

**Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen
Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. D. Reinhardt**

**Corticale Plastizität und Neuromodulation bei Kindern und
Jugendlichen mit unilateraler Cerebralparese und
unterschiedlichem Reorganisationsmuster - eine Studie mittels
transkranieller Magnetstimulation**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

Tanja Hadyk

aus München

2010

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Heinen

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Kai Bötzel
Priv. Doz. Dr. Katharina Bürger

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. S. Berweck

Dekan: Professor Dr. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 17.06.2010

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	CEREBRALPARESEN (CP)	1
1.1.1	<i>Begriffsklärung</i>	1
1.1.2	<i>Ätiologie und Pathogenese der CP</i>	2
1.1.3	<i>Bedeutung des Läsionsmuster für die resultierende Klinik</i>	3
1.2	NEURONALE PLASTIZITÄT: VORAUSSETZUNG FÜR CORTICALE REORGANISATION	5
1.2.1	<i>Das Plastizitätskonzept</i>	5
1.2.2	<i>Exkurs: Adaptationsmechanismen nach Schlaganfall</i>	9
1.2.3	<i>Reorganisationsmuster bei CP</i>	11
1.2.4	<i>Physiologische und pathologische Entstehung ipsilateraler corticospