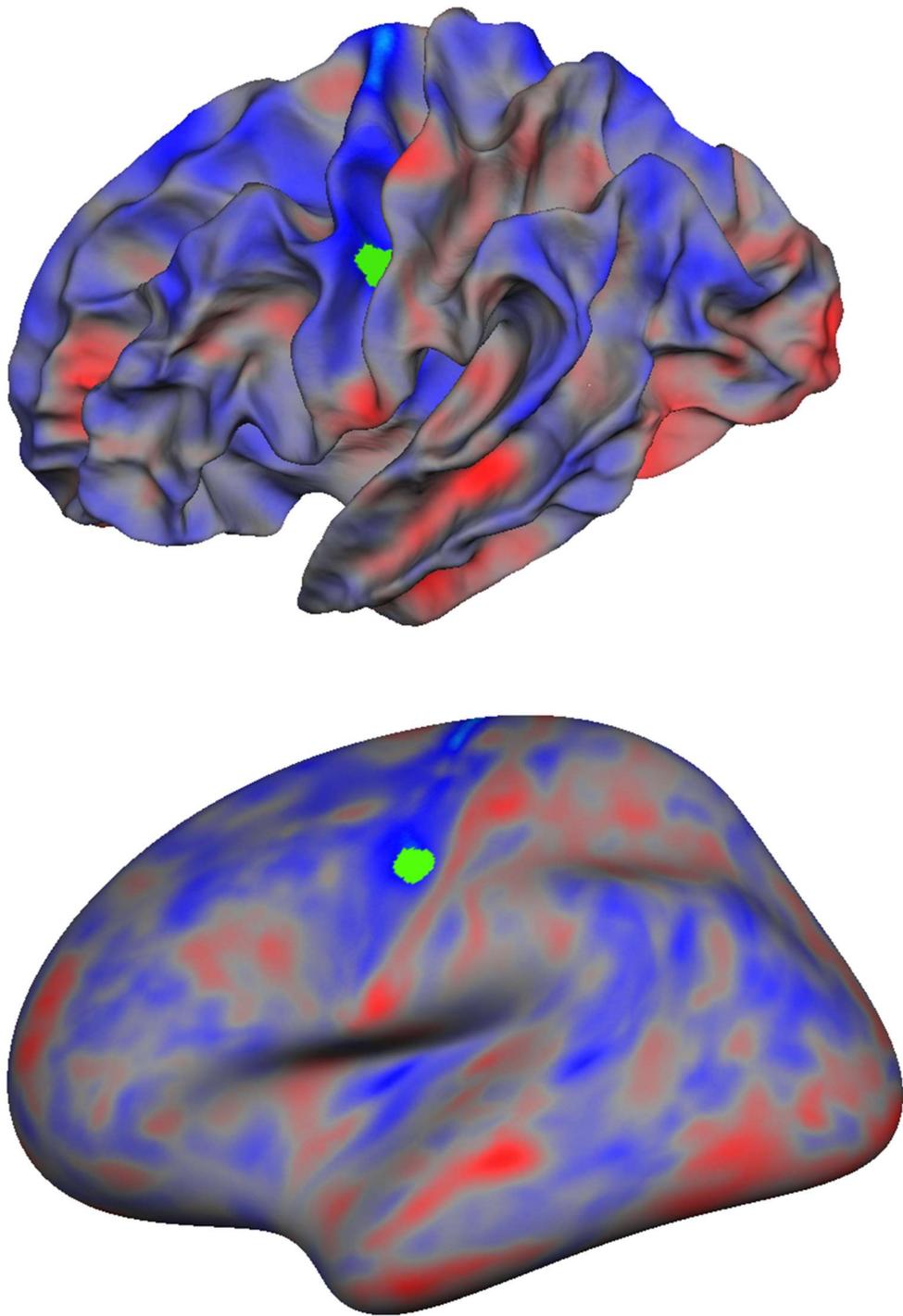


Abbildung 6. Mittels Oberflächenanalyse ermitteltes signifikant verringertes Areal der Schlaganfall-Hemisphäre 1 Jahr nach Schlaganfall (grün). Oben Darstellung der Grenzschicht zwischen grauer und weißer Substanz. Unten aufgeblähte Darstellung der Hemisphäre.

Tabelle 6. Korrelation der signifikant verringerten kortikalen Dicke des M1-Subareals mit der Veränderung klinischer Skalen.

	<i>Korrelationskoeffizient</i>	<i>p-Wert</i>
NIHSS	-0,02	0,927
mRS	0,07	0,792
FMA	0,33	0,183
Griffkraft	0,36	0,172
Normalisierte Griffkraft	0,34	0,200
9HP	-0,21	0,537
Normalisierter 9HP	0,36	0,272
Kumulative Motor-Funktion	0,18	0,524

Abkürzungen: NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score; mRS = modifizierte Rankin-Skala; FMA = Fugl-Meyer Assessment; 9HP = Nine-Hole-Peg Test der betroffenen Hand. Normalisierte Griffkraft = $\text{Griffkraft}_{\text{betroffene Hand}} / \text{Griffkraft}_{\text{gesunde Hand}}$; Normalisierter 9HP = $9\text{HP}_{\text{betroffene Hand}} / 9\text{HP}_{\text{gesunde Hand}}$; Kumulative Motor-Funktion = Mittels Faktorenanalyse errechnete Skala aus NIHSS/mRS/FMA/Normalisierte Griffkraft. Veränderung klinischer Skalen berechnet durch: $\text{Klinische Skala}_{T_4} - \text{Klinische Skala}_{T_1}$. p-Werte durch zweiseitige Rangkorrelation nach Spearman erhalten.

3.5 Kortikale Dicke läsionsverbundener Areale

Für die Analyse läsionsverbundener Areale wurden ausschließlich Patienten mit subkortikalen, supratentoriellen Läsionen eingeschlossen (n = 18). Insgesamt kam es in dieser Gruppe zu einer deutlichen Verbesserung der motorischen Defizite nach einem Jahr. Eine reduzierte Übersicht der klinischen Ergebnisse dieser Subgruppe gibt Tabelle 7.

Tabelle 7. Durchschnittliche klinische Ergebnisse der Subgruppe im Rahmen der Läsionstraktographie.

	<i>T1</i>	<i>T2</i>
Alter	68 (IQR: 47–81)*	-
NIHSS [Punkte]	4 (IQR: 2–6)*	0 (IQR: 0–2)*
FMA [Punkte]	47 (41,5–52,8)	56,9 (52,2–61,1)
Griffkraft [kg]	17,8 (14,8–20,7)	29,3 (25,6–32,9)

n = 18. Abkürzungen: T1 = Erste Untersuchung innerhalb der ersten Woche nach Schlaganfall; T2 = Zweite Untersuchung nach einem Jahr nach Schlaganfall; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Score; FMA = Fugl-Meyer Assessment; 95 %-Konfidenzintervalle der Mittelwerte in Klammern angegeben. *als Median mit Interquartilsabstand in Klammern angegeben.

Die von der Läsion verletzten Faserverläufe konnten erfolgreich mittels Traktographie rekonstruiert und die damit verbundenen Kortextareale sowohl auf der Schlaganfall-Hemisphäre als auch der gesunden Hemisphäre gemessen werden. Auf beiden Seiten wurde dabei ein fast gleich großer Kortextbereich erfasst (Tabelle 8).

Tabelle 8. Mittelwerte der durch Läsionstraktographie ermittelten Kortextoberflächen zum Zeitpunkt T1.		
	<i>Läsionsverbunden [cm²]</i>	<i>Nicht-Läsionsverbunden [cm²]</i>
Schlaganfall-Hemisphäre	51,0 (44,7–57,4)	842,1 (826,1–859,4)
Gesunde Hemisphäre	52,8 (37,2–58,4)	844,3 (826,2–861,1)
n = 18. 95 %-Konfidenzintervalle der Mittelwerte in Klammern angegeben.		

Analog zu vorherigen Studien wurde ein Schwellwert von 1 % aller rekonstruierten Faserbahnen gewählt, um läsionsverbundene Areale zu identifizieren (Cheng et al. 2015). Eine grafische Übersicht der läsionsverbundenen Kortextbereiche der Schlaganfall-Hemisphäre gibt die Abbildung 7. Lokalisiert sind diese vor allem im Gyrus precentralis, im Gyrus postcentralis und im Gyrus frontalis superior (Abbildung 7B). Ausgehend von der gespiegelten Läsion innerhalb der gesunden Hemisphäre zeigen die Kortextareale ein symmetrisches Muster der Läsionsverbundenheit (Abbildung 8). In den statistischen Berechnungen (Tabelle 9, Abbildung 9) zeigte sich, dass die KD der ipsiläsionalen Kortextareale in läsionsverbundenen Bereichen signifikant um durchschnittlich 0,15 mm abnahm (CI: -0,23 – -0,07 mm). Kontraläsionale Areale, welche mit der gespiegelten Läsion verbunden sind, verringerten sich ebenfalls um 0,13 mm (CI: -0,19 – -0,07 mm). Ebenso konnte eine Abnahme der KD in nichtverbundenen Arealen beider Hemisphären beobachtet werden, jedoch in geringerem Ausmaß und nicht signifikant auf der gesunden Seite.

Tabelle 9. Absolute Veränderung der durch Läsionstraktographie ermittelten KD nach einem Jahr				
	<u>Läsionsverbunden</u>		<u>Nicht-Läsionsverbunden</u>	
	<i>Mittelwert [mm]</i>	<i>CI [mm]</i>	<i>Mittelwert [mm]</i>	<i>CI [mm]</i>
Schlaganfall-Hemisphäre	-0,15	-0,23 – -0,07	-0,04	-0,08 – -0,01
Gesunde Hemisphäre	-0,13	-0,19 – -0,07	-0,04	-0,09 – 0,01
n = 18. Abkürzungen: KD = kortikale Dicke; CI = 95 %-Konfidenzintervall.				

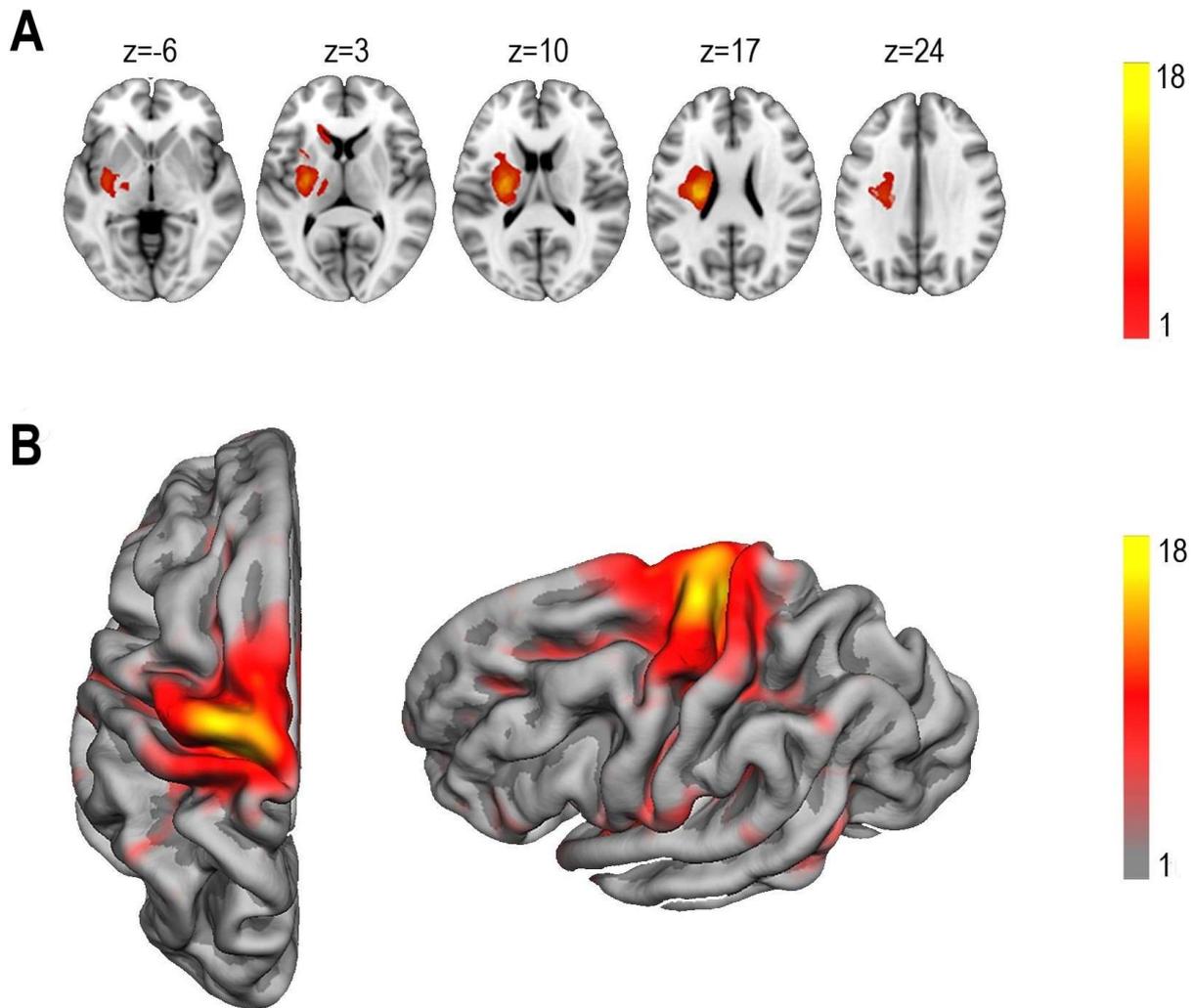


Abbildung 7. (A) Lokalisationen der subkortikalen Läsionen der Traktographie-Subgruppe. Die Z-Koordinaten entsprechen dem MNI152 Standardraum. (B) Mit der ursprünglichen Läsion verbundene Kortextbereiche der Schlaganfallhemisphäre. Aus Illustrationszwecken wurden alle Läsionen auf die linke Seite projiziert. Die Farbausprägungen entsprechen der Anzahl der Patienten.

