

Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
Direktor

Prof. Dr. Cornelius Weiller

**Nachweis physiotherapieinduzierter kortikaler  
Plastizität in der Akutphase nach Schlaganfall  
Eine Untersuchung mittels transkranieller  
Magnetstimulation**

D i s s e r t a t i o n

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Dem Fachbereich der Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Cordula Restemeyer

aus Ostercappeln

Hamburg, 2002

Angenommen von dem Fachbereich der Medizin  
der Universität Hamburg am: 24. Juni 2003

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. U. Beisiegel i.V. d. Dekans

Referent: Prof. Dr. J. Liepert

Koreferent: Prof. Dr. C. Weiller

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Der Schlaganfall in der Akutphase	1
<b>1.2</b>	<b>Mechanismen von Plastizität nach ZNS Läsionen</b>	<b>3</b>
<b>1.3</b>	<b>Plastizität des ZNS im Erwachsenenalter</b>	<b>4</b>
1.3.1	Gebrauchsabhängige Plastizität	4
1.3.2	Läsions- und physiotherapieinduzierte Plastizität	5
1.4	Transkranielle Magnetstimulation	7
1.4.1	Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation	7
1.4.2	Transkranielle Magnetstimulation und Plastizität	10
1.4.3	Transkranielle Magnetstimulation nach Schlaganfall	11
<b>1.5</b>	<b>Physiotherapie</b>	<b>13</b>
1.5.1	Physiotherapie in der vorliegenden Studie	17
<b>1.6.</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>18</b>
<b>2.</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>19</b>
<b>2.1</b>	<b>Patientengruppe</b>	<b>19</b>
2.1.1	Patientengruppe Feinmotoriktraining	19
2.1.2	Kontrollgruppe	20
2.1.3	Ein- und Ausschlußkriterien	21
<b>2.2</b>	<b>Methoden</b>	<b>23</b>

<b>2.2.1</b>	<b>Transkranielle Magnetstimulation</b>	<b>23</b>
2.2.1.1	Vorbereitung	24
2.2.1.2	Bestimmen der motorischen Erregungsschwelle	25
2.2.1.3	Systematische TMS-Mapping-Untersuchung	29
<b>2.2.2</b>	<b>Prüfen der motorischen Handfunktion</b>	<b>31</b>
2.2.2.1	Frenchay Arm Test	31
2.2.2.2	Beurteilungsbogen Arm/Hand nach Perfetti	32
2.2.2.3	Nine-hole-peg Test	34
<b>2.3</b>	<b>Auswertung</b>	<b>35</b>
<b>2.3.1</b>	<b>Auswertung der elektrophysiologischen Daten</b>	<b>35</b>
2.3.1.1	Größe des kortikalen Repräsentationsfeldes	35
2.3.1.2	Motorische Erregungsschwelle	35
2.3.1.3	Amplitudenmittelwert	36
2.3.1.4	Amplitudengewichteter Feldschwerpunkt des kortikalen Repräsentationsfeldes; ( COG = Center of gravity )	37
<b>2.3.2</b>	<b>Statistische Auswertung des elektrophysiologischen Datenmaterials</b>	<b>38</b>
<b>2.3.3</b>	<b>Auswertung der Daten der motorischen Handfunktion</b>	<b>38</b>
2.3.3.1	Frenchay Arm Test	38
2.2.3.2	Beurteilungsbogen Arm/Hand nach Perfetti	38
2.3.3.3	Nine-hole-peg-Test	39

<b>2.3.</b>	<b>Statistische Auswertung des Datenmaterials der motorischen Handfunktion</b>	<b>39</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>40</b>
	<b>1</b>	
<b>3.1</b>	<b>Ergebnisse des elektrophysiologischen Datenmaterials</b>	<b>40</b>
3.1.1	Größe des kortikalen Repräsentationsfeldes des Zielmuskels	40
3.1.2	Motorische Erregungsschwelle	46
3.1.3	Amplitudenmittelwerte	50
3.1.4	Amplitudengewichteter Schwerpunkt des Feldes (Center of gravity = COG)	55
<b>3.2</b>	<b>Ergebnisse des elektrophysiologischen Datenmaterials der Kontrollgruppe</b>	<b>60</b>
3.2.1	Größe des kortikalen Repräsentationsfeldes des Zielmuskels in der Kontrollgruppe	60
3.2.2	Motorische Erregungsschwelle der Kontrollgruppe	64
3.2.3	Amplitudenmittelwerte in der Kontrollgruppe	66
3.2.4	Amplitudengewichteter Schwerpunkt des Feldes (Center of gravity = COG) in der Kontrollgruppe	68
<b>3.3.</b>	<b>Ergebnisse der Funktionstestung der paretischen Hand</b>	<b>72</b>
3.3.1	Frenchay Arm Test	72
3.3.2	Beurteilungsbogen Arm/Hand nach Perfetti	73
3.3.3	Nine hole peg-Test	74
<b>3.4</b>	<b>Korrelation der Arealvergrößenveränderung mit den Ergebnissen der Funktionstests</b>	<b>77</b>
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>80</b>

4.1	Die Bedeutung der Feldgröße	82
4.2	Die Bedeutung der motorischen Erregungsschwelle	84
4.3	COG-Verschiebung nach Physiotherapie	85
4.4	Reorganisation und TMS-Mapping	86
4.5	Funktionstestung der paretischen Hand	87
4.6	Reorganisation im Gehirn erwachsener Primaten nach ischämischen Läsionen des ZNS	88
4.7	Reorganisation des menschlichen Gehirns nach ischämischen Läsionen des ZNS	89
4.8	Reorganisationsmechanismen im Motorkortex	91
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>96</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturangaben</b>	<b>97</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>110</b>

## Abkürzungsverzeichnis

b	Betroffen
Cm	Kapazität der Membran
Cm	Kapazität der Zellmembran
COG	Center of gravity
Cz	Mittelpunkt der Schädelkalotte
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
f	Feldgröße
g	Gesund
GABA	Gammaaminobuttersäure
Geschl.	Geschlecht
Iab	Abfließender Strom
ICMS	Intracerebrale Mikrostimulation
Im	Strom der Membrankapazität
LTP	Langzeitpotenzierung (Long-Term-Potential)
Izu	Zufließender Strom
m	Männlich
MEP	Motorisch evoziertes Potential
M.	Musculus
MR	Magnet-Resonanz
n	Anzahl
NHPT	Nine-hole-peg-Test
NMDA	N-Methhyl-D-Aspartat
p	Wahrscheinlichkeit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNF	Propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation
Ri	Längswiderstand des Axonplasma

Rm	Widerstand der Zellmembran
Standardab.	Standardabweichung
T1	Erster Untersuchungszeitpunkt
T2	Zweiter Untersuchungszeitpunkt
T3	Dritter Untersuchungszeitpunkt
T1K Kontrollgruppe	Erster Untersuchungszeitpunkt in der Kontrollgruppe
T2K Kontrollgruppe	Zweiter Untersuchungszeitpunkt in der Kontrollgruppe
T3K Kontrollgruppe	Dritter Untersuchungszeitpunkt in der Kontrollgruppe
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
w	Weiblich
X	Laterale Entfernung von Cz
Y	Anteriore/posteriore Entfernung von Cz
z Punktes	Mittelwert der MEP-Amplituden eines Punktes
ZNS	Zentrales Nervensystem
$\Sigma$	Summe

# 1. Einleitung

## 1.1. Der Schlaganfall in der Akutphase

Nach ischämischen Herzerkrankungen und Tumorleiden stellen zerebrovaskuläre Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar. Jährlich erleiden in Deutschland über 200000 Menschen einen Schlaganfall (Statistisches Bundesamt 2000).

Wichtige Bestandteile der Schlaganfallbehandlung sind neben der Akuttherapie die frühe Mobilisation des Patienten und möglichst frühzeitig nach dem zerebrovaskulären Ereignis einsetzende Rehabilitationsmaßnahmen. Somit kann das Risiko für das Auftreten von Sekundärkomplikationen, die sich aus einer längeren Bettlägerigkeit ergeben (Thrombembolien, nosokomiale Infektionen), verringert werden. Außerdem soll durch die früh beginnenden Rehabilitationsmaßnahmen die Prognose für die Patienten verbessert und der Grad der persistierenden Behinderung vermindert werden.

Die optimale Versorgung in der Akutphase der Erkrankung wird derzeit in den sogenannten Stroke Units gewährleistet. Strukturiert durchgeführte Akutdiagnostik, Überwachung von Vitalfunktionen (Blutdruck, Blutzucker, Sauerstoffpartialdruck, Temperatur und EKG) und frühe Mobilisation soll die Mortalitäts- und Rezidivrate senken und den Grad der bleibenden Pflegebedürftigkeit für die betroffenen Patienten vermindern. Speziell für Deutschland haben erste vergleichende Ergebnisse zwischen Patienten, die nach einem Schlaganfall auf einer Stroke Unit behandelt worden sind, und Patienten, die auf einer Normalstation versorgt wurden, gezeigt, daß die Behandlung auf Stroke Units den weiteren Krankheitsverlauf positiv beeinflusst. Hier war die Liegezeit signifikant kürzer. Auch die Prognose bezüglich der persistierenden Pflegebedürftigkeit war besser, als bei Patienten, die auf normalen Stationen behandelt worden sind (Berlit et al. 1997). Nach akuten embolischen Gefäßverschlüssen und intrazerebralen Blutungen scheinen die Patienten von derartigen

Schlaganfallspezialstationen besonders zu profitieren (Berlit et al. 1997). Die Gesamtliegezeit im Krankenhaus betrug für die auf den Stroke Units behandelten Patienten nach zerebralen Ischämien im Durchschnitt 13,9 Tage im Gegensatz zu 22,5 Tagen von nur auf normalen Stationen behandelten Patienten. Nach intrazerebralen Blutungen verbrachten auf Stroke Units behandelte Patienten durchschnittlich 12,1 Tage im Krankenhaus. Nur auf normalen Stationen behandelte Patienten waren dagegen 18 Tagen in der Klinik. Diese deutliche kürzere Liegezeit wurde dabei sowohl auf die strukturiert durchgeführte Akutdiagnostik als auch auf die frühe Mobilisation der Patienten und auf die frühzeitig beginnenden Rehabilitationmaßnahmen zurückgeführt. Somit scheint nicht zuletzt die früh beginnende intensive Physiotherapiebehandlung in Kombination mit der auf einer Stroke Unit durchgeführten Akutbehandlung die Genesung von Patienten mit embolischen Hirninfarkten und intrazerebralen Blutungen positiv zu beeinflussen.

Eine Untersuchung (Indredavid et al. 1998), die die Lebensqualität von Patienten, die nach einer zerebrovaskulären Erkrankung auf Stroke Units behandelt worden sind, nach fünf Jahren mit der Lebensqualität von auf Normalstationen behandelten Patienten verglich, fand bei den Stroke-Unit-Patienten ein höheres Maß an Lebensqualität. Die Einschätzung der Lebensqualität wurde einerseits von Dritten vorgenommen (mit dem Nottingham Health Profile und dem Frenchay Activity Index), aber auch durch eine Eigeneinschätzung der Patienten auf einer visuellen Analogskala quantifiziert. Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, daß durch die Behandlung von Schlaganfallpatienten auf Spezialstationen die Langzeitprognose bezüglich der zu erwartenden Lebensqualität verbessert werden kann. Die ersten positiven Hinweise (Berlit et al. 1997; Indredavid et al. 1991; Indredavid et al 1998; Stroke Unit Trialists Collaboration 1997) auf eine verbesserte Prognose für auf Spezialstationen behandelte Patienten im Vergleich zu Patienten, die auf nicht spezialisierten Stationen behandelt worden sind, scheinen sich auch nach neueren Studienergebnissen zu bestätigen. Aktuellere Studien zeigen, daß besonders Patienten mit

schweren Schlaganfällen von einer Behandlung auf einer Stroke Unit profitieren (Jorgensen et al. 2000, Berlitz et al. 2000).

Rehabilitation mit früher Mobilisation und speziellen Übungsbehandlungen spielt eine wichtige Rolle, um die Mortalität zu senken und ein möglichst geringes Maß an Abhängigkeit für das Leben des Patienten nach einem Schlaganfall zu ermöglichen. Als schlaganfallspezifische Rehabilitationsziele werden die komplette Restitution gestörter Funktionen, die partielle Restitution, das Einüben von Ersatzstrategien zur Kompensation gestörter oder ausgefallener Funktionen sowie das Umgestalten von Umwelt- und Lebensbedingungen angesehen (Schupp 1996).

Die komplette Restitution als Idealziel wird nur selten erreicht. Aber auch von einer partiellen Restitution kann der Schlaganfallpatient in seinem täglichen Leben profitieren.

## **1.2 Mechanismen von Plastizität nach ZNS Läsionen**

Das Gehirn mit seinen plastischen Eigenschaften ist als morphologisches Korrelat sowohl der kompletten als auch der partiellen Restitution zu sehen. Auch für das Einüben von Ersatzstrategien werden die plastischen Eigenschaften des Gehirns benötigt. Für diese funktionelle und strukturelle Umorganisation des Gehirns werden verschiedene Mechanismen beschrieben (Hummelsheim 1996):

Das tierexperimentell bewiesene Aussprossen erhaltener Axone mit nachfolgender Neubildung von Synapsen (Sprouting) kann als reaktives Sprouting nach ZNS-Läsionen geschehen. Dabei kommt es zum Aussprossen ungeschädigter benachbarter Axone; oder das Aussprossen geht vom erhaltenen Stumpf des geschädigten Axons selbst aus.

Als weiterer Mechanismus wird die □Varikation□ beschrieben. Hierbei übernehmen umschriebene Kortexareale die verlorengegangene Hirnfunktion. Insbesondere sind hier Areale beteiligt, die vor der Läsion keine wesentliche Bedeutung für die entsprechende Funktion hatten z. B. der ipsilaterale prämotorische Kortex für das Wiedererlangen gestörter motorischer Funktionen nach Mediainfarkt (Seitz et al. 1998).

Des Weiteren gilt heute als wahrscheinlich, daß die Modulation strukturell präformierter synaptischer Verbindungen an der funktionellen Umorganisation des Gehirns beteiligt ist. Dabei scheint den Neurotransmittern Gammaaminobuttersäure (GABA) und Glutamat eine entscheidende Funktion zuzukommen (Jacobs und Donoghue 1991; Schallert et al. 1997).

Von besonderem Interesse ist dabei, inwieweit sich plastische Veränderungen durch Übungsbehandlungen induzieren, beschleunigen oder intensivieren lassen.

### **1.3 Plastizität des ZNS im Erwachsenenalter**

Der nicht einheitlich definierte Begriff der Plastizität des Gehirns beschreibt die Fähigkeit des menschlichen Gehirns sich zu verändern (Cohen et al. 1998). Wie verschiedene Beispiele zeigen, ist die Organisation des menschlichen Kortex nicht statisch, sondern dynamisch und kann sich unter bestimmten Bedingungen ändern.

#### **1.3.1 Gebrauchsabhängige Plastizität**

So führt der vermehrte Gebrauch bzw. Nichtgebrauch einzelner Muskelgruppen beim Menschen zu zum Teil schnell entstehenden und größtenteils reversiblen Modulationen im neuronalen Netzwerk des motorischen Kortex. Das häufige Ausüben von Tätigkeiten, die motorische Geschicklichkeit verlangen, bewirkt beispielsweise eine asymmetrische kortikale Repräsentation gleicher Muskeln, wobei die vermehrt benutzten Muskeln ein größeres Repräsentationsareal im primär motorischen Kortex aufweisen als entsprechende Muskeln der Gegenseite. Ohne spezifisch vermehrte Beanspruchung bestimmter Muskeln werden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der kortikalen Repräsentation gleicher Muskeln in der jeweils kontralateralen Hemisphäre beobachtet (Cicinelli et al. 1997b). Über derart vergrößerte Repräsentationsareale von Muskeln im primär

motorischen Kortex, die als Folge eines vermehrten Gebrauchs interpretiert werden, wird beispielsweise bei Musikern, die Saiteninstrumente spielen (Elbert et al. 1995) sowie bei Menschen, die professionell Blindenschrift lesen (Pascual-Leone et al. 1995), berichtet. Auch bei hochklassigen Badmintonspielern kommt es im Gegensatz zu Hobby-Spielern zu einer Adaptation des motorischen Kortex. Diese Veränderungen lassen sich durch transkranielle Magnetstimulation nachweisen. Die Profi-Spieler wiesen bei der Ableitung motorisch evozierter Potentiale von Muskeln der spielenden Hand vergrößerte Amplituden und Verschiebungen des kortikalen Repräsentationsfeldes auf. Bei einigen Spielern war auch die motorische Erregungsschwelle im kontralateral zur spielenden Hand gelegenen Motorkortex vermindert (Pearce et al. 2000).

Auch der verminderte Gebrauch von Muskeln führt zur funktionellen Adaptation des motorischen Kortex wie beispielsweise nach längerer Immobilisierung des Sprunggelenks (Liepert et al. 1995).

### **1.3.2 Läsionsinduzierte und physiotherapieinduzierte Plastizität**

Nach Läsionen des peripheren oder des zentralen Nervensystems treten im motorischen Kortex ebenfalls plastische Veränderungen auf. Diese Umstrukturierung ist einerseits Folge von Reorganisationsvorgänge nach neuronaler Gewebeschädigung, wie man sie nach Schlaganfällen beobachten kann (Weiller et al. 1992; 1993, 1995 Musso et al. 1999, Seitz et al. 1998, DiPierro et al. 1993), andererseits Folge einer veränderten sensorischen Afferenz, die beispielsweise nach Querschnittslähmungen (Topka et al.1991) oder nach transienter Denervierung des Unterarms (Brasil-Neto et al. 1992b, 1993) auftritt. Trotz der vielfältigen Beobachtungen von Plastizität im zentralen Nervensystem sind die Mechanismen, die diese Veränderungen beim Menschen bewirken, noch nicht vollständig geklärt.

Des weiteren stellt sich die Frage, welche dieser Veränderungen spontan auftreten und welche z.B. durch Physiotherapie induziert werden können. Gerade bei plastischen Veränderungen, die nach Läsionen des ZNS, wie

z.B. nach Hirninfarkten, auftreten, wäre interessant zu wissen, welche rehabilitativen Maßnahmen, die Reorganisation kortikaler Strukturen positiv beeinflussen können. In vorangegangenen Studien, die sich mit Plastizität nach Schlaganfällen beschäftigt haben, wurde nicht differenziert, ob die beobachteten Veränderungen spontan aufgetreten sind oder als Erfolge physiotherapeutischer Behandlungen zu werten sind. Allerdings erschwert die Interferenz der physiotherapie-induzierten Erfolge mit spontan auftretenden Remissionen, positive Effekte von Rehabilitationsprogrammen (plastische Veränderungen des Gehirns und Funktionsverbesserungen der betroffenen Extremität) zu bewerten.

Noch bis 1989 wurde die Effektivität von rehabilitativer Physiotherapie nach Schlaganfall angezweifelt (Dobkin et al 1989). Metaanalysen und randomisierte Untersuchungen der Effekte von rehabilitativer Physiotherapie (Kwakkel et al. 1999) jüngerer Datums scheinen dagegen den Nutzen von Rehabilitationsmaßnahmen belegen zu können. Bezüglich der Intensität von Physiotherapie nach Hirninfarkten und dem funktionellen Ergebnis konnte sogar eine Dosis-Wirkungsbeziehung festgestellt werden. Sunderland und Mitarbeiter fanden bei einer Patientengruppe, die nach einem Hirninfarkt an intensivierter Physiotherapie teilnahm, ein signifikant besseres Ergebnis bezüglich Stärke, Bewegungsumfang und Geschwindigkeit von Bewegungen der paretischen Extremität verglichen mit einer Gruppe, die keine intensiverte Physiotherapie erhielt (Sunderland et al. 1992 b). Insbesondere scheint die frühzeitig begonnene physio- und ergotherapeutische Behandlung in Kombination mit dem Durchführen der Schlaganfall-Akutbehandlung auf dafür spezialisierten Stationen (Stroke Units) die funktionelle Restitution für die betroffenen Patienten positiv zu beeinflussen (Kalra et al 1994).

Das Auftreten von Spontanremissionen, die den Therapieerfolg überlagern, wird allerdings immer noch als problematisch für die Gesamtbeurteilung des Nutzens von Physiotherapie angesehen (Kwakkel et al. 1997).

Bei Patienten, die nach ischämischen Insulten an einer chronischen armbetonten Hemiparese leiden und in der Regel keine Spontanremissionen mehr aufweisen, konnte mittels transkranieller Magnetstimulation gezeigt

werden, daß eine spezielle Übungsbehandlung die Repräsentation paretischer Handmuskeln im motorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre signifikant vergrößern konnte und es gleichzeitig zu einer Verbesserung der motorischen Handfunktion kam (Liepert et al. 2000). Allerdings existieren auch tierexperimentelle Hinweise darauf, daß zu intensives Training in der Akutphase nach zentralen Läsionen die neuronale Gewebsschädigung noch verstärken kann (Humm et al. 1998).

## **1.4 Transkranielle Magnetstimulation**

### **1.4.1 Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation**

Seit der Einführung der transkraniellen Magnetstimulation (Barker et al.1985) ist es möglich, den menschlichen Kortex nicht-invasiv und schmerzfrei zu stimulieren. Da sich das magnetische Feld in Luft und im Körpergewebe frei ausbreiten kann, kann diese Stimulationsart auch berührungsfrei durchgeführt werden.

Die bei der Magnetstimulation verwendeten Spulen erzeugen als stromdurchflossene Leiter ein magnetisches Feld in ihrer Umgebung, das sich durch Feldlinien darstellen und beschreiben läßt. Wie Faraday mit seinen Induktionsversuchen bereits 1831 zeigen konnte, rufen zeitlich oder räumlich nicht konstante Magnetfelder in einer Leiterschleife oder einer Spule einen Stromfluß hervor, der auf einer in dieser Leiterschleife oder Spule induzierten Spannung beruht.

Für die Erregung von Nervengewebe durch transkranielle Magnetstimulation ist ein nicht konstantes elektrisches Feld notwendig, das parallel zum Nerven verläuft.

In der folgenden Abbildung ist ein vereinfachtes Schaltbild für die Erregung eines Nervs mittels transkranieller Magnetstimulation dargestellt:

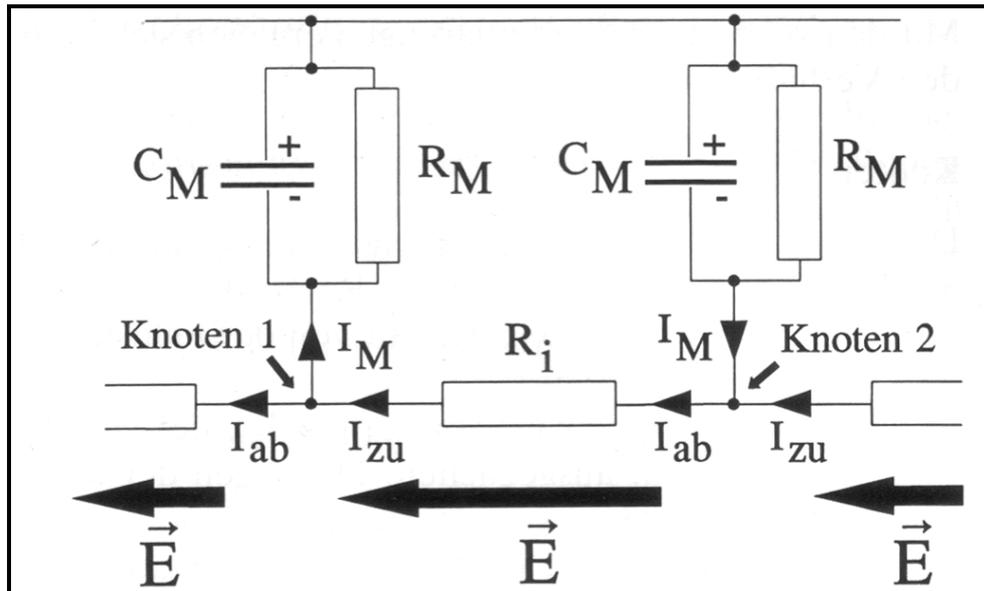


Abbildung 1; aus Meyer B.U. Magnetstimulation des Nervensystems: Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung; Springer 1992: 27-59

Mit Hilfe dieses Ersatzschaltbildes kann die Erregung von Nervengewebe durch die transkranielle Magnetstimulation erklärt werden. Das Modell beschreibt den Nerven als einen Zylinderkondensator, wobei die äußere Elektrode die Myelinscheide darstellt. Die innere Elektrode ist das Axonplasma des Nerven. Das Isoliermedium wird durch die Zellmembran gebildet. Der Widerstand der äußeren Elektrode kann in Anbetracht der Tatsache vernachlässigt werden, daß die Myelinscheide ein leitfähiges Gewebe darstellt und einen relativ großen Querschnitt hat. Somit verbleiben als relevante Größen die Längswiderstände ( $R_i$ ) des Axonplasma zwischen den einzelnen Internodien sowie der Widerstand ( $R_m$ ) und die Kapazität ( $C_m$ ) die sich an der Zellmembran der Nervenzelle ergeben. Die Knoten 1 und 2 stellen zwei Internodien der Myelinscheide dar.

Die elektrische Feldstärke, die durch ein zeitlich veränderliches Magnetfeld induziert wird, ist im Vergleich zum elektrischen Feld, das durch die transmembranöse Spannung erzeugt wird, verschwindend gering und beeinflusst das durch die Membran selber erzeugte elektrische Feld praktisch nicht. Im Gegensatz dazu kann der Anteil des elektrischen Feldes, der parallel verläuft und über die gesamte Länge des Nerven inkonstant ist, ein Aktionspotential auslösen.

In der obigen Abbildung soll ein inkonstantes elektrisches Feld anliegen, das zwischen den beiden dargestellten Knoten 1 und 2 am stärksten ausgeprägt ist. Der Stromfluß ist durch die Pfeile unter dem Schaltbild dargestellt, wobei die Länge der Pfeile proportional zur Stärke des Stromflusses ist. Daraus ergibt sich folgende Konstellation:

Der Stromzufluß ( $I_{zu}$ ) am Knoten 2 ist durch die Wirkung des schwächeren elektrischen Feldes geringer als der abfließende Strom ( $I_{ab}$ ), der von dem stärkeren elektrischen Feld, das sich zwischen den beiden Knoten befindet, beeinflusst wird. Da nach dem 1. Kirchhoff'schen Gesetz die Summe aller Ströme Null sein muß, fließt aus der Kapazität der Membran zusätzlich Strom ( $I_m$ ), um das Stromdefizit am Knoten 2 auszugleichen. Die Ladungsbilanz der Membran verschiebt sich ins Negative, da von der negativen Elektrode positiv geladene Elektronen abgezogen werden. Somit steigt die Kapazität des Kondensators. An diesem Internodium wird keine Membrandepolarisation ausgelöst.

An Knoten 1 ist wegen der Wirkung des stärkeren elektrischen Feldes die Menge des zufließenden Stroms ( $I_{zu}$ ) größer als die Menge des abfließenden Stroms. Da auch hier die Summe aller fließenden Ströme Null ergeben muß, fließt der überschüssige Strom ( $I_m$ ) in die Kapazität der Membran ( $C_m$ ) hinein, neutralisiert die negative Ladung der Elektrode und löst ein Aktionspotential an dieser Stelle der Membran aus. Aus diesem Modell geht somit hervor, daß durch ein parallel zum Nerven liegendes nicht konstantes elektrisches Feld, das durch ein zeitlich veränderliches Magnetfeld im Gewebe induziert worden ist, ein Nerv stimuliert werden kann.

Die Methode der transkraniellen Magnetstimulation hat sich sowohl im Tierexperiment (Sgro et al. 1991) als auch beim Menschen als sicher erwiesen (Bridgers 1991). Durch die Verwendung von Schmetterlingsspulen, die aufgrund eines entgegengesetzt verlaufenden Stromflusses in zwei nebeneinander liegenden Spulen ein starkes Magnetfeld zwischen den beiden Spulen aufbauen, ist es möglich, einen fokal begrenzten Stromfluß im Hirngewebe zu induzieren (Amassian 1991, Rothwell 1999).

Der induzierte Stromfluß führt zu einer Entladung kortikaler Neurone, die bei schwelennahen Stimulationsintensitäten über Interneurone erregt werden (Rothwell 1999, Brasil-Neto et al. 1992a). Bei höheren Reizintensitäten kommt es möglicherweise auch zu einer direkten Stimulation von Axonen der Pyramidenbahnzellen (Rothwell 1999, Amassian 1990). Dieser Impuls wird über den Tractus corticospinalis zu den spinalen Vorderhornzellen weitergeleitet. Die auf den peripheren Nerv weitergeleitete Erregung bewirkt eine Muskelkontraktion. Dieses motorisch evozierte Potential kann abgeleitet und zur Beurteilung herangezogen werden.

Durch die systematische Untersuchung der MEPs, die sich bei der Stimulation des motorischen Kortex ableiten lassen, ist es möglich, ein zweidimensionales Abbild der kortikalen Repräsentation einzelner Muskeln zu bestimmen (Rothwell 1999, Wassermann et al. 1992, Wilson et al. 1993).

#### **1.4.2 Transkranielle Magnetstimulation und kortikale Plastizität**

Mapping mittels transkranielle Magnetstimulation wurde in vorangegangenen Studien benutzt, um Plastizität im motorischen System nachzuweisen (Brasil-Neto et al. 1992b, Caramia 1996, Donoghue et al. 1998, Liepert et al. 1995, 1999a, 1999b, Pascual-Leone et al. 1995a, 1995b, Topka et al. 1991, Traversa et al. 1997). Insbesondere nach Läsionen des zentralen Nervensystems, wie beispielsweise nach Schlaganfällen konnten therapieinduzierte plastische Veränderungen in Form einer Vergrößerung des Areals paretischer Muskeln durch spezielles Training nachgewiesen werden (Liepert et al. 2000a). Die Befunde aus TMS-Mapping-Untersuchungen, die in der chronischen Phase nach Hirninfarkten erhoben wurden, stimmen mit Ergebnissen anderer Untersuchungstechniken (fMRI, MEG) überein (Rossini et al. 1998). Auch nach Rückenmarksverletzungen kommt es zu Reorganisationsvorgängen im primär motorischen Kortex, die durch TMS-Mapping dargestellt werden können (Topka et al. 1991). Adaptationen des motorischen Kortex nach Läsionen des peripheren

Nervensystems (Brasil-Neto et al. 1992b) oder durch vermehrten bzw. durch verminderten Gebrauch können mit Hilfe dieser Untersuchungsmethode ebenfalls erfaßt werden.

### **1.4.3 Transkranielle Magnetstimulation nach Schlaganfall**

Nach Schlaganfällen werden in der akuten Phase der Erkrankung typische Befundveränderungen bei Untersuchungen mit transkranieller Magnetstimulation beschrieben, wie z. B. erhöhte motorische Erregungsschwellen (Catano et al. 1996, Traversa et al. 1997) sowie signifikant kleinere Repräsentationsareale paretischer Handmuskeln (Traversa et al. 1997, Liepert et al. 2000) als Zeichen einer verminderten Erregbarkeit des motorischen Kortex. Im weiteren Verlauf der Erkrankung vergrößern sich diese Areale wieder. Dies ist mit einer Verbesserung der motorischen Handfunktion kombiniert.

Versuche, die in der akuten Phase nach einem Hirninfarkt erhobenen MEP-Befunde mit der Prognose für die Patienten zu korrelieren, haben gezeigt, daß pathologische oder fehlende motorisch evozierte Potentiale in den ersten Tagen nach einem ischämischen Hirninfarkt auf eine schlechte Prognose für den Patienten (Dominkus et al. 1990, Macdonnel et al. 1989) hinweisen. Eine andere Arbeitsgruppe (Arac et al. 1994) fand allerdings keinen Unterschied zwischen Patienten, bei denen in der Akutphase ihres Schlaganfalls keine MEPs evoziert werden konnten und Patienten, die unmittelbar in Anschluß an den Schlaganfall motorisch evozierte Potentiale aufwiesen. Bei der Nachuntersuchung drei bis sechs Monate später stellte sich der Grad der persistierenden Behinderung bei den beiden Gruppen nicht unterschiedlich dar.

Eine weitere Arbeitsgruppe untersuchte die motorische Erregungsschwelle bei 60 Schlaganfallpatienten im Verlauf ihrer Erkrankung (Catano et al. 1996). Am 7. Tag nach dem ischämischen Ereignis fand sich bei der gesamten Patientengruppe eine im Vergleich zur gesunden Hemisphäre erhöhte motorische Erregungsschwelle. Bei den Patienten, die am 30. Tag nach dem Schlaganfall eine niedrigere motorische Erregungsschwelle

aufwiesen, konnte man bessere klinische Scores erheben, als bei Patienten, die am 30.Tag nach dem zerebrovaskulären Ereignis eine unverändert hohe Erregungsschwelle aufwiesen. Man schlußfolgerte, daß elektrophysiologische Befunde, die in der subakuten Phase nach einem Schlaganfall erhoben werden, besser mit der Prognose der Patienten korrelieren. Nach Einschätzung der Autoren (Catano et al. 1996) sind die MEP-Befunde in den ersten Tagen nach dem Infarkt u.a. durch das periläsionale Ödem nicht zur Einschätzung der Prognose geeignet.

Andere Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit dem Vorhandensein bzw. dem Nicht-Vorhandensein ipsilateraler MEPs und der Prognose für die Patienten (Caramia et al. 1996, Trompetto et al. 2000). Das Auftreten von ipsilateralen MEPs nach Hirninfarkt scheint sich bei einigen Patienten prognostisch günstig auszuwirken (Trompetto et al 2000) und ist ein Zeichen für läsionsinduzierte Plastizität im motorischen System, da ipsilaterale MEPs bei gesunden Probanden nicht beobachtet werden (Caramia et al. 1996). Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zeigten wiederum, daß das Auftreten ipsilateraler MEPs nach Schlaganfällen mit einer schlechten Prognose für die Patienten verbunden ist (Turton et al. 1996, Netz et al. 1997).

## 1.5 Physiotherapie

Es existieren verschiedene physiotherapeutische Behandlungskonzepte zur Therapie von Patienten, die nach einer Läsion von motorischen Zentren des ZNS an einer Hemiparese leiden. Als klassische krankengymnastische Behandlungsziele werden eine Reduktion des spastisch erhöhten Muskeltonus, das Erhalten bzw. Verbessern der passiven und aktiven Gelenkbeweglichkeit, die Optimierung der Haltungs- und Gangstabilität, die Förderung von Kraft und Ausdauer sowie die Verbesserung von feinmotorischen Fähigkeiten angesehen (Hummelsheim und Mauritz 1993). Die Theorie von Inhibition und Fazilitation spielt bei der Betrachtung der theoretischen Grundlagen von verschiedenen Physiotherapiekonzepten eine zentrale Rolle. Prinzipiell können Inhibition und Fazilitation auf allen Ebenen des ZNS ablaufen. Die Ebene des  $\alpha$ -Motoneurons ist dabei die Schaltzentrale für peripher-afferente, deszendierende und interneuronale Einflüsse, so daß dieser Ebene eine besonders wichtige Bedeutung zukommt.

Inhibition bezeichnet therapeutische Interventionen, die die Entladungsbereitschaft spinaler  $\alpha$ -Motoneurone vermindern und somit geeignet sind, einen spastisch erhöhten Muskeltonus zu senken. Fazilitation sind therapeutische Maßnahmen, die eine erhöhte Entladungsbereitschaft der  $\alpha$ -Motoneurone bewirken und somit die Willkürbewegung paretischer Muskeln erleichtern können. Außerdem ist es mit Hilfe der Fazilitation möglich, die Kraft und Ausdauerleistung dieser Muskeln zu verbessern.

Die einzelnen Schulen der Physiotherapie benutzen verschiedene inhibitions- und fazilitationsauslösende Techniken, um Symptome von Patienten, die an einer zentralen Hemiparese leiden, zu behandeln.

Die Rood-Methode wendet umschriebene Stimulationen der Haut an, um so indirekt die Motoneurone der darunterliegenden Muskulatur erregend zu beeinflussen. Diese Stimulation der Haut scheint einen potenten fazilitatorischen Effekt darzustellen.

Die Bobath-Schule entwickelte sich aus Beobachtungen bei Kindern, die an einer Zerebralparese leiden. Durch passive Kopfbewegungen sollen Haltungs- und Stellreflexe des Rumpfs und der Extremitäten beeinflusst werden, es zu Tonusverschiebungen in einzelnen Muskelgruppen kommen sowie Komplexbewegungen ausgelöst werden.

Aus diesen Erkenntnissen folgte als Weiterentwicklung die moderne Bobath-Schule als physiotherapeutisches Konzept zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer Hemiparese. Kernidee ist hier die Inhibition der unerwünschten Spastik. Dieses soll durch Dehnung der Flexoren an der oberen Extremität und der Extensoren an der unteren Extremität erreicht werden. Gleichzeitig bewirkt die Dehnung proximaler Muskulatur eine Tonusabnahme in weiter distal gelegenen Muskeln, was die Spastik ebenfalls positiv beeinflusst.

In der traditionellen Bobath-Schule wurden zentrale Fazilitationstechniken nicht angewendet, da angenommen wurde, daß diese die Spastik verstärken. Heute werden zentrale Fazilitationstechniken dagegen als effektiver Stimulus angesehen und in der modernen Bobath-Therapie zusammen mit propriozeptiv-exterozeptiven Fazilitationstechniken angewendet, um insbesondere die Hinwendung der Aufmerksamkeit des Patienten auf einen bestimmten Muskel zu erreichen.

Eine krankengymnastische Behandlungsform, die zentrale Fazilitationstechniken als Grundlage ihrer Therapie benutzt, ist die Brunnstrom-Methode. Konkret wird der Patient aufgefordert, seine paretische Extremität zu bewegen, während er gleichzeitig kontralaterale symmetrische Bewegungen ausführt bzw. falls möglich die Bewegung mit proximal der Parese liegenden Muskeln initiiert. Zu Beginn dieser Therapieform soll es dem Patient gelingen, synergistische Massenbewegungen mit der paretischen Extremität auszuführen. Anschließend werden in diesem Behandlungskonzept zusätzlich periphere Fazilitationstechniken benutzt, um die Behandlung auf einzelne Muskelgruppen zu fokussieren und eine bessere Beübung der feinmotorischen Fähigkeiten erreichen zu können.

Bei der propriozeptiven, neuromuskulären Fazilitation (PNF) soll die Bewegung der paretischen Muskulatur im Rahmen von synergistischen Aktivierungsmustern gebahnt werden. Einen wichtigen fazilitatorischen Zusatzreiz stellt bei diesem Therapiekonzept die von Therapeuten aufrechterhaltene Dauerdehnung im Zielmuskel dar.

Die Vojta-Methode, deren neurophysiologische Grundlage bis heute nicht überzeugend belegt werden konnte, ist eine der traditionellen krankengymnastischen Schulen, die zumindest theoretisch zur Behandlung von Patienten mit zentraler Hemiparese angewendet werden könnte, ihren Schwerpunkt aber in der Therapie von Kindern mit gestörter motorischer Entwicklung hat. In der Praxis spielt diese Methode aber eher eine untergeordnete Rolle in der Therapie hemiparetischer Erwachsener.

In modernen krankengymnastischen Therapiekonzepten rückt die Bedeutung von Sensibilität und Wahrnehmung immer mehr in den Vordergrund (Dobkin 1998). Der Patient nimmt die Beeinträchtigung der paretischen Extremität als subjektiv gravierender wahr, wenn die sensible Afferenz zum Gehirn gestört ist. Zudem existieren Hinweise, daß die motorische Funktionsrestitution bei gestörter Sensibilität schlechter ist (Patel et al. 2000) bzw. daß durch taktile Stimulation das funktionelle Ergebnis nach Schlaganfällen besser ausfällt als bei Patienten, bei denen keine taktile Stimulation durchgeführt wird. (Johansson et al 1993, Carey et al. 2000). Unter Einbeziehung dieser Erkenntnis existieren verschiedene Therapiekonzepte, die zur krankengymnastischen Übungsbehandlung hemiparetischer Patienten eingesetzt werden können.

Das traditionelle Sensibilitätstraining spielt eine zunehmend wichtige Rolle bei der Therapie motorischer Störungen mit zentraler Ursache. Wie bei dem therapeutischen Konzept nach Rood werden auch hier thermische und mechanische Reize auf der Haut über der paretischen Extremität eingesetzt. Als besonders effektiv haben sich dabei sensible Stimuli im Bereich der Wahrnehmungsschwelle des Patienten erwiesen, die mit aktiven motorischen Leistungen von Seiten des Patienten kombiniert sind.

Der Affolter-Methode liegt die Annahme zu Grunde, daß Patienten mit Läsionen des ZNS in der Fähigkeit mit ihrer Umgebung zu interagieren

besonders in Sinne der Planung von Handlungen beeinträchtigt sind. Daraus ergibt sich ein Behandlungskonzept, das die Verbesserung der Informationsaufnahme aus der den Patienten umgebenden Umwelt und deren Verarbeitung zum Ziel hat. Statt des stereotypen Einübens von Bewegungsabläufen soll der Patient diese Erspüren

Ein weiteres Behandlungskonzept, bei dem der sensible Input eine entscheidende Rolle spielt, ist die Perfetti-Methode, die ihren Schwerpunkt in der Rehabilitation der Handfunktion hat. Die Idee dieser Methode ist, daß der Patient neue Bewegungsmuster nach einer zentralen Hemiparese entwickeln soll, ohne in Bewegungsabläufe zurückzufallen, die er vor der Hirnschädigung benutzt hat. Erreicht werden soll dieses Ziel durch die Aufnahme von möglichst viel sensibler Afferenz über die paretische Hand, so daß es zu einer Hinwendung der Aufmerksamkeit des Patienten auf seine paretische Extremität kommt (selektive Aufmerksamkeit). Diese selektive Aufmerksamkeit stellt auf motorkortikaler Ebene einen starken Fazilitationseffekt dar.

Das Therapiekonzept des erzwungenen Gebrauchs versucht das in den ersten Wochen nach der Läsion eintretende Phänomen des gelernten Nichtgebrauchs zu antagonisieren (Taub et al. 1993). Der gelernte Nichtgebrauch entsteht im Rahmen der Kompensation halbseitiger motorischer Defizite durch vermehrten Gebrauch der nicht betroffenen Hand. Das therapeutische Konzept, mit dem diesem Symptom begegnet werden soll, ist der erzwungene Gebrauch der betroffenen Extremität durch Fixierung der gesunden Seite. Auch bei Patienten mit chronischen Hemiparesen ist mit dieser Methode noch eine Verbesserung der motorischen Handfunktion zu erzielen, die auch im weiteren Verlauf stabil bleibt (Miltner et al. 1999).

### **1.5.1 Physiotherapie in der vorliegenden Studie**

In der vorliegenden Studie wurden bei zehn Patienten die kortikalen Repräsentationsareale des paretischen und des gesunden Musculus abductor pollicis brevis innerhalb der ersten zwanzig Tage nach ischämischem Hirninfarkt vor und nach einer einstündigen Physiotherapiebehandlung mit transkranieller Magnetstimulation untersucht. Die Patienten erhielten eine am Bobath-Konzept orientierte, dem individuellen Leistungsniveau des Patienten angepaßte Physiotherapiebehandlung. Neben repetitivem Ausführen einzelner Übungselemente für die gesamte obere Extremität wurden auch Übungen angewendet, die die Sensorik der paretischen Extremität verbessern sollten und die Geschicklichkeit beübten. Das Schwergewicht wurde auf die Feinmotorik der Hand und der Finger gelegt, aber auch Ellenbogen- und Schultergelenk wurden mit in die 60 minütige Behandlung einbezogen.

## 1.6. Zielsetzung

Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluß einer einzelnen Übungsbehandlung auf die motorische Handfunktion sowie auf die kortikalen Repräsentationsareale eines Handmuskels zu objektivieren und somit die Frage zu klären, ob Physiotherapie die kortikale Reorganisation nach frischem ischämischen Hirninfarkt positiv beeinflussen kann. Um die besonders in den ersten Tagen nach der zerebralen Ischämie noch häufig auftretenden Spontanremissionen als störende Einflußgröße auszuschalten, wurde diese einmalige Behandlung einer über einen längeren Zeitraum erfolgenden Behandlung vorgezogen. Innerhalb einer Untersuchungsdauer von 180 Minuten sind keine wesentlichen spontan auftretenden Veränderungen zu erwarten, so daß der direkte Einfluß der Physiotherapie auf kortikale Strukturen und auf die motorische Handfunktion beurteilt werden kann. Insbesondere waren die Größe und die Lage des Repräsentationsareals des Zielmuskels, der amplitudengewichtete Feldschwerpunkt in der betroffenen Hemisphäre vor und nach der Physiotherapie sowie im Vergleich zur nicht betroffenen Hemisphäre von Interesse. Zur Kontrolle wurde eine Gruppe von Patienten, die nach einem akuten ischämischen Hirninfarkt an einer armbetonten Hemiparese litt, ebenfalls mittels TMS-Mapping untersucht, ohne daß zwischen den Mapping-Untersuchungen eine physiotherapeutische Intervention erfolgte. In der Therapie- und in der Kontrollgruppe wurden Funktionstests durchgeführt, um therapieinduzierte Funktionsverbesserungen der paretischen Hand zu erfassen und gegenüber fluktuierenden Veränderungen abzugrenzen.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Patientengruppe**

#### **2.1.1 Patientengruppe Feinmotoriktraining**

Die vor und nach dem Feinmotoriktraining sowie am Folgetag mit TMS-Mapping untersuchte Patientengruppe bestand aus fünf weiblichen und fünf männlichen Personen. Das mittlere Alter der Gruppe betrug 71,2 Jahre ( $\pm 10,7$  Jahre). Zum Untersuchungszeitpunkt waren der jüngste Patient 59 und die älteste Patientin 90 Jahre alt. Alle Patienten befanden sich in der akuten Phase ihrer Erkrankung und wurden stationär auf der Stroke Unit oder auf einer Normalstation der Neurologischen Klinik der Friedrich Schiller Universität in Jena versorgt. Im Durchschnitt waren am Untersuchungstag 9,9 Tage ( $\pm 4,2$  Tage) seit dem ischämischen Hirninfarkt vergangen. Der frischeste Infarkt war drei Tage und der älteste 16 Tage alt. Am Tag der Untersuchung litten alle Patienten an einer Parese der oberen Extremität Kraftgrad 3-4. Diese Parese war bei vier Personen rechtsseitig und bei den anderen sechs Patienten linksseitig. Eine Anschlußheilbehandlung oder eine andere Form der intensiven Rehabilitationstherapie insbesondere ein speziell die Feinmotorik der betroffenen Extremität beübendes Training hatte zum Untersuchungszeitpunkt bei keinem der Patienten stattgefunden. Allerdings nahmen alle Patienten täglich an einer krankengymnastischen Übungsbehandlung, die etwa 30 Minuten dauerte, teil. Diese Übungsbehandlungen trainierten entsprechend des individuellen Leistungsniveaus des Patienten verschiedene Fähigkeiten, wie z. B., Transfer Bett-Rollstuhl, Rumpfstabilität, Gehen, Treppensteigen und Bewegungsübungen der paretischen oberen Extremität.

Am ersten Untersuchungstag erhielten die Patienten außer dem Feinmotoriktraining zwischen den Meßzeitpunkten T1 und T2 keine weitere

physiotherapeutische Behandlung. Die krankengymnastische Behandlung am darauffolgenden Tag fand erst nach dem Meßzeitpunkt T3 statt. Im Anschluß an die elektrophysiologische Untersuchung erfolgte die Einschätzung der motorischen Handfunktion der paretischen Hand durch drei verschiedene Funktionstests: dem Frenchay Arm Test, dem Beurteilungsbogen Arm/Hand nach Perfetti sowie dem Nine-hole-peg-Test (NHPT).

Tabelle 1 gibt Auskunft über Alter und Geschlecht der Patienten, die an der Physiotherapiebehandlung teilnahmen sowie über Alter und Lokalisation des Hirninfarkts

Patient	Alter	Geschl.	Infarktalter	Art des Infarkts
R.A.	63	m	13 Tage	Infarkt im Bereich des Nucl. Caudatus re
L.B.	90	w	9 Tage	Lakunärer Infarkt der Capsula interna links
C.B.	70	w	10 Tage	Lakunärer Infarkt links paraventrikulär
M.E.	65	w	16 Tage	Lakunärer Infarkt der Capsula interna rechts
A.G.	81	m	3 Tage	Thalamusinfarkt rechts
H.G.-K.	59	m	7 Tage	Lakunärer Infarkt links parietal
W.K.	67	m	6 Tage	Lakunärer Hirninfarkt rechts paraventrikulär
E.L.	86	w	9 Tage	Lakunärer Infarkt links
H.L.	62	m	10 Tage	Infarkt hinteres Mediastromgebiet, rechts
L.S.	69	w	16 Tage	Striatolentikulärer Hirninfarkt rechts

Tabelle 1: Alter und Geschlecht (Geschl.) der Patientengruppe sowie Alter und Art des Hirninfarkts

### 2.1.2 Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe wurden fünf Patienten, die ebenfalls nach einem ischämischen Hirninfarkt an einer armbetonten Hemiparese mit dem Kraftgrad 3-4 litten, in der Akutphase ihrer Erkrankung an zwei verschiedenen Zeitpunkten mit TMS-Mapping untersucht. Zusätzlich wurde zur Einschätzung der motorischen Funktion der paretischen Hand an drei verschiedenen Zeitpunkten der Nine-hole-peg-Test durchgeführt.

Diese Kontrollgruppe bestand aus drei Frauen und zwei Männern. Das mittlere Alter der Patienten betrug 65,6 Jahre ( $\pm 8,0$  Jahre). Die jüngste Patientin war zum Untersuchungszeitpunkt 59 Jahre, die älteste Patientin 77

Jahre alt. Die Patienten wurden stationär auf der Stroke Unit oder einer Normalstation der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf behandelt. Der Schlaganfall lag im Mittel 7,4 Tage ( $\pm 3,29$  Tage) zurück. Der frischeste Infarkt war 5 Tage, der älteste 13 Tage alt. Alle Patienten hatten eine Parese der rechten Körperseite. Zwischen den beiden TMS-Mapping-Terminen und den Nine-hole-peg-Testungen fand keine Physiotherapiebehandlung statt. Die Untersuchungszeitpunkte wurden so gewählt, daß sie dem zeitlichen Abstand der Meßzeitpunkte der Patientengruppe, die am Feinmotoriktraining teilnahmen, entsprachen. Tabelle 2 zeigt detaillierte Informationen über die als Kontrollgruppe untersuchten Patienten.

Patient	Alter	Geschl.	Infarktalter	Art des Infarkts
C.B.	59	w	7 Tage	Lakunärer Infarkt der Capsula interna links
G.E.	60	m	13 Tage	Lakunärer Infarkt Capsula interna links
M.F.	71	w	5 Tage	Posteriorteilinfarkt
G.K.	61	m	5 Tage	Lakunärer Ponsinfarkt links
M.M.	78	w	7 Tage	Lakunäre Hirnstammläsion

Tabelle 2: Alter und Geschlecht der Kontrollgruppe sowie Alter und Lokalisation des Hirninfarkts

### 2.1.3 Ein- und Ausschlußkriterien

Alle Patienten waren, nachdem ihnen der Ablauf der Untersuchung erklärt worden war, mit der Teilnahme an der Studie einverstanden. Die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena gab ihre Zustimmung zu dieser Untersuchung.

Folgende Punkte galten als Einschlußkriterien, um an der Studie teilnehmen zu können:

- Ischämischer Hirninfarkt nicht älter als zwanzig Tage
- Zentrale Parese der distalen oberen Extremität, Kraftgrad 3-4
- Ausreichend guter Allgemeinzustand, der die einstündige Physiotherapie sowie die TMS-Untersuchung ermöglichte
- Einverständnis des Patienten

Ausschlußkriterien waren:

- Hirnblutung
- Globale Aphasie oder andere schwere kognitive Beeinträchtigungen, die eine Interaktion zwischen Patient und Untersucher bzw. Patient und Physiotherapeut erschweren bzw. unmöglich machten
- Herzschrittmacher
- Epilepsie
- Metallteile im Kopf
- Schlechter Allgemeinzustand des Patienten

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Transkranielle Magnetstimulation

Um Veränderungen im motorischen Kortex beurteilen zu können, wurde die Lage und die Größe des kortikalen Repräsentationsareals eines Handmuskels (M. abductor pollicis brevis) mittels TMS-Mapping in der betroffenen und in der gesunden Hemisphäre vor und nach einer einstündigen Physiotherapiebehandlung sowie am Tag nach dieser Übungsbehandlung bestimmt. Die motorische Erregungsschwelle und der Schwerpunkt des Feldes (COG = Center of Gravity), der sich aus der Verteilung der MEP-Amplituden innerhalb des Repräsentationsareals berechnen läßt, wurden als zusätzliche Parameter zur Beurteilung der physiotherapieinduzierten Veränderungen herangezogen. Beide Hemisphären wurden nacheinander untersucht.

Die einzelnen Untersuchungszeitpunkte werden im Folgenden als T1 (TMS-Mapping-Untersuchung vor dem Feinmotoriktraining), T2 (TMS-Mapping-Untersuchung nach dem Feinmotoriktraining) und T3 (TMS-Mapping-Untersuchung einen Tag nach dem Feinmotoriktraining) bezeichnet.

Die Kontrollgruppe wurde mit derselben Methode wie die Patienten, die an dem Feinmotoriktraining teilnahmen, an zwei etwa zwei Stunden auseinanderliegenden Meßzeitpunkten untersucht.

T1K (1. TMS-Mapping-Untersuchung in der Kontrollgruppe)

T2K (2. TMS-Mapping-Untersuchung in der Kontrollgruppe)

Im Folgenden wird der Ablauf der Mapping-Untersuchung mittels transkranieller Magnetstimulation genauer beschrieben.

### 2.2.1.1 Vorbereitung

Während der etwa 45 bis 60 Minuten dauernden Untersuchung saß der Patient in einer für ihn bequemen Haltung entspannt auf einem Stuhl. Die Untersuchung fand in einem ruhigen Raum ohne störende visuelle oder akustische Reize statt. Die Augen des Patienten waren während des gesamten Untersuchungszeitraums geöffnet. Die Hände lagen locker in seinem Schoß und wurden, falls der Patient es als angenehm empfand, durch ein Kissen unterstützt.

Über dem Muskelbauch des Zielmuskels und dem Interphalangealgelenk des Daumens wurden selbstklebende Oberflächenelektroden befestigt. Eine weitere selbstklebende Erdungselektrode zur Vermeidung von Artefakten wurde am Handgelenk des Patienten angebracht. Der Patient wurde aufgefordert die gesamte Extremität, an der die motorisch evozierten Potentiale des Zielmuskels abgeleitet wurden, zu entspannen. Während der Untersuchungsdauer erhielt der Patient über einen mit dem EMG-Gerät verbundenen Lautsprecher eine Rückkopplung bezüglich einer eventuell bestehenden Vorinnervation. Durch den Lautsprecher konnten der Patient und der Untersucher den Entspannungsgrad des Zielmuskels akustisch wahrnehmen. Die Lautstärke des Geräusches war proportional zum Grad der Anspannung des Zielmuskels. War der *Musculus abductor pollicis brevis* nicht vollständig entspannt, wurde der Patient vom Untersucher aufgefordert, seine Hand locker fallen zu lassen und den Muskel zu entspannen. Erst wenn der *Musculus abductor pollicis brevis* des Patienten nicht mehr vorinnerviert war, wurde die Untersuchung fortgesetzt. Somit war gewährleistet, daß alle motorisch evozierten Potentiale in entspanntem Zustand abgeleitet wurden.

Der Patient trug eine enganliegende Gummikappe, auf der ein Koordinatensystem im Abstand von 1x1 Zentimeter dargestellt war. Der bei jedem Patienten individuell ermittelte Mittelpunkt (Cz) der Schädelkalotte an der Schnittstelle der Interaurikularlinie mit der Nasion-Inion-Linie wurde besonders markiert, so daß es möglich war, die Gummikappe zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten T1, T2 und T3 bzw. T1K und T2K

wieder exakt zu repositionieren und somit die einzelnen Untersuchungsparameter unter gleichen Bedingungen zu erheben. Bevor die systematische Mapping-Untersuchung des Kortex stattfinden konnte, mußte die individuelle Erregungsschwelle des Patienten bestimmt werden.

### **2.2.1.2 Bestimmen der motorischen Erregungsschwelle**

Die motorische Erregungsschwelle ist definiert als geringste Stimulationsintensität, die in mindestens fünf von zehn aufeinanderfolgenden Versuchen im Zielmuskel ein motorisch evoziertes Potential (MEP) hervorruft, das größer ist als 50  $\mu\text{V}$  (Rothwell et al. 1999). Die motorische Erregungsschwelle wurde als Ruheschwelle am entspannten Zielmuskel bestimmt. Sie wird in Prozent der maximalen Geräteleistung ausgedrückt. Diese Definition wurde für die gesunde Hemisphäre strikt eingehalten.

In den ersten Tagen nach einem ischämischen Hirninfarkt wird als typischer elektrophysiologischer Befund bei TMS-Mapping-Untersuchungen eine verminderte Erregbarkeit des betroffenen Hirngewebes beschrieben (Catano et al. 1996; Traversa et al. 1997). Falls in der betroffenen Hemisphäre nur MEPs mit Amplituden, die kleiner als 50 $\mu\text{V}$  waren, evoziert werden konnten, wurde das oben genannte Definitionskriterium in der betroffenen Hemisphäre abgewandelt. Auch in den Patientengruppen, die an dieser Untersuchung teilnahmen, fiel diese verminderte Erregbarkeit des durch die Ischämie alterierten Nervengewebes auf. Bei drei Patienten waren auch mit hohen Stimulationsintensitäten (>60 % der maximalen Stimulationsintensität) keine motorisch evozierten Potentiale auszulösen, die größer waren als 50  $\mu\text{V}$ . Bei diesen Patienten wurde die geringste Stimulationsintensität als motorische Erregungsschwelle benutzt, mit der in mindestens fünf von zehn aufeinanderfolgenden Versuchen ein motorisch evoziertes Potential erzeugt werden konnte, das mindestens 20 $\mu\text{V}$  betrug. Für die TMS-Mapping-Untersuchung wurde eine Schmetterlingsspule mit 70 mm Durchmesser benutzt. Die maximale magnetische Flußdichte der

Spule beträgt 2,2 Tesla. Die maximal induzierte Feldstärke beträgt 660 V/m. Die Impulsanstiegszeit beträgt 100  $\mu$ s und die Impulsdauer 1ms. In der folgenden Abbildung ist die für die Stimulation benutzte Spule dargestellt.

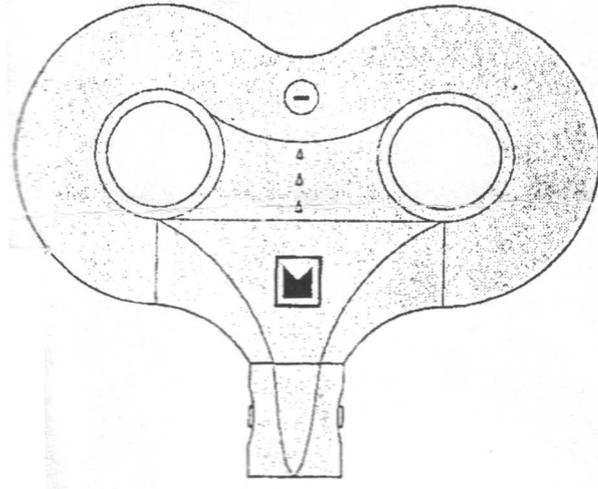


Abbildung 2: Für die TMS-Untersuchung benutzte Schmetterlingsspule

Der induzierte Gewebestrom ist an der Stelle am größten, an der sich die beiden Windungen treffen. Somit ist es möglich, einen fokalen Stromfluß im Hirngewebe zu erzeugen und einzelne Neuronenpopulationen selektiv zu erregen (Amassian et al. 1991).

In der folgenden Abbildung ist das durch die Magnetspule erzeugte Magnetfeld dargestellt.

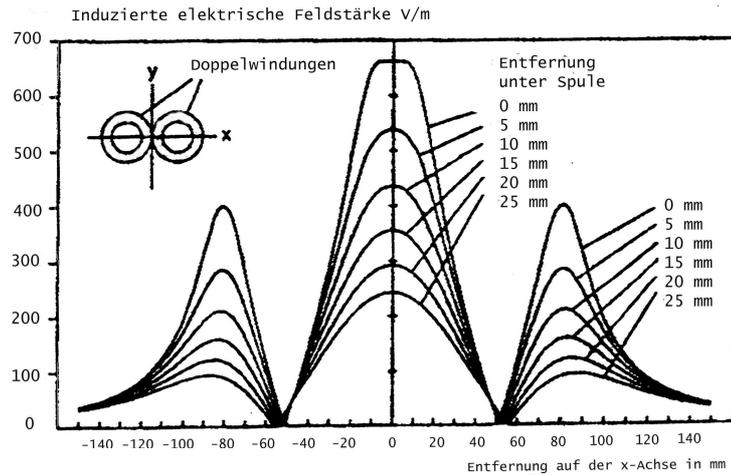


Abbildung 3: Maximal induzierte elektrische Feldstärke in verschiedenen Abständen unter der Spulenoberfläche

Der Griff der Magnetspule zeigte für die Stimulationsuntersuchung nach schräg hinten. Die Stimulation der menschlichen Kortex mit einem nach okzipital gerichtetem Griff ist am effektivsten, wenn die Spule senkrecht zum Sulcus centralis gehalten wird (Brasil-Neto et al. 1992a). Für die Bestimmung der motorischen Erregungsschwelle und die systematische TMS-Mapping-Untersuchung wurde, die Spule konstant senkrecht zur vermuteten Lokalisation des Sulcus centralis gehalten.

Zuerst mußte der Punkt auf der Kalottenoberfläche des Patienten gefunden werden, der bei der geringsten Stimulationsintensität die größten Antworten liefert. Dieser Punkt liegt im Zentrum des Repräsentationsareals des Zielmuskels.

Das anatomisch erwartete kortikale Repräsentationsareal des Musculus abductor pollicis brevis befindet sich im Gyrus präcentralis im Bereich des Repräsentationsfeldes für die Hand. Üblicherweise befindet sich das Handareal circa 5-6 cm lateral des Vertex. Diese Lokalisation kann aber individuell variieren. Die Suche nach dem Punkt, von dem aus die größten Potentiale evoziert werden konnten, mußte sich also noch einige Zentimeter weiter nach medial, lateral, anterior und posterior der erwarteten Position ausdehnen.

Es wurden die entsprechenden Punkte mit überschwelliger Stimulationsintensität mehrmals gereizt. Nachdem der optimale Punkt identifiziert worden war, begann die Bestimmung der motorischen Erregungsschwelle im engeren Sinne. Erwies sich die Stimulationsintensität bei wiederholter Stimulation dieses Punktes als überschwellig, wurde diese verringert und anschließend mit der neuen Stimulationsintensität überprüft, ob die oben genannten Definitionskriterien erfüllt werden konnten. Deutlich überschwellige Reize wurden bis zur geringsten Stimulationsintensität nach unten korrigiert, mit welcher in mindestens fünf von zehn Versuchen im Zielmuskel ein Aktionspotential evoziert werden konnte, das größer war als  $50\mu\text{V}$ . Falls die Stimulationsintensität während der Bestimmung zu sehr reduziert wurde, so daß sie unterschwellig wurde, mußte diese gegebenenfalls nach oben korrigiert werden. Die Korrektur der Stimulationsintensitäten erfolgte in zweiprozentigen Intervallen der maximalen Stimulationsintensität des Magnetstimulators für die grobe Bestimmung des Werts der motorischen Erregungsschwelle. Für die exakte Bestimmung des Schwellenwerts wurden die Korrekturen in einprozentigen Intervallen durchgeführt.

Die Bestimmung der Erregungsschwelle stellt im Gesamtablauf der Untersuchung einen kritischen Teilschritt dar, da die Intensität, mit der während der systematischen Mapping-Untersuchung stimuliert wurde, direkt von diesem Wert abhing. Die Ergebnisse der Untersuchung würden sich bei falsch bestimmter Schwelle systematisch verändern. Eine zu hoch bestimmte motorische Erregungsschwelle, z.B. durch eine nicht optimale Spulenposition, liefert zu große kortikale Repräsentationsfelder des Zielmuskels, während eine zu niedrig bestimmte Erregungsschwelle z.B. durch einen nicht vollständig entspannten Muskel ein zu kleines Abbild des kortikalen Feldes liefert.

Zu diesem Zeitpunkt, dem Beginn der eigentlichen Mapping-Untersuchung, kann die individuelle Schwelle noch in nicht unerheblichen Größenordnungen variieren. Das Aktivierungsniveau des Patienten, für den die Untersuchungssituation in der Regel neu und ungewohnt ist, ist zu diesem Zeitpunkt meist noch relativ hoch. Im weiteren Verlauf der

Untersuchung gewöhnt sich der Patient an die Untersuchungssituation und das Aktivierungsniveau sinkt wieder etwas ab. Während dieser Phase muß die Richtigkeit der motorischen Erregungsschwelle immer wieder kritisch überprüft werden. Falls sich nach einigen Minuten die Schwelle als falsch erweist, ist es erforderlich, diese erneut korrekt zu bestimmen, damit die systematische Untersuchung mit diesem korrigierten Wert als Grundlage erfolgen kann. Zu erwarten wäre eine initial zu niedrig bestimmte Schwelle. Nachdem die individuelle motorische Erregungsschwelle des Patienten bestimmt und ihre Richtigkeit überprüft worden war, begann die systematische Mapping-Untersuchung mittels transkranieller Magnetstimulation.

### **2.2.1.3 Systematische TMS-Mapping-Untersuchung**

Die Größe des Repräsentationsareal ist definiert als Anzahl der Punkte, von denen aus sich bei fünfmaliger Stimulation mit einer Stimulationsintensität, die 110% der motorischen Erregungsschwelle beträgt, ein motorisch evoziertes Potential ableiten läßt, das im Mittelwert größer ist als  $50\mu\text{V}$ . Diese Definition wurde bei den Patienten, bei denen eine deutlich verminderte Erregbarkeit des betroffenen Hirngewebes bestand, wie bei der Bestimmung der motorischen Erregungsschwelle beschrieben, abgewandelt. Beginnend mit einem Punkt, der sich außerhalb des erwarteten kortikalen Repräsentationsfeldes des Musculus abductor pollicis brevis befindet; z.B. zwei Zentimeter lateral des Vertex, wurde der Kortex systematisch untersucht. Konnten durch fünf aufeinanderfolgende Magnetimpulse mindestens zwei motorisch evozierte Potentiale ausgelöst werden, wurden die Ergebnisse mit der dazugehörigen Position registriert. Die Speicherung der MEPs erfolgte auf einem Viking IV (Fa. Nicolet Biomedical, Kleinostheim). Frequenzen unter 20Hz und über 3kHz wurden herausgefiltert. Anschließend wurde die Spule systematisch einen Zentimeter weiter nach lateral bewegt und mit diesem Punkt ebenso verfahren. Punkt für Punkt wurde die gesamte Reihe untersucht. Nachdem die mediale und die laterale Begrenzung der Reihe ermittelt worden war,

wurde die Reihe, die sich einen Zentimeter vor der gerade untersuchten befand, ebenfalls Punkt für Punkt mit fünf aufeinanderfolgenden Magnetstimuli untersucht. Ebenso wurde mit den sich in anteriorer Richtung anschließenden Reihen verfahren. Somit konnte die anteriore Grenze des Feldes bestimmt werden. Anschließend wurde die Begrenzung des Feldes nach posterior bestimmt. Nachdem die mediale, laterale, anteriore und posteriore Begrenzung des Repräsentationsfeldes des Zielmuskels einer Hemisphäre ermittelt worden war, wurde nach entsprechender Vorbereitung des Patienten, Befestigung von Oberflächenelektroden über dem Muskelbauch des Zielmuskels und dem Interphalangealgelenk des Daumens der anderen Hand sowie dem Anbringen der Erdungselektrode, die andere Hemisphäre mit TMS untersucht.

## 2.2.2 Prüfen der motorischen Handfunktion

Zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten wurde die motorische Handfunktion mit Hilfe des fünf Aktivitäten des täglichen Lebens umfassenden Frenchay-Arm-Tests, dem Beurteilungsbogen für die Arm- und Handfeinmotorik nach Perfetti sowie dem Nine-hole-peg-Test (NHPT) überprüft. Bei einer Kontrollgruppe von Patienten, die nach einem frischen Schlaganfall an einer armbetonten Hemiparese litten, wurde der Nine-hole-peg-Test im gleichen Zeitintervall durchgeführt wie bei den Patienten, die an der Physiotherapiebehandlung teilnahmen.

### 2.2.2.1 Frenchay Arm Test

Um den Grad der Behinderung bei der Verrichtung von Tätigkeiten des alltäglichen Lebens einzuschätzen, wurde der Frenchay-Arm-Test (Wade 1992) durchgeführt. Dieser kurze Test überprüft fünf alltäglich mit dem Arm bzw. mit der Hand zu verrichtende Tätigkeiten:

Zu Beginn des Tests sitzt der Patient an einem Tisch, seine Hände liegen dabei in seinem Schoß. Aus dieser Ausgangsposition heraus wird der Patient aufgefordert, jede der folgenden Aufgaben mit der betroffenen Hand auszuführen:

- Ein Lineal mit der betroffenen Hand festzuhalten, während mit der anderen Hand eine Linie gezogen wird. Um diese Aufgabe erfolgreich zu absolvieren, muß das Lineal fest gehalten werden und darf, während die gesunde Hand die Linie zieht, nicht verrutschen.
- Einen circa 5cm langen Zylinder mit 12mm Durchmesser, der 15cm von der Tischkante entfernt auf dem Tisch steht, ungefähr 30cm hochzuheben und wieder hinstellen, ohne ihn fallen zu lassen.
- Ein etwa 15-30cm von der Tischkante entfernt stehendes halbvolles Wasserglas zu ergreifen, einen Schluck Wasser zu trinken und wieder hinstellen, ohne dabei etwas von dem Wasser zu verschütten.

- Eine Wäscheklammer von bzw. an einen Stab mit 10mm Durchmesser, der auf einer 10 x10cm großen Basis steht, die sich etwa 15-30cm von der Tischkante entfernt befindet, zu entfernen bzw. wieder anzubringen. Dabei darf weder die Klammer fallengelassen noch der Holzstab umgestoßen werden.
- Sich die Haare zu kämmen. Der Patient muß die Haare über den Kopf nach hinten kämmen und an beiden Seiten herunter kämmen können, damit diese Aufgabe als erfolgreich absolviert gilt.

Dieser fünf Unterpunkte umfassende Test ist wegen seines geringen Umfangs gut geeignet, um im Rahmen einer Studie durchgeführt zu werden. Es hat sich gezeigt, daß dieser Test eine gute Validität und Reliabilität besitzt (Sunderland et al. 1989). Patienten neigen allerdings dazu, alle Testaufgaben erfolgreich zu bestehen oder keine der Aufgaben absolvieren zu können (Wade 1992). Um geringgradige Abstufungen bezüglich des Behinderungsgrads der Hand herausfinden zu können, ist er nicht geeignet. Gut geeignet ist dieser Test allerdings, um sich einen Eindruck über die globale Funktion des paretischen Armes zu verschaffen.

#### **2.2.2.2 Beurteilungsbogen Arm/Hand nach Perfetti**

Der zweite Test, der zur Einschätzung der motorischen Handfunktion benutzt wurde, war der Beurteilungsbogen Feinmotorik Arm/Hand nach Perfetti. Dieser zwölf Einzelfunktionen beinhaltende Test ermöglicht eine detailliertere Beurteilung der motorischen Funktion der paretischen Hand des Patienten.

Zu Durchführung dieses Tests sitzt der Patient ebenfalls an einem Tisch und wird aufgefordert mit der paretischen Hand verschiedene Bewegungen auszuführen. Die zu erledigenden Aufgaben sind in drei verschiedene Gruppen eingeteilt.

Die gesamte Test ist mit seinen einzelnen Bestandteilen im Folgenden aufgeführt:

- I. Isolierte Bewegungen
  - Den ersten vom zweiten Finger entfernen (Daumenabduktion)
  - Finger I-V isolierte hochheben
  - Gleichzeitig Finger und Handgelenk hochheben (Dorsalextension)
  - Handfläche nach oben drehen (Supination)
- II. Fragmentierte Bewegungen
  - Daumen und Zeigefinger annähern bei in Pronations-Supinationsmittelstellung lagerndem Unterarm
  - Bei flach auf dem Tisch liegender Hand Zeige- und Mittelfinger voneinander entfernen und wieder zusammenführen
  - II.-V. Finger im Grundgelenk beugen; Handgelenk und Daumen bleiben auf dem Tisch liegen
  - I. und V. Finger der flach auf dem Tisch liegenden Hand annähern
- Komplexe Bewegungen
  - Einen kleinen Zylinder greifen, der in der Verbindungslinie zwischen Daumen und Zeigefinger liegt
  - Einen kleinen Zylinder wie oben beschrieben greifen und hochheben
  - Den Zylinder wie oben beschrieben greifen und um 90° drehen
  - Den Zylinder, der unter dem Zeigefinger liegt, mit dem Daumen und dem Mittelfinger greifen und anheben

### **2.2.2.3 Nine-hole-peg Test**

Der dritte Test, der benutzt wurde, um die Feinmotorik der paretischen Hand zu beurteilen, ist der Nine-hole-peg Test. Dieser Test prüft vor allem die feinmotorische Geschicklichkeit. Neun kleine Zylinder sollen ergriffen, von einer Unterlage hochgehoben und in dafür vorgesehene Vertiefungen in einem waagrecht liegenden Holzbrett positioniert werden. Die dafür benötigte Zeit in Sekunden wurde als Beurteilungskriterium herangezogen. Auch dieser Test wird als reliabel und valide eingeschätzt (Sunderland et al. 1989).

## **2.3 Auswertung**

### **2.3.1 Auswertung der elektrophysiologischen Daten**

Im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung wurde Datenmaterial zu drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (T1, T2 und T3) von der gesunden und der betroffenen Hemisphäre bei der Patientengruppe, die an der Physiotherapie teilnahm, sowie zu zwei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (T1K und T2K) bei der Kontrollgruppe für die TMS-Mapping-Untersuchung erhoben. Die weitere Bearbeitung dieser Daten erfolgte im Anschluß an die Untersuchung.

Für die Auswertung wurden vier verschiedene Parameter herangezogen. Im Einzelnen waren das:

#### **2.3.1.1 Größe des kortikalen Repräsentationsfeldes**

Die Arealgröße ist definiert als Anzahl der Positionen, von denen mit 110% Stimulationsintensität der motorischen Erregungsschwelle ein motorisch evoziertes Potential ausgelöst werden konnte. Die Veränderungen, die sich von T1 zu T2, bzw. von T2 zu T3 ergaben, wurden als Verhältnis der betroffenen zur gesunden Seite ausgewertet (Hemisphärenquotient).

Zusätzlich wurden die Ergebnisse der betroffenen und der gesunden Hemisphäre zu den drei Untersuchungszeitpunkten als absolute Zahlen miteinander verglichen. Dabei interessierte besonders, ob der Größenunterschied beider Hemisphären zu den Untersuchungszeitpunkten signifikant war.

#### **2.3.1.2 Motorische Erregungsschwelle**

Die motorische Erregungsschwelle wurde vor Beginn der systematischen Mapping-Untersuchung für jede Hemisphäre erneut bestimmt. Für die Datenanalyse wurden die Werte, die in der betroffenen Hemisphäre erhoben worden sind, mit denen der gesunden Hemisphäre in Form des

Hemisphärenquotienten verglichen. Des Weiteren wurden Veränderungen der motorischen Erregungsschwelle, die von einem zum anderen Untersuchungszeitpunkt auftraten, analysiert.

### 2.3.1.3 Amplitudenmittelwert

Für das kortikale Repräsentationsfeld des Musculus abductor pollicis brevis jeder Hemisphäre läßt sich eine Gesamtamplitude als Mittelwert aus den einzelnen Amplituden mit folgender Formel berechnen:

$$\frac{\sum z}{f}$$

Während der systematischen TMS-Mapping-Untersuchung wurden Daten für die Größe des Repräsentationsfeldes (=Anzahl der aktiven Skalpositionen) und die vom jeweiligen Punkt evozierten MEP-Amplituden registriert. Für jeden Punkt auf der Kalottenoberfläche existieren fünf Werte, die durch fünf aufeinanderfolgende Magnetstimuli erzeugt wurden. Im Anschluß an die Untersuchung wurden diese Daten weiter bearbeitet. Die peak-to-peak-Amplituden der motorisch evozierten Potentiale jeder Einzelstimulation wurden ausgemessen und addiert und somit die Summe der fünf aufeinanderfolgenden Stimulationen an jedem Punkt berechnet. Diese wurde dann durch die Anzahl der Stimulationen (n=5) dividiert. Das Ergebnis ist der in der oben dargestellten Formel mit z bezeichnete Wert und stellt den Mittelwert für einen speziellen Punkt dar. Somit ist die Berechnung des Amplitudenmittelwertes für das gesamte Repräsentationsfeld mit Hilfe dieser Formel als Summe der Mittelwerte der einzelnen Skalpositionen (=z) dividiert durch die Anzahl der Punkte, von denen sich ein motorisch evoziertes Potential ableiten läßt, (f entspricht der Feldgröße) möglich. Die Ergebnisse der Amplitudenmittelwerte wurden als Hemisphärenquotient und als absolute Zahlen im Vergleich der betroffenen und der gesunden Hemisphäre dargestellt.

### 2.3.1.4 Amplitudengewichteter Feldschwerpunkt des kortikalen Repräsentationsfeldes; (COG = Center of gravity)

Der amplitudengewichtete Schwerpunkt im Repräsentationsfeld des Zielmuskels errechnet sich aus der Verteilung der MEP-Amplituden und stellt unter der Voraussetzung einer unizentrischen Verteilung das Zentrum des Feldes dar. Es ist der Punkt, an dem die größten motorisch evozierten Potentiale ausgelöst werden können, und stellt somit den Ort der höchsten Erregbarkeit dar. Dieser Punkt kann mit Hilfe der folgenden Formeln als Koordinatenpaar bestimmt werden. Für die Berechnung der X-Koordinate des COGs lautet die Formel:

$$\frac{\sum (x*z)}{\sum z}$$

Jeder Punkt im kortikalen Repräsentationsfeld des Zielmuskels wird durch ein Koordinatenpaar mit einem X- und einem Y-Wert beschrieben. Der X-Wert drückt den Abstand dieses Punktes von der Nasion-Inion-Linie in Zentimetern aus. Auch das x in der oben aufgeführten Formel steht für diesen Wert. Das z steht für die Amplitude des von diesem Punkt aus evozierten Potentials. Die X-Koordinate des Feldschwerpunktes errechnet sich somit aus der Summe der mit dem jeweiligen X-Wert multiplizierten Amplitudenmittelwerten (z) dividiert durch die Summe aller Amplituden ( $\sum z$ ) des Feldes.

Für die Berechnung der Y-Koordinate des COGs gilt die oben genannte Formel in abgewandelter Form:

$$\frac{\sum (y*z)}{\sum z}$$

Das y steht hier für den y-Wert des entsprechenden Punktes ausgedrückt in Zentimetern, die sich der Punkt vor bzw. hinter der Interaurikularlinie

befindet. Z bezeichnet wiederum die Amplitude des von dem entsprechenden Punkt aus evozierbaren Potentials.

Die Analyse dieser Daten wurde durchgeführt, indem einerseits die Lokalisationen der COGs beider Hemisphären auf Asymmetrien untersucht wurden sowie andererseits die Differenz für die X-Koordinate und die Y-Koordinate des COGs für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte T1, T2 , T1K, T2K und T3 berechnet und verglichen wurde.

### **2.3.2 Statistische Auswertung des elektrophysiologischen Datenmaterials**

Zur statistischen Auswertung des elektrophysiologischen Datenmaterials wurde für die unter Punkt 2.3.1.1 bis 2.3.1.4 aufgeführten Parameter der Wilcoxon-Test und die einfaktorielle ANOVA mit anschließendem Tukey-Test auf homogene Untergruppen durchgeführt. Der Wilcoxon-Test wurde für die Analyse der Daten der betroffenen Hemisphäre versus gesunde Hemisphäre zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten verwendet. Die Prüfung der statistischen Signifikanz der Veränderungen, die zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten in einer Hemisphäre zu beobachten waren, wurde mittels ANOVA mit anschließendem Tukey-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

### **2.3.3 Auswertung der Daten der motorischen Handfunktion**

#### **2.3.3.1 Frenchay Arm Test**

Für jeden erfolgreich absolvierten Unterpunkt des Frenchay Arm Test wurde ein Punkt vergeben. Somit konnten maximal fünf Punkte und minimal null Punkte erreicht werden. Die Anzahl der Punkte wurde zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten miteinander verglichen.

### **2.3.3.2 Beurteilungsbogen Arm/Hand nach Perfetti**

Die motorische Funktion der paretischen Hand läßt sich mit dem Beurteilungsbogen Arm/Hand nach Perfetti in drei verschiedenen Abstufungsgraden einschätzen. Für die Leistung □Andeutung einer Bewegung□ erhielt der Patient einen, für die Leistung □Bewegung annähernd□zwei und für das □Ausführen der kompletten Bewegung□erhielt der Patient drei Punkte. Die aus den Einzelpunktzahlen addierte Gesamtpunktzahl zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten wurde als Beurteilungskriterium herangezogen.

### **2.3.3.3 Nine-hole-peg-Test**

Beim Nine-hole-peg-Test wurde die Zeit gemessen in Sekunden, die für das Einsetzen der Stifte in die dafür vorgesehenen Vertiefungen benötigt wurde, als Beurteilungskriterium genutzt. Die jeweilig benötigte Zeit konnte zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (T1, T2 und T3) bei der Patientengruppe, die an der Physiotherapie teilnahm sowie bei der Kontrollgruppe(T1K, T2K und T3K) für die motorische Handfunktion verglichen werden.

### **2.3.4 Statistische Auswertung des Datenmaterials der motorischen Handfunktion**

Die statistische Analyse der Daten vor und nach der Physiotherapiebehandlung wurde mittels Wilcoxon-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde wie bei der Auswertung der elektrophysiologischen Daten auf <5% mit zusätzlicher Bonferoni-Korrektur für Meßwiederholungen festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse des elektrophysiologischen Datenmaterials in der Physiotherapiegruppe

##### 3.1.1 Größe des kortikalen Repräsentationsfeldes des Zielmuskels

##### 3.1.1.1 Vergleich der betroffenen mit der gesunden Hemisphäre

Der Quotient des kortikalen Repräsentationsareals betrug zum Untersuchungszeitpunkt T1 63,3%. Das kortikale Feld war in der betroffenen Hemisphäre zum Untersuchungszeitpunkt T1 im Vergleich zur gesunden Hemisphäre signifikant kleiner ( $p=0,005$ ).

In der folgenden Tabelle sind die Untersuchungsergebnisse für den Parameter Feldgröße zum Untersuchungszeitpunkt T1 dargestellt.

Patient	Feld betroffen	Feld gesund
R.A.	14	16
L.B.	8	12
C.B.	11	13
M.E.	8	16
A.G.	11	18
H.G.-K.	11	18
W.K.	14	16
E.L.	11	13
H.L.	12	32
L.S.	15	28
<b>Mittelwert</b>	<b>11,5</b>	<b>18,2</b>
<b>Standardab.</b>	<b>2,4</b>	<b>6,6</b>

Tabelle 4: Feldgröße zum Untersuchungszeitpunkt T1 in der betroffenen und in der gesunden Hemisphäre

Zu T2 betrug der Quotient der Feldgröße 96,2%. Der Größenunterschied zwischen der betroffenen und der nicht betroffenen Hemisphäre war nicht mehr signifikant ( $p=0,919$ ). Mit 15 Positionen war das Feld in der betroffenen Hemisphäre annähernd so groß wie in der gesunden Hemisphäre

(15,6 Positionen). Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse zum Untersuchungszeitpunkt T2.

Patient	Feldgröße betroffen	Feldgröße gesund
R.A.	17	13
L.B.	12	10
C.B.	13	14
M.E.	9	12
A.G.	9	10
H.G.-K.	14	22
W.K.	23	18
E.L.	18	15
H.L.	23	21
L.S.	12	21
<b>Mittelwert</b>	<b>15</b>	<b>15,6</b>
<b>Standardab</b>	<b>5,1</b>	<b>4,7</b>

Tabelle 5: Feldgröße zum Untersuchungszeitpunkt T2 in der betroffenen und in der gesunden Hemisphäre

Der Quotient der Arealgröße betrug zu T3 84,6%. Die mittlere Größe des Repräsentationsareals in der betroffenen Hemisphäre war zum Meßzeitpunkt T3 im Vergleich zur gesunden Hemisphäre nicht signifikant verkleinert ( $p=0,126$ ). In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zum Zeitpunkt T3 dargestellt.

Patient	Feldgröße betroffen	Feldgröße gesund
R.A.	23	18
L.B.	10	13
C.B.	16	12
M.E.	7	13
A.G.	11	9
H.G.-K.	12	22
W.K.	17	19
E.L.	11	14
H.L.	17	23
L.S.	19	26
<b>Mittelwert</b>	<b>14,3</b>	<b>16,9</b>
<b>Standardab.</b>	<b>4,9</b>	<b>5,5</b>

Tabelle 6: Feldgröße zum Untersuchungszeitpunkt T3 in der betroffenen und in der gesunden Hemisphäre

Die graphische Darstellung der Untersuchungsergebnisse für den Parameter

□Feldgröße□ verdeutlicht die oben beschriebenen Ergebnisse:

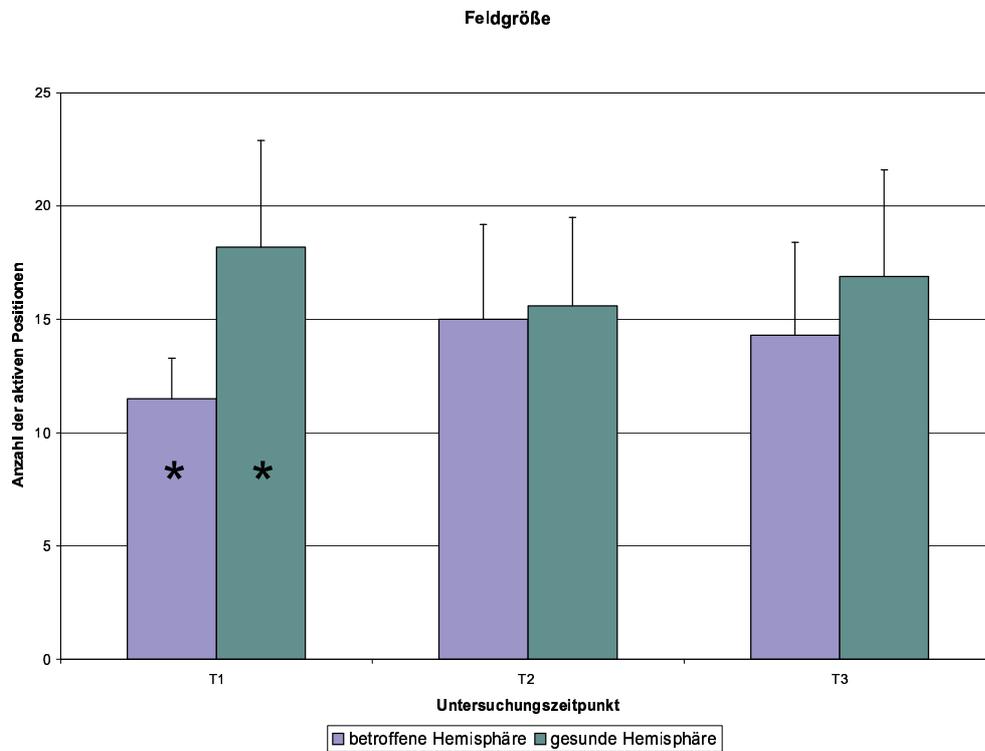


Abbildung 4: Feldgröße des Repräsentationsareals des Musculus Abductor Pollicis Brevis in der betroffenen (blau) und der nicht betroffenen Hemisphäre (grün) zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten T1, T2 und T3

### 3.1.1.2 Veränderungen der Feldgrößen nach dem Feinmotoriktraining

Die Ergebnisse der Feldgröße zu den Untersuchungszeitpunkten T1-T3 in der betroffenen Hemisphäre sind in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt.

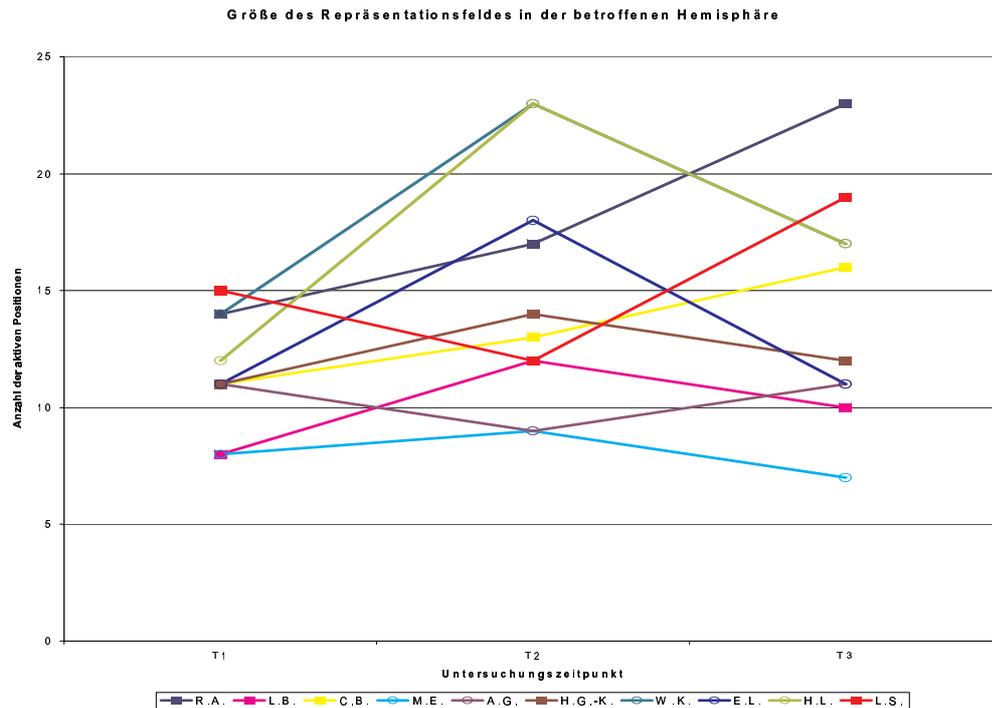


Abbildung 5: Größe des kortikalen Repräsentationsfeldes in der betroffenen Hemisphäre

Vergleicht man die Quotienten der Arealgröße vor und nach dem Feinmotoriktraining, findet man einen signifikanten Unterschied ( $p=0,03$ ). Die post hoc Analyse mittels Tukey-Test ergab einen Unterschied zwischen der Feldgröße zu T1 und der zu T2 ( $p=0,026$ ). Betrachtet man die Feldgrößen der Patienten im einzelnen, erkennt man, daß sich diese in der betroffenen Hemisphäre bei acht der zehn Patienten vom Untersuchungszeitpunkt T1 zu T2 vergrößert haben. Bei zwei Patienten (A.G. und L.S.) verkleinerte sich das kortikale Repräsentationsareal des paretischen Musculus abductor pollicis brevis nach der Physiotherapie. Die Anzahl der aktiven Positionen fiel von 11 auf 9 bzw. von 15 auf 12. Bei den

anderen untersuchten Patienten stieg die Anzahl der aktiven Positionen im Mittel um 5 (Minimum 1, Maximum 11, Standardabweichung  $\pm 3,59$ ). Bei den beiden oben genannten Patienten verkleinerte sich ebenfalls das Repräsentationsfeld des Zielmuskels in der gesunden Hemisphäre von 18 auf 10 bzw. von 28 auf 21. Insofern kann man davon ausgehen, daß bei diesen beiden Patienten eine generelle Abnahme der Exzitabilität auftrat.

Der Hemisphärenquotient veränderte sich von T2 zu T3 nicht signifikant (Tukey-Test:  $p=0,17$ ): Die Veränderungen, die von T2 zu T3 bei den Patienten im einzelnen auftraten, waren nicht so einheitlich. Bei vier Patienten vergrößerte sich das Repräsentationsfeld des paretischen Zielmuskels nochmals um im Mittel 4,5 (Minimum 2, Maximum 7, Standardabweichung  $\pm 2,38$ ). Bei den anderen sechs Patienten verkleinerte sich das Repräsentationsfeld des Zielmuskels in der betroffenen Hemisphäre um durchschnittlich 4 (Minimum 2, Maximum 6, Standardabweichung  $\pm 2,19$ ).

In der folgenden Abbildung sind die Ergebnisse der Feldgröße zu den Untersuchungszeitpunkten T1, T2 und T3 für die gesunde Hemisphäre dargestellt.

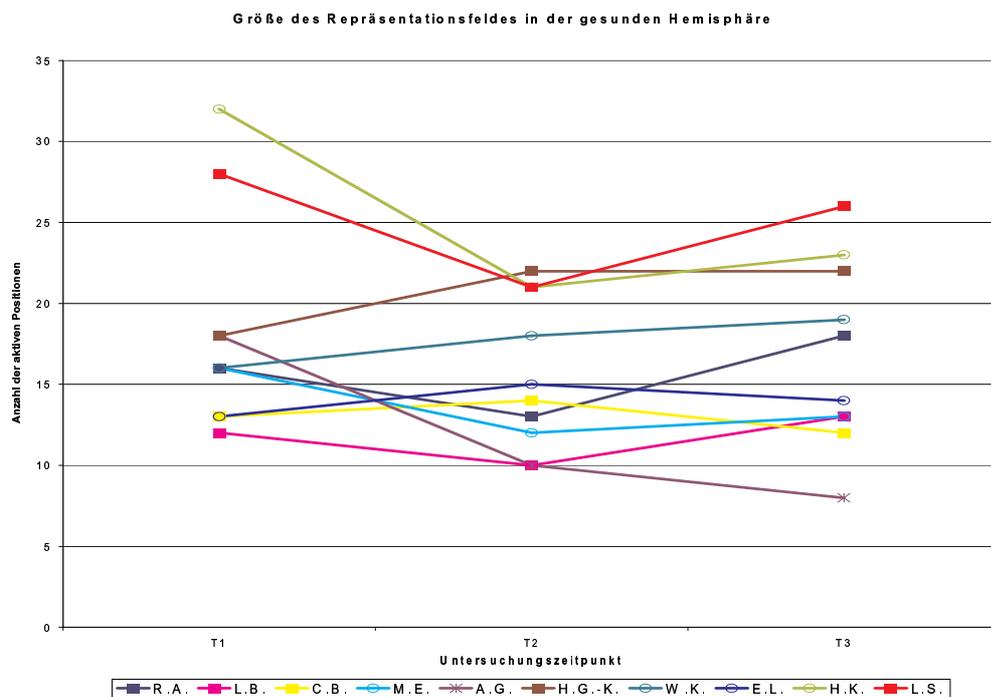


Abbildung 6: Größe des kortikalen Repräsentationsfeldes in der gesunden Hemisphäre

In der gesunden Hemisphäre fanden weniger einheitliche Veränderungen statt. Vom Untersuchungszeitpunkt T1 zu T2 vergrößerte sich das kortikale Repräsentationsareal des Musculus abductor pollicis brevis bei vier der zehn Patienten. Im Mittel waren es 2,25 Positionen (Minimum 1, Maximum 4, Standardabweichung  $\pm 1,26$ ). Bei den anderen sechs Patienten verkleinerte sich das Repräsentationsfeld vom Untersuchungszeitpunkt T1 zu T2 um durchschnittlich 7,5 Positionen (Minimum 2, Maximum 11, Standardabweichung  $\pm 5,75$ ). Von T2 zu T3 zeigten drei Patienten eine Verkleinerung des Repräsentationsfeldes um 1,3 im Mittel (Minimum 1, Maximum 2, Standardabweichung  $\pm 0,58$ ). Bei einem Patienten veränderte sich die Feldgröße gar nicht und bei den anderen sechs Patienten kam es zu einer Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsfeldes um durchschnittlich 2,83 Positionen (Minimum 1, Maximum 5, Standardabweichung  $\pm 1,83$ ).

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der statistischen Tests (einfaktorielle ANOVA mit anschließendem Tukey-Test) für den Hemisphärenquotient sowie der absoluten Feldgröße in der betroffenen und in der nicht betroffenen Hemisphäre dargestellt.

	<b>T1/T2</b>	<b>T2/T3</b>	<b>T1/T3</b>
<b>betroffene Hemisphäre</b>	0,183	0,93	0,328
<b>gesunde Hemisphäre</b>	0,565	0,865	0,865
<b>Hemisphärenquotient</b>	0,026	0,635	0,17

Tabelle 7: Ergebnisse der statistischen Tests (ANOVA mit anschließendem Tukey-Test) der Veränderungen von T1 zu T2 (T1/T2), von T2 zu T3 (T2/T3) und von T1 zu T3 für die betroffenen Hemisphäre, die gesunde Hemisphäre und den Hemisphärenquotient

### 3.1.2 Motorische Erregungsschwelle

#### 3.1.2.1 Vergleich der betroffenen mit der gesunden Hemisphäre

Der Quotient der motorischen Erregungsschwelle betrug zu T1 131,4%. Die motorische Erregungsschwelle war damit in der betroffenen Hemisphäre im Vergleich zur gesunden Hemisphäre signifikant erhöht ( $p=0,012$ ).

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der motorischen Erregungsschwelle zum Untersuchungszeitpunkt T1 dargestellt.

Patient	Schwelle betroffen	Schwelle gesund
R.A.	51	34
L.B.	25	29
C.B.	42	39
M.E.	55	36
A.G.	35	25
H.G.-K.	54	51
W.K.	37	28
E.L.	39	34
H.L.	55	40
L.S.	67	44
<b>Mittelwert</b>	<b>46</b>	<b>36</b>
<b>Standardab</b>	<b>12,5</b>	<b>7,9</b>

Tabelle 8: Motorische Erregungsschwelle der betroffenen und der nicht betroffenen Hemisphäre ausgedrückt in % der maximalen Stimulationsintensität des Magnetstimulators zum Untersuchungszeitpunkt T1

Der Quotient der motorischen Erregungsschwelle betrug zu T2 127,8%. Damit war die motorische Erregungsschwelle auch unmittelbar im Anschluß an das Feinmotoriktraining in der betroffenen Hemisphäre verglichen mit der Erregungsschwelle in der gesunden Hemisphäre signifikant erhöht ( $p=0,008$ ). Tabelle 9 zeigt die Untersuchungsergebnisse zu T2.

Patient	Schwelle betroffen	Schwelle gesund
R.A.	51	34
L.B.	26	28
C.B.	42	39
M.E.	55	36
A.G.	35	25
H.G.-K.	53	51
W.K.	37	28
E.L.	39	34
H.L.	55	40
L.S.	67	44
<b>Mittelwert</b>	<b>46</b>	<b>35,9</b>
<b>Standardab</b>	<b>12,5</b>	<b>8</b>

Tabelle 9: Motorische Erregungsschwelle der betroffenen und der nicht betroffenen Hemisphäre ausgedrückt in % der maximalen Stimulationsintensität des Magnetstimulators zum Untersuchungszeitpunkt T2

Zum Untersuchungszeitpunkt T3 betrug der Quotient der motorischen Erregungsschwelle 128,5%. Auch hier war die motorische Erregungsschwelle der betroffenen Hemisphäre im Vergleich zur gesunden Hemisphäre signifikant erhöht ( $p=0,007$ ). In der folgenden Tabelle sind die Untersuchungsergebnisse dargestellt.

Patient	Schwelle betroffen	Schwelle gesund
R.A.	48	34
L.B.	26	28
C.B.	42	39
M.E.	48	35
A.G.	37	28
H.G.-K.	56	46
W.K.	37	28
E.L.	39	34
H.L.	55	40
L.S.	67	42
<b>Mittelwert</b>	<b>45,5</b>	<b>35,4</b>
<b>Standardab</b>	<b>11,8</b>	<b>6,3</b>

Tabelle 10: Motorische Erregungsschwelle der betroffenen und der nicht betroffenen Hemisphäre ausgedrückt in % der maximalen Stimulationsintensität des Magnetstimulators zum Untersuchungszeitpunkt T3

### 3.1.2.2 Veränderungen der motorischen Erregungsschwellen nach dem Feinmotoriktraining

Im Verlauf der Untersuchung traten weder in der betroffenen noch in der gesunden Hemisphäre signifikante Veränderungen der motorischen Erregungsschwelle auf. Vergleicht man die Werte in der betroffenen Hemisphäre vom Untersuchungszeitpunkt T1 zu T2 im einzelnen, erkennt man, daß nur zwei Patienten zum Meßzeitpunkt T2 eine im Vergleich zu T1 veränderte motorische Erregungsschwelle aufwiesen. Bei einem Patient stieg die Erregungsschwelle um einen Prozentpunkt an, während sie bei dem anderen Patienten um einen Prozentpunkt sank. Am Untersuchungszeitpunkt T3 fanden sich bei vier Patienten im Vergleich zu T2 veränderte Werte für die motorische Erregungsschwelle. Bei drei Patienten sank die Schwelle um durchschnittlich 4,3 % (Minimum 3 %, Maximum 7%, Standardabweichung  $\pm 2,3$  %). Bei einem Patienten erhöhte sich der Wert für die motorische Erregungsschwelle um 2 %.

In der gesunden Hemisphäre veränderte sich die motorische Erregungsschwelle von T1 zu T2 nur bei einem Patienten. Sie sank um 1 %. Vom Untersuchungszeitpunkt T2 zu T3 veränderte sich die motorische Erregungsschwelle bei vier Patienten. Sie sank bei drei Patienten um im Mittel 2,7 % (Minimum 1 %, Maximum 5%, Standardabweichung 2,08%). Bei dem vierten Patienten erhöhte sich der Wert der Erregungsschwelle um 3%. Das p betrug bei der Berechnung mittels ANOVA 0,994 für die betroffene und 0,981 für die gesunde Hemisphäre.

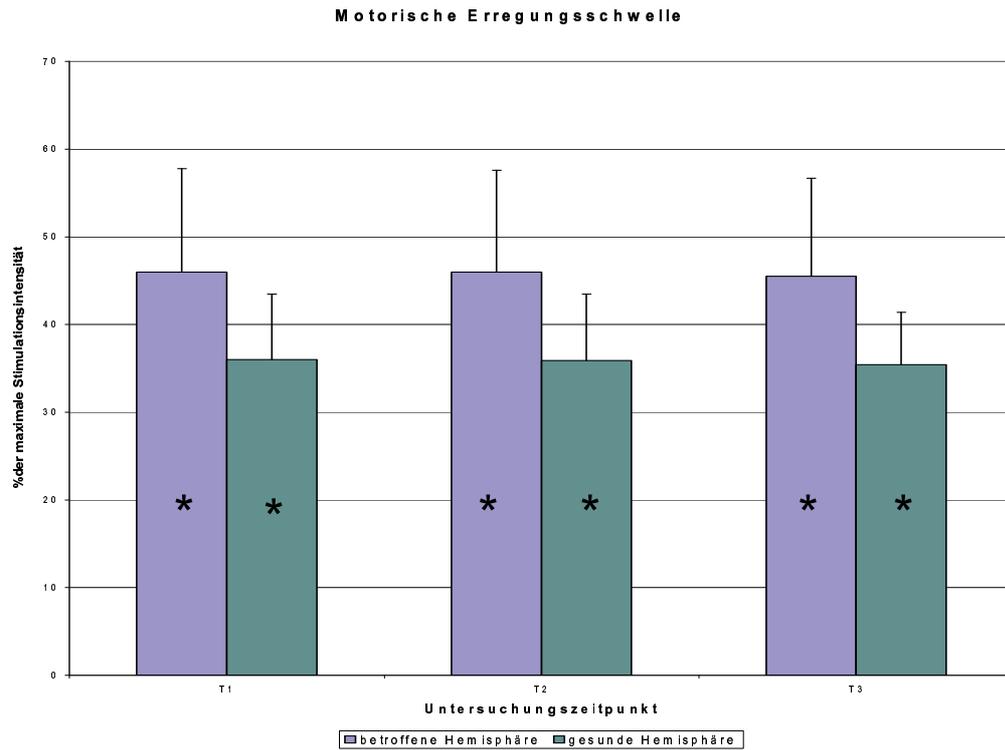


Abbildung 7: Motorische Erregungsschwelle zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten T1, T2 und T3 der betroffenen (blau) und der nicht betroffenen Hemisphäre (grün) ausgedrückt in % der maximalen Stimulationsintensität des Magnetstimulators

### 3.1.3 Amplitudenmittelwerte

#### 3.1.3.1 Vergleich der betroffenen mit der gesunden Hemisphäre

Der Quotient der Amplitudenmittelwerte betrug zum Untersuchungszeitpunkt T1 31,9%. Der Amplitudenmittelwert war in der betroffenen Hemisphäre im Vergleich zur gesunden Hemisphäre signifikant erniedrigt ( $p=0,009$ ). Folgende Tabelle zeigt die Werte der einzelnen Patienten.

Patienten	Amplitudenmittelwert betroffen	Amplitudenmittelwert gesund
R.A.	0,064	0,147
L.B.	0,034	0,054
C.B.	0,185	0,152
M.E.	0,023	0,166
A.G.	0,131	0,203
H.G.-K.	0,034	0,088
W.K.	0,043	0,302
E.L.	0,083	0,497
H.L.	0,114	0,445
L.S.	0,017	0,233
<b>Mittelwert</b>	<b>0,073</b>	<b>0,229</b>
<b>Standardab</b>	<b>0,055</b>	<b>0,146</b>

Tabelle 11: Amplitudenmittelwerte in der betroffenen und in der gesunden Hemisphäre zum Untersuchungszeitpunkt T1 in mV

Zum Untersuchungszeitpunkt T2 betrug der Quotient der Amplitudenmittelwerte 32,0%. Der Wert der betroffenen Hemisphäre war im Vergleich zur gesunden Hemisphäre signifikant erniedrigt ( $p=0,037$ ). In der folgenden Tabelle sind die Werte der einzelnen Patienten aufgeführt.

Patienten	Amplitudenmittelwert betroffen	Amplitudenmittelwert gesund
R.A.	0,021	0,135
L.B.	0,036	0,063
C.B.	0,142	0,117
M.E.	0,068	0,15
A.G.	0,05	0,098
H.G.-K.	0,057	0,053
W.K.	0,224	0,555
E.L.	0,063	0,846
H.L.	0,146	0,357
L.S.	0,017	0,186
<b>Mittelwert</b>	<b>0,082</b>	<b>0,256</b>
<b>Standardab</b>	<b>0,067</b>	<b>0,258</b>

Tabelle 12: Amplitudenmittelwerte in der betroffenen und in der gesunden Hemisphäre zum Untersuchungszeitpunkt T2 in mV

Der Quotient der Amplitudenmittelwerte betrug zum Untersuchungszeitpunkt T3 29,1%. Der Amplitudenmittelwert der betroffenen Hemisphäre war im Vergleich zur nicht betroffenen Hemisphäre allerdings nicht signifikant erniedrigt.  $P=0,051$  überschreitet das Signifikanzniveau nur minimal. Folgende Tabelle zeigt die Untersuchungsergebnisse zu T3.

Patienten	Amplitudenmittelwert betroffen	Amplitudenmittelwert gesund
R.A.	0,056	0,269
L.B.	0,052	0,077
C.B.	0,142	0,142
M.E.	0,032	0,19
A.G.	0,179	0,136
H.G.-K.	0,042	0,053
W.K.	0,14	0,431
E.L.	0,056	0,858
H.L.	0,089	0,375
L.S.	0,04	0,317
<b>Mittelwert</b>	<b>0,083</b>	<b>0,285</b>
<b>Standardab</b>	<b>0,052</b>	<b>0,238</b>

Tabelle 13: Amplitudenmittelwerte in der betroffenen und in der gesunden Hemisphäre zum Untersuchungszeitpunkt T3 in mV

Die folgende Abbildung zeigt die durchschnittlichen Amplitudenmittelwerte zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten.

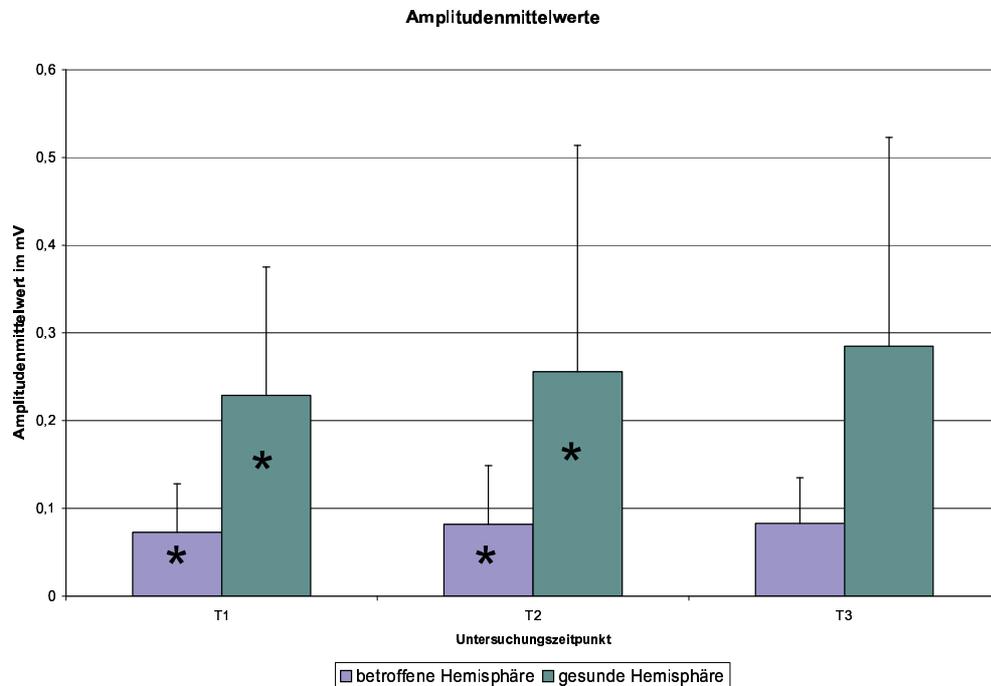


Abbildung 8: Amplitudenmittelwerte zu T1, T2 und T3 in der betroffenen Hemisphäre (blau) und in der gesunden Hemisphäre (grün)

### 3.1.3.2 Veränderungen der Amplitudenmittelwerte nach dem Feinmotoriktraining

Im Verlauf der Untersuchung traten keine signifikanten Veränderungen der Amplitudenmittelwerte in der betroffenen oder in der gesunden Hemisphäre auf ( $p=0,917$  für die betroffene Hemisphäre und  $p=0,928$  für die gesunde Hemisphäre). Vom Untersuchungszeitpunkt T1 zu T2 konnte man bei fünf der zehn Patienten einen größeren Amplitudenmittelwert nach der Physiotherapiebehandlung in der betroffenen Hemisphäre feststellen. Im Mittel war der Amplitudenmittelwert  $0,057$  mV höher als zum Untersuchungszeitpunkt T1 (Minimum  $0,002$ mV, Maximum  $0,181$ mV, Standardabweichung  $\pm 0,071$ mV). Bei vier Patienten war der Amplitudenmittelwert an T2 durchschnittlich  $0,047$ mV niedriger als zu T1

(Minimum 0,02mV, Maximum 0,081mV, Standardabweichung  $\pm 0,025$ mV). Bei einem Patienten veränderte sich der Amplitudenmittelwert von T1 zu T2 überhaupt nicht.

Vom Untersuchungszeitpunkt T2 zu T3 stieg bei vier Patienten der Amplitudenmittelwert in der betroffenen Hemisphäre an. Im Mittel war dieser Wert 0,051mV größer als der Vorwert (Minimum 0,016mV, Maximum 0,129mV, Standardabweichung  $\pm 0,053$  mV). Bei fünf Patienten war der Wert zu T3 durchschnittlich 0,04 mV niedriger als T3 (Minimum 0,015mV, Maximum 0,084mV, Standardabweichung  $\pm 0,031$ mV), während sich der Wert bei einem Patienten nicht veränderte.

In der folgenden Abbildung sind die Werte der für die einzelnen Patienten zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt.

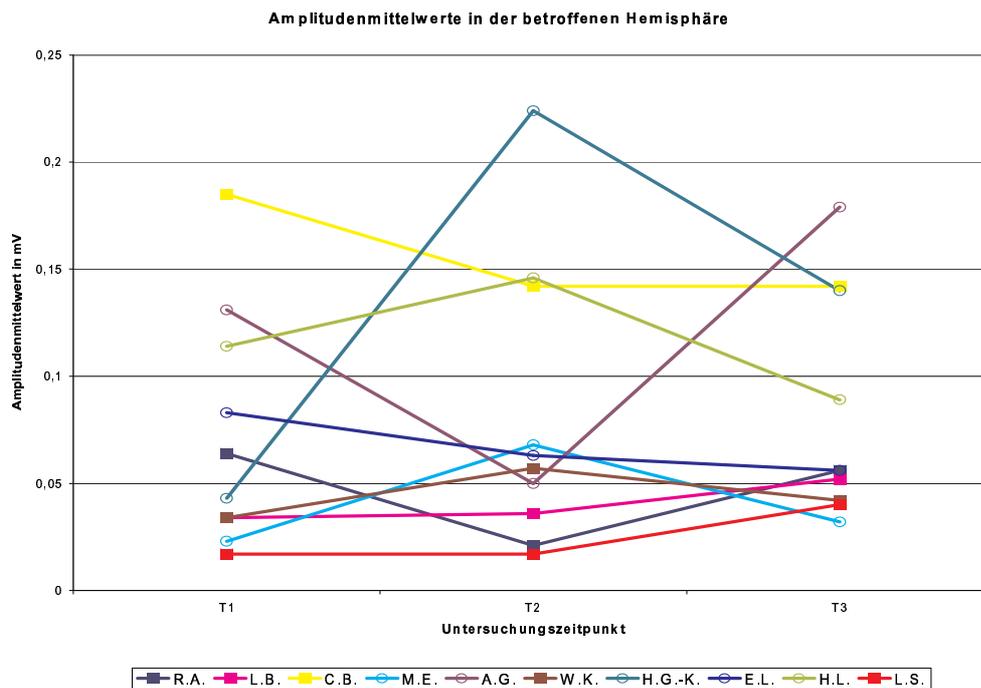


Abbildung 9: Amplitudenmittelwerte der Patienten in der betroffenen Hemisphäre zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

In der gesunden Hemisphäre vergrößerte sich der Amplitudenmittelwert von T1 zu T2 bei drei Patienten. Im Mittel stieg dieser Wert um 0,204mV (Minimum 0,009mV, Maximum 0,349mV, Standardabweichung

$\pm 0,175\text{mV}$ ). Bei sieben Patienten verringerte sich der Amplitudenmittelwert um durchschnittlich  $0,048\text{mV}$  (Minimum  $0,012\text{mV}$ , Maximum  $0,105\text{mV}$ , Standardabweichung  $\pm 0,035\text{mV}$ ).

Vom Untersuchungszeitpunkt T2 zu T3 vergrößerte sich in der gesunden Hemisphäre der Amplitudenmittelwert bei acht Patienten um durchschnittlich  $0,052\text{mV}$  (Minimum  $0,012\text{mV}$ , Maximum  $0,134\text{mV}$ , Standardabweichung  $\pm 0,051\text{mV}$ ). Bei einem Patienten sank der Amplitudenmittelwert um  $0,124\text{mV}$  und bei einem weiteren Patienten veränderte sich dieser Wert im Vergleich zu T2 nicht. In der folgenden Abbildung sind die Werte der Patienten für die gesunde Hemisphäre dargestellt.

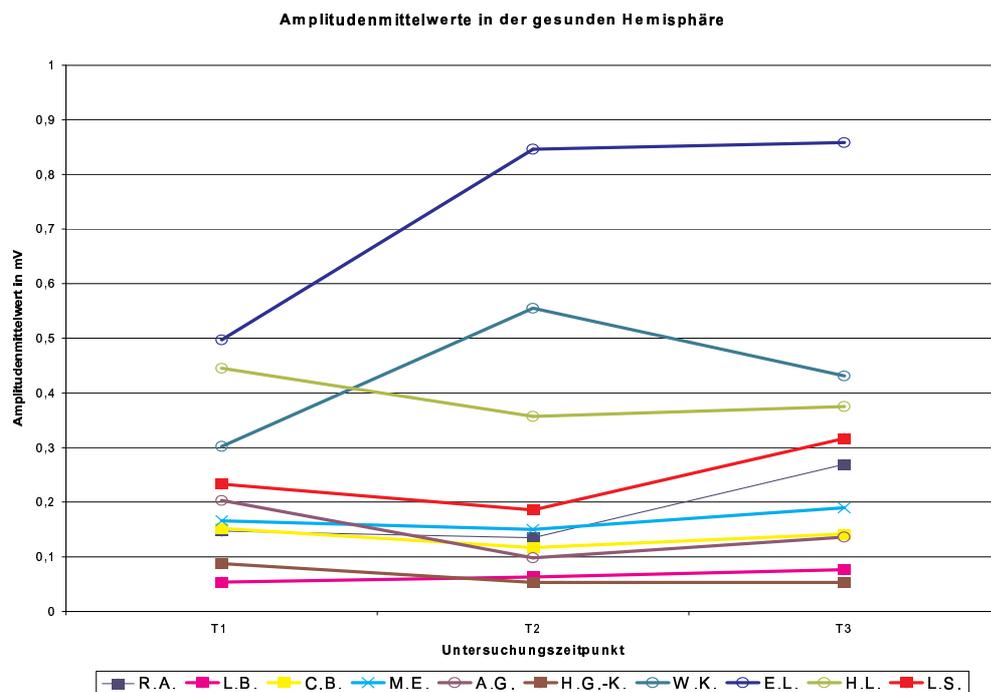


Abbildung 10: Amplitudenmittelwertwerte der Patienten in der gesunden Hemisphäre zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

### 3.1.4 Amplitudengewichteter Schwerpunkt des Feldes (Center of gravity = COG)

#### 3.1.4.1 Vergleich der betroffenen mit der gesunden Hemisphäre

Die Ergebnisse der Berechnung des amplitudengewichteten Feldschwerpunkts (COG) angegeben in cm Entfernung von Cz in medio-lateraler Lokalisation (X) bzw. in anterior-posteriorer Lokalisation (Y) sind in den folgenden Tabellen aufgeführt. Negative Y-Werte bedeuten eine hinter der Interaurikularlinie gelegene Lokalisation.

Patient:	COG, betr. T1 -X-	COG, betr. T1-Y-
R.A.	5,48	-0,73
L.B.	4,91	-0,35
C.B.	4,88	0,09
M.E.	4,54	1,14
A.G.	3,74	0,12
H.G.-K.	5,64	-1,00
W.K.	5,48	1,6
E.L.	4,48	-0,23
H.L.	4,69	-0,95
L.S.	4,82	-0,2

Tabelle 14: Amplitudengewichteter Feldschwerpunkt (COG) der betroffenen Hemisphäre in medio-lateraler Lokalisation (X) und in anterior-posteriorer Lokalisation (Y) ausgedrückt in cm Entfernung von Cz zu T1

Patient:	COG, ges. T1-X-	COG, ges. T1-Y-
R.A.	6,27	-0,08
L.B.	4,65	0,41
C.B.	5,91	-0,16
M.E.	4,49	0,34
A.G.	4,05	-0,91
H.G.-K.	5,25	0,98
W.K.	3,86	0,73
E.L.	6,15	0,26
H.L.	4,21	-1,4
L.S.	3,74	-2,2

Tabelle 15: Amplitudengewichteter Feldschwerpunkt (COG) der gesunden Hemisphäre in medio-lateraler Lokalisation (X) und in anterior-posteriorer Lokalisation (Y) ausgedrückt in cm Entfernung von Cz zu T1

Die mittlere Lokalisation des amplitudengewichteten Feldschwerpunktes war zu T1 in der betroffenen und in der gesunden Hemisphäre in medio-lateraler Richtung weitgehend symmetrisch. Das COG der betroffenen Hemisphäre lag in Mittel 4,87cm ( $\pm 0,57$ cm) lateral der Nasion-Inion-Linie. In der gesunden Hemisphäre befand sich das COG 4,86cm ( $\pm 0,98$ cm) lateral der Nasion-Inion-Linie. In anterior-posteriorer Ausdehnung lag der Feldschwerpunkt in der betroffenen Hemisphäre bei 0,05cm ( $\pm 0,85$ cm) hinter der Interaurikularlinie. Der Schwerpunkt in der gesunden Hemisphäre befand sich dagegen 0,27cm ( $\pm 0,99$ cm) vor der Interaurikularlinie.

Patient:	COG, betr. T2-X-	COG, betr. T2-Y-
R.A.	4,75	0,25
L.B.	5,48	-0,31
C.B.	5,35	-0,18
M.E.	4,91	0,58
A.G.	2,64	0,03
H.G.-K.	5,51	-0,42
W.K.	5,86	0,98
E.L.	4,75	-0,7
H.L.	5,26	0,78
L.S.	4,71	-0,27

Tabelle 16: Amplitudengewichteter Feldschwerpunkt (COG) der betroffenen Hemisphäre in medio-lateraler Lokalisation (X) und in anterior-posteriorer Lokalisation (Y) ausgedrückt in cm Entfernung von Cz zu T1

Patient:	COG, ges.T2 -X-	COG, ges. T2-Y-
R.A.	6,01	-0,34
L.B.	4,04	-0,35
C.B.	4,87	-1,16
M.E.	4,93	-0,79
A.G.	3,62	-0,50
H.G.-K.	5,62	-0,26
W.K.	3,55	0,37
E.L.	5,22	0,31
H.L.	3,96	-0,08
L.S.	3,63	-1,82

Tabelle 17: Amplitudengewichteter Feldschwerpunkt (COG) der gesunden Hemisphäre in medio-lateraler Lokalisation (X) und in anterior-posteriorer Lokalisation (Y) ausgedrückt in cm Entfernung von Cz zu T2

Zum Untersuchungszeitpunkt T2 befand sich das COG in medio-lateraler Ausdehnung in der betroffenen Hemisphäre in Mittel 4,92cm ( $\pm 0,89$ cm) lateral der Nasion-Inion-Linie. In der nicht betroffenen Hemisphäre lag der amplitudengewichtete Feldschwerpunkt weiter medial (4,55cm  $\pm 0,9$  cm lateral der Nasion-Inion-Linie). In der betroffenen Hemisphäre war das COG 0,07cm ( $\pm 0,56$ cm) vor der Interaurikularlinie lokalisiert, während es sich in der gesunden Hemisphäre 0,46cm ( $\pm 0,66$ cm) hinter der Interaurikularlinie befand.

Patient:	COG, betr. T3-X-	COG, betr. T3-Y-
R.A.	5,25	-0,14
L.B.	4,38	-0,35
C.B.	4,8	-0,91
M.E.	5,6	0,09
A.G.	2,97	0,87
H.G.-K.	5,57	0,44
W.K.	6,06	1,26
E.L.	4,77	-0,5
H.L.	4,65	0,94
L.S.	5,05	-1,15

Tabelle 18: Amplitudengewichteter Feldschwerpunkt (COG) der betroffenen Hemisphäre in medio-lateraler Lokalisation (X) und in anterior-posteriorer Lokalisation (Y) ausgedrückt in cm Entfernung von Cz zu T3

Patient:	COG, ges.T3 -X-	COG, ges.T3-Y-
R.A.	6,57	-0,34
L.B.	4,52	0,24
C.B.	4,75	-1,86
M.E.	4,82	0,74
A.G.	4,37	-0,04
H.G.-K.	5,65	-0,23
W.K.	3,45	1,42
E.L.	5,07	-0,71
H.L.	3,51	-0,44
L.S.	4,31	-2,40

Tabelle 19: Amplitudengewichteter Feldschwerpunkt (COG) der gesunden Hemisphäre in medio-lateraler Lokalisation (X) und in anterior-posteriorer Lokalisation (Y) ausgedrückt in cm Entfernung von Cz zu T3

Zu T3 befand sich der amplitudengewichtete Feldschwerpunkt in der betroffenen Hemisphäre 4,91cm ( $\pm 0,85$ cm) und in der gesunden Hemisphäre 4,7cm ( $\pm 0,93$ cm) lateral der Nasion-Inion-Linie. In anterior-posteriorer Ausdehnung lag das COG der betroffenen Hemisphäre 0,06cm ( $\pm 0,81$ cm) vor und in der gesunden Hemisphäre 0,36cm ( $\pm 1,13$ cm) hinter der Interaurikularlinie.

### 3.1.4.2 Veränderungen der COGs nach dem Feinmotoriktraining

Die mittleren Verschiebungen der COGs betragen in der betroffenen Hemisphäre von T1 zu T2 0,57cm ( $\pm 0,32$ cm) in medio-lateraler Richtung und 0,74cm ( $\pm 0,66$ cm) in anterior-posteriorer Richtung. In der gesunden Hemisphäre kam es von T1 zu T2 zu einer durchschnittlichen Verschiebung von 0,48cm ( $\pm 0,3$ cm) in medio-lateraler und 0,69cm ( $\pm 0,46$ cm) in anterior-posteriorer Richtung. Der Quotient der durchschnittlichen Verschiebungen in der betroffenen und der gesunden Hemisphäre betrug 119% bzw. 107%. Damit waren die in der betroffenen Hemisphäre aufgetretenen Verschiebungen etwas stärker ausgeprägt als in der gesunden Hemisphäre. In den folgenden Tabellen sind die Verschiebungen der COGs von T1 zu T2 im einzelnen aufgeführt.

Patient	T1-T2-b-x	T1-T2-b-y	T1-T2-g-x	T1-T2-g-y
R.A.	0,73	0,98	0,26	0,26
L.B.	0,57	0,04	0,61	0,76
C.B.	0,47	0,28	1,04	1
M.E.	0,37	0,56	0,44	1,13
A.G.	1,1	0,09	0,43	0,41
H.G.-K.	0,13	0,58	0,37	1,25
W.K.	0,38	0,62	0,33	0,36
E.L.	0,27	0,47	0,93	0,05
H.L.	0,57	1,73	0,25	1,31
L.S.	1,08	2	0,11	0,38

Tabelle 20: Verschiebungen der COGs bei den einzelnen Patienten in der betroffenen (b) und in der gesunden Hemisphäre (g) in medio-lateraler (x) und in anterior-posteriorer (y) Richtung vom Untersuchungszeitpunkt T1 zu T2

Von T2 zu T3 veränderte sich die Lokalisation des COGs in der betroffenen Hemisphäre um durchschnittlich 0,44cm ( $\pm 0,32$ cm) in medio-lateraler und um 0,48cm ( $\pm 0,32$ cm) in anterior-posteriorer Richtung. In der gesunden Hemisphäre waren Differenzen in der Lokalisation des COGs von 0,34cm ( $\pm 0,27$ cm) in medio-lateraler und 0,64cm ( $\pm 0,47$ cm) in anterior-posteriorer Richtung zu beobachten. Daraus ergibt sich ein Quotient von 129% für die medio-lateraler und 75% für die anterior-posteriore Richtung. In der betroffenen Hemisphäre kam es in medio-lateraler Richtung zu einer stärkeren Verschiebung der Arealschwerpunkte als in der gesunden Hemisphäre, während die Verschiebungen in anterior-posteriorer Richtung in der betroffenen Hemisphäre weniger stark ausgeprägt waren.

In der folgenden Tabelle sind die Werte für die einzelnen Patienten aufgeführt.

Patient	T2-T3-b-x	T2-T3-b-y	T2-T3-g-x	T2-T3-g-y
R.A.	0,5	0,39	0,57	0
L.B.	1,1	0,04	0,48	0,59
C.B.	0,55	0,73	0,12	0,7
M.E.	0,69	0,49	0,11	1,53
A.G.	0,33	0,84	0,75	0,54
H.G.-K.	0,06	0,86	0,03	0,03
W.K.	0,2	0,25	0,1	1,05
E.L.	0,02	0,2	0,15	1,02
H.L.	0,61	0,16	0,45	0,36
L.S.	0,34	0,88	0,68	0,58

Tabelle 21: Verschiebungen der COGs bei den einzelnen Patienten in der betroffenen (b) und in der gesunden Hemisphäre (g) in medio-lateraler (x) und in anterior-posteriorer (y) Richtung vom Untersuchungszeitpunkt T2 zu T3

Wenn man die mittlere Verschiebung der COGs von T1 zu T2 und von T2 zu T3 zuzüglich der zweifachen Standardabweichung als Normalbereich voraussetzt, findet man keinen Patienten, der von Untersuchungszeitpunkt T1 zu T2 in der betroffenen oder der gesunden Hemisphäre auffällige Differenzen der COGs aufweist. Bei der Betrachtung der Differenzen, die von T2 zu T3 aufgetreten sind, ist nur ein Wert auffällig. Bei einer Patientin (L.B.) kam es zu einer geringgradig stärkeren Verschiebung in der

betroffenen Hemisphäre in medio-lateraler Richtung als der Normalwertbereich zuläßt.

### **3.2 Ergebnisse des elektrophysiologischen Datenmaterials der Kontrollgruppe**

#### **3.2.1 Größe des kortikalen Repräsentationsfeldes des Zielmuskels in der Kontrollgruppe**

##### **3.2.1.1 Vergleich der betroffenen mit der gesunden Hemisphäre in der Kontrollgruppe**

Zum Untersuchungszeitpunkt T1K war das Feld in der betroffenen Hemisphäre im Vergleich zur gesunden Hemisphäre signifikant kleiner ( $p=0,039$ ). Der Hemisphärenquotient betrug 87,5%.

Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse für die untersuchten Patienten im einzelnen.

<b>Patienten</b>	<b>T1K betroffen</b>	<b>T1K gesund</b>
C.B.	9	13
G.E.	11	13
M.F.	7	12
G.K.	13	16
M.M.	9	12
<b>Mittelwert</b>	<b>9,8</b>	<b>13,2</b>
<b>Standardab</b>	<b>2,28</b>	<b>1,64</b>

Tabelle 22: Feldgröße der Kontrollgruppe zum Untersuchungszeitpunkt T1K

Zu T2K war der Größenunterschied des kortikalen Repräsentationsfeldes zwischen der betroffenen und der gesunden Hemisphäre immer noch signifikant ( $p=0,034$ ). Der Hemisphärenquotient betrug zu diesem Untersuchungszeitpunkt 87%.

Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse für die Kontrollgruppe im einzelnen.

Patienten	T2K betroffen	T2K gesund
C.B.	9	13
G.E.	17	20
M.F.	8	12
G.K.	14	18
M.M.	8	12
<b>Mittelwert</b>	<b>11,2</b>	<b>15</b>
<b>Standardab</b>	<b>4,09</b>	<b>3,74</b>

Tabelle 23: Feldgröße der Kontrollgruppe zum Untersuchungszeitpunkt T2K

Abbildung 12 veranschaulicht die beschriebenen Ergebnisse.

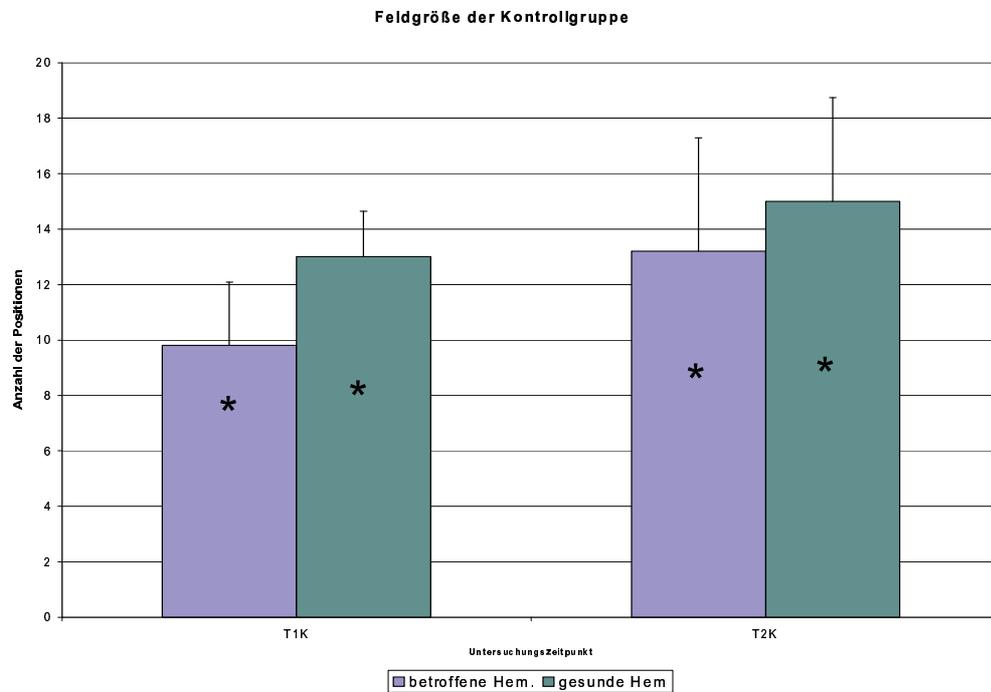


Abbildung 12: Feldgröße des Repräsentationsareals des Musculus Abductor Pollicis Brevis in der betroffenen (blau) und der nicht betroffenen Hemisphäre (grün) zu den Untersuchungszeitpunkten T1K und T2K

### 3.1.1.2 Veränderungen der Feldgrößen zum Untersuchungszeitpunkt T2 in der Kontrollgruppe

Zu T2K hatte sich das Feld in der betroffenen Hemisphäre nicht verändert ( $p=0,522$ ). Auch der Hemisphärenquotient zeigte bei der Kontrollgruppe von T1K zu T2K keine signifikanten Veränderungen ( $p= 0,791$ ). Im einzelnen erkennt man, daß in der betroffenen Hemisphäre bei einem Patienten die Größe des kortikalen Repräsentationsareals des Zielmuskels von T1K zu T2K konstant geblieben ist. Bei den anderen Patienten war das Feld am Untersuchungszeitpunkt T2K größer als zu T1K. Bei drei Patienten vergrößerte sich das Feld um eine Position. Bei einem Patienten war zu T2K im Vergleich zu T1K von sechs zusätzlichen Positionen ein MEP evozierbar.

In der folgenden Abbildung ist die Feldgröße der einzelnen Patienten zu den beiden Untersuchungszeitpunkten T1K und T2K dargestellt.

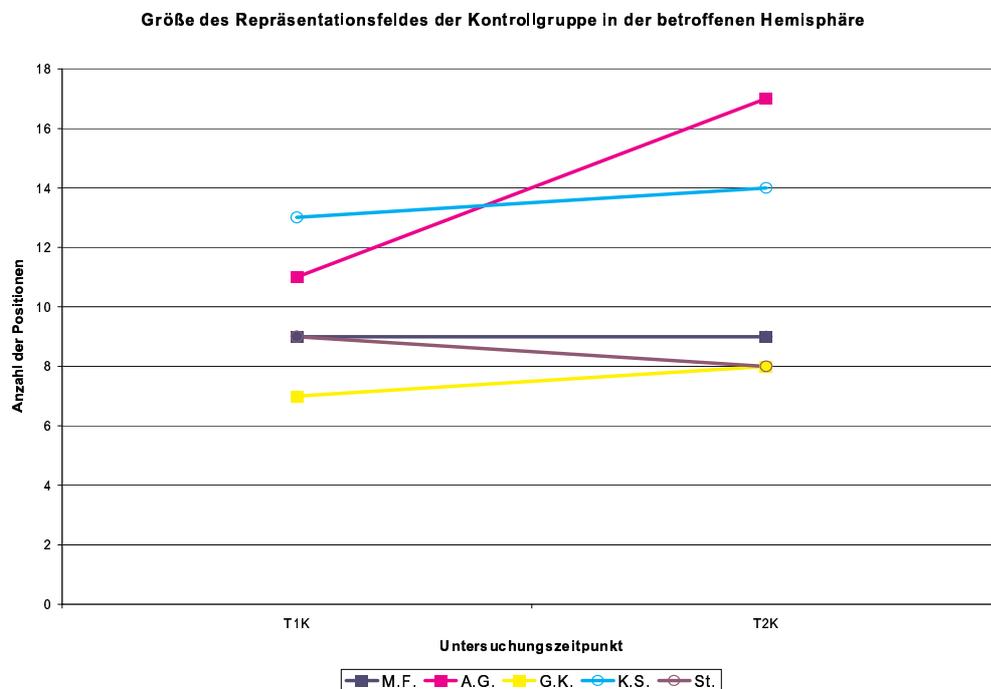


Abbildung 13: Größe des kortikalen Repräsentationsfeldes der Kontrollgruppe in der betroffenen Hemisphäre

In der gesunden Hemisphäre traten von T1K zu T2K keine signifikanten Veränderungen der kortikalen Repräsentation des Zielmuskels auf ( $p=0,31$ ). Bei zwei Patienten gab es keine Größenänderung zu T2K, bei den anderen drei Patienten ließen sich zu T2K von mehr Positionen MEPs evozieren als zu T1K.

In der folgenden Tabelle ist die Feldgrößenänderung von T1K zu T2K bei den einzelnen Patienten graphisch dargestellt.

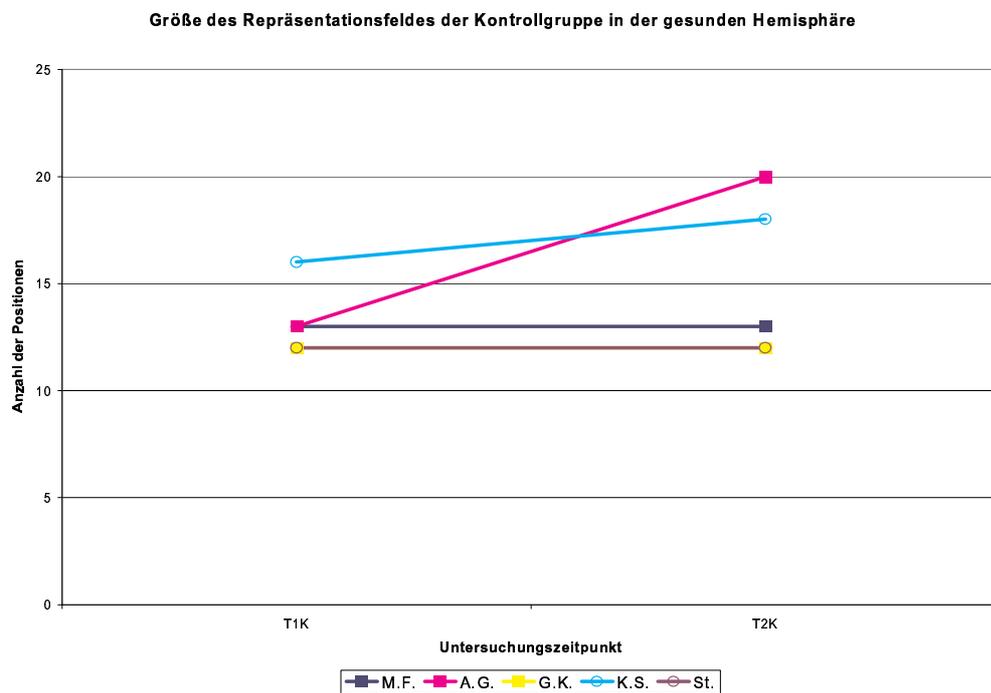


Abbildung 14: Größe des kortikalen Repräsentationsfeldes der Kontrollgruppe in der gesunden Hemisphäre

### 3.2.2 Motorische Erregungsschwelle der Kontrollgruppe

#### 3.2.2.1 Vergleich der betroffenen mit der gesunden Hemisphäre

Die motorische Erregungsschwelle war zu T1K in der betroffenen Hemisphäre verglichen mit der gesunden Hemisphäre signifikant erhöht ( $p=0,042$ ). Der Hemisphärenquotient für die motorische Erregungsschwelle betrug 127,5%. In der betroffenen Hemisphäre lag die Schwelle durchschnittlich bei 44% der maximalen Geräteleistung. Die Schwelle betrug in der gesunden Hemisphäre durchschnittlich 35,4%.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse im einzelnen aufgeführt.

Patienten	T1K betroffen	T1K gesund
C.B.	42	40
G.E.	60	39
M.F.	42	34
G.K.	38	30
M.M.	38	34
<b>Mittelwert</b>	<b>44</b>	<b>35,4</b>
<b>Standardab</b>	<b>9,2</b>	<b>4,1</b>

Tabelle 24: Motorische Erregungsschwelle der Kontrollgruppe in der betroffenen und der nicht betroffenen Hemisphäre ausgedrückt in % der maximalen Stimulationsintensität des Magnetstimulators zum Untersuchungszeitpunkt T1K

Die motorische Erregungsschwelle hat sich bei den als Kontrollgruppe untersuchten Patienten zum Untersuchungszeitpunkt T2K nicht verändert. Der Wert war in der betroffenen Hemisphäre verglichen mit dem Wert in der gesunden Hemisphäre unverändert signifikant erhöht ( $p=0,042$ ). Der Hemisphärenquotient lag unverändert bei 127,5%.

In Tabelle 25 sind die Ergebnisse der motorischen Erregungsschwelle zum Untersuchungszeitpunkt T2 dargestellt.

Patienten	T2K betroffen	T2K gesund
C.B.	42	40
G.E.	60	39
M.F.	42	34
G.K.	38	30
M.M.	38	34
<b>Mittelwert</b>	<b>44</b>	<b>35,4</b>
<b>Standardab</b>	<b>9,2</b>	<b>4,1</b>

Tabelle 25: Motorische Erregungsschwelle der Kontrollgruppe in der betroffenen und der nicht betroffenen Hemisphäre ausgedrückt in % der maximalen Stimulationsintensität des Magnetstimulators zum Untersuchungszeitpunkt T2K

Folgende Abbildung verdeutlicht die beschriebenen Ergebnisse.

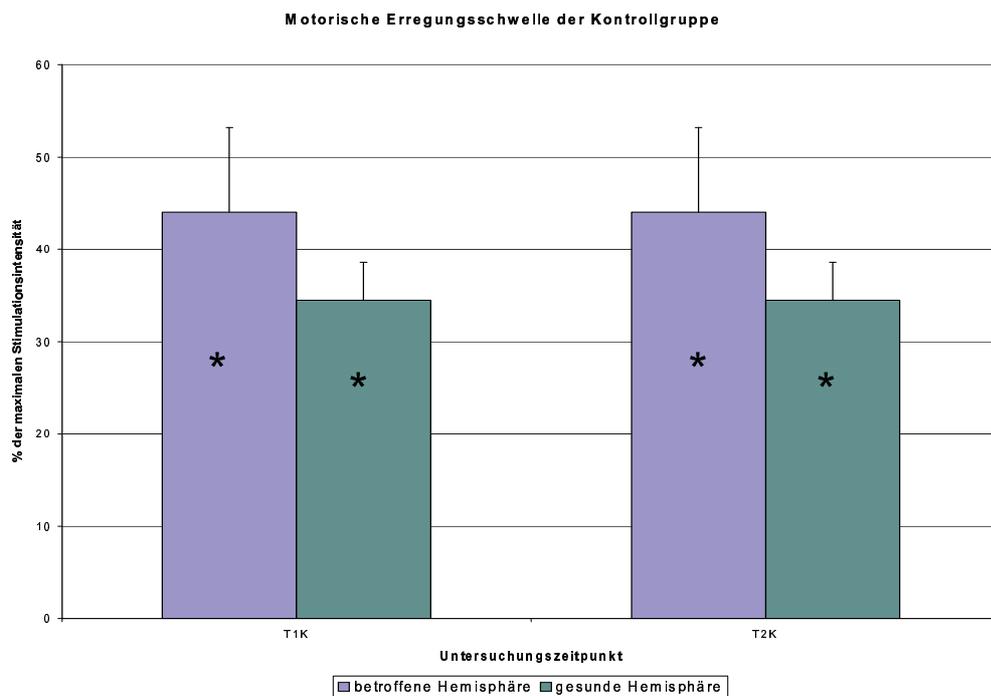


Abbildung 15: Motorische Erregungsschwelle zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten T1K und T2K der betroffenen (blau) und der nicht betroffenen Hemisphäre (grün) ausgedrückt in % der maximalen Stimulationsintensität des Magnetstimulators

### 3.2.2.2 Veränderungen der motorischen Erregungsschwellen zum Untersuchungszeitpunkt T2K in der Kontrollgruppe

Sowohl in der betroffenen als auch in der gesunden Hemisphäre veränderte sich die motorische Erregungsschwelle von T1K zu T2K bei keinem der untersuchten Patienten ( $p=1$  für die betroffene und für die gesunde Hemisphäre). Damit blieb die Erregbarkeit im Zentrum des Feldes während des gesamten Untersuchungsverlaufs konstant.

### 3.2.3 Amplitudenmittelwerte in der Kontrollgruppe

#### 3.2.3.1 Vergleich der betroffenen und der gesunden Hemisphäre

Der Hemisphärenquotient des Amplitudenmittelwertes betrug zu T1K 77%. Der Amplitudenmittelwert in der betroffenen Hemisphäre war verglichen mit der gesunden Hemisphäre erniedrigt. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant ( $p=0,345$ ).

Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der einzelnen Patienten zu T1K.

Patienten	Amplitudenmittelwert betroffen	Amplitudenmittelwert gesund
C.B.	0,069	0,11
G.E.	0,074	0,835
M.F.	0,123	0,117
G.K.	0,106	0,069
M.M.	0,051	0,081
<b>Mittelwert</b>	<b>0,085</b>	<b>0,242</b>
<b>Standardab</b>	<b>0,029</b>	<b>0,332</b>

Tabelle 26: Amplitudenmittelwerte der Kontrollgruppe in der betroffenen und der gesunden Hemisphäre zum Untersuchungszeitpunkt T1K in mV

Der Hemisphärenquotient betrug zu T2K 44%. Der Amplitudenmittelwert war in der betroffenen Hemisphäre verglichen mit der gesunden Hemisphäre signifikant erniedrigt ( $p=0,043$ ).

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Amplitudenmittelwerte der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt T2K dargestellt.

Patienten	Amplitudenmittelwert betroffen	Amplitudenmittelwert gesund
C.B.	0,067	0,086
G.E.	0,099	0,573
M.F.	0,133	0,19
G.K.	0,101	0,139
M.M.	0,068	0,077
<b>Mittelwert</b>	<b>0,094</b>	<b>0,213</b>
<b>Standardab</b>	<b>0,027</b>	<b>0,206</b>

Tabelle 27: Amplitudenmittelwerte der Kontrollgruppe in der betroffenen und der gesunden Hemisphäre zum Untersuchungszeitpunkt T2K in mV

Folgende Abbildung verdeutlicht die beschriebenen Ergebnisse.

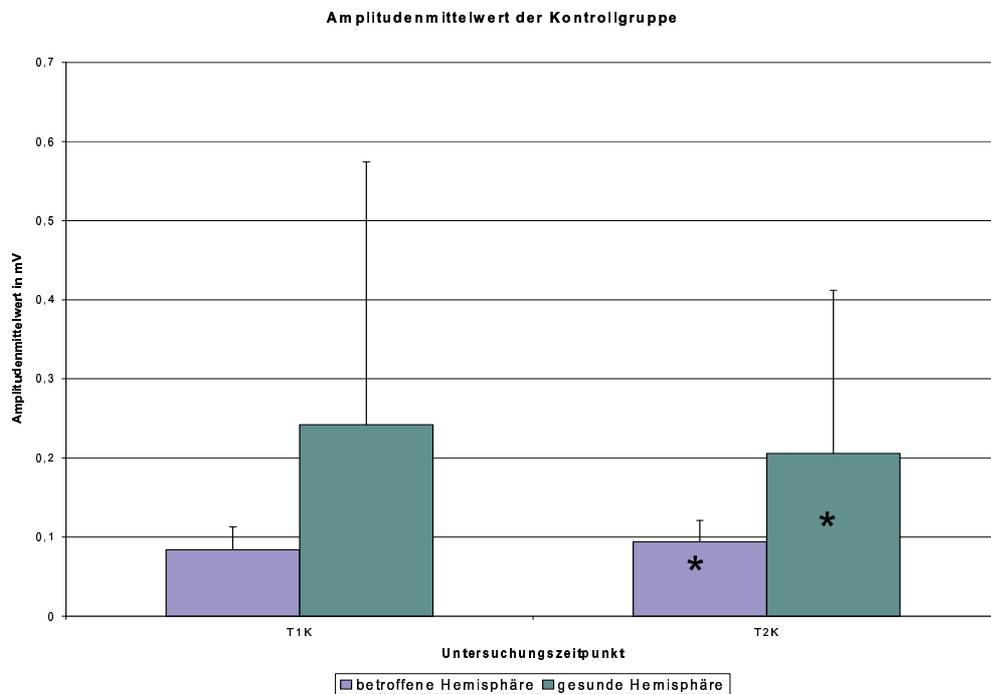


Abbildung 13: Amplitudenmittelwerte der Kontrollgruppe in der betroffenen (blau) und der nicht betroffenen Hemisphäre (grün)

### 3.2.3.2 Veränderungen der Amplitudenmittelwerte in der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

In der betroffenen Hemisphäre kam es in der Kontrollgruppe zu keiner signifikanten Veränderung des Amplitudenmittelwertes von T1K zu T2K ( $p=0,629$ ). Auch in der gesunden Hemisphäre war der Amplitudenmittelwert zu T2K im Vergleich zu T1K nicht signifikant verändert ( $p=0,871$ ). Der Hemisphärenquotient veränderte sich von T1K zu T2K nicht ( $p=0,636$ ).

### 3.2.4 Amplitudengewichteter Schwerpunkt des Feldes (Center of gravity = COG) in der Kontrollgruppe

#### 3.2.4.1 Vergleich der betroffenen mit der gesunden Hemisphäre

Die Ergebnisse des amplitudengewichteten Feldschwerpunkts (COG) angegeben in cm Entfernung von Cz in medio-lateraler Lokalisation (X) bzw. in anterior-posteriorer Lokalisation (Y) sind in den folgenden Tabellen aufgeführt. Negative Y-Werte bedeuten eine hinter der Interaurikularlinie gelegene Lokalisation.

Patienten	COG, betr. X-T1K	COG, betr. -Y- T1K
C.B.	3,83	-1.315
G.E.	4,55	-0,13
M.F.	5,29	-0,23
G.K.	4,97	-0,04
M.M.	4,54	-1,42

Tabelle 28: Amplitudengewichteter Feldschwerpunkt (COG) der Kontrollgruppe in der betroffenen Hemisphäre in medio-lateraler Lokalisation (X) und in anterior-posteriorer Lokalisation (Y) ausgedrückt in cm Entfernung von Cz zu T1K

Patienten	COG, ges. □X- T1K	COG, ges. -Y- T1K
C.B.	5,03	-1,01
G.E.	5,75	1,05
M.F.	5,52	-1,04
G.K.	5,21	0,47
M.M.	5,09	-0,13

Tabelle29: Amplitudengewichteter Feldschwerpunkt (COG) der Kontrollgruppe in der gesunden Hemisphäre in medio-lateraler Lokalisation (X) und in anterior-posteriorer Lokalisation (Y) ausgedrückt in cm Entfernung von Cz zu T1K

Bei den als Kontrollgruppe untersuchten Patienten lag der amplitudengewichtete Feldschwerpunkt zu T1K in der betroffenen Hemisphäre weiter medial als in der gesunden Hemisphäre. Das COG befand sich in der betroffenen Hemisphäre im Mittel 4,64cm ( $\pm 0,55$ cm) lateral von Cz. In der gesunden Hemisphäre war das COG durchschnittlich 5,23cm ( $\pm 0,31$ cm) von Cz entfernt. In beiden Hemisphären lag das COG hinter der Interaurikularlinie. In der betroffenen Hemisphäre war der amplitudengewichtete Feldschwerpunkt ca. 1cm ( $\pm 0,68$ cm), in der gesunden Hemisphäre durchschnittlich 0,13cm ( $\pm 0,92$ cm) hinter der Interaurikularlinie lokalisiert.

Patienten	COG, betr. □X- T2K	COG, betr. -Y- T2K
C.B.	4,04	-1,50
G.E.	4,6	-0,13
M.F.	5,09	-0,29
G.K.	4,55	-0,14
M.M.	4	-1,2

Tabelle 30: Amplitudengewichteter Feldschwerpunkt (COG) der Kontrollgruppe in der betroffenen Hemisphäre in medio-lateraler Lokalisation (X) und in anterior-posteriorer Lokalisation (Y) ausgedrückt in cm Entfernung von Cz zu T2K

Patienten	COG, ges. □X-T2K	COG, ges. -Y- T2K
C.B	4,84	-1,41
G.E.	6,01	0,83
M.F.	5,21	-0,77
G.K.	4,54	0,42
M.M.	5,36	-0,27

Tabelle31: Amplitudengewichteter Feldschwerpunkt (COG) der Kontrollgruppe in der gesunden Hemisphäre in medio-lateraler Lokalisation (X) und in anterior-posteriorer Lokalisation (Y) ausgedrückt in cm Entfernung von Cz zu T2K

Zum Untersuchungszeitpunkt T2K befand sich der amplitudengewichtete Feldschwerpunkt in der betroffenen Hemisphäre ebenfalls weiter medial als in der gesunden Hemisphäre. Im Mittel lag das COG in der betroffenen Hemisphäre 4,64cm ( $\pm 0,45$ cm) lateral von Cz. In der gesunden Hemisphäre lag das COG durchschnittlich 5,19cm ( $\pm 0,56$ cm) lateral von Cz. In beiden Hemisphären war das COG hinter der Interaurikularlinie lokalisiert. In der betroffenen Hemisphäre befand sich das COG 0,65cm ( $\pm 0,65$ cm) und in der gesunden Hemisphäre befand es sich 0,24cm ( $\pm 0,90$ cm) hinter der Interaurikularlinie.

#### 3.2.4.2 Veränderungen des amplitudengewichteten Feldschwerpunktes (COG) zu T2K in der Kontrollgruppe

Die mittlere Verschiebung des amplitudengewichteten Feldschwerpunktes von T1K zu T2K betrug in medio-lateraler Richtung 0,283cm ( $\pm 0,195$ cm) und 0,114cm ( $\pm 0,089$ cm) in anterior-posteriorer Richtung in der betroffenen Hemisphäre. In der gesunden Hemisphäre waren die Verschiebungen der COGs von T1K zu T2K stärker ausgeprägt. In medio-lateraler Richtung betrug die Differenz 0,337cm ( $\pm 0,186$ cm) und 0,107cm ( $\pm 0,249$ cm) in anterior-posteriorer Richtung.

Folgende Tabelle zeigt die Verschiebungen der COGs bei den Patienten der Kontrollgruppe im einzelnen.

Patient	T1K-T2K-b-x	T1K-T2K-b-Y	T1K-T2K-g-x	T1K-T2K-g-y
C.B.	0,21	0,19	0,19	0,4
G.E.	0,05	0,005	0,25	0,219
M.F.	0,196	0,064	0,316	-0,273
G.K.	0,42	0,091	0,66	0,05
M.M.	0,54	0,22	0,27	0,14
<b>Mittelwert</b>	<b>0,283</b>	<b>0,114</b>	<b>0,337</b>	<b>0,107</b>
<b>Standardab</b>	<b>0,195</b>	<b>0,089</b>	<b>0,186</b>	<b>0,249</b>

Tabelle 32: Verschiebungen der COGs bei den Patienten der Kontrollgruppe in der betroffenen (b) und in der gesunden Hemisphäre (g) in medio-lateraler (x) und in anterior-posteriorer (y) Richtung vom Untersuchungszeitpunkt T1K zu T2K

Setzt man die mittlere Verschiebung von T1K zu T2K zuzüglich der zweifachen Standardabweichung als Normwertbereich voraus, findet man in der Kontrollgruppe weder in der betroffenen noch in der gesunden Hemisphäre einen Patienten, der eine auffällig große Verschiebung des COGs in medio-lateraler oder in anterior-posteriorer Richtung aufweist.

### 3.3. Ergebnisse der Funktionstestung der paretischen Hand

#### 3.3.1 Frenchay Arm Test

Die Ergebnisse des Frenchay Arm Test sind in der folgenden Tabelle für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte dargestellt.

Patient	T1	T2	T3
R.A.	2	5	4
L.B.	1	1	1
C.B.	4	4	4
M.E.	2	2	2
A.G.	5	5	5
H.G.-K.	3	3	3
W.K.	4	4	4
E.L.	3	3	3
H.L.	5	5	5
L.S.	2	3	3
Mittelwert	3,1	3,5	3,4
Standardab	1,37	1,35	1,26

Tabelle 33: Ergebnisse des Frenchay Arm Tests zu den Untersuchungszeitpunkten T1, T2 und T3

Der Mittelwert für den Frenchay Arm Test betrug zu T1 3,1 Punkte (Minimum 1 Punkt, Maximum 5 Punkte, Standardabweichung 1,37 Punkte), zu T2 3,5 Punkte (Minimum 1 Punkt, Maximum 5 Punkte, Standardabweichung 1,35 Punkte) und zu T3 3,4 (Minimum 1 Punkt, Maximum 5 Punkte und Standardabweichung 1,26 Punkte).

Insgesamt haben sich die Werte der einzelnen Patienten zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten nur wenig verändert. Der Mittelwertvergleich mittels ANOVA sowie die post hoc Analyse auf homogene Untergruppen erbrachten keinen signifikanten Unterschied für die Untersuchungszeitpunkte ( $p=0,785$  für die ANOVA).

Das Niveau, auf dem die Armfunktion des Patienten gemessen mit dem Frenchay Arm Test vor dem Feinmotoriktraining war, hat sich bei acht der zehn Patienten nicht verändert. Bei einem Patienten (L.S.) war der Punktwert nach dem Training um einen Punkt höher. Außergewöhnlich

verhält sich Patient R.A., der enorme Schwankungen der Punktwerte zu T1, T2 und T3 aufweist.

### 3.3.2 Beurteilungsbogen Arm/Hand nach Perfetti

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse des Beurteilungsbogens Arm/Hand nach Perfetti zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt.

<b>Patient</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>
R.A.	33	35	34
L.B.	22	24	24
C.B.	39	38	39
M.E.	33	35	35
A.G.	55	54	55
H.G.-K.	31	32	35
W.K.	37	38	42
E.L.	40	42	41
H.L.			
L.S.	30	27	29

Tabelle 34: Ergebnisse der Einschätzung der motorischen Handfunktion mit Hilfe des Beurteilungsbogens Arm/Hand nach Perfetti

Die Mittelwerte des Perfettitests waren zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten annähernd gleich: 35,6 für T1 (Minimum 22 Punkte, Maximum 55 Punkte, Standardabweichung 9,1 Punkte), 36,1 für T2 (Minimum 24 Punkte, Maximum 54 Punkte, Standardabweichung 8,7 Punkte) und 37,1 Punkte für T3 (Minimum 24 Punkte, Maximum 55 Punkte, Standardabweichung 8,7 Punkte).

Man kann beobachten, daß es bei sechs Patienten zu einem Anstieg des Punktwerts nach dem Feinmotoriktraining kommt, während bei drei Patienten ein schlechteres Ergebnis als vor dem Training zu evaluieren war. Zum Untersuchungszeitpunkt T3 hatten sechs Patienten bessere Punktwerte als vor dem Feinmotoriktraining. Zwei Patienten erzielten am Folgetag den

gleichen Wert wie vor dem Training, Ein Patient verschlechterte sich im Vergleich zu T1.

Die statistische Analyse diese Ergebnisse ergab keine signifikante Funktionsverbesserung der paretischen Hand unmittelbar nach dem Feinmotoriktraining ( $p=0,305$ ). Am Tag nach der Physiotherapiebehandlung war die Handfunktion gemessen mit dem Beurteilungsbogen Arm/Hand nach Perfetti besser als vor der Behandlung. Statistische Signifikanz wurde allerdings nicht erreicht.

### 3.3.3 Nine hole-peg-Test

#### 3.3.3.1 Nine-hole-peg-Test in der Physiotherapiegruppe

Die Zeit in Sekunden, die die Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten T1, T2 und T3 benötigten, um die neun Klötzchen in die dafür vorgesehenen Vertiefungen zu bringen ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Patient	T1	T2	T3
R.A.	540	1000	270
L.B.	540	360	220
C.B.	35	35	20
M.E.	135	540	90
A.G.			
H.G.-K.	90	97	70
W.K.	270	120	60
E.L.	60	45	25
H.L.	39	35	38
L.S.	360	270	270

Tabelle 35: Ergebnisse des Nine-hole-peg-Tests angegeben in Sekunden zu T1, T2 und T3

Der Mittelwert des Nine-hole-peg-Tests zu T1 war 230. Allerdings variierte die benötigte Zeit sehr stark unter den Patienten (Minimum 35 Sekunden, Maximum 540 Sekunden, Standardabweichung  $\pm 207$  Sekunden). Zum Untersuchungszeitpunkt T2 betrug der Mittelwert der benötigten Zeit 278

Sekunden. Auch hier sind große Unterschiede bezüglich der benötigten Zeit zu erkennen (Minimum 35 Sekunden, Maximum 1000 Sekunden, Standardabweichung  $\pm 321$  Sekunden). Der Mittelwert zu T3 betrug 118 Sekunden. Allerdings variierten die Werte nicht so stark wie an den anderen beiden Untersuchungszeitpunkten (Minimum 25 Sekunden, Maximum 270 Sekunden Standardabweichung 105 Sekunden. Bei fünf Patienten fiel der NHPT zum Zeitpunkt T2 besser aus als zu T1, bei drei Patienten schlechter und bei einem Patienten veränderte sich das Ergebnis des NHPT zu T2 im Vergleich zu vor dem Training nicht. Am Folgetag hingegen war bei allen Patienten ein besseres Ergebnis als vor dem Feinmotoriktraining zu evaluieren.

Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon-Test erbrachte eine signifikante Verbesserung der motorischen Handfunktion am Folgetag nach dem Training ( $p=0,008$ ). Unmittelbar im Anschluß an das Feinmotoriktraining war keine signifikante Funktionsverbesserung der paretischen Hand zu evaluieren ( $p=0,889$ ).

In der folgenden Abbildung sind die Ergebnisse des Nine-hole-peg-Tests der Patienten, die an der Physiotherapie teilnahmen dargestellt.

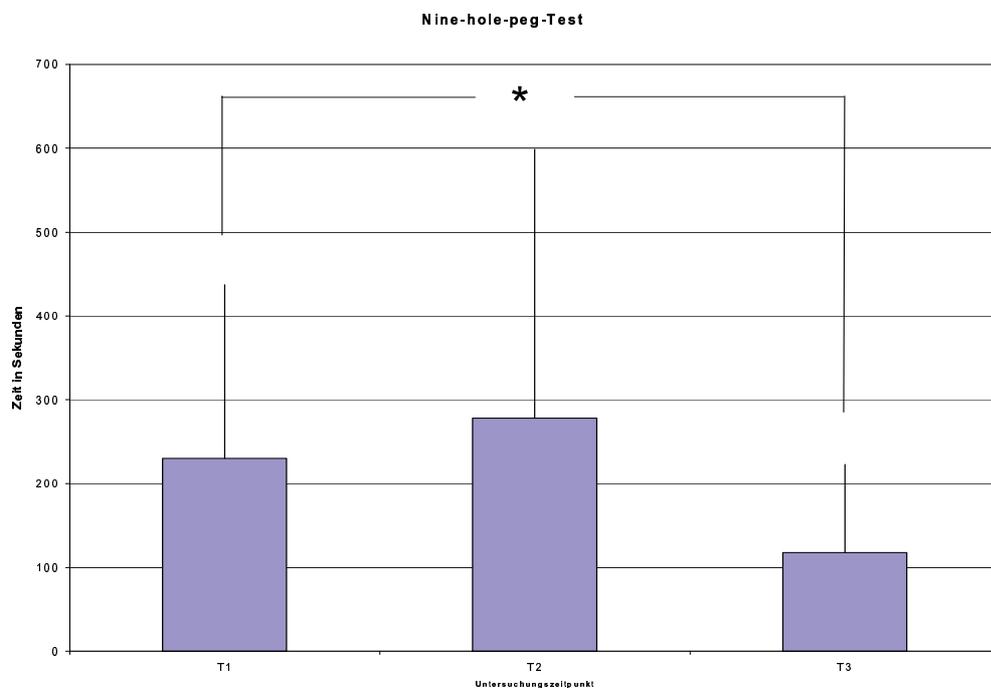


Abbildung 14: Nine-hole-peg-Test bei den Patienten, die an der Physiotherapie teilnahmen.

### 3.3.3.2 Nine-hole-peg-Test der Kontrollgruppe

Die Zeit in Sekunden, die die als Kontrollgruppe untersuchten Patienten für den Nine-hole-peg-Test benötigten, ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Patienten	T1K	T2K	T3K
C.B.	23	20	23
G.K.	100	113	110
M.F.	105	69	135
G.K.	70	44	39
M.M.	60	55	52

Tabelle 36: Ergebnisse des Nine-hole-peg-Tests der Kontrollgruppe angegeben in Sekunden zu T1K, T2K und T3K

Die als Kontrollgruppe untersuchten Patienten benötigten zu T1K durchschnittlich 71,6 Sekunden ( $\pm 33,25$  Sekunden), zu T2K 60,2 Sekunden ( $\pm 34,54$  Sekunden) und zu T3K 71,8 Sekunden ( $\pm 48,23$  Sekunden) für den Nine-hole-peg-Test. Die statistische Analyse mittels Wilcoxon-Test zeigt keine signifikanten Unterschiede des Nine-hole-peg-Tests zwischen den Untersuchungszeitpunkten bei der Kontrollgruppe ( $p=0,225$  für T1K versus T2K,  $p=1$  für T1K versus T3K und  $p=0,891$  für T2K versus T3K).

In der folgenden Abbildung sind die Ergebnisse des Nine-hole-peg-Tests der Kontrollgruppe dargestellt.

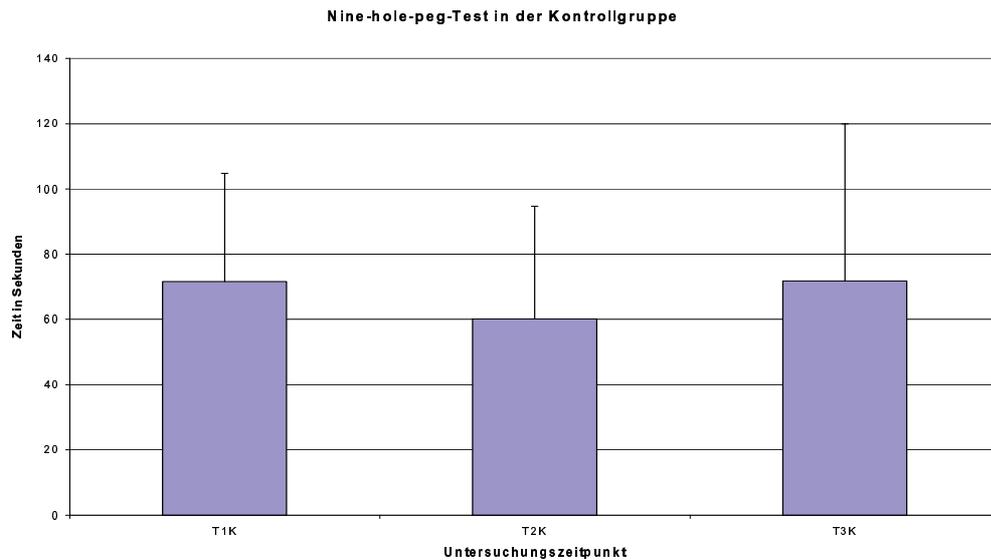


Abbildung 15: Nine-hole-peg-Test in der Kontrollgruppe

### **3.4 Korrelation der Arealgrößenveränderung mit den Ergebnissen der Funktionstests in der Physiotherapiegruppe**

Die Korrelation der Differenz der Arealgrößenquotienten von T1 zu T2 bzw. von T1 zu T3 mit den Ergebnissen der Handfunktionstests ergab keinen quantitativen Zusammenhang dieser beiden Parameter. Die Korrelationskoeffizienten betragen  $\leq 0,01$  für die Veränderung des Hemisphärenquotient von T1 zu T2 und die Veränderung des Wertes für den Nine-hole-peg-Test von T1 zu T2, 0,18 für die Differenz des Hemisphärenquotient von T1 zu T3 und die Veränderung des Wertes für den Nine-hole-peg-Test von T1 zu T3 und 0,37 für die Differenz des Hemisphärenquotienten von T1 zu T2 und die Veränderung des Handfunktion von T1 zu T3 gemessen mit dem Nine-hole-peg-Test.

Zusammenfassend läßt sich hervorheben, daß es nach dem einstündigen Feinmotoriktraining zu einer Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsareals des Zielmuskels in der betroffenen Hemisphäre kam, die bei der Kontrollgruppe nicht aufgetreten ist. Die Arealvergrößerung ist nicht auf eine veränderte Erregbarkeit im Zentrums des Feldes

zurückzuführen, da die motorische Erregungsschwelle, die die Exzitabilität im Zentrum definiert und vor allem die Membraneigenschaften der kortikalen Neurone widerspiegelt, sich innerhalb des Untersuchungszeitraums nicht verändert hat. Somit ist auch die Stimulationsintensität (110% der motorischen Erregungsschwelle) beibehalten worden ist, so daß die Größenzunahme auch nicht durch eine stärkere Stimulationsintensität bedingt ist.

Die Vergrößerung des kortikalen Areal des Musculus abductor pollicis brevis resultiert am ehesten aus einer veränderten Erregbarkeit des primär motorischen Kortex an den Grenzen des Repräsentationsfeldes.

In der folgenden Abbildung ist am Beispiel einer Patientin dargestellt, daß sich nach der Physiotherapiebehandlung vermehrt kleinamplitudige MEPs von zusätzlichen Positionen am Rande des Repräsentationsfeldes evozieren ließen. Die Größe der Kreise ist proportional zu der Höhe der Amplitude des von diesem Punkt aus evozierbarem MEPs.

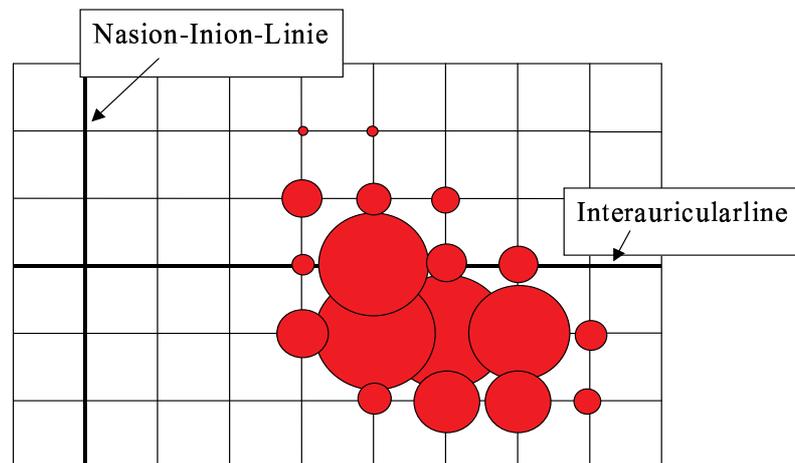
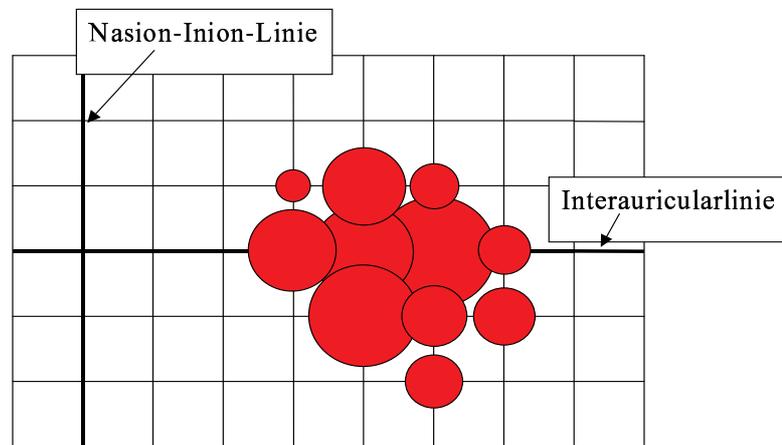


Abbildung 16 und 17: Kortikales Repräsentationsfeld einer Patientin in der betroffenen Hemisphäre zu T1 (obere Abb.) und zu T2 (untere Abb.)

## 4. Diskussion

Zum Untersuchungszeitpunkt T1 bzw. T1K fanden wir bei allen Patienten, die in der Akutphase nach einem ischämischen Hirninfarkt mit TMS-Mapping untersucht wurden, ein signifikant kleineres kortikales Repräsentationsareal des Musculus abductor pollicis brevis in der betroffenen Hemisphäre verglichen mit der gesunden Hemisphäre.

Bei der Patientengruppe, die an dem Physiotherapietraining teilnahm, war dieser signifikante Größenunterschied der betroffenen und der gesunden Hemisphäre unmittelbar im Anschluß an das Training nicht mehr nachweisbar. Der Hemisphärenquotient (betroffene/ gesunde Hemisphäre) war in dieser Gruppe von T1 zu T2 signifikant angestiegen. Dieser signifikante Anstieg beruhte im Wesentlichen auf einer Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsfeldes des M. abductor pollicis brevis in der betroffenen Hemisphäre. Die durchschnittliche Größe stieg von 11,5 vor auf 15 Positionen nach dem Training an. Der Hemisphärenquotient stieg von 63,3% zu T1 auf 96,2% zu T2 an.

Der Hemisphärenquotient stellt einen störfaktorbereinigten Wert dar und ist somit für die Bewertung von Veränderungen an verschiedenen Untersuchungszeitpunkten besser geeignet als absolute Werte. Durch die Berechnung dieses relativen Werts entfallen unspezifische Faktoren, die die absolute Größe des Repräsentationsareals beeinflussen, als Störfaktoren. Als derartige störende Einflüsse sind zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten auftretende Schwankungen des Vigilanzniveaus vorstellbar. Diese Schwankungen betreffen beide Hemisphären.

In der Kontrollgruppe kam es vom Untersuchungszeitpunkt T1K zu T2K zu keiner signifikanten Veränderung des kortikalen Repräsentationsfeldes des Zielmuskels in der betroffenen Hemisphäre. Der Hemisphärenquotient veränderte sich in der Kontrollgruppe von T1K zu T2K nicht.

Zwischen T1 und T3 fand sich kein signifikanter Unterschied des Hemisphärenquotienten in der Physiotherapiegruppe. Somit muß man

annehmen, daß sich der Effekt der Physiotherapie wieder partiell rückgebildet hat. Allerdings veränderte sich der Hemisphärenquotient von T2 zu T3 ebenfalls nicht signifikant; denn wenn sich die plastischen Veränderungen im motorischen System nach 24 Stunden wieder komplett zurückgebildet hätten, müßte ein signifikanter Unterschied zwischen T2 und T3 bestehen. Somit kann man schlußfolgern, daß die physiotherapie-induzierten Veränderungen im motorischen System 24 Stunden nach der Behandlung zumindest noch partiell vorhanden sind.

Auch der absolute Unterschied der Feldgröße in der betroffenen und in der gesunden Hemisphäre war zu T3 noch nicht wieder signifikant. Vor der Physiotherapie und an beiden Untersuchungsterminen der Kontrollgruppe fanden wir ein signifikant kleineres Repräsentationsareal in der betroffenen Hemisphäre. Auch der nicht signifikante Größenunterschied des Repräsentationsfeldes in der betroffenen und in der gesunden Hemisphäre ist ein Hinweis dafür, daß sich die therapieinduzierten plastischen Veränderungen im Motorkortex innerhalb von 24 Stunden nur partiell zurückbilden haben.

Der Einfluß dieser einmaligen auf das individuelle Leistungsniveau des Patienten angepaßten Behandlung ist am Folgetag anscheinend nicht mehr so deutlich ausgeprägt wie unmittelbar im Anschluß an das Training, aber noch mittels TMS-Mapping nachweisbar. Allerdings ist nicht auszuschließen, daß dieses Ergebnis mit einer innerhalb dieser 24 Stunden aufgetretenen Spontanremission interferiert.

Der Amplitudenmittelwert war in der Physiotherapiegruppe zu T1 und T2 in der betroffenen Hemisphäre im Vergleich zur gesunden Hemisphäre signifikant erniedrigt. Der zu T3 bestehende Unterschied des Amplitudenmittelwertes in der betroffenen und in der gesunden Hemisphäre war nur knapp nicht signifikant ( $p=0,051$ ). In der Kontrollgruppe war der Amplitudenmittelwert zu T1K und T2K in der betroffenen Hemisphäre deutlich niedriger als in der gesunden. Statistisch signifikant war dieser Unterschied nur zu T2K. Ein signifikanter Unterschied des Hemisphärenquotienten für den Amplitudenmittelwert bestand weder in der

Physiotherapiegruppe noch in der Kontrollgruppe zwischen den Untersuchungszeitpunkten.

Die motorische Erregungsschwelle war dagegen in beiden untersuchten Gruppen in der betroffenen im Vergleich zur nicht betroffenen Hemisphäre signifikant erhöht. Während des Untersuchungsverlaufs veränderten sich die Werte für die motorische Ruheschwelle nicht. Da sich die motorische Erregungsschwelle bei der Gruppe, die am Feinmotoriktraining teilnahm, nicht verändert hat, kann man davon ausgehen, daß sich die Exzitabilität im Zentrum der betroffenen Hemisphäre nicht wesentlich verändert hat.

#### **4.1 Die Bedeutung der Feldgröße**

Auch andere Arbeitsgruppen fanden in der Akutphase des Schlaganfalls kleinere kortikale Repräsentationsfelder in der betroffenen Hemisphäre (Traversa et al. 1997 und Cicinelli et al. 1997). Die Ergebnisse unserer Studie stimmen also mit denen anderer Studien überein.

Bei gesunden Probanden findet man bezüglich der Repräsentation von distalen Muskelgruppen, wie z.B. Handmuskeln, in beiden Hemisphären keine signifikanten Unterschiede bei TMS-Mapping-Untersuchungen (Cicinelli et al. 1997, Wassermann et al. 1992, Wilson et al. 1993). Nach Schlaganfällen wurden allerdings Unterschiede bezüglich der Größe der kortikalen Repräsentation von Handmuskeln und atypische Lokalisationen der amplitudengewichteten Feldschwerpunkte in der betroffenen Hemisphäre beobachtet. Diese Ergebnisse (die im Vergleich zur gesunden Gegenseite kleinere Repräsentation des Zielmuskels, der erniedrigte Amplitudenmittelwert bei der Stimulation der betroffenen Hemisphäre und die erhöhte motorische Ruheschwelle) sind Ausdruck der verminderten neuronalen Erregbarkeit nach der ischämischen Schädigung des Nervengewebes. Mögliche Ursache für die verkleinerte kortikale Repräsentation des paretischen Musculus abductor pollicis brevis ist bei den hier untersuchten Patienten zum einen die Läsion vorwiegend subkortikaler Strukturen durch den Hirninfarkt, die die Weiterleitung des Impulses über die Pyramidenbahn blockiert. Zum anderen könnte auch eine funktionelle

Umorganisation des Kortex aufgrund des verminderten Gebrauchs der paretischen Extremität angenommen werden. Ergebnisse verschiedener Studien zeigen, daß kortikale Reorganisation des primären Motorkortex gebrauchtsabhängig stattfindet und zu asymmetrischen Repräsentationen entsprechender Muskeln führen kann. Der vermehrte Gebrauch von Muskeln bzw. von Muskelgruppen geht auch beim Gesunden mit einem im Vergleich zur Gegenseite vergrößerten kortikalen Repräsentationsareal einher, wie beispielsweise bei Musikern, die Saiteninstrumente spielen (Elbert et al. 1995), bei Sportlern, die bestimmte Sportarten ausüben (Pearce et al. 2000) oder bei Personen, die beruflich Blindenschrift lesen (Pascual-Leone et al. 1995a). Diese als funktionell interpretierte Adaptation des Kortex ist wieder reversibel (Pascual-Leone et al. 1995a). Des weiteren führt motorisches Lernen zu mittels TMS-Mapping nachweisbaren vergrößerten kortikalen Repräsentationsarealen im primär motorischen Kortex. Diese Veränderungen treten innerhalb weniger Tage auf und gehen mit einer erniedrigten motorischen Schwelle einher. Dieses wurde bei Klavierspielern, die ein neues Stück erlernten, von Pascual-Leone und Mitarbeitern nachgewiesen (Pascual-Leone et al. 1995b).

Auch bei einer längeren Immobilisierung findet eine reversible Modulation des motorischen Kortex statt (Liepert et al. 1995), die eine verkleinerte Repräsentation der immobilisierten Muskelgruppen zur Folge hat. Allerdings traten in der oben erwähnten Untersuchung Arealverkleinerungen erstmals 14 Tage nach der Immobilisierung auf, so daß die Reorganisation des Kortex nach dem Schlaganfall aufgrund der Immobilisierung bei den hier untersuchten Patienten nicht sicher belegt werden kann. Die paretische Extremität war durchschnittlich für circa neun Tage immobilisiert. Des weiteren waren die Patienten nicht vollständig immobilisiert. Die Patienten litten an einer Parese des Arms mit dem Kraftgrad drei bis vier und konnten den Arm also bewegen. Dennoch ist davon auszugehen, daß die Patienten die paretische Extremität nach dem Schlaganfall weniger und den nicht betroffenen häufiger einsetzten.

## 4.2 Die Bedeutung der motorischen Erregungsschwelle

Die Arealvergrößerung, die unmittelbar im Anschluß an die Physiotherapie festgestellt werden konnte, ist nicht auf eine verstärkte Erregbarkeit des neuronalen Gewebes im Zentrum des Feldes zurückzuführen. Die motorische Erregungsschwelle, die im Zentrum des Feldes bestimmt wird, ist über den gesamten Untersuchungsverlauf konstant geblieben.

Die motorische Erregungsschwelle spiegelt vor allem die Membraneigenschaften der kortikalen Neurone wider und ist somit ein Maß für die Permeabilität der Ionenkanäle in den Zellmembranen. Untersuchungen, die sich mit der Veränderung der motorischen Ruheschwelle nach der Applikation von Ionenkanalblockern wie z.B. Diphenylhydantoin (Mavroudakis et al. 1994) sowie Carbamazepin, und Lamotrigin (Ziemann et al. 1996) beschäftigten, fanden einheitlich eine Erhöhung der motorischen Ruheschwelle nach der Einnahme dieser Membranstabilisatoren.

Da die motorische Erregungsschwelle in der Physiotherapiegruppe und in der Kontrollgruppe über den gesamten Untersuchungsverlauf konstant geblieben ist, kann man schlußfolgern, daß sich die Permeabilität der Ionenkanäle in der Zellmembran der Neurone im Zentrum des Repräsentationsfeldes durch die Physiotherapie nicht verändert hat. Somit ist auch die Stimulationsintensität für die systematische Mapping-Untersuchung (110% der motorischen Erregungsschwelle) beibehalten worden. Die Größenzunahme des Repräsentationsfeldes ist also auch nicht durch eine stärkere Stimulationsintensität bedingt.

Wie aus Abbildung 16 und 17 ersichtlich, resultiert die Vergrößerung des kortikalen Areals des Musculus abductor pollicis brevis im Anschluß an die Physiotherapie aus einer veränderten Erregbarkeit des primär motorischen Kortex an den Grenzen des Repräsentationsfeldes. Für diese physiotherapieinduzierte Modulation des primär motorischen Kortex muß also ein anderer Mechanismus verantwortlich sein. Als ein wichtiger Mechanismus für therapieinduzierte Reorganisation nach Läsionen des ZNS

wird die Modulation der Effizienz synaptischer Verbindungen im menschlichen Kortex gesehen (Dobkin 1997)

### **4.3 COG-Verschiebungen nach Physiotherapie**

Sowohl in der betroffenen als auch in der gesunden Hemisphäre waren die COG-Verschiebungen in medio-lateraler und anterior-posteriorer Richtung gleich stark ausgeprägt. Die mittlere Verschiebung der COGs lag in der betroffenen und in der nicht betroffenen Hemisphäre geringfügig höher als die in der Literatur beschriebenen Verschiebungen für Meßwiederholungen. (Miranda et al. 1997). Beim wiederholten Untersuchen derselben Probanden ohne daß eine Intervention zwischen den Messungen erfolgt, können die COGs bis auf 0,3cm reproduziert werden. Die hier stärker ausgeprägten Verschiebungen können zum einen Ausdruck einer therapie-induzierten veränderten Erregbarkeit innerhalb des motorischen Kortex sein. Allerdings wurden therapieassoziierte COG-Verlagerungen ausschließlich in der betroffenen Hemisphäre beschrieben (Liepert et al. 2000; Liepert et al. 2001). Wahrscheinlicher ist daher eine nicht therapie-induzierte, veränderte Erregbarkeit des motorischen Kortex durch Vigilanzschwankungen, insbesondere da bei den beobachteten COG-Verschiebungen keine ausgeprägten systematischen Verlagerung zu erkennen sind.

Auch in der Kontrollgruppe fanden keine systematischen Verschiebungen der COGs von T1K zu T2K statt. Diese waren verglichen mit den COG-Verschiebungen, die in der Physiotherapiegruppe auftraten, geringer ausgeprägt. Da keine therapeutische Intervention zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten stattgefunden hat und die in der Kontrollgruppe aufgetretenen COG-Verschiebungen weniger als 0,3cm betragen, sind diese sicher als methodisch bedingte Schwankungen für wiederholte Untersuchungen zu interpretieren.

#### 4.4 Reorganisation und TMS-Mapping

Die Methode des TMS-Mappings wurde wie bereits erwähnt in vielen Studien benutzt, um Plastizität im motorischen System nachzuweisen. Bei der Interpretation dieser Befunde ist es wichtig zu berücksichtigen, daß TMS-Mapping nicht die morphologisch-anatomische Ausdehnung des kortikalen Repräsentationsfeld abbildet. Das mittels TMS-Mapping gewonnene zweidimensionale Abbild des Zielmuskels stellt sich als Region mit hoher Exzitabilität im Zentrum des Feldes dar. Durch Stimulation in diesem Bereich werden MEPs mit den höchsten Amplituden evoziert. Konzentrisch um diesen Bereich angeordnet befinden sich Gebiete, von denen aus MEPs mit niedrigeren Amplituden evozierbar sind. Thickbroom et al. (1998) konnten zeigen, daß diese Verteilung nicht darauf beruht, daß im Zentrum des Feldes eine hohe Anzahl zum Zielmuskel projizierender kortikospinaler Neurone lokalisiert ist, deren Dichte in der Peripherie abnimmt. Wahrscheinlicher ist dagegen, daß sich die durch TMS erregbaren Nervenzellen an einem im Vergleich zur Feldgröße wesentlich kleineren Kortexareal konzentrieren und diese Neurone durch Stimulation an den verschiedenen Stellen der Kalottenoberfläche durch Ausbreitung des induzierten Stromflusses aktiviert werden (Thickbroom et al. 1998).

TMS-Mapping-Befunde können also zum Nachweis von Plastizität nur dahingehend interpretiert werden, daß sie eine veränderte Ausbreitung des induzierten Stromflusses im neuronalen Gewebe nachweisen, der die im Zentrum des Feldes lokalisierten kortikospinalen Neurone leichter oder auch weniger leicht aktiviert.

#### 4.5 Funktionstestungen der paretischen Hand

Die Funktionstestung der paretischen Hand mit dem Nine-hole-peg-Test erbrachte eine signifikante Funktionsverbesserung am Tag nach dem Feinmotoriktraining, während unmittelbar im Anschluß an das Training keine signifikante Funktionsverbesserung der paretischen Hand festzustellen war. Eine positive oder negative Korrelation zwischen der Vergrößerung des Repräsentationsareals in der betroffenen Hemisphäre und der Verbesserung des NHPT bestand nicht.

Bei den als Kontrollgruppe für die Handfunktionstestung mittels NHPT untersuchten Patienten konnte man keine signifikante Funktionsänderung an T2K oder T3K feststellen. Also scheint bei den Patienten, die an der Physiotherapie teilnahmen, nicht das wiederholte Durchführen dieses Tests zu der registrierten Funktionsverbesserung am Folgetag geführt zu haben. Die gemessene Funktionsverbesserung der paretischen Hand ist daher eher als Effekt der Physiotherapie zu werten.

Das Training erbrachte eine Verbesserung der feinmotorischen Fähigkeiten für die Patienten. Diese war jedoch unmittelbar nach der Behandlung noch nicht nachweisbar. Denkbar wäre, daß die durch das Training induzierte Funktionsverbesserung durch Ermüdung und daraus resultierender Verstärkung der feinmotorischen Beeinträchtigung sowie durch Konzentrationsschwierigkeiten überlagert wurde. Des weiteren ist zwar auch eine innerhalb der 24 Stunden aufgetretene Spontanremission nicht auszuschließen, aufgrund der Ergebnisse in der Kontrollgruppe jedoch unwahrscheinlich.

#### **4.6 Reorganisation im Gehirn erwachsener Primaten nach ischämischen Läsionen des ZNS**

In tierexperimentellen Studien wurde mit intrazerebraler Mikrostimulation (ICMS) nachgewiesen, daß es bei Affen, die im Anschluß an eine fokale ischämische Läsion im primär motorischen Kortex ein spezielles Rehabilitationstraining bekamen, zu anderen Reorganisationsmechanismen im die Läsion umgebenden Motorkortex kommt als bei Affen, die keine spezielle rehabilitative Behandlung erhielten. Die Studie, die spontan auftretende kortikale Reorganisation bei Affen untersuchte, beschreibt einen Verlust der kortikalen Repräsentation der Hand nach dem ischämischen Ereignis (Nudo und Milliken 1996a). Auch in der Zeit nach dem Infarkt konnte man durch ICMS bei den nicht trainierenden Affen keine Repräsentation der paretischen Hand im benachbarten, nicht beschädigten Kortex nachweisen. Da sich im subakuten Verlauf des Infarkts die Funktion der paretischen Hand wieder auf das Niveau vor dem Infarkt verbesserte, mutmaßte man, daß die Reorganisation des geschädigten Gehirns der erwachsenen Affen in räumlich vom primären Motorkortex getrennten Bereichen stattfindet. Spontan entstehende Reorganisation könnte somit in der ipsilateralen oder auch der kontralateralen Hemisphäre ablaufen.

Ein im Anschluß an eine fokale Ischämie stattfindendes Rehabilitationstraining kann dagegen den Verlust der kortikalen Repräsentation des Areals der betroffenen Hand verhindern. Im Gegensatz zu den ICMS-Ergebnissen ohne spezielles Training kam es bei Affen, die nach dem Infarkt trainierten, parallel zu dem Wiedererlangen der motorischen Handfunktion zu einer Ausdehnung der Handrepräsentation in Areale, die präläsionell die Schulter repräsentierten (Nudo et al. 1996 b).

Rehabilitationstraining nach ischämischen Hirninfarkten kann also die Reorganisation des an die Läsion grenzenden Kortex bei erwachsenen Affen positiv beeinflussen. Des weiteren legen die Ergebnisse dieser Untersuchung nahe, daß der periläsionelle Motorkortex auch beim Menschen eine entscheidende Rolle bei der trainingsinduzierten Reorganisation nach ischämischen Läsionen spielen könnte.

#### **4.7 Reorganisation des menschlichen Gehirns nach ischämischen Läsionen des ZNS**

Untersuchungen bei Schlaganfallpatienten mit der Fragestellung, wie sich Reorganisation zentralnervöser Strukturen nach einem ischämischen Infarkt abspielt, fanden Veränderungen in verschiedenen Bereichen des Gehirns. Nach der Restitution motorischer Funktionen werden bei Schlaganfallpatienten auch Strukturen aktiviert, die bei Kontrollpersonen nicht zum Ausführen bestimmter Aufgaben benötigt werden. Chollet et al. (1991) fanden vermehrte Aktivierung im primär sensomotorischen Kortex beider Großhirnhemisphären sowie zusätzlich in beiden Kleinhirnhemisphären (Chollet et al. 1991). In den Untersuchungen von Weiller et al. zeigte sich eine Ausdehnung des Handareals im sensomotorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre nach ventral (Weiller et al. 1993). Zusätzlich zeigte eine Aktivierung verschiedener Strukturen in der ipsilateralen, gesunden Hemisphäre (Weiller et al. 1993). Des Weiteren fanden andere Arbeitsgruppen nach Hirninfarkten in Ruhe und bei Fingerbewegung die Aktivierung von komplexen neuronalen Netzwerken in beiden Hemisphären, die so bei gesunden Kontrollpersonen nicht aktiviert werden (Di Piero et al. 1993, Nelles et al. 1999, Seitz et al. 1998, 1999). Insbesondere weisen bildgebende Untersuchungen darauf hin, daß im Rahmen des Wiedererlangens motorischer Funktionen auch Strukturen des Gehirns mit einbezogen werden, die vor dem Infarkt nicht an der Ausführung der Bewegung beteiligt waren, wie beispielsweise der ipsilaterale prämotorische Kortex (Seitz et al. 1998, Nelles et al. 1999).

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Reorganisationsvorgängen, die vom Ort der Läsion entfernt stattfinden, und die als Ausbildung veränderter Aktivitätsmuster in einem präexistierenden neuronalen, bilateralen Netzwerk verstanden werden, gibt es auch beim Menschen Reorganisationsvorgänge im der Läsion angrenzenden Motorkortex.

Neben den schon beschriebenen Mapping-Studien, die hauptsächlich Veränderungen in der betroffenen Hemisphäre nachwiesen, wurde auch das Auftreten ipsilateraler MEPs nach Schlaganfällen als plastische

Veränderung des motorischen Systems zur Kompensation geschädigter Funktionen gewertet (Caramia et al. 1996, Trompetto 2000).

In der subakuten Phase nach einem ischämischen Hirninfarkt kann, wie bereits erwähnt, schon eine einzige Physiotherapiebehandlung eine signifikante Vergrößerung des Repräsentationsfeldes in der betroffenen Hemisphäre bewirken (Liepert et al. 2000b). Auch in der chronischen Phase der Erkrankung, bis zu einigen Jahren nach dem ischämischen Ereignis ist durch eine TMS-Mappinguntersuchung nachgewiesen worden, daß durch intensives Rehabilitationstraining einhergehend mit einer Funktionsverbesserung der paretischen Hand eine Reorganisation im primären Motorkortex stattfinden kann (Liepert et al. 2000a).

Die vorliegende Studie läßt sich in die Reihe der oben beschriebenen Ergebnisse von Untersuchungen, die sich mit der Reorganisation des erwachsenen Gehirns nach ischämischen Infarkten beschäftigt, einfügen. Mit TMS-Mapping kann keine sichere Aussage zu plastischen Veränderungen in anderen zum motorischen System gehörenden Hirnstrukturen (prämotorischer Kortex, supplementär-motorischer Kortex, Kleinhirn) gemacht werden. Möglicherweise wurden durch die TMS-Mapping-Untersuchung auch kortikospinale Projektionen prämotorischer Kortexareale aktiviert. Diese können allerdings nicht von den im primär motorischen System aufgetretenen Veränderungen differenziert werden. Ebenso können therapie-induzierte Veränderungen in anderen Bereichen des Gehirns nicht ausgeschlossen werden.

Ein wichtiger Unterschied dieser Studie zu den oben erwähnten Ergebnissen ist der Untersuchungszeitpunkt im Verlauf der Erkrankung. Andere Untersuchungen beschäftigten sich mit Reorganisationsvorgängen, die nach vollständiger Restitution gestörter Funktionen aufgetreten sind (Weiller et al. 1992, 1993, 1995 Cicinelli et al. 1997, Seitz 1998, Seitz 1999, Nelles 1999 ), oder sich in der subakuten Phase der Erkrankung abspielen (Musso et al. 1999, Liepert et al. 2000b). Die Patienten, die in Rahmen dieser Studie untersucht worden sind, befanden sich in der akuten Phase ihrer Erkrankung. Es war nicht die Intention, strukturelle Veränderungen im Gehirn nachzuweisen, die *nach dem Wiedererlangen* gestörter Funktionen

spontan oder trainingsinduziert aufgetreten sind, sondern den Einfluß einer einzigen intensiven Physiotherapiebehandlung in der akuten Phase eines ischämischen Hirninfarkts möglichst unbeeinflußt von interferierenden Spontanremissionen auf den primär motorischen Kortex und die Funktion der paretischen Hand zu untersuchen.

#### **4.8 Reorganisationsmechanismen im Motorkortex**

Das tierexperimentell beschriebene Sprouting nach ischämischen Läsionen des ZNS ist an einer vermehrten Expression von Wachstumsproteinen, die immunhistochemisch nachgewiesen werden können, erkennbar (Stroemer et al. 1995). Parallel zu diesen Wachstumsvorgängen verbessert sich die Funktion der paretischen Extremität des Tieres, so daß ein Zusammenhang zwischen Sprouting und dem Wiedererlangen gestörter motorischer Funktionen wahrscheinlich ist (Stroemer et al. 1998).

Der zeitliche Rahmen, in dem die signifikante Vergrößerung des Hemisphärenquotienten bei den Patienten im Anschluß an die einmalig durchgeführte Physiotherapiebehandlung in dieser Studie aufgetreten ist, ist sehr kurz (ca. drei Stunden). Man kann nicht annehmen, daß innerhalb dieses kurzen Zeitraums ein Aussprossen von Axonen gesunder Neurone im Sinne des Sproutings stattgefunden haben könnte.

Wachstum von Neuronen mit nachfolgender Bildung neuer synaptischer Verbindungen passiert in einem zeitlichen Rahmen von sieben bis 60 Tagen (Stroemer et al. 1995, 1998).

Ein weiterer Mechanismus, der als Korrelat kortikaler Plastizität beschrieben wird, ist die Demaskierung bestehender synaptischer Verbindungen durch Disinhibition. Es existieren tierexperimentelle Hinweise darauf, daß GABA mitverantwortlich für kortikale Plastizität ist (Jones 1993). Insbesondere scheinen die Grenzen kortikaler Repräsentationsfelder durch den Stoffwechsel des inhibitorischen Transmitters GABA moduliert zu werden. Vor Jacobs und Donoghue (1991) beobachtete auch J. Sanes (Sanes et al. 1988) schon einige Stunden nach der Durchtrennung eines peripheren Nervs plastische Veränderungen

im primären Motorkortex von Ratten. Von dem Areal des deafferierten Muskels konnte schon nach kurzer Zeit Bewegungen der kortikal benachbart repräsentierten Muskelgruppen evoziert werden. Des Weiteren konnte durch die Applikation von GABA-Antagonisten die kortikale Repräsentation bestimmter Muskeln erweitert werden. Aus diesen Ergebnissen schlußfolgerte man, daß die kortikale Repräsentation durch inhibitorische Interneurone organisiert ist, die den Transmitter GABA benutzen, um die Aktivierung bestimmter Pyramidenzellen räumlich zu begrenzen (Jacobs und Donoghue 1991).

Durch die Applikation des GABA-Antagonisten Bicucullin-Methiodid konnte im Tierexperiment eine kurzfristige Intensivierung der synaptischen Verbindungen nachgewiesen werden. (Hess et al. 1996).

Weitere Untersuchungen zu kortikaler Plastizität konnten zeigen, daß es nach kortikalen Läsionen zu einer Herunterregulation von GABA-Rezeptoren kommt, was mit einer gesteigerten Erregbarkeit des die Läsion umgebenden Kortex assoziiert ist (Neumann-Häferlin 1998, Schiene et al. 1999, Que et al. 1999).

Auch glutamaterge NMDA-Rezeptoren spielen bei der kortikalen Reorganisation eine entscheidende Rolle. Die durch NMDA-Rezeptor vermittelten plastischen Veränderungen sind als Veränderungen im Sinne der Langzeitpotenzierung (LTP) zu interpretieren. Diese Langzeitpotenzierung kann ebenfalls als Modulation der Effizienz synaptischer Verbindungen interpretiert werden. Folge der NMDA-Rezeptor-Aktivierung ist eine Enzyminduktion in den beteiligten Neuronen, die eine erhöhte Empfindlichkeit der postsynaptischen Rezeptoren für Glutamat sowie die vermehrte präsynaptische Ausschüttung des Überträgerstoffes zur Folge hat (Dudel 1995). Bei erwachsenen Primaten wurde eine NMDA-Rezeptor vermittelte Reorganisation des somatosensorischen Kortex nach Läsionen peripherer Nerven nachgewiesen. Durch die Blockade von NMDA-Rezeptoren bleiben diese spezifischen kortikalen Veränderungen allerdings aus (Garraghy und Muja 1996). Auch im primären Motorkortex von Ratten findet NMDA-Rezeptor-abhängige Plastizität statt (Hess et al. 1994, 1996).

Allerdings verhindert die Blockade von NMDA-Rezeptoren nicht die beschriebene unmittelbar nach der Denervierung auftretende Demaskierung präexistenter synaptischer Verbindungen (Myers et al. 2000).

Nach Läsionen des ZNS ist Langzeitpotenzierung vereinfacht. Diese läSIONS-induzierte Fazilitierung der LTP nach fokalen kortikalen Infarkten ist tierexperimentell nachweisbar. Eine Woche nach der experimentell induzierten Ischämie kann man LTP in der Umgebung der Läsion leichter induzieren als in der nicht betroffenen Hemisphäre (Hagemann et al 1998). Parallel dazu findet man die bereits erwähnte läSIONS-induzierte Herunterregulation der GABA-Aktivität (Neumann-Häferlin 1998, Schiene et al. 1999, Que et al.1999).

Überträgt man diese tierexperimentell gewonnenen Erkenntnisse auf die Reorganisation des menschlichen Kortex nach Läsionen des zentralen Nervensystems, kann man davon ausgehen, daß die erleichterte LTP nach ZNS-Läsionen Grundlage für die Veränderung der Effizienz synaptischer Verbindungen und der damit verbundenen Fähigkeiten des erwachsenen Gehirns ist, sich auch im Erwachsenenalter noch plastisch verändern zu können (Dobkin 1998). Es können so präexistente neuronale Verbindungen intensiviert und gefestigt werden, die verloren gegangene Funktionen übernehmen. Daß die periläsionelle Penumbra auch beim Menschen eine wichtige Rolle bei der Wiedererlangung verlorengangener Funktion spielt, haben PET-Untersuchungen gezeigt (Furlan et al. 1996).

Die Kürze des Zeitraums, in dem die plastischen Veränderungen bei den in dieser Studie untersuchten Patienten, auftraten, legt die Vermutung nahe, daß diese Ausdruck einer Modulation der Effizienz synaptischer Verbindungen sind. Es sind wahrscheinlich präexistente synaptische Verbindungen durch die Physiotherapie demaskiert wurden, so daß eine gesteigerte Erregbarkeit des neuronalen Gewebes an den Grenzen des kortikalen Repräsentationsfeldes des Musculus abductor pollicis brevis der paretischen Hand nachweisbar war (Abbildung 16 und 17). Da die Grenzen des kortikalen Repräsentationsfeldes wie bereits oben beschrieben insbesondere durch den Transmitter GABA reguliert wird (Jacobs and

Donoghue 1991) und dieser Mechanismus auch in dem zeitlichen Rahmen ablaufen kann, in dem die plastischen Veränderungen hier aufgetreten sind, ist anzunehmen, daß dieser Transmitter eine wichtige Rolle bei der hier aufgetretenen Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsareals nach dem Feinmotoriktraining spielt.

Auch beim Menschen scheinen ähnliche Reorganisationsvorgänge wie oben für Primaten beschrieben durch die Hemmung von inhibitorischen, kortikalen Interneuronen stattzufinden. Die Applikation von GABA-Agonisten bei gesunden erwachsenen Probanden verhindert das Auftreten plastischer Veränderungen im motorischen Kortex während des Erlernens einer motorischen Aufgabe (Tegenthoff et al. 1999). Gleichmaßen kann man mittels TMS nachweisen, daß es nach ischämische Blockierung eines Unterarmnerven und gleichzeitig durchgeführter repetitiver transkranieller Magnetstimulation zur Extension kortikaler Repräsentationsfelder von weiter proximal gelegenen Muskeln (M. biceps brachii) kommt (Ziemann et al. 1998). Diese Veränderungen sind Folge einer verminderten intrakortikalen Inhibition, die am ehesten auf einer verminderten Aktivität des GABA-Transmittersystems beruht (Ziemann et al. 1998). Ebenso konnte mit einer Placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen werden, daß trainingsinduzierte, plastische Veränderungen im primären Motorkortex durch GABA-Agonisten verhindert werden können (Ziemann et al. 2001). Klinische Erfahrungen zeigen zudem, daß die Applikation von Benzodiazepinen als GABA-Agonisten die motorische Rehabilitation nach Schlaganfällen beeinträchtigt. Diese klinische Beobachtung konnte schon 1986 tierexperimentell untermauert werden. Schallert et al. konnten zeigen, daß es durch die Applikation von GABAergen Pharmaka wie z.B. Benzodiazepinen zu einer schlechteren Funktionsrestitution kommt (Schallert et al. 1986).

Wie bereits in Abschnitt 4.2 dargestellt, ist die Veränderung der Exzitabilität der Zellmembran in Form der gesteigerten Permeabilität der Ionenkanäle als Erklärungsmodell für die gesteigerte Erregbarkeit des Motorkortex im Anschluß an die Physiotherapie unwahrscheinlich. Der zeitliche Rahmen, in dem die veränderten TMS-Befunde auftraten, wäre mit

dem Mechanismus der veränderten Membranpermeabilität vereinbar. Durch den Nachweis der während des gesamten Untersuchungsverlaufs konstant gebliebenen Ruheschwelle kann man diesen Mechanismus als Erklärungsansatz ausschließen.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, daß trainingsinduzierte Reorganisation im primären Motorkortex nach ischämischen Hirninfarkten in Analogie zu tierexperimentellen Ergebnissen durch eine verminderte GABA-Inhibition an den Grenzen der kortikalen Repräsentationsfelder stattfindet. Eine einmalig durchgeführte intensive Physiotherapiebehandlung kann in den ersten Tagen nach einem ischämischen Hirninfarkt die oben beschriebenen Veränderungen induzieren. Diese Reorganisationsvorgänge gehen mit einer ebenfalls physiotherapeutisch induzierten am Folgetag nach dem Feinmotoriktraining nachweisbaren Funktionsverbesserung der paretischen Hand einher.

Um diese These noch weiter zu untermauern, könnte man dieses Untersuchungsdesign mit der Applikation von kurzwirksamen GABA-Agonisten bzw. GABA-Antagonisten kombinieren, um festzustellen, ob die hier beobachteten Veränderungen ausbleiben bzw. deutlicher werden. Des weiteren wäre die Darstellung der GABA-Aktivität vor und nach einer Physiotherapiebehandlung in der Akutphase nach einem ischämischen Hirninfarkt geeignet, um die Mechanismen der physiotherapieinduzierten Reorganisation zu besser verstehen. Bei Patienten mit fokalen Dystonien (Schreibkrampf) konnte MR-spektroskopisch die verminderte GABA-Aktivität in der kontralateralen Hemisphäre als Ausdruck der verminderten intrakortikalen Inhibition dargestellt werden (Levy und Hallett 2002). Eine derartige Darstellung der GABA-Aktivität vor und nach einer Physiotherapiebehandlung könnte die These untermauern, daß physiotherapie-induzierte Plastizität auf einer Herunterregulation der inhibitorischen GABA-Aktivität im primär motorischen Kortex beruht.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluß einer einmaligen, intensiven Physiotherapiebehandlung auf den primär motorischen Kortex und die Funktion der paretischen Hand bei Patienten in der Akutphase nach einem ischämischen Hirninfarkt mittels transkranieller Magnetstimulation untersucht und mit Ergebnissen einer Kontrollgruppe verglichen.

Bei den Patienten kam es direkt nach dem Feinmotoriktraining zu einer Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsareals eines Handmuskels in der betroffenen Hemisphäre, während die motorische Erregungsschwelle und der Amplitudenmittelwert sowohl in der betroffenen als auch in der gesunden Hemisphäre unverändert blieben. Diese Vergrößerung der Feldgröße in der betroffenen Hemisphäre war am Folgetag wieder partiell rückläufig. Bei der Kontrollgruppe blieben die Größe des kortikalen Repräsentationsareals, die motorische Erregungsschwelle und der Amplitudenmittelwert während des Untersuchungszeitraums unverändert. Des Weiteren war bei den Patienten, die am Feinmotoriktraining teilnahmen, eine Funktionsverbesserung der paretischen Hand 24 Stunden nach der Behandlung nachweisbar. Bei den Kontrollpatienten war keine Verbesserung der Funktion der paretischen Hand zu objektivieren.

Eine einmalig in der Akutphase nach einem ischämischen Hirninfarkt durchgeführte Physiotherapiebehandlung führt zu einer veränderten Erregbarkeit im primären Motorkortex der betroffenen Hemisphäre mit daraus resultierender Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsareals eines paretischen Handmuskels. Die Exzitabilitätssteigerung vollzieht sich, wie die Ergebnisse des TMS-Mappings zeigen, am ehesten an den Grenzen des kortikalen Repräsentationsareals. Unter Berücksichtigung tierexperimenteller Ergebnisse ist von einer therapie-induzierten Herunterregulation der GABA-Aktivität und einer damit verbundenen Demaskierung präexistenter synaptischer Verbindungen auszugehen. Diese plastischen Veränderungen gehen mit einer am Folgetag nachweisbaren Funktionsverbesserung der paretischen Extremität einher.

## 6. Literaturangaben

Amassian VE, Quirk GJ, Steward M. A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990 ; 77: 390-401

Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Bigland-Ritchie B, Cracco JB. Matching focal and non-fokal magnetic coil stimulation to properties of human nervous system: Mapping motor unit fields in motor cortex contrasted with altering sequential digit movement by premotor SMA stimulation *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and clinical experience*; (1991); Suppl. 43: 3-28

Arac N, Sagduyu A, Binai S, Ertekin C. Prognostic value of transcranial magnetic stimulation in acute stroke. *Stroke* (1994); 25: 2183-2186

Asanuma H, Keller A. Neurobiological motor learning and memory. *Concepts neuroscience* 2 (1991) 1-30

Barker A, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* (1984) I: 1106-1107

Berlit P, Popescu O, Klötzsch C, Diehl RR, Berg-Dammer E. Behandlung des akuten Schlaganfalls auf der Stroke Unit. *Nervenarzt* (1997);68: 122-128

Bliss TVP, Lomo T. Long lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path *J.Physiology* (1973); 232: 331-356

Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: Effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity, *Journal of Clinical Neurophysiology* (1992a), 9(1): 132-136

Brasil-Neto JP, Cohen LG, Pascual-Leone A, Jabir FK, Wall RT, Hallett M. Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: A study with transcranial magnetic stimulation; *Neurology* (1992b);42: 1302-1306

Bridgers SL. The safety of transcranial magnetic brain stimulation reconsidered: Evidence regarding cognitive and other cerebral effects, *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and clinical experience*; (1991); Suppl. 43: 170-179

Caramia MD, Iani C, Bernadi G. Cerebral plasticity after stroke as revealed by ipsilateral responses to magnetic stimulation. *Neuroreport* (1996); 7: 1756-1760

Carey LM, Matyas TA, Oke LE, Sensory loss in patients: effective training of tactile and proprioceptive discrimination. *Arch Phys Med Rehabilitation* (2000); 74: 602-611

Catano A, Houa M, Caroyer JM, Ducarne H, Noel P. Magnetic transcranial stimulation in acute stroke: early excitation threshold and functional prognosis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; (1996); 101: 233-239

Cicinelli P, Traversa R, Rossini PM, Post-stroke reorganization of brain motor output to the hand: a 2-4 month follow-up with focal magnetic transcranial stimulation, *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* (1997a); 105: 438-450

- Cicinelli P, Traversa R, Bassi A, Scivoletto G, Rossini PM.  
Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. *Muscle and nerve* (1997b): 535-542
- Di Pierro V, Ricci M, Toni D, Bragoni M, Pantano P, Gualdi GF, Fieschi C, Lenzi GL: Functional recovery after stroke: a motor activation SPECT study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism* (1993); 13(Suppl. 1) S802
- Dobkin BH. Focused stroke rehabilitation do not improve outcome. *Arch Neurology* (1989); 41: 701-701
- Dobkin BH. Experimental brain injury and repair. *Current opinion in Neurobiology* (1997); 10: 193-197
- Dobkin BH. Activity-dependent learning contributes to motor recovery. *Annals of Neurology* (1998); 44(2): 158-160
- Dominkus M, Grisold W, Jellinek V. Transcranial electrical motor evoked potentials as a prognostic indicator for motor recovery in stroke patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (1990); 53: 745-748
- Donoghue G, Ziemann U, Chen R, Classen J, Hallett M, Gerloff C, Butefisch C. Studies of neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology* (1998); Vol. 15(4): 305-324
- Dudel J. Übertragung von Zelle zu Zelle. In: Schmidt RF und Thews G (Hrsg.) *Physiologie des Menschen* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 26. Auflage 1995: 62; 63

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

Furlan M, Marchal G, Viader F. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Annals of Neurology* (1996); 40: 216-226

Garraghty PE, Muja N. NMDA receptors and plasticity in adult primate somatosensory cortex. *Journal of Comp. Neurology* (1996); 367: 319-326

Gesundheitsbericht für Deutschland; statistisches Bundesamt (2000)

Hagemann G, Redecker C, Neumann-Häferlin T, Freund HJ, Witte OW. Increased long-term potentiation in the surround of experimentally induced focal cortical infarction. *Annals of Neurology* (1998); 44(2): 255-258

Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *Journal of Neurophysiology* (1994); 71(4): 2543-2547

Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP. Conditions for the induction of long-term potentiation in Layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *Journal of Neurophysiology* (1996); 75(5): 1765-1778

Humm JL, Kozlowski DA, James DC, Gotts JE, Schallert T. Use-dependent exacerbation of brain damage occurs during an early post-lesion vulnerable period. *Brain-Res.* (1998); 783(2): 286-292

Hummelsheim H, Mauritz K-H. Neurophysiologische Grundlagen krankengymnastischer Übungsbehandlung bei Patienten mit zentraler Hemiparese; *Fortschritt. Neurol. Psychiat.* 61 (1993): 208-218

Hummelsheim H. Mechanismen der zentral-nervösen Plastizität, in: Der Schlaganfall; Praxisbezogene, aktive Konzepte für Prävention, Diagnostik, Akutbehandlung und Rehabilitation, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1996

Hummelsheim H. Behandlungsprinzipien sensomotorischer Störungen und ihre neurophysiologische Grundlage; In. Neurologische Rehabilitation, ISBN 3-540-64158-0 Springer-Verlag 1998

Indredavid B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a stroke unit, a randomized controlled trial; Stroke (1991); 22(8): 1026-1031

Indredavid B, Bakke F, Slørdahl SA, Rokseth R, Håheim LL. Stroke Unit treatment improves long-term quality of life. A randomized controlled trial. Stroke (1998); 29: 895-899

Jacobs KM, Donoghue JP. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections Science (1991); 251: 944-947

Johannsson K, Lindgren I, Wiklund I, Johansson BB. Can sensory stimulation improve the functional outcome in stroke patients. Neurology (1993); 43: 2189-2192

Jones EG. GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates. Cerebral Cortex (1993); 3: 361-372

Jorgensen HS, Kammergaard LP, Hoith J, Nakayama H, Raaschou HO, Hubbe P, Olsen TS. Who benefits from treatment and rehabilitation in a stroke unit? A community based study, Stroke (2000), 31(2): 434-439

Kalra L. The influence of stroke unit rehabilitation on functional recovery from stroke. Stroke (1994); 25(4):821-825

Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, Lankhorst GJ, Koetsier JC.

Effects of intensity of rehabilitation after stroke. *Stroke* (1997); 28: 1550-1556

Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, Langhorst GJ, Koetsier JC. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *Lancet* (1999); 354(9174): 191-196

Levy LM, Hallett M. Impaired brain GABA in focal dystonia. *Ann Neurol* 2002; 51(1): 93-101

Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP. Changes of cortical motor area size during immobilization, Electroencephalography and clinical neurophysiology (1995); 97: 382-386

Liepert J, Terborg C, Weiller C. Motoric plasticity induced by synchronized thumb and foot movement, *Experimental Brain Research* (1999a); 125: 435-439

Liepert J. TMS-Mapping studies in peripheral and central lesions in Transcranial magnetic stimulation (1999b) *EEG, Suppl.* 51

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

Liepert J, Graef S, Uhde I, Leidner O, Weiller C. Training-induced changes of motor cortex repräsentation in stroke patients; *Acta Neurologica Scandinavia* (2000b); 101: 321-326

Liepert J, Uhde I, Gräf S, Leidner O, Weiller C, Motor cortex plasticity during forced-use therapy in stroke patients: a preliminary study. *J Neurol* (2001); 248: 315-321

Macdonnel R, Donnan G, Bladin P. A comparison of somatosensory and motor evoked potentials in stroke. *Annals of Neurology* (1989); 25: 68-73

Mavrouidakis N, Caroyer JM, Brunko E, Zegers de Beyl D. Effects of diphenylhydantoin on motor potentials evoked with magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1994); 93:428-433

Miltner WHR, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E. Effects of constraint-induced movement therapy on patients with chronic motor deficits after stroke. A replication. *Stroke* (1999); 30: 586-592

Miranda CM, de Carvalho M, Conceicao I, Luis MLS, Ducla-Soares E. A new method for reproducible coil positioning in transcranial magnetic stimulation mapping, *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* (1997); 105: 116-123

Mortifee P., Steward H., Schuler M., Eisen A., Reliability of transcranial magnetic stimulation for mapping the human motor cortex, *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*; (1994), 93: 131-137

Musso M, Weiller C, Kiebel S, Müller SP, Bülau P, Rijntjes M. Training-induced brain plasticity in aphasia. (*Brain* 1999); 122: 1781-1790

Myers WA, Churchill JD, Muja N, Garrathy PE. Role of NMDA receptors in adult primate cortical somatosensory plasticity. *J Comp Neurol* (2000; 418(4): 373-382

Nelles G, Spiekramann G, Jueptner M, Leonhardt G, Muller S, Gerhard H, Diener HC. Evolution of functional reorganization in hemiplegic stroke: a serial positron emission tomographic activation study. *Ann Neurol* (1999); 46(6): 901-909

Netz J, Lammers T, Homberg V. Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. *Brain* (1997); 120(9): 1579-1586

Neumann-Häferlin T, Staiger JF, Redecker C, Zilles K, Fritschy JM, Möhler H, Witte OW. Immunohistochemical evidence for dysregulation of the gabaergic system ipsilateral to photochemically induced cortical infarcts in rats. *Neuroscience* (1998); 87(4): 871-879

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

Nudo RJ, Wise MB, Sifuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct, *Science* (1996b); 272: 1791-1794

Pascual-Leone A, Wassermann EM, Sadato N, Hallett M. The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in braille readers. *Annals of Neurology* (1995a), 38: 910-916

Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during acquisition of new fine motor skills. *Journal of Neurophysiology* (1995b); 74(3) :1037-1045

Patel A.T., Duncan P., Lai S., Studenski S., The relation between impairments and functional outcomes poststroke, *Arch Phys Med Rehabilitation* (2000); 81(10): 1357-1363

Pearce AJ, Thickbroom GW, Byrnes ML, Mastaglia FL. Functional reorganisation of the corticomotor projection to the hand in skilled racquet players. *Experimental Brain Research* (2000); 130: 238-243

Que M, Witte OW, Neumann-Haefelin T, Schiene K, Schroeter M, Zilles K. Changes in GABA(A) and GABA(B) receptor binding following cortical photothrombosis: a quantitative receptor autoradiographic study

Rossini PM, Caltagirone C, Castriota-Scandenbeg A, Cicenelli P, Del Gratta, Demartin M, Pizzella V, Traversa R, Romani GL. Hand motor cortical area reorganization in stroke: a study with fMRI, MEG and TCS maps. *NeuroReport* (1998); 9: 2141-2146

Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology (1999); *EEG Suppl.* 52: 97-103

Schallert T, Hernandez TD, Barth TM. Recovery of function after brain damage: severe and chronic disruption by diazepam. *Brain Res* (1986); 67: 143-146

Schallert T, Kozlowski D, Humm JL, Cocks R. Use-dependent structural events in recovery of functions, In: *Brain Plasticity, Advances in Neurology*(1997), Vol. 73, Lippincott-Raven-Publishers

Schiene K, Staiger JF, Bruehl C, Witte OW. Enlargement of cortical vibrissa representation in the surround of an ischemic cortical lesion, *Journal of Neurological Science* (1999); 162: 6-13

Schupp W. Stationäre medizinische Rehabilitation; In: *Der Schlaganfall; Praxisbezogene, aktive Konzepte für Prävention, Diagnostik, Akutbehandlung und Rehabilitation*, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1996

Seitz RJ, Azari NP, Knorr U, Binkowski F, Herzog H, Freund H-J. The role of diaschisis in stroke recovery. *Stroke* (1999); 30: 1844-1850

Seitz RJ, Hoflich P, Binkofski F, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ. Role of the premotor cortex in recovery from middle artery infarction. *Arch Neurology* (1998); 55: 1081-1088

Sgro JA, Ghatak NR, Stanton PC, Emerson RG, Blair R. Repetitive high magnetic field stimulation: The effect upon rat brain; *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and clinical experience*; (1991); Suppl. 43 : 180-185

Stroemer PR, Kent TA, Hulsebosch CE. Neocortical neuronal sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats, *Stroke* (1995); 26: 2135-2144

Stroemer PR, Kent TA, Hulsebosch CE. Enhanced neocortical neural sprouting, Synatogenesis, and behavioral recovery with D-Amphetamine therapy after neocortical infarction in rats. *Stroke* (1998); 29: 2381-2395

Stroke Unit Trialists Collaboration How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative sytematic review of the ramdomized trials. *Stroke* (1997); 28(11): 2139-2144

Sunderland A, Tinson D, Bradley L, Langton Hewer R. Arm function after stroke. An evaluation of grip strength as a measure of recovery and a prognostic indicator, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (1989); 52: 1267-1272

Sunderland A, Tinson DJ, Bradley EL, Fletcher D, Langton Hewer R, Wade DT. Enhanced physical therapy improves recovery of arm function after stroke. A ramdomised controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (1992); 55: 530-535

Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook III EW, Flemming WC, Nepumuceno CS, Connell BA, Crago PT. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* (1993); 74: 347-354

Tegenthoff M, Witscher K, Schwenkreis P, Liepert J. Pharmacological modulation of training-induced plastic changes in human motor cortex, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*

Thickbroom GW, Sammut R, Mastaglia FL. Magnetic stimulation mapping of the motorcortex: factors contributing to map area. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* (1998), 109: 79-84

Topka H, Cohen LG, Cole RA, Hallett M. Reorganization of corticospinal pathways following spinal cord injury, *Neurology* (1991), 41: 1276-1283

Traversa R, Cicinelli P, Bassi A, Rossini PM, Bernadi G. Mapping of motor cortical reorganization after stroke. *Stroke* (1997); 28: 110-117

Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P, Filippi M, Rossini PM. Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the affected and the unaffected hemispheres in human stroke. *Brain Res.* (1998);803(1-2): 1-8

Traversa R, Cicinelli P, Oliveri M, Giuseppina Palmieri M, Pasqualetti P, Rossini PM. Neurophysiological follow-up of motor cortical output in stroke patients. *Clin. Neurophysiology* (2000) 111(9): 1695-1703

Trompetto C, Assini A, Buccolieri A, Marchese R, Abbruzzese G. Motor recovery following stroke: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* (2000); 111(10): 1860-1867

Turton A, Wroe S, Trepte N, Fraser C, Lemon RN. Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during

recovery of arm and hand function after stroke. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1996); 101 (4): 316-328

Wade D.T. in: *Measurement in Neurological Rehabilitation*; Oxford University Press, (1992): 173-174

Wassermann EM, McShane LM, Hallett M, Cohen LG. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* (1992); 85: 1-8

Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man, *Annals of Neurology* (1992);31: 463-472

Weiller C, Ramsay SC, Wise RJS, Friston K., Frackowiak RSJ. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Annals of Neurology* (1993); 33:181-189

Weiller C, Isensee C, Rijntjes M, Huber W, Müller S, Bier D, Dutchka K, Woods RP, Noth J, Diener HC, Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Annals of Neurology* (1995); 37: 723-732

Weyh T, Schreivogel K. in; Meyer B.U. *Magnetstimulation des Nervensystems: Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung*; Springer (1992): 27-59

Wilson SA, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects. The representation of two intrinsic hand muscles. *J-Neurol-Sci* (1993); 118(2): 134-144

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* (1996); 40: 370-378

Ziemann U, Hallett M, Cohen LG. Mechanism of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *Journal of Neuroscience* (1998); 18: 7000-7007

Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* (2001); 124: 1171-1181

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. med. Cornelius Weiller, Direktor der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, für die Bereitstellung des Promotionsthemas.

Mein besonders herzlicher Dank gilt PD Dr. med. Joachim Liepert, Oberarzt der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, für seine wissenschaftliche Betreuung, seinen menschlichen Rat und die Unterstützung bei der Verfassung der Dissertation.

Vielen Dank auch an Herrn Dr. Vollandt, Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für seine Unterstützung bei statistischen Fragen.

Des weiteren bedanke ich mich bei Frau Burgemann, leitende Krankengymnastin der Neurologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena und bei Frau Findeisen, Ergotherapeutin an der Neurologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die fachgerechte Durchführung des Feinmotoriktrainings.

**Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung von Feldfunktionen  
Objekte zu erstellen.Fehler! Es ist nicht möglich, durch die Bearbeitung  
von Feldfunktionen Objekte zu erstellen.**