Eine mehrfaktorielle Varianzanalyse bestätigte diese Beobachtungen. Der Faktor Untersuchungszeitpunkt (T1 / T2) hatte einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der KD ($F = 12,5$; $p < 0,001$). Ebenso hatte die Läsionsverbundenheit (ja / nein) einen signifikanten Effekt auf die gemessene KD ($F = 20,4$; $p < 0,001$). Gleiches gilt für die Interaktion der Faktoren Läsionsverbundenheit und Untersuchungszeitpunkt ($F = 3,0$; $p = 0,047$).

Um den Zusammenhang der Läsionsverbundenheit der jeweiligen Hemisphären mit dem klinischen Funktionsniveau zu testen, wurde eine zweiseitige Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Hier wurde die prozentuale Veränderung der KD mit der Leistungsveränderung in den klinischen Tests verknüpft. Sowohl für die Schlaganfall-Hemisphäre als auch die gesunde Hemisphäre konnte in den läsionsverbundenen Arealen keine signifikante Korrelation mit den klinischen Skalen gefunden werden.

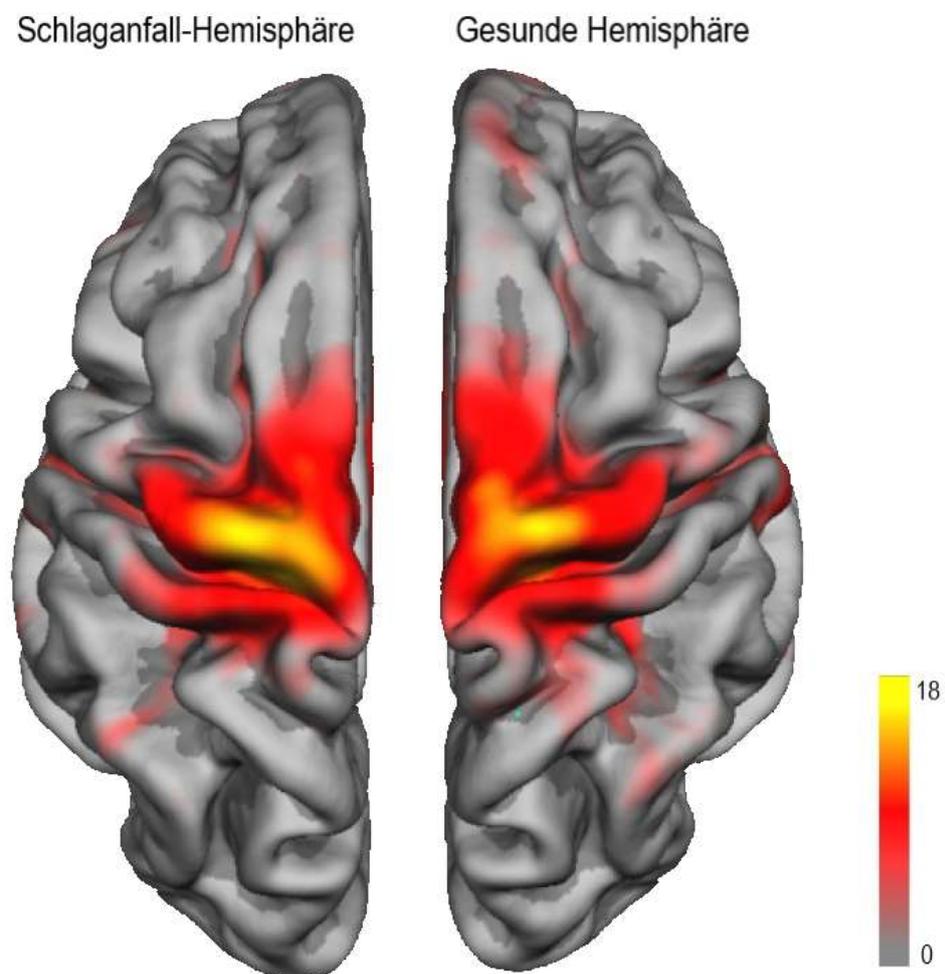


Abbildung 8. Mit der ursprünglichen und gespiegelten Läsion verbundene Kortextbereiche beider Hemisphären. Die Farbausprägungen entsprechen der Anzahl der Patienten.

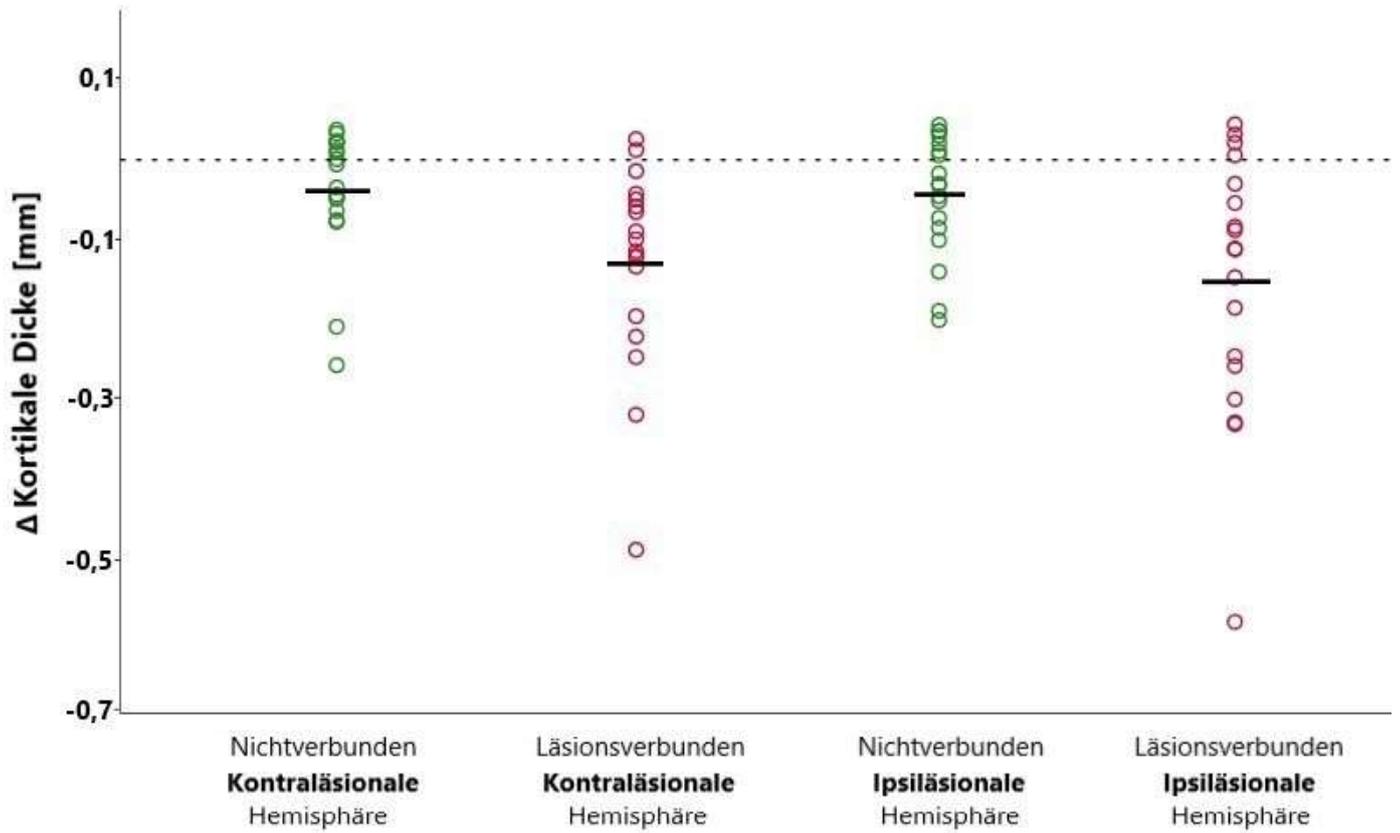


Abbildung 9. Absolute Veränderung der durch Läsionstraktographie ermittelten kortikalen Dicke in mm. Die Kreise entsprechen den individuellen Patientenwerten, die schwarzen Striche dem Durchschnittswert. Nichtverbundene Kortexareale sind grün gekennzeichnet, verbundene Areale rot.

4. Diskussion

Für die vorliegende Arbeit zur Untersuchung struktureller Veränderungen des zerebralen Kortex innerhalb eines Jahres nach ischämischem Schlaganfall wurden die MRT-Daten von 29 Patienten ausgewertet. Hierbei zeigten sich folgende Hauptergebnisse:

Die Größe der Läsionsvolumina zum Zeitpunkt T1 korreliert mit den klinischen Testergebnissen des NIHSS, des mRS und der normalisierten Griffkraft.

Die globale KD der jeweiligen Hemisphären zeigt keine signifikante Veränderung.

Die KD primär- und sekundärmotorischer Areale der Schlaganfall-Hemisphäre zeigt eine Tendenz zur Abnahme. Ebenso kann ein Trend der KD-Verringerung sensomotorischer Areale in der gesunden Hemisphäre beobachtet werden. In einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse wurde ein starker Trend des Einflussfaktors Hemisphäre auf die KD ermittelt, jedoch ohne Signifikanz.

Die Oberflächenanalyse identifizierte ein Areal signifikanter Abnahme der KD um durchschnittlich 6,48 % (CI: -9,26 – -3,70 %; $p < 0,001$). Hierbei handelt es sich um einen kleinen Bereich im primär motorischen Kortex der Schlaganfall-Hemisphäre kaudal des Handareals.

Bei Patienten mit subkortikalem Infarkt verringerte sich die KD der läsionsverbundenen Areale signifikant um 0,15 mm (CI: -0,23 – -0,07 mm). Ebenso fand eine Abnahme in homolog verbundenen Kortextbereichen der gesunden Hemisphäre statt (0,13 mm; CI: -0,19 – -0,07 mm). In nichtverbundenen Arealen nahm die KD in geringerem Ausmaß ab. Eine mehrfaktorielle Varianzanalyse zeigte einen signifikanten Effekt auf die KD für die Faktoren Untersuchungszeitpunkt ($F = 12,5$; $p < 0,001$), Läsionsverbundenheit ($F = 20,4$; $p < 0,001$) und deren Interaktion ($F = 3,0$; $p = 0,047$).

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Veränderungen der KD und dem klinischen Outcome der Patienten.

4.1 Einfluss der Läsionsvolumina auf die Motorfunktion

Das mediane Läsionsvolumen unserer Stichprobe betrug 2,5 ml (0,6 bis 92,1 ml). Die Größe einer Schlaganfallläsion hängt neben der Dauer der Ischämie und der Größe des arteriellen Versorgungsgebietes von verschiedenen Faktoren ab (Heiss 1983). Dabei variiert das Ausmaß im zeitlichen Verlauf. So nimmt das Volumen in den ersten Tagen nach Schlaganfall zu, um dann im Verlauf sein Maximum zwischen dem dritten und achten Tag zu finden (Beaulieu et al. 1999, Lansberg et al. 2001). Die initiale Zunahme wird durch zunehmende Infarzierung des Hirngewebes und der Ausbreitung des vasogenen Ödems erklärt (Bell et al. 1985, Knight et al. 1994). Nach dieser akuten Phase nimmt das Läsionsvolumen ab, um nach 30 Tagen sein finales Ausmaß zu erreichen (Gaudinski et al. 2008). Mögliche Ursachen sind Resorption des Ödems, Reperfusion des Gewebes, Atrophie der Hirnsulci und Erweiterung der Ventrikelräume (Ritzl et al. 2004, Gaudinski et al. 2008). Im Falle dieser Arbeit wurden die Läsionen zwischen dem dritten und sechsten Tag nach Schlaganfall vermessen. Dies lässt vermuten, dass das Volumen zum Zeitpunkt seiner größten Ausdehnung erfasst wurde.

Der Einfluss des Läsionsvolumens auf das klinische Funktionsniveau in der Akutphase wurde in mehreren Studien untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass das innerhalb der ersten zwei Wochen erfasste Volumen mit dem Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung korreliert (Lövblad et al. 1997, Beaulieu et al. 1999, Schiemanck et al. 2005). Auch gibt es Studien, die dem initialen Läsionsvolumen eine prädiktive Aussagekraft für das langfristige Outcome zuschreiben. So konnten Schiemanck et al. zeigen, dass das Volumen mit den nach einem Jahr erhobenen klinischen Testergebnissen des mRS und des FMA korreliert (Schiemanck et al. 2005). Studien von Vogt et al. und Thijs et al. identifizierten das initiale Läsionsvolumen als unabhängigen Outcomeprädiktor (Thijs et al. 2000, Vogt et al. 2012). Im Rahmen dieser Arbeit konnte ebenfalls ein moderater Zusammenhang zwischen Schlaganfallgröße und klinischer Beeinträchtigung zum Zeitpunkt T1 aufgezeigt werden. Dabei korreliert das Läsionsvolumen mit den Testergebnissen des NIHSS ($r = 0,38$; $p = 0,043$), des mRS ($r = 0,41$; $p = 0,034$) und der normalisierten Griffkraft ($r = -0,39$; $p = 0,047$). Patienten mit größeren Läsionsvolumina waren klinisch schwerer beeinträchtigt. Die errechneten Korrelationen für die klinischen Skalen FMA, Griffkraft, (normalisierter) 9HP und kumulative Motorfunktion zeigten keine statistische

Signifikanz. Insgesamt ist die Ausprägung der Korrelation von motorischem Funktionsniveau und Läsionsvolumen als schwach einzustufen.

4.2 Veränderung der globalen kortikalen Dicke

In der vorliegenden Dissertation wurde der Einfluss von Infarkten auf die mittlere KD der unversehrten Hirnrinde analysiert. Dabei wurde die KD der gesunden und der Schlaganfall-Hemisphäre gesondert betrachtet. Auf beiden Seiten konnte zwar im Durchschnitt die Tendenz einer Abnahme festgestellt werden, jedoch ohne statistische Signifikanz (Schlaganfall: -0,58 %; Gesund: -0,52 %). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Werden et al., die zwar im Vergleich zu Kontrollprobanden eine Abnahme des gesamten Hirnvolumens beobachteten, jedoch keine signifikante Abnahme der globalen KD (Werden et al. 2017). Diese Ergebnisse decken sich mit unserer Annahme, dass sich die KD bei unserer Stichprobe nach einem bestimmten Muster verringert (Motorische Areale, läsionsverbundene Areale) und nicht global innerhalb einer Hemisphäre. Außerdem kann die beobachtete Tendenz der globalen KD-Abnahme eventuell auch durch den normalen Alterungsprozess begründet werden (Hutton et al. 2009, Lemaitre et al. 2012, Shaw et al. 2016). Shaw et al. untersuchten die KD gesunder Probanden in ähnlichem Alter wie die Patienten unserer Stichprobe. Im Mittel verringerte sich dabei die globale KD um 0,3 % pro Jahr (Shaw et al. 2016).

4.3 Veränderung der kortikalen Dicke in motorischen Arealen

In der Analyse der sensomotorischen Bereiche des Kortex wurden beide Hemisphären gesondert betrachtet. Innerhalb der Schlaganfall-Hemisphäre konnte in allen Arealen außer dem primär somatosensorischen Hirnareal ein Trend zur Abnahme beobachtet werden. Die gleiche Tendenz fanden wir in den sensomotorischen Arealen der gesunden Hemisphäre. Im Rahmen der mehrfaktoriellen Varianzanalyse wurde jedoch für den Faktor spezifisches Motorareal kein Einfluss auf die KD beobachtet. Einen starken, dabei aber nicht signifikanten Trend zeigte der Einflussfaktor Hemisphäre. Durch eine lineare Oberflächenanalyse fanden wir ein Areal, welches sich signifikant im Mittel um 6,48 % verringerte. Dieses befindet sich ipsiläsional in M1, nahe des sogenannten „Hand-Areals“ (Yousry et al. 1997). Ein Zusammenhang zwischen klinischem Funktionsniveau und Abnahme des signifikant verringerten Areals konnte nicht festgestellt werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der jeweiligen Hemisphären gesondert besprochen.

Im Falle der ipsiläsionalen Hemisphäre erwarteten wir im Rahmen sekundärer Degeneration, atrophierte sensomotorische Kortextareale nachzuweisen. Bereits in vorangegangenen Studien konnte eine Dicke- beziehungsweise Volumenverringering in Motorarealen, die wir ebenfalls untersuchten, beobachtet werden. Im Speziellen handelte es sich um eine Abnahme in M1, in S1 und in SMA bei subkortikalem Schlaganfall (Dang et al. 2013, Fan et al. 2013, Jones et al. 2016). Dabei konnte in der Studie mit dem kürzesten Follow-Up bereits nach drei Monaten eine signifikante Verringerung der Dicke in M1 festgestellt werden (Dang et al. 2013). In dieser Dissertation fanden wir einen Trend zur Abnahme der KD in beinahe allen untersuchten motorischen Arealen. Durch die Oberflächenanalyse konnte außerdem ein signifikant verringertes kleines Areal in M1 gefunden werden, welches eine topographische Nähe zum Handbereich hat. Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass Schlaganfälle mit Beteiligung der oberen Extremität Einfluss auf die KD in den zuständigen Kortextbereichen haben. Neben der bereits erwähnten sekundären Degeneration könnte eine langfristig geringere Nutzung der beeinträchtigten Extremität diesen Prozess verstärken, beziehungsweise eine gezielte Rehabilitation diesem entgegenwirken (Jones T. A. et al. 1999, Langer et al. 2012, Pundik et al. 2018).

Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit und den bereits erwähnten Studien wurden in anderen Untersuchungen konträre Ergebnisse auf der ipsiläsionalen Hemisphäre beobachtet. So fanden beispielsweise Schaechter et al. bei chronischen Schlaganfallpatienten eine Zunahme der KD im primär somatosensorischen Kortext, welche mit einer erhöhten Aktivität im fMRT einherging und als Ausdruck kompensatorischer neuronaler Plastizität interpretiert wurde (Schaechter et al. 2006). In einer anderen Studie beobachteten Diao et al. bei einem durchschnittlichen Follow-Up von 18 Monaten eine bilaterale Zunahme des GMV im SMA, welche mit dem klinischen Outcome der Patienten korrelierte (Diao et al. 2017). So scheint eine kompensatorische Adaption der grauen Substanz nach Schlaganfall nicht nur auf der unversehrten Hemisphäre möglich, sondern auch auf der betroffenen Seite. Im Falle dieser Dissertation zeigte S1 als einziges Areal einen Trend der Zunahme, ein möglicher Hinweis auf adaptive Prozesse.

Auf der gesunden Hemisphäre erwarteten wir als Ausdruck kompensatorischer Plastizität eine Zunahme der KD in sensomotorischen Arealen. So konnte in mehreren Untersuchungen eine Zunahme des GMV im SMA bei chronischen Schlaganfallpatienten gezeigt werden, welches mit einem besseren motorischen Outcome einhergeht (Dang et al. 2013, Diao et al. 2017, Miao et al. 2018). Sterr et al. fanden bei Patienten, deren Motorfunktion sich durch eine zweiwöchige Immobilisationstherapie verbesserte, eine höhere KD in S1 (Sterr et al. 2013). Des Weiteren konnte eine Zunahme der KD in anderen strategisch wichtigen Motorarealen, wie etwa dem Lobus paracentralis oder dem Gyrus frontalis superior beobachtet werden (Brodthmann et al. 2012). Ebenso gibt es abseits morphologischer Beobachtungen Hinweise auf eine kontraläsionale funktionelle Adaptation der Motorareale (Rehme et al. 2012). So konnte bei chronischen Schlaganfallpatienten eine kontraläsionale Überaktivierung des primär motorischen Kortex, des prämotorischen Kortex und des SMA festgestellt werden. (Ward et al. 2006, Rehme et al. 2012). Diese Überaktivierung korrelierte mit dem Verletzungsausmaß des Tractus corticospinalis (Ward et al. 2006). Die vorliegende Dissertation stützt die Ergebnisse dieser Studien und somit die aufgestellte Hypothese nicht. Im Mittel zeigten alle sensomotorischen Areale der kontraläsionalen Hemisphäre eine Tendenz zur Abnahme. Da sich jedoch weder in der Masken- noch in der Oberflächenanalyse ein Areal signifikant verringerte, sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten. Ein möglicher Grund für die Abnahme könnten strukturelle interhemisphärische Verbindungen zwischen den motorischen Arealen sein (Gupta et al. 2006, Li et al. 2015). Bei Verletzung der Integrität dieser Verbindungen wäre eine sekundäre Degeneration auch auf der unversehrten Hemisphäre denkbar. So konnten Kraemer et al. bei einer Untersuchung hemiparetischer Schlaganfallpatienten eine Reduktion der GMV in homologen motorischen Arealen der gesunden Hirnhälfte beobachten (Kraemer et al. 2004). Ebenso gibt es Hinweise auf eine kontralaterale Abnahme der GMV im Bereich der Inselrinde, welche bereits nach vier Wochen auftritt (Dang et al. 2013). Diesem Kortexbereich wird eine Bedeutung als sekundär motorisches Areal bei Bewegungsausführung zugeschrieben (Fink et al. 1997). In einer Studie, welche die Veränderung der GMD chronischer Schlaganfallpatienten untersuchte, wurde ebenfalls eine bilaterale Abnahme in sensomotorischen Arealen beobachtet (Gauthier et al. 2012). Diese korrelierte mit dem motorischen Funktionsniveau und dem Ansprechen auf Rehabilitationsmaßnahmen.

Im Rahmen der Maskenanalyse zeigten in dieser Arbeit sowohl die Veränderungen der Schlaganfall-Hemisphäre als auch der gesunden Hemisphäre eine Ausprägung geringer Signifikanz. Noch deutlicher sichtbar wird dies durch die mehrfaktorielle Varianzanalyse, welche keinen signifikanten Einfluss der jeweiligen Faktoren Motorareal und Hemisphäre auf die KD aufzeigt. Der Faktor Hemisphäre könnte eine Rolle für die Veränderung der KD spielen, ein Trend zur stärkeren Abnahme fand sich dabei vor allem auf ipsiläsionaler Seite. Möglicherweise wirken sich Läsionen vor allem auf intrahemisphärielle sensomotorische Areale negativ aus.

4.4 Einfluss der Läsionsverbundenheit auf die kortikale Dicke

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine signifikante Abnahme der KD in Bereichen, die durch Nervenbahnen strukturell mit der Schlaganfallläsion verbunden sind. Bemerkenswert ist, dass sich auf der unversehrten Hemisphäre ebenfalls die KD von homologen Arealen verringert hat. Diese sind strukturell mit der von uns gespiegelten Schlaganfallläsion verbunden. Die Ergebnisse der Varianzanalyse bestätigen diese Beobachtungen. Der Faktor Läsionsverbundenheit hat einen signifikanten Effekt auf die Verringerung der KD, ebenso der Zeitpunkt der Messung. Eine Korrelation zwischen dem motorischen Outcome und der Läsionsverbundenheit konnte indes nicht gefunden werden.

In vorangegangenen Studien konnte bereits ein Zusammenhang zwischen der strukturellen Verbundenheit von Kortexarealen mit der ursprünglichen Läsion hergestellt werden. So wurde im Tiermodell gezeigt, dass Schlaganfälle eine Verringerung der KD, des GMV und der GMD in entfernten Kortextbereichen, sowohl ipsi- als auch kontraläsional zur Folge haben (Karl et al. 2010). Ebenso konnten Untersuchungen mittels MRT aufzeigen, dass einer Verletzung der Integrität von Nervenbahnen eine Atrophie der grauen Substanz in fernab liegenden Regionen folgt (Steenwijk et al. 2015, Koch et al. 2016). Cheng et al. stellten bei einem Untersuchungszeitraum von drei Monaten nach Apoplex eine Verringerung der KD um 2,6 % von läsionsverbundenen Arealen innerhalb der Schlaganfall-Hemisphäre fest (Cheng et al. 2015). Ebenso beobachteten Duering et al. nach sechs Monaten eine Abnahme läsionsverbundener Areale um 2-5 % (Duering et al. 2015). Auf der kontraläsionalen Seite konnten keine relevanten Veränderungen beobachtet werden. Bei einer Studie mit weitaus größerem Zeitintervall von etwa 34 Monaten untersuchten

Duering et al. die Veränderung der KD bei CADASIL-Patienten (*zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie*) (Duering et al. 2012). Dabei verringerte sich innerhalb der Schlaganfall-Hemisphäre die Dicke von läsionsverbundenen Kortexarealen um etwa 9 %. Im Falle dieser Arbeit konnte ipsiläsional eine signifikante Abnahme der KD von läsionsverbundenen Arealen um durchschnittlich 5 % gefunden werden. Dies übersteigt bei weitem die natürliche Abnahme der KD bei gesunden Probanden, welche je nach Altersgruppe zwischen 0,3 % und 3 % geschätzt wird (Jiang et al. 2014, Shaw et al. 2016). Zu beachten ist, dass im Rahmen der Traktographie nur Patienten mit subkortikalem Schlaganfall einbezogen wurden. Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass es sich um eine spezifische Folge einer subkortikalen Läsion handelt und nicht um eine Begleiterscheinung wie allgemein beschleunigte Atrophie. Ein möglicher Grund dafür könnte eine von der Läsion ausgehende antero- und retrograde Degeneration der Neuronen bei axonaler Verletzung sein (Liang et al. 2007). So konnten etwa Seo et al. bei Patienten mit Alzheimer- und vaskulärer Demenz zeigen, dass eine Verletzung der Integrität der weißen Substanz zu einer spezifischen Abnahme der KD führen kann (Seo et al. 2012).

Nicht nur ipsiläsional, sondern auch kontraläsional verringerte sich die KD von Arealen, welche strukturell mit der gespiegelten Schlaganfallläsion verbunden sind. Dabei wies die Abnahme ein Muster auf, welches der Abnahme der ipsiläsionalen Hemisphäre in großen Teilen gleicht. Eine signifikante Verringerung konnte hier nur in läsionsverbundenen Kortexbereichen beobachtet werden. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, da es einen strukturellen Zusammenhang zwischen Arealen der Schlaganfall-Hemisphäre und homologen Arealen der gesunden Hemisphäre impliziert. In Ihrer Untersuchung, die diesem Kapitel der Dissertation im Grundaufbau gleicht, konnten Cheng et al. bei kürzerem Follow-Up von drei Monaten nur eine Tendenz zur Abnahme der KD in gespiegelten verbundenen Arealen feststellen (Cheng et al. 2015). In Anbetracht unserer Ergebnisse könnte dies ein Hinweis sein, dass homologe Atrophie kontraläsionaler Kortexbereiche in der späten chronischen Phase nach subkortikalem Schlaganfall auftritt. Auch Karl et al. fanden in ihrem Tiermodell bei subkortikaler Läsion homologe Muster der Dickenabnahme auf beiden Hemisphären (Karl et al. 2010). Als mögliche Ursachen wurden neuroinflammatorische Reaktionen, sekundäre Neurodegeneration und Apoptose diskutiert. Ein möglicher

Grund ist die strukturelle und funktionelle Verbindung von motorischen Arealen über das Corpus callosum hinweg. So konnten Arbeiten an Primaten eine interhemisphärische Verbindung primärer und sekundärer sensomotorischer Areale nachweisen (Dancause et al. 2007, Fang et al. 2008). Auf Basis der genannten Untersuchungen und der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stellen wir die Möglichkeit einer interhemisphärisch induzierten Degeneration bei subkortikalem Schlaganfall im Rahmen der transcallosalen Diaschisis zur Diskussion. Ein möglicher pathophysiologischer Prozess könnte dabei die Desintegration der weißen Substanz sein, welche sekundär transcallosal zur Atrophie verbundener Kortexareale führt (Carrera und Tononi 2014). In mehreren Traktographie-Untersuchungen konnte bereits ein Einfluss subkortikaler Läsionen auf die Integrität der weißen Substanz festgestellt werden (Crofts et al. 2011, Yin et al. 2013). Dabei wurde beobachtet, dass Nervenbahnen, welche mit sensomotorischen Arealen verknüpft sind, sowohl ipsi- als auch kontraläsional degenerieren. Die Bedeutung der strategischen Lokalisation von Läsionen scheint hier eine wichtige Rolle zu spielen. So wurde in einem computerbasierten Modell gezeigt, dass vor allem parieto-temporale Läsionen und Läsionen nahe der Mittellinie die Integrität und Aktivität des neuronalen Netzwerkes bilateral beeinträchtigen (Alstott et al. 2009). Eine direkte Verletzung von M1 hingegen hat vor allem lokale intrahemisphärische Effekte. Neben der erwähnten sekundären Degeneration könnte ebenso ein verringerter exzitatorischer Einfluss der betroffenen Hemisphäre kontraläsional zu einer verringerten Aktivität und dadurch zur Atrophie führen (Carrera und Tononi 2014). Analog zu dieser Hypothese wurde bei Schlaganfallpatienten eine Zunahme der KD in überaktivierten Kortexarealen beobachtet (Schaechter et al. 2006). Eine weitere Rolle könnten Interneuronen spielen, die über indirekte Pfade nach Verlust von synaptischen Signalen apoptotische Prozesse induzieren (Koliatsos et al. 2004).

Die Abnahme der KD in den läsionsverbundenen Arealen dieser Arbeit zeigt, wie erwartet, ein bestimmtes Muster auf. Dieses gleicht sich auf der Schlaganfall-Hemisphäre und der gesunden Hemisphäre. Das Ausmaß der jeweiligen verbundenen Kortexoberfläche unterscheidet sich dabei zwischen den beiden Hirnhälften nur minimal (51,0 und 52,8 cm²). Die Bereiche, in denen die KD abgenommen hat, sind vor allem primär- und sekundärmotorischen Arealen zuzuordnen. Diese sind im Gyrus precentralis, im Gyrus postcentralis und im Gyrus frontalis superior lokalisiert. Auf

zytoarchitektonischer Ebene repräsentieren diese Bereiche die kranialen Anteile der Brodmann-Areale 3, 4, 6 und 8. Aufgrund des Einschlusskriteriums eines Schlaganfalls mit Beeinträchtigung der oberen Extremität wirkt diese Beobachtung plausibel. Innerhalb dieser Stichprobe betreffen alle Läsionen in verschiedenem Ausmaß den Tractus corticospinalis im Bereich der Corona radiata oder der Capsula interna.

Für die KD der läsionsverbundenen Areale beider Hemisphären konnte in dieser Arbeit keine Korrelation zum motorischen Funktionsniveau hergestellt werden. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Cheng et al., welche ebenfalls den Zusammenhang zum NIHSS, FMA und der Griffkraft untersuchten (Cheng et al. 2015). Trotz signifikanter Verringerung der KD in ipsiläsionalen läsionsverbundenen Bereichen korrelierte diese nicht mit den klinischen Parametern. Hierbei muss angemerkt werden, dass die Stichprobe mit 12 Patienten eventuell zu klein war, um statistische Signifikanz zu erreichen. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde ebenfalls nur eine kleine Subgruppe von 18 Patienten untersucht – eine mögliche Ursache für fehlende klinische Korrelation. Jedoch konnte auch in anderen Studien, die den Einfluss von interhemisphärischer Diaschisis bei Läsionen analysierten, kein Zusammenhang zwischen sichtbaren strukturellen und funktionellen Veränderungen und klinischen Ergebnissen hergestellt werden (Duering et al. 2015). Reidler et al. beobachteten eine sekundäre Hypoperfusion des Thalamus bei Patienten mit Mediainfarkt, welche nicht mit der Wiederherstellung des motorischen Funktionsniveaus korrelierte (Reidler et al. 2018). Ebenso lässt beispielsweise ein konsekutiv verringerter Sauerstoffmetabolismus der nichtbetroffenen Hemisphäre keinen Schluss auf Ergebnisse von klinischen Testungen zu (Iglesias et al. 1996). Deshalb muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass intrahemisphärische und transcallosale KD-Degeneration eher ein Epiphänomen bei subkortikalem Schlaganfall ist und keine Relevanz für das motorische Outcome hat.

4.5 Grenzen der Arbeit

Wie jede wissenschaftliche Arbeit unterliegt diese Dissertation gewissen Limitationen. Der größte Schwachpunkt ist das Fehlen von Kontrolldaten. Eine Veränderung der KD ist auch bei gesunden Probanden innerhalb kurzer Zeit durch den Alterungsprozess oder Immobilisation möglich (Langer et al. 2012, Shaw et al. 2016). Durch das

Einbeziehen gesunder Kontrollen könnten Schlaganfall-spezifische Phänomene besser eingegrenzt werden.

Ein Zusammenhang zwischen der Veränderung der KD und dem motorischen Funktionsniveau konnte nicht festgestellt werden. Ein möglicher Grund dafür ist die relativ kleine Stichprobe von 29 Patienten, respektive der Untergruppe von 19 beziehungsweise 18 Patienten mit subkortikaler Läsion. Außerdem zeigte sich ein Großteil des Patientenkollektivs nur moderat beeinträchtigt. Bei stärkerer initialer Beeinträchtigung hätten die klinischen Skalen Veränderungen eventuell sensitiver erfassen können. Möglicherweise hätte dadurch ein besserer Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion hergestellt werden können.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist der Fokus auf von uns definierte sensomotorische Areale im Rahmen der Maskenanalyse. Jedoch haben auch andere Bereiche eine Funktion im Erlernen, Planen und Ausführen von Bewegungen. Diese spielen bei der Adaptation nach Schlaganfall ebenfalls eine wichtige Rolle. Als weitere motorische Zentren seien hier der Thalamus, das Cerebellum oder die Inselrinde genannt (Brodthmann et al. 2012, Abela et al. 2015). Auch konnte in kognitiven Arealen wie im kontraläsionalen Precuneus und Hippocampus eine größere KD in Verbindung mit besserem motorischem Outcome gebracht werden (Fan et al. 2013). Diese Strukturen könnten in einer weiteren Arbeit einbezogen werden, um einen umfassenderen Blick zu erlangen.

Als weiterer Schwachpunkt dieser Dissertation ist möglicherweise der große zeitliche Abstand von einem Jahr zwischen der ersten und zweiten Untersuchung anzusehen. Dies ermöglichte uns zwar eine Betrachtung der KD von chronischen Schlaganfallpatienten, jedoch konnten keine Veränderungen in der akuten oder subakuten Phase erfasst werden. Vor allem diese frühe Zeit, in welcher der Kortex dynamischen Veränderungen unterliegt, spielt für das Outcome eine wichtige Rolle und sollte gesondert untersucht werden (Schaechter 2004).

Im Rahmen der statistischen Analyse ist anzumerken, dass bestimmte Faktoren, die ebenfalls einen Einfluss auf die KD bei Schlaganfall haben könnten, nicht einbezogen wurden. So scheint es etwa eine Rolle zu spielen, auf welcher Seite die Läsion lokalisiert ist, welche weiteren Krankheiten vorliegen und welches Geschlecht der Patient hat (Diao et al. 2017, Ferris et al. 2018). Eine genauere Betrachtung dieser Variablen könnte einen differenzierteren Überblick geben.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation konnte ein Einfluss von Schlaganfällen bei Beeinträchtigung der oberen Extremität auf die KD bestätigt werden. MRT-Bilder und klinische Skalen wurden von 29 Patienten an zwei Untersuchungszeitpunkten mit Abstand eines Jahres erhoben. Mittels FLAIR-Daten konnten Läsionen lokalisiert und ihr Volumen bestimmt werden, zur Analyse ihrer strukturellen Verbundenheit erfolgte eine Traktographie bei DWI-Bildern. Anhand von T1-Daten wurde der Kortex voxelweise auf seine Dicke global, in spezifischen sensomotorischen und läsionsverbundenen Arealen untersucht. Zusätzlich erfolgte eine vertexbasierte Oberflächenanalyse. Ein Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und dem motorischen Funktionsniveau konnte anhand einer Korrelation mit dem NIHSS, des mRS und der normalisierten Griffkraft gezeigt werden. Die globale KD beider Hemisphären veränderte sich nicht signifikant. Spezifische sensomotorische Areale zeigten ipsiläsional eine Tendenz der KD-Verringerung, durch die Oberflächenanalyse wurde außerdem ein Areal signifikanter Abnahme in M1 nahe des Handbereichs ausgemacht. Eine mögliche Ursache ist die sekundäre Degeneration der zuständigen Areale der Schlaganfall-Hemisphäre. Kontraläsional wurde in sensomotorischen Bereichen eine adaptive Zunahme der Dicke erwartet. Jedoch zeigten diese ebenfalls einen Trend zur Abnahme, möglicherweise verursacht durch transcallosal vermittelte Degeneration. In läsionsverbundenen Arealen der Schlaganfall-Hemisphäre verringerte sich die KD signifikant, ebenso nahm auf der gesunden Hemisphäre die Dicke in Arealen ab, welche strukturelle Verbindungen zur kontraläsional gespiegelten Läsion aufwiesen. Beide Ergebnisse sprechen für eine sekundär vermittelte Atrophie durch Verletzung der Integrität von Nervenbahnen. Kontraläsional könnte diese Abnahme durch interhemisphärische Degeneration der Verbindungen und verminderten exzitatorischen Einfluss der Schlaganfall-Hemisphäre bedingt sein. Keine der beobachteten Veränderungen der KD korrelierte mit dem motorischen Funktionsniveau. Möglicherweise sind KD-Änderungen nach Schlaganfall ein strukturelles Epiphänomen ohne klinische Relevanz. In zukünftigen Untersuchungen würde es sich empfehlen, zusätzlich die Integrität der weißen Substanz und die funktionelle Aktivität der Kortexareale zu analysieren. Dies würde eine differenziertere Sicht auf strukturelle und funktionelle Adaptationsprozesse nach Schlaganfall ermöglichen.

6. Abstract

In this dissertation we could find significant change of cortical thickness (CT) in stroke affecting the upper extremity. MRI images and clinical scales were collected from 29 patients at two points in time with an interval of one year. Using FLAIR scans, we localized stroke lesions and determined their volume. Tractography of DWI images was performed to analyse their structural connectivity. Voxel by voxel, CT was examined globally, in specific sensomotoric and lesion-connected areas by using T1 scans. In addition, a vertex-based surface analysis was performed. An association between lesion volume and motor function was found and correlated with scores of NIHSS, mRS and normalized grip force. Global CT of both hemispheres did not change significantly. Ipsilesional sensomotoric areas showed a tendency of decrease. Surface analysis also revealed a region of significant reduction in M1 near the hand knob. A possible cause might be secondary degeneration of cortical areas related to motor function. Contralesionally, we expected an adaptive increase of CT in sensomotoric regions. However, CT also showed a trend towards decrease, possibly caused by transcallosal degeneration. A significant decrease of thickness was detected in areas connected to ischemic lesions as well as homologous contralateral brain regions. These results indicate a mechanism of secondary atrophy caused by reduced white matter integrity. At the contralesional side, this decrease might be mediated by interhemispheric degeneration of nerve tracts and a loss of excitatory inputs from the affected cerebral hemisphere. None of the observed changes in CT correlated with motor recovery. Therefore, thickness changes after stroke might be a structural epiphenomenon of no clinical relevance. In addition to CT, future studies should also analyse white matter integrity and neural activity in order to allow a more differentiated insight of structural and functional adaptation mechanisms after stroke.

7. Glossar

9HP	Nine-Hole-Peg Test
ATP	Adenosintriphosphat
BG	Basalganglien
Ca ²⁺	Calcium
CADASIL	zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie
CI	Capsula interna
CR	Corona radiata
CT	Cortical Thickness
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DTI	Diffusion Tensor Imaging Sequenz
DWI	diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery Sequenz
FMA	Fugl-Meyer Assessment
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FP	Frontalpol
FSL	FMRIB Software Library
GMD	Gray Matter Density
GMV	Gray Matter Volume
H ⁺	Proton
H ₂ O	Wasser
ID	Patienten-Nummer
INS	Inselrinde
ITG	inferiorer Gyrus temporalis
KD	kortikale Dicke
LOC	lateraler Occipitalkortex
M1	primär motorischer Kortex
MED	Medulla oblongata
MFG	mittlerer Gyrus frontalis
MP-RAGE	Magnetisation-Prepared Rapid Acquisition Gradient-Echo
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mRS	modifizierte Rankin-Skala

MRT	Magnetresonanztomographie
MTG	mittlerer Gyrus temporalis
Na ⁺	Natrium
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Score
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PMD	dorsaler prämotorischer Kortex
PMV	ventraler prämotorischer Kortex
PON	Pons
Prä-SMA	präsupplementär motorischer Kortex
PRC	Gyrus precentralis
PRE	Precuneus
S1	primär somatosensorischer Kortex
S2	sekundär somatosensorischer Kortex
SFG	superiorer Gyrus frontalis
SMA	supplementär motorischer Kortex
SPL	superiorer Parietallappen
STG	superiorer Gyrus temporalis
T1	Untersuchungszeitpunkt 1
T2	Untersuchungszeitpunkt 2
TE	Echo Time
TI	Inversion Time
TR	Time to Repeat

8. Literaturverzeichnis

- Abela E., Seiler A., Missimer J. H., Federspiel A., Hess C. W., Sturzenegger M., Weder B. J., Wiest R. (2015) Grey matter volumetric changes related to recovery from hand paresis after cortical sensorimotor stroke. *Brain Struct Funct.* 220(5): 2533–2550.
- Alstott J., Breakspear M., Hagmann P., Cammoun L., Sporns O. (2009) Modeling the impact of lesions in the human brain. *PLoS Comput Biol.* 5(6).
- Ashburner J., Friston K. J. (2000) Voxel-Based Morphometry - The Methods. *Neuroimage.* 11(6): 805–821.
- Basser P. J., Mattiello J., LeBihan D. (1994) MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* 66(1): 259–267.
- Basser P. J., Pierpaoli C. (1996) Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B.* 111(3): 209–219.
- Basser P. J., Pajevic S., Pierpaoli C., Duda J., Aldroubi A. (2000) In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med.* 44(4): 625–32.
- Basser P. J., Jones D. K. (2002) Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed.* 15(7–8): 456–67.
- Beaulieu C., de Crespigny A., Tong D. C., Moseley M. E., Albers G. W., Marks M. P. (1999) Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke: evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. *Ann Neurol.* 46(4): 568–78.
- Behrens T. E. J., Berg H. J., Jbabdi S., Rushworth M. F. S., Woolrich M. W. (2007) Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage.* 34(1): 144–155.
- Bell B. A., Symon L., Branston N. M. (1985) CBF and time thresholds for the formation of ischemic cerebral edema, and effect of reperfusion in baboons. *J Neurosurg.* 62(1): 31–41.
- Biernaskie J., Corbett D. (2001) Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. *J Neurosci.* 21(14): 5272–5280.
- Binkofski F., Seitz R. J., Arnold S., Classen J., Benecke R., Freund H. J. (1996) Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in

stroke. *Ann Neurol.* 39: 460–470.

- Brodtmann A., Pardoe H., Li Q., Lichter R., Ostergaard L., Cumming T. (2012) Changes in regional brain volume three months after stroke. *J Neurol Sci.* 322(1–2): 122–128.
- Brouns R., De Deyn P. P. (2009) The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 111(6): 483–495.
- Calabrese M., Rinaldi F., Mattisi I., Grossi P., Favaretto A., Atzori M., Bernardi V., Barachino L., Romualdi C., Rinaldi L., Perini P., Gallo P. (2010) Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology.* 74(4): 321–328.
- Cardenas V. A., Reed B., Chao L. L., Chui H., Sanossian N., Decarli C. C., Mack W., Kramer J., Hodis H. N., Yan M., Buonocore M. H., Carmichael O., Jagust W. J., Weiner M. W. (2012) Associations among vascular risk factors, carotid atherosclerosis, and cortical volume and thickness in older adults. *Stroke.* 43(11): 2865–2870.
- Carmichael S. T., Wei L., Rovainen C. M., Woolsey T. A. (2001) New Patterns of Intracortical Projections after Focal Cortical Stroke. *Neurobiol Dis.* 8(5): 910–922.
- Carrera E., Tononi G. (2014) Diaschisis: past, present, future. *Brain.* 137(9): 2408–2422.
- Cheng B., Brinkmann, M., Forkert, N. D., Treszl, A., Ebinger, M., Köhrmann, M., Wu, O., Kang, D.-W., Liebeskind, D.S., Tourdias, T., Singer, O. C., Christensen, S., Luby, M., Warach, S., Fiehler, J., Fiebach, J. B., Gerloff, C., Thomalla, G. (2013) Quantitative Measurements of Relative Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Signal Intensities in Acute Stroke for the Prediction of Time from Symptom Onset. *J Cereb Blood Flow Metab.* 33(1): 76–84.
- Cheng B., Schulz R., Bönstrup M., Hummel F. C., Sedlacik J., Fiehler J., Gerloff C., Thomalla G. (2015) Structural plasticity of remote cortical brain regions is determined by connectivity to the primary lesion in subcortical stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 35(9): 1507–1514.
- Crofts J. J., Higham D. J., Bosnell R., Jbabdi S., Matthews P. M., Behrens T. E. J., Johansen-Berg H. (2011) Network analysis detects changes in the contralesional hemisphere following stroke. *Neuroimage.* 54(1): 161–169.
- Dancause N., Barbay S., Frost S. B., Plautz E. J., Chen D., Zoubina E. V., Stowe A. M., Nudo R. J. (2005) Extensive cortical rewiring after brain injury. *J Neurosci.*

25(44): 10167–10179.

- Dancause N., Barbay S., Frost S. B., Mahnken J. D., Nudo R. J. (2007) Interhemispheric connections of the ventral premotor cortex in a new world primate. *J Comp Neurol.* 505(6): 701–715.
- Dang C., Liu G., Xing S., Xie C., Peng K., Li C., Li J., Zhang J., Chen L., Pei Z., Zeng J. (2013) Longitudinal cortical volume changes correlate with motor recovery in patients after acute local subcortical infarction. *Stroke.* 44(10): 2795–2801.
- Deb P., Sharma S., Hassan K. M. (2010) Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology.* 17(3): 197–218.
- Diao Q., Liu J., Wang C., Cao C., Guo J., Han T., Cheng J., Zhang X., Yu C. (2017) Gray matter volume changes in chronic subcortical stroke: A cross-sectional study. *NeuroImage Clin.* 14: 679–684.
- Ding G., Jiang Q., Li L., Zhang L., Zhang Z. G., Ledbetter K. A., Panda S., Davarani S. P. N., Athiraman H., Li Q., Ewing J. R., Chopp M. (2008) Magnetic resonance imaging investigation of axonal remodeling and angiogenesis after embolic stroke in sildenafil-treated rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 28(8): 1440–1448.
- Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M. A. (1999) Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 22(9): 391–397.
- Donnan G. A., Fisher M., Macleod M., Davis S. M. (2008) Stroke. *Lancet.* 371(9624): 1612–1623.
- Driemeyer J., Boyke J., Gaser C., Büchel C., May A. (2008) Changes in gray matter induced by learning--revisited. *PLoS One.* 3(7): e2669.
- Du A.-T., Schuff N., Kramer J. H., Rosen H. J., Gorno-Tempini M. L., Rankin K., Miller B. L., Weiner M. W. (2007) Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain.* 130(4): 1159–1166.
- Duering M., Righart R., Csanadi E., Jouvent E., Herve D., Chabriat H., Dichgans M. (2012) Incident subcortical infarcts induce focal thinning in connected cortical regions. *Neurology.* 79(20): 2025–2028.
- Duering M., Righart R., Wollenweber F. A., Zietemann V., Gesierich B., Dichgans M. (2015) Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts. *Neurology.* 84(16): 1685–1692.

- van Everdingen K. J., van der Grond J., Kappelle L. J., Ramos L. M., Mali W. P. (1998) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke. *Stroke*. 29(9): 1783–1790.
- Fan F., Zhu C., Chen H., Qin W., Ji X., Wang L., Zhang Y., Zhu L., Yu C. (2013) Dynamic brain structural changes after left hemisphere subcortical stroke. *Hum Brain Mapp*. 34(8): 1872–1881.
- Fang P.-C., Stepniowska I., Kaas J. H. (2008) Corpus callosum connections of subdivisions of motor and premotor cortex, and frontal eye field in a prosimian primate, *Otolemur garnetti*. *J Comp Neurol*. 508(4): 565–578.
- Ferris J. K., Peters S., Brown K. E., Tourigny K., Boyd L. A. (2018) Type-2 diabetes mellitus reduces cortical thickness and decreases oxidative metabolism in sensorimotor regions after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 38(5): 823–834.
- Fierstra J., Poublanc J., Han J. S., Silver F., Tymianski M., Crawley A. P., Fisher J. A., Mikulis D. J. (2010) Steal physiology is spatially associated with cortical thinning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 81(3): 290–293.
- Fink G. R., Frackowiak R. S., Pietrzyk U., Passingham R. E. (1997) Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *J Neurophysiol*. 77(4): 2164–2174.
- Fischl B., Sereno M. I., Tootell R. B. H., Dale A. M. (1999) High-resolution inter-subject averaging and a surface-based coordinate system. *Hum Brain Mapp*. 8(4): 272–284.
- Fischl B., Dale A. M. (2000) Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 97(20): 11050–11055.
- Fischl B. (2012) FreeSurfer. *Neuroimage*. 62(2): 774–781.
- Forkert N. D., Cheng B., Kemmling A., Thomalla G., Fiehler J. (2014) ANTONIA Perfusion and Stroke. *Methods Inf Med*. 53(6): 469–481.
- Foster N. E. V, Zatorre R. J. (2010) Cortical structure predicts success in performing musical transformation judgments. *Neuroimage*. 53(1): 26–36.
- Frankel M. R., Morgenstern L. B., Kwiatkowski T., Lu M., Tilley B. C., Broderick J. P., Libman R., Levine S. R., Brott T. (2000) Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 55(7): 952–959.
- Fugl-Meyer A. R., Jääskö L., Leyman I., Olsson S., Steglind S. (1975) The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance.

Scand J Rehabil Med. 7(1): 13–31.

- Gaudinski M. R., Henning E. C., Miracle A., Luby M., Warach S., Latour L. L. (2008) Establishing final infarct volume: stroke lesion evolution past 30 days is insignificant. *Stroke.* 39(10): 2765–2768.
- Gauthier L. V., Taub E., Mark V. W., Barghi A., Uswatte G. (2012) Atrophy of spared gray matter tissue predicts poorer motor recovery and rehabilitation response in chronic stroke. *Stroke.* 43(2): 453–457.
- Gauvrit J.-Y., Leclerc X., Girot M., Cordonnier C., Sotoares G., Henon H., Pertuzon B., Michelin E., Devos D., Pruvo J.-P., Leys D. (2006) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences for the assessment of acute stroke: inter observer and inter technique reproducibility. *J Neurol.* 253(5): 631–635.
- George R., Griffin J. W. (1994) The proximo-distal spread of axonal degeneration in the dorsal columns of the rat. *J Neurocytol.* 23(11): 657–667.
- Gonzalez C. L. R., Gharbawie O. A., Williams P. T., Kleim J. A., Kolb B., Whishaw I. Q. (2004) Evidence for bilateral control of skilled movements: ipsilateral skilled forelimb reaching deficits and functional recovery in rats follow motor cortex and lateral frontal cortex lesions. *Eur J Neurosci.* 20(12): 3442–3452.
- Gumbinger C., Reuter B., Wiethölter H., Bruder I., Rode S., Drewitz E., Habscheid W., Daffertshofer M., Diehm C., Neumaier S., Kern R., Ringleb P. A., Hacke W., Hennerici M. G. (2013) A consecutive and prospective stroke database covers the state of Baden-Wuerttemberg with 10.8 million inhabitants in Germany. *Neuroepidemiology.* 41(3–4): 161–168.
- Gupta R. K., Saksena S., Hasan K. M., Agarwal A., Haris M., Pandey C. M., Narayana P. A. (2006) Focal Wallerian degeneration of the corpus callosum in large middle cerebral artery stroke: Serial diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging.* 24(3): 549–555.
- Hacke W. (2016) *Neurologie.* 14. Auflage. Springer Medizin Verlag. Heidelberg.
- Han X., Jovicich J., Salat D., van der Kouwe A., Quinn B., Czanner S., Busa E., Pacheco J., Albert M., Killiany R., Maguire P., Rosas D., Makris N., Dale A., Dickerson B., Fischl B. (2006) Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage.* 32(1): 180–194.
- Hartikainen P., Rasanen J., Julkunen V., Niskanen E., Hallikainen M., Kivipelto

- M., Vanninen R., Remes A. M., Soininen H. (2012) Cortical thickness in frontotemporal dementia, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 30(4): 857–874.
- Hawe R. L., Sukal-Moulton T., Dewald J. P. A. (2013) The effect of injury timing on white matter changes in the corpus callosum following unilateral brain injury. *NeuroImage Clin.* 3: 115–122.
 - Heiss W. D. (1983) Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke.* 14(3): 329–331.
 - Hutton C., Draganski B., Ashburner J., Weiskopf N. (2009) A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage.* 48(2): 371–380.
 - Iglesias S., Marchal G., Rioux P., Beaudouin V., Hauttement A. J., de la Sayette V., Le Doze F., Derlon J. M., Viader F., Baron J. C. (1996) Do changes in oxygen metabolism in the unaffected cerebral hemisphere underlie early neurological recovery after stroke? A positron emission tomography study. *Stroke.* 27(7): 1192–1199.
 - Ishiguro H., Inuzuka T., Fujita N., Sato S., Nakano R., Tamura A., Kirino T., Miyatake T. (1993) Expression of the large myelin-associated glycoprotein isoform in rat oligodendrocytes around cerebral infarcts. *Mol Chem Neuropathol.* 20(2): 173–179.
 - Jiang J., Sachdev P., Lipnicki D. M., Zhang H., Liu T., Zhu W., Suo C., Zhuang L., Crawford J., Reppermund S., Trollor J., Brodaty H., Wen W. (2014) A longitudinal study of brain atrophy over two years in community-dwelling older individuals. *Neuroimage.* 86: 203–211.
 - Jones D. K., Simmons A., Williams S. C., Horsfield M. A. (1999) Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. *Magn Reson Med.* 42(1): 37–41.
 - Jones P. W., Borich M. R., Vavsour I., Mackay A., Boyd L. A. (2016) Cortical thickness and metabolite concentration in chronic stroke and the relationship with motor function. *Restor Neurol Neurosci.* 34(5): 733–746.
 - Jones T. A., Kleim J. A., Greenough W. T. (1996) Synaptogenesis and dendritic growth in the cortex opposite unilateral sensorimotor cortex damage in adult rats: A quantitative electron microscopic examination. *Brain Res.* 733(1): 142–148.
 - Jones T. A., Chu C. J., Grande L. A., Gregory A. D. (1999) Motor skills training

- enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. *J Neurosci.* 19(22): 10153–10163.
- Karaszewski B., Wardlaw J. M., Marshall I., Cvorovic V., Wartolowska K., Haga K., Armitage P. A., Bastin M. E., Dennis M. S. (2009) Early brain temperature elevation and anaerobic metabolism in human acute ischaemic stroke. *Brain.* 132(4): 955–964.
 - Karl J. M., Alaverdashvili M., Cross A. R., Whishaw I. Q. (2010) Thinning, movement, and volume loss of residual cortical tissue occurs after stroke in the adult rat as identified by histological and magnetic resonance imaging analysis. *Neuroscience.* 170(1): 123–137.
 - Knight R. A., Dereski M. O., Helpert J. A., Ordidge R. J., Chopp M. (1994) Magnetic resonance imaging assessment of evolving focal cerebral ischemia. Comparison with histopathology in rats. *Stroke.* 25(6): 1252-1261.
 - Koch P., Schulz R., Hummel F. C. (2016) Structural connectivity analyses in motor recovery research after stroke. *Ann Clin Transl Neurol.* 3(3): 233–244.
 - Koliatsos V. E., Dawson T. M., Kecojevic A., Zhou Y., Wang Y.-F., Huang K.-X. (2004) Cortical interneurons become activated by deafferentation and instruct the apoptosis of pyramidal neurons. *Proc Natl Acad Sci.* 101(39): 14264–14269.
 - Kraemer M., Schormann T., Hagemann G., Qi B., Witte O. W., Seitz R. J. (2004) Delayed shrinkage of the brain after ischemic stroke: preliminary observations with voxel-guided morphometry. *J Neuroimaging.* 14(3): 265–272.
 - Lancaster J. L., Rainey L. H., Summerlin J. L., Freitas C. S., Fox P. T., Evans A. C., Toga A. W., Mazziotta J. C. (1997) Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Hum Brain Mapp.* 5(4): 238–242.
 - Langer N., Hanggi J., Muller N. A., Simmen H. P., Jancke L. (2012) Effects of limb immobilization on brain plasticity. *Neurology.* 78(3): 182–188.
 - Lansberg M. G., O'Brien M. W., Tong D. C., Moseley M. E., Albers G. W. (2001) Evolution of cerebral infarct volume assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Arch Neurol.* 58(4): 613–617.
 - Le Bihan D., Mangin J. F., Poupon C., Clark C. A., Pappata S., Molko N., Chabriat H. (2001) Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging.* 13(4): 534–546.
 - Lemaitre H., Goldman A. L., Sambataro F., Verchinski B. A., Meyer-Lindenberg

- A., Weinberger D. R., Mattay V. S. (2012) Normal age-related brain morphometric changes: Nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiol Aging*. 33(3): 617.e1-617.e9.
- Li Y., Wu P., Liang F., Huang W. (2015) The microstructural status of the corpus callosum is associated with the degree of motor function and neurological deficit in stroke patients. *PLoS One*. 10(4): e0122615.
 - Liang Z., Zeng J., Liu S., Ling X., Xu A., Yu J., Ling L. (2007) A prospective study of secondary degeneration following subcortical infarction using diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 78(6): 581–586.
 - Liem F., Mérillat S., Bezzola L., Hirsiger S., Philipp M., Madhyastha T., Jäncke L. (2015) Reliability and statistical power analysis of cortical and subcortical FreeSurfer metrics in a large sample of healthy elderly. *Neuroimage*. 108: 95–109.
 - Lövblad K. O., Baird A. E., Schlaug G., Benfield A., Siewert B., Voetsch B., Connor A., Burzynski C., Edelman R. R., Warach S. (1997) Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. *Ann Neurol*. 42(2): 164–170.
 - Lyden P. D., Lu M., Levine S. R., Brott T. G., Broderick J., Cote R. (2001) A Modified National Institutes of Health Stroke Scale for Use in Stroke Clinical Trials : Preliminary Reliability and Validity Editorial Comment : The NIH Stroke Scale: Is Simpler Better? *Stroke*. 32(6): 1310–1317.
 - Mansfield P., Grannell P. K. (1975) “Diffraction” and microscopy in solids and liquids by NMR. *Phys Rev B*. 12(9): 3618–3634.
 - Mathiowetz V., Weber K., Kashman N., Volland G. (1985) Adult norms for the Nine Hole Peg Test of finger dexterity. *Occup Ther J Res*. 5(1): 24–38.
 - Merino J. G., Warach S. (2010) Imaging of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 6(10): 560–571.
 - Miao P., Wang C., Li P., Wei S., Deng C., Zheng D., Cheng J. (2018) Altered gray matter volume, cerebral blood flow and functional connectivity in chronic stroke patients. *Neurosci Lett*. 662: 331–338.
 - Mintorovitch J., Moseley M. E., Chileuitt L., Shimizu H., Cohen Y., Weinstein P. R. (1991) Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Magn Reson Med*. 18(1): 39–50.
 - Moseley M. E., Kucharczyk J., Mintorovitch J., Cohen Y., Kurhanewicz J.,

- Derugin N., Asgari H., Norman D. (1990) Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol.* 11(3): 423–429.
- Murphy T. H., Corbett D. (2009) Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 10(12): 861–872.
 - Persson L., Hardemark H. G., Bolander H. G., Hillered L., Olsson Y. (1989) Neurologic and neuropathologic outcome after middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke.* 20(5): 641–645.
 - Pundik S., Scoco A., Skelly M., McCabe J. P., Daly J. J. (2018) Greater Cortical Thickness Is Associated With Enhanced Sensory Function After Arm Rehabilitation in Chronic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 32(6-7): 590–601.
 - Rehme A. K., Eickhoff S. B., Rotzschy C., Fink G. R., Grefkes C. (2012) Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. *Neuroimage.* 59(3): 2771–2782.
 - Reidler P., Thierfelder K. M., Fabritius M. P., Sommer W. H., Meinel F. G., Dorn F., Wollenweber F. A., Duering M., Kunz W. G. (2018) Thalamic Diaschisis in Acute Ischemic Stroke: Occurrence, Perfusion Characteristics, and Impact on Outcome. *Stroke.* 49(4): 931–937.
 - Ritzl A., Meisel S., Wittsack H.-J., Fink G. R., Siebler M., Mödder U., Seitz R. J. (2004) Development of brain infarct volume as assessed by magnetic resonance imaging (MRI): follow-up of diffusion-weighted MRI lesions. *J Magn Reson Imaging.* 20(2): 201–207.
 - Rooney W. D., Johnson G., Li X., Cohen E. R., Kim S.-G., Ugurbil K., Springer C. S. (2007) Magnetic field and tissue dependencies of human brain longitudinal ¹H₂O relaxation in vivo. *Magn Reson Med.* 57(2): 308–318.
 - Rossini P. M., Calautti C., Pauri F., Baron J. C. (2003) Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *Lancet Neurol.* 2(8): 493–502.
 - Saur D., Kucinski T., Grzyska U., Eckert B., Eggert C., Niesen W., Schoder V., Zeumer H., Weiller C., Röther J. (2003) Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 24(5): 878–885.
 - Schaechter J. D. (2004) Motor rehabilitation and brain plasticity after hemiparetic stroke. *Prog Neurobiol.* 73(1): 61–72.
 - Schaechter J. D., Moore C. I., Connell B. D., Rosen B. R., Dijkhuizen R. M.

- (2006) Structural and functional plasticity in the somatosensory cortex of chronic stroke patients. *Brain*. 129(10): 2722–2733.
- Schaechter J. D., Fricker Z. P., Perdue K. L., Helmer K. G., Vangel M. G., Greve D. N., Makris N. (2009) Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Hum Brain Mapp*. 30(11): 3461–3474.
 - Schiemanck S. K., Post M. W. M., Kwakkel G., Witkamp T. D., Kappelle L. J., Prevo A. J. H. (2005) Ischemic lesion volume correlates with long-term functional outcome and quality of life of middle cerebral artery stroke survivors. *Restor Neurol Neurosci*. 23(3–4): 257–263.
 - Schulz R., Koch P., Zimmerman M., Wessel M., Bönstrup M., Thomalla G., Cheng B., Gerloff C., Hummel F. C. (2015) Parietofrontal motor pathways and their association with motor function after stroke. *Brain*. 138(7): 1949–1960.
 - Schwamm L. H., Koroshetz W. J., Sorensen A. G., Wang B., Copen W. A., Budzik R., Rordorf G., Buonanno F. S., Schaefer P. W., Gonzalez R. G. (1998) Time Course of Lesion Development in Patients With Acute Stroke : Serial Diffusion- and Hemodynamic-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*. 29(11): 2268–2276.
 - Seghier M. L., Ramsden S., Lim L., Leff A. P., Price C. J. (2014) Gradual lesion expansion and brain shrinkage years after stroke. *Stroke*. 45(3): 877–879.
 - Seitz R. J., Schlaug G., Kleinschmidt A., Knorr U., Nebeling B., Wirrwar A., Steinmetz H., Benecke R., Freund H.-J. (1994) Remote depressions of cerebral metabolism in hemiparetic stroke: Topography and relation to motor and somatosensory functions. *Hum Brain Mapp*. 1(2): 81–100.
 - Seo S. W., Lee J. M., Im K., Park J. S., Kim S. H., Kim S. T., Ahn H. J., Chin J., Cheong H. K., Weiner M. W., Na D. L. (2012) Cortical thinning related to periventricular and deep white matter hyperintensities. *Neurobiol Aging*. 33(7): 1156–1167.
 - Shaw M. E., Sachdev P. S., Anstey K. J., Cherbuin N. (2016) Age-related cortical thinning in cognitively healthy individuals in their 60s: the PATH Through Life study. *Neurobiol Aging*. 39: 202–209.
 - Smith S. M., Jenkinson M., Woolrich M. W., Beckmann C. F., Behrens T. E. J., Johansen-Berg H., Bannister P. R., De Luca M., Drobnjak I., Flitney D. E., Niazy R. K., Saunders J., Vickers J., Zhang Y., De Stefano N., Brady J. M., Matthews

- P. (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 23(Suppl. 1): S208–S219.
- Statistisches Bundesamt (2018) *Statistisches Jahrbuch 2018 Deutschland und Internationales*. Statistisches Bundesamt. Wiesbaden
 - Steenwijk M. D., Daams M., Pouwels P. J. W., J. Balk L., Tewarie P. K., Geurts J. J. G., Barkhof F., Vrenken H. (2015) Unraveling the relationship between regional gray matter atrophy and pathology in connected white matter tracts in long-standing multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp*. 36(5): 1796–1807.
 - Sterr A., Dean P. J. A., Vieira G., Conforto A. B., Shen S., Sato J. R. (2013) Cortical thickness changes in the non-lesioned hemisphere associated with non-paretic arm immobilization in modified CI therapy. *NeuroImage Clin*. 2(1): 797–803.
 - van Swieten J. C., Koudstaal P. J., Visser M. C., Schouten H. J., van Gijn J. (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 19(5): 604–607.
 - Tanaka K., Nogawa S., Suzuki S., Dembo T., Kosakai A. (2003) Upregulation of oligodendrocyte progenitor cells associated with restoration of mature oligodendrocytes and myelination in peri-infarct area in the rat brain. *Brain Res*. 989(2): 172–179.
 - Thijs V. N., Lansberg M. G., Beaulieu C., Marks M. P., Moseley M. E., Albers G. W. (2000) Is early ischemic lesion volume on diffusion-weighted imaging an independent predictor of stroke outcome? A multivariable analysis. *Stroke*. 31(11): 2597–2602.
 - Thomalla G., Glauche V., Koch M. A., Beaulieu C., Weiller C., Röther J. (2004) Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage*. 22(4): 1767–1774.
 - Vogt G., Laage R., Shuaib A., Schneider A. (2012) Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: An analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. *Stroke*. 43(5): 1266–1272.
 - Waller A. (1850) Experiments on the Section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres. *Philos Trans R Soc London*. 140: 423–429.

- Wang X., Pathak S., Stefaneanu L., Yeh F.-C., Li S., Fernandez-Miranda J. C. (2016) Subcomponents and connectivity of the superior longitudinal fasciculus in the human brain. *Brain Struct Funct.* 221(4): 2075–2092.
- Ward N. S., Newton J. M., Swayne O. B. C., Lee L., Thompson A. J., Greenwood R. J., Rothwell J. C., Frackowiak R. S. J. (2006) Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain.* 129(3): 809–819.
- Watanabe T., Honda Y., Fujii Y., Koyama M., Matsuzawa H., Tanaka R. (2001) Three-dimensional anisotropy contrast magnetic resonance axonography to predict the prognosis for motor function in patients suffering from stroke. *J Neurosurg.* 94(6): 955–960.
- Werden E., Cumming T., Li Q., Bird L., Veldsman M., Pardoe H. R., Jackson G., Donnan G. A., Brodtmann A. (2017) Structural MRI markers of brain aging early after ischemic stroke. *Neurology.* 89(2): 116–124.
- Wu O., Cloonan L., Mocking S. J. T., Bouts M. J. R. J., Copen W. A., Cougo-Pinto P. T., Fitzpatrick K., Kanakis A., Schaefer P. W., Rosand J., Furie K. L., Rost N. S. (2015) Role of Acute Lesion Topography in Initial Ischemic Stroke Severity and Long-Term Functional Outcomes. *Stroke.* 46(9): 2438–2444.
- Yin D., Yan X., Fan M., Hu Y., Men W., Sun L., Song F. (2013) Secondary degeneration detected by combining voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics in subcortical strokes with different outcomes in hand function. *Am J Neuroradiol.* 34(7): 1341–1347.
- Yousry T. A., Schmid U. D., Alkadhi H., Schmidt D., Peraud A., Buettner A., Winkler P. (1997) Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain.* 120(1): 141–157.
- Yu C., Zhu C., Zhang Y., Chen H., Qin W., Wang M., Li K. (2009) A longitudinal diffusion tensor imaging study on Wallerian degeneration of corticospinal tract after motor pathway stroke. *Neuroimage.* 47(2): 451–458.
- Zhu L. L., Lindenberg R., Alexander M. P., Schlaug G. (2010) Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. *Stroke.* 41(5): 910–915.

9. Anhang



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. C. Gerloff

17.03.2011

NIHSS (National Institutes of Health Stroke Score)	8.1.20 Version 03
---	--------------------------

Der NIHSS dient zur standardisierten Einschätzung der funktionellen und kognitiven Einschränkungen eines Schlaganfall-Patienten. Er wird zur Entscheidungsfindung bezüglich der Akuttherapie sowie auch zur frühen Verlaufbeobachtung eingesetzt. Für eine internationale Vergleichbarkeit werden Untersuchungen standardisiert, aber nicht nach hier gängigen neurologischen Untersuchungsmethoden oder nach logischen Gesichtspunkten durchgeführt. Als Hilfestellung sind deswegen an jeden Punkt Anmerkungen angefügt.

Der Score reicht von 0 (kein Defizit) bis 42 Punkte, tatsächlich erreichbar sind jedoch höchstens 40 Punkte (s.u.)

	Anmerkungen	Punkte
1a Vigilanz wach=0, somnolent =1, stuporös=2, koma=3	- Bei Intubation, Sprachbarriere nach Mimik o. Augenkontakt beurteilen, ggf. Reaktion auf Schmerzreize prüfen. 3 Punkte nur bei völlig fehlender Reaktion oder (reflexbedingte) Automatismen	
1b Orientierung Alter des Pat. & akt. Monat =0; eines =1, keines=2	- keine Hilfestellung geben; bei Unfähigkeit zu sprechen, Antwort aufschreiben lassen - fehlende Antwort bei Aphasie oder Bewusstseinstörung =2 Punkte - fehlende Antwort bei Sprechproblemen (Sprachbarriere, Intubation, Dysarthrie =1 Punkt)	
1c Kooperation Augen- und Faustschluss =0, eines =1, keines =2	- Wenn Durchführung z.B. durch Gipsverband nicht möglich, durch anderen einfachen Befehl ersetzen - Wenn verbale Aufforderungen nicht befolgt werden, pantomimische Aufforderung - Unvollständige, aber richtige Ausführung bei Parese als korrekt werten - Komatöse Patienten= 2 Punkte	
2 Blickbewegungen in alle Richtungen=0, partiell=1, komplette Blickparese =2	- Parese N. III, IV, o. VI =1 Punkt; konjugierte, aber durch Willkür oder VOR/OCR überwindbare Blickparese= 1 Punkt - hier wird die bestmögliche Antwort gescored, deswegen sind Wiederholungen der Untersuchung möglich	
3 Gesichtsfeld keine Einschränkung =0, partielle Hemianopsie =1, komplette Hemianopsie=2, beidseitige Hemianopsie=3	- obere und untere Quadranten mitprüfen - Auslöschphänomene= 1 Punkt (zusätzl. zu Punkt 11); Einseitige Amaurose ignorieren; Blindheit = 3 Punkte - Bewußtseinsgetriebene Patienten: Schreckreaktion in den Gesichtsfeldern seitengetrent prüfen. Asymmetrische Reaktion= 2 Punkte, keine Reaktion= 3 Punkte	
4 faziale Parese symmetrische Bewegungen=0, gering =1, partiell=2, komplett=3	- Aphasiker o. Bewusstseinstörung= Grimassieren auf Schmerzreize seitengleich? - verstrichene Nasolabialfalte o. fgl. Parese =1 Punkt; deutliche Parese= 2 Punkte - nukleäre o. periphere Parese =3 Punkte; beidseitige Parese o. komatöser Patient= 3 Punkte	
5a Motorik: li. Arm kein Absinken=0, Absinken=1, kein Halten=2, Innervation =3, Plegie=4	- Armhalteversuch für 10s: Handfläche nach unten, 90° (sitzender Pat.), 45° (liegender Patient) - Beinhalteversuch für 5s: stets liegender Patient, 30° - Gliedmaßen einzeln testen, Sekunden laut mitzählen	
5b Motorik: re. Arm (Punkte s.o.)	- Aphasiker pantomimisch motivieren, keine Schmerzreize setzen	
6a Motorik: li. Bein (Punkte s.o.)	- Abfallen gegen Schwerkraft aber minimale Bewegungen auf Unterlage=3 Punkte	
6b Motorik: re. Bein (Punkte s.o.)	- Koma= jeweils 4 Punkte - Amputation o.ä. = 0 Punkte	
7 Extremitätenataxie fehlend=0; 1 Extremität=1; 2 Extremitäten=2	- Augen bei der Prüfung geöffnet - Finger zwischen Finger des Untersuchers und Nase des Pat. bewegen lassen - passive Durchführung zur Erläuterung möglich - untere Extremitäten Knie-Hacken-Versuch, Ferse und Schienbein berühren sich - wenn paresebedingt nicht durchführbar = 0 Punkte - bei leichter Parese muss Ataxie über paresebedingte Schwäche hinausgehen - komatöse Patienten o. fehlende Beurteilbarkeit= 0 Punkte - Amputation o.ä. = 0 Punkte - Ataxie in mind. 2 Extremitäten=2 Punkte	
8 Sensibilität normal=0, partiell=1, komplett=2	- nur halbseitige o. beidseitige Störungen gelten als pathologisch (1 bzw. 2 Punkte) - eindeutig seitendifferente Reaktionen auf Schmerzreize, die nicht durch Parese erklärbar sind= 1 Punkt - Verständnisschwierigkeiten= 0 Punkte; Koma o. Tetraplegiker= 2 Punkte	
9 Aphasie normal=0, leichte bis mittelgradige Aphasie=1, schwere Aphasie =2, stumm, globale Aphasie und Koma=3	- Bei Anarthrikern Schriftsprache testen; komatöser Patient = 3 Punkte - die bestmögliche Antwort wird bewertet	
10 Dysarthrie normal=0, verwaschene aber verständliche Sprache=1, unverständliche Sprache=2	- Nachsprechen: „sieben reitende Artilleriebrigaden“, „die Katze tritt die Treppe krumm“ - keine Antwort, keine Sprachproduktion, komatöser Patient =2 Punkte; mechanisches Hindernis= 0 Punkte	
11 Neglect normal=0, Extinktion=1, keine Wahrnehmung der betroffenen Körperseite=2	- visuelles und taktiles Auslöschphänomen testen= pro eingeschränkte Sinnesmodalität 1 Pkt.	
SUMME		

Allgemein:

- einzig die erste Antwort zählt, Korrekturen sind nicht zulässig
- Bewertet wird, was der Patient tatsächlich tut oder sagt, nicht, was er (vermutlich) tun oder sagen könnte
- Vorbestehende Defizite müssen mitgescored werden (z.B. vorbestehende Hemiparese)
- Ein nicht beurteilbarer Unterpunkt (z.B. Parese im gebrochenen Bein) wird mit 0 Punkten bewertet

© UKE 2010

Abbildung 10. National Institutes of Health Stroke Score. UKE Hamburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Kopf- und Neurozentrum.

**MODIFIED
RANKIN
SCALE (MRS)**

Patient Name: _____

Rater Name: _____

Date: _____

Score	Description
0	No symptoms at all
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

TOTAL (0–6): _____

References

Rankin J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60."
Scott Med J 1957;2:200-15

Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke."
Stroke 1988 Dec;19(12):1497-1500

Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients."
Stroke 1988;19(5):604-7

Provided by the Internet Stroke Center – www.strokecenter.org

Abbildung 11. modifizierte Rankin-Skala. Internet Stroke Center.

URL: http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/modified_rankin.pdf [Stand: 31.05.2019, 16:09].

FUGL MEYER –TEST, OBERE EXTREMITÄT

Patienten ID:

Datum:

Untersucher:

Uhrzeit:

A. SCHULTER / ELLBOGEN / UNTERARM																																							
I REFLEX-AKTIVITÄTEN																																							
Patient sitzt, Untersucher/in spricht die spür- und/oder sichtbaren Ergebnisse in die Kamera <i>Bizeps, Trizeps, Fingerflexoren</i>	- keine Reflex-Aktivität in Flexoren - Reflex-Aktivität in Bizeps und/oder Fingerflexoren - keine Reflex-Aktivität in Extensoren - Reflex-Aktivität in Extensoren	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 2		.../4																																			
II WILLKÜRBEWEGUNGEN INNERHALB DER DYNAMISCHEN SYNERGIEN (Patient sitzt angelehnt an der Stuhlrücklehne)																																							
<i>a) Flexorsynergie:</i> "Hand zum (ipsilateralen) Ohr" mit Retraktion der Schulter	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">nichts</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">teilweise</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">perfekt</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Unterarm</td> <td>Supination</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 0</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Ellbogen</td> <td>Flexion</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 0</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Schulter</td> <td>Außenrotation</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 0</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Abduktion</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 0</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Elevation</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 0</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Retraktion</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 0</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> </tr> </table>			nichts	teilweise	perfekt	Unterarm	Supination	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	Ellbogen	Flexion	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	Schulter	Außenrotation	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2		Abduktion	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2		Elevation	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2		Retraktion	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2			
		nichts	teilweise	perfekt																																			
Unterarm	Supination	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2																																			
Ellbogen	Flexion	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2																																			
Schulter	Außenrotation	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2																																			
	Abduktion	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2																																			
	Elevation	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2																																			
	Retraktion	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2																																			
<i>b) Extensorsynergie:</i> Knie des Patienten sind hüftbreit auseinander. "Hand auf das kontralaterale Knie legen" aus der Flexorsynergie (eventuell passiv eingenommen). Bei Hilfestellung Ergebnisse in die Kamera sprechen.	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">nichts</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">teilweise</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">perfekt</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Unterarm</td> <td>Pronation</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 0</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Ellbogen</td> <td>Extension</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 0</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Schulter</td> <td>Addukt., Innenrot.</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 0</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> </tr> </table>			nichts	teilweise	perfekt	Unterarm	Pronation	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	Ellbogen	Extension	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	Schulter	Addukt., Innenrot.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2			.../18															
		nichts	teilweise	perfekt																																			
Unterarm	Pronation	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2																																			
Ellbogen	Extension	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2																																			
Schulter	Addukt., Innenrot.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2																																			

Abbildung 12. Teil 1. Fugl-Meyer Assessment, Obere Extremität. NETS Trial (Neuroregeneration Enhanced by Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke), UKE Hamburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie.



III WILLKÜRBEWEGUNGEN IN EINER KOMBINATION AUS DEN DYNAMISCHEN SYNERGIEN		
<p><i>a) Hand zur LWS</i> Patient sitzt weiter vorne auf dem Stuhl. "Bringen Sie die Hand auf den Rücken"</p>	<p>- Hand nicht hinter spina iliaca ant. sup. <input type="checkbox"/> 0 - Hand hinter spina iliaca anterior superior, ohne Tricks (z.B. Schwerkraft, Rumpf) <input type="checkbox"/> 1 - perfekt <input type="checkbox"/> 2</p>	.../6
<p><i>b) Schulterflexion 0° zu 90°</i> Ellbogen gestreckt, Unterarm in Mittelstellung Untersucher/in kann den Patienten passiv in die Ausgangsstellung führen. "Bringen Sie den gestreckten Arm hoch mit dem Daumen voran"</p>	<p>- Arm sofort in Abduktion oder Ellbogen in Flexion <input type="checkbox"/> 0 - im Verlauf Arm in Abduktion und/oder Ellbogen in Flexion, Bewegung teilweise <input type="checkbox"/> 1 - perfekt <input type="checkbox"/> 2</p>	
<p><i>c) Pro/Supination des Unterarms</i> Schulter 0°, Ellbogen 90°, Patient erreicht Startposition selbständig. Bewerte im Vergleich zum passiven Bewegungsmaß.</p>	<p>- Startposition unmöglich und/oder keine Pro/Supination <input type="checkbox"/> 0 - Startposition möglich und während der Bewegung gehalten, reduzierte Pro/Supination <input type="checkbox"/> 1 - perfekt <input type="checkbox"/> 2</p>	
IV WILLKÜRBEWEGUNGEN IN GERINGER ODER OHNE ABHÄNGIGKEIT VON SYNERGIEN		
<p><i>a) Schulterabduktion 0 zu 90°</i> Ellbogen in Extension und Unterarm in Mittelstellung. Untersucher/in kann den Patienten passiv in die Ausgangsstellung führen.</p>	<p>- sofort Abweichung des Unterarms und/oder Ellbogen flektiert <input type="checkbox"/> 0 - im Verlauf Abweichung des Unterarms und/oder Ellbogen in Flexion, Bewegung teilweise <input type="checkbox"/> 1 - perfekt <input type="checkbox"/> 2</p>	.../6
<p><i>b) Schulterflexion 90° zu 180°</i> Arm in 0° Abduktion, Ellbogen in Extension, Unterarm in Mittelstellung. Untersucher/in kann den Patienten passiv in die Ausgangsstellung führen. "Bringen Sie den gestreckten Arm hoch mit dem Daumen voran".</p>	<p>- Arm sofort in Abduktion oder Ellbogen gebeugt <input type="checkbox"/> 0 - im Verlauf Arm in Abduktion und/oder Ellbogen in Flexion, Bewegung teilweise <input type="checkbox"/> 1 - perfekt <input type="checkbox"/> 2</p>	
<p><i>c) Pro/Supination des Unterarms</i> Schulter 30° - 90° Flexion, Ellbogen in Extension. Patient erreicht Startposition selbständig. Bewerte im Vergleich zum passiven Bewegungsmaß.</p>	<p>- Startposition unmöglich und/oder keine Pro/Supination <input type="checkbox"/> 0 - Startposition möglich und während der Bewegung gehalten, reduzierte Pro/Supination <input type="checkbox"/> 1 - perfekt <input type="checkbox"/> 2</p>	

Abbildung 12. Teil 2. Fugl-Meyer Assessment, Obere Extremität. NETS Trial (Neuroregeneration Enhanced by Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke), UKE Hamburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie.



V NORMALE REFLEX-AKTIVITÄTEN		
Wird nur beurteilt, wenn im vorigen Abschnitt die volle Punktzahl erreicht wurde (6 P.)	a) nicht zu beurteilen, da Punkte in A. IV < 6 <input type="checkbox"/> 0 b) ausgewertet: - 2 von 3 Reflexen deutlich hyperaktiv <input type="checkbox"/> 0 - 1 Reflex deutlich hyperaktiv, > 1 lebhaft <input type="checkbox"/> 1 - keine deutlich hyperaktiven Reflexe, < 2 lebhaft <input type="checkbox"/> 2	.../2

B. HANDGELENK		
<u>a) Handgelenkstabilität in 15°</u> <u>Dorsalextension</u> Schulter 0°, Ellbogen 90°, Unterarm proniert. Untersucher/in kann den Ellbogen in die geforderte Position bringen und dort halten	- keine Dorsalextension in geforderte Position von 15° <input type="checkbox"/> 0 - geforderte Position möglich, kein Widerstand möglich <input type="checkbox"/> 1 - geforderte Position kann gegen einigen (leichten) Widerstand gehalten werden <input type="checkbox"/> 2	.../10
<u>b) Wiederholte Flexion - Extension des Handgelenks</u> Schulter 0°, Ellbogen 90°, Unterarm proniert. Untersucher/in kann den Ellbogen in der geforderten Position unterstützen.	- keine aktiven wiederholten Bewegungen <input type="checkbox"/> 0 - aktive Bewegungen kleiner als passive <input type="checkbox"/> 1 - adäquat und in vollem Umfang ausgeführt <input type="checkbox"/> 2	
<u>c) Handgelenkstabilität in 15°</u> <u>Dorsalextension</u> Schulter leicht gebeugt und/oder abduziert, Ellbogen in Extension, Unterarm proniert. Untersucher/in kann den Arm in der geforderten Position unterstützen.	- keine Dorsalextension in geforderte Position von 15° <input type="checkbox"/> 0 - geforderte Position möglich, kein Widerstand <input type="checkbox"/> 1 - geforderte Position kann gegen einigen (leichten) Widerstand gehalten werden <input type="checkbox"/> 2	
<u>d) Wiederholte Flexion - Extension des Handgelenks</u> Schulter leicht gebeugt und/oder abduziert, Ellbogen in Extension, Unterarm proniert. Untersucher/in kann den Arm bzgl. Schulter und Ellenbogen in der geforderten Position unterstützen.	- keine aktiven wiederholten Bewegungen <input type="checkbox"/> 0 - aktive Bewegungen kleiner als passive <input type="checkbox"/> 1 - adäquat und in vollem Umfang ausgeführt <input type="checkbox"/> 2	
<u>e) Zirkumduktion des Handgelenks</u> Schulter 0°, Ellbogen 90° Untersucher/in kann den Unterarm unterstützen ohne ihn zu fixieren.	- unmöglich <input type="checkbox"/> 0 - ruckartig oder unvollständig <input type="checkbox"/> 1 - adäquat und in vollem Umfang ausgeführt <input type="checkbox"/> 2	

Abbildung 12. Teil 3. Fugl-Meyer Assessment, Obere Extremität. NETS Trial (Neuroregeneration Enhanced by Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke), UKE Hamburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie.



C. HAND		
Die Handaufgaben erfordern aktive Bewegungen. Bei Bedarf kann der/die Untersucher/in den Ellbogen in 90° unterstützen, jedoch nicht das Handgelenk.		
<p><i>a) Fingerflexion</i> Ausgangsposition: Unterarm neutral bzgl. Pro- und Supination, Handgelenk – wenn möglich – neutral und Finger voll extended. Untersucher darf für Ausgangsposition behilflich sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - keine Flexion <input type="checkbox"/> 0 - etwas, aber keine volle aktive Flexion <input type="checkbox"/> 1 - volle aktive Flexion, verglichen mit der nicht betroffenen Hand <input type="checkbox"/> 2 	
<p><i>b) Fingerextension</i> Ausgangsposition: Unterarm neutral bzgl. Pro- und Supination, Handgelenk – wenn möglich – neutral und Finger voll flektiert. Untersucher darf für Ausgangsposition behilflich sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - keine Extension <input type="checkbox"/> 0 - etwas, aber keine volle aktive Extension oder Nachlassen einer aktiven Massenfexion <input type="checkbox"/> 1 - volle aktive Extension, verglichen mit der nicht betroffenen Hand <input type="checkbox"/> 2 	
<p><i>c) Griff A: Hakengriff, d.h. Extension MCP, Flexion PIP und DIP</i> Ausgangsposition: Unterarm neutral bzgl. Pro- und Supination, Handgelenk – wenn möglich – neutral. Untersucher darf für Ausgangsposition behilflich sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - geforderte Position ist unmöglich <input type="checkbox"/> 0 - schwacher Griff <input type="checkbox"/> 1 - Griff kann gegen relativ großen Widerstand gehalten werden <input type="checkbox"/> 2 	
<p><i>d) Griff B: Daumenadduktion</i> Ausgangsposition: Unterarm proniert, Handgelenk – wenn möglich – neutral und Finger extended. Untersucher darf für Ausgangsposition behilflich sein. Patient hält ein Blatt Papier gegen einen Zug nach vorne (gestreckter Daumen gegen Metacarpale des Zeigefingers)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aufgabe kann nicht bewältigt werden <input type="checkbox"/> 0 - Blatt Papier wird gehalten, nicht gegen leichten Zug <input type="checkbox"/> 1 - Blatt Papier wird gut gegen Zug gehalten <input type="checkbox"/> 2 	
<p><i>e) Griff C: Daumenopposition zum Zeigefinger</i> Patient greift mit den beiden Fingerkuppen einen Bleistift und hält ihn gegen einen Zug nach oben</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aufgabe kann nicht bewältigt werden <input type="checkbox"/> 0 - Stift wird gehalten, nicht gegen leichten Zug <input type="checkbox"/> 1 - Stift wird gut gegen Zug gehalten <input type="checkbox"/> 2 	
<p><i>f) Griff D:</i> Patient greift einen Zylinder mit den volaren Seiten von Daumen und Zeigefinger und hält ihn gegen einen Zug nach oben</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aufgabe kann nicht bewältigt werden <input type="checkbox"/> 0 - Zylinder wird gehalten, nicht gegen leichten Zug <input type="checkbox"/> 1 - Zylinder wird gut gegen Zug gehalten <input type="checkbox"/> 2 	
<p><i>g) Griff E: sphärischer Griff</i> Ausgangsposition: pronierter Arm. Patient greift einen Tennisball von oben mit Abduktion und Extension, dann Flexion der Finger und hält ihn gegen einen Zug nach unten</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aufgabe kann nicht bewältigt werden <input type="checkbox"/> 0 - Ball wird gehalten, nicht gegen leichten Zug <input type="checkbox"/> 1 - Ball wird gut gegen Zug gehalten <input type="checkbox"/> 2 	.../14

Abbildung 12. Teil 4. Fugl-Meyer Assessment, Obere Extremität. NETS Trial (Neuroregeneration Enhanced by Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke), UKE Hamburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie.



D. KOORDINATION/ GESCHWINDIGKEIT (keine Kompensation von Rumpf oder Kopf erlaubt)			
<u>Finger-Nase-Test:</u> Patient hat die Augen geschlossen und startet in aktiver Abduktion (90°) bei Ellbogenextension, 5 Mal so schnell wie möglich. 0 Punkte, falls die Ausgangsstellung nicht eingenommen werden kann.			
a) <i>Tremor</i>	ausgeprägt <input type="checkbox"/> 0	leicht <input type="checkbox"/> 1	kein <input type="checkbox"/> 2
b) <i>Dysmetrie</i>	deutlich oder unsystematisch <input type="checkbox"/> 0	leicht und systematisch <input type="checkbox"/> 1	keine <input type="checkbox"/> 2
c) <i>Dauer</i> Zeitdifferenz zwischen betroffener und nicht betroffener Seite	>= 6 Sek <input type="checkbox"/> 0	2-5 Sek <input type="checkbox"/> 1	< 2 Sek <input type="checkbox"/> 2
	Dauer rechts: Sek	Dauer links: Sek	.../6

KUMULATIVER SUMMENWERT für die Motorik der oberen Extremität	.../66
---	---------------

Abbildung 12. Teil 5. Fugl-Meyer Assessment, Obere Extremität. NETS Trial (Neuroregeneration Enhanced by Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke), UKE Hamburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie.



Nine Hole Peg Test

Patient: _____

Datum: _____

Untersucher: _____

Uhrzeit: _____

Nicht betroffene Hand

ankreuzen: rechts/links

	Training (Zeit für alle Pegs)	Test (Zeit für alle Pegs)

Bemerkungen:

Betroffene Hand

ankreuzen: rechts/links

	Training (Zeit für alle Pegs)	Test (Zeit für alle Pegs)

Bemerkungen:

Abbildung 13. Nine-Hole-Peg Test. NETS Trial (Neuroregeneration Enhanced by Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke), UKE Hamburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie.

10. Vorveröffentlichung

Teildaten der Dissertation trugen zu folgender Publikation bei:

- Cheng B., Dietzmann P., Schulz R., Boenstrup M., Krawinkel L., Fiehler J., Gerloff C., Thomalla G. (2019) Cortical atrophy and transcallosal diaschisis following isolated subcortical stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* Online-Vorabveröffentlichung.

11. Danksagung

Meinen ersten Dank möchte ich meinem Doktorarbeitsbetreuer Dr. Bastian Cheng und meinem Doktorvater Prof. Dr. Götz Thomalla aussprechen. Durch ihre erfahrene und geduldige Betreuung konnte diese Dissertation erst verwirklicht werden.

Besonders die Vorarbeit, die Dr. Cheng in seinen bisherigen Studien geleistet hat, ermöglichte die detaillierte Auseinandersetzung mit diesem Thema. Ebenso möchte ich den Mitarbeitern meiner Forschungsgruppe danken, die mich herzlich in ihren Kreis aufnahmen und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Dank gebührt außerdem der Klinik für Neurologie des UKE, welche die MRT- und klinischen Daten zur Verfügung stellte und damit diese Arbeit ermöglichte.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken. Dreizehn Semester Medizinstudium konnten nur mit ihrer Hilfe gemeistert werden.

12. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

13. 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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: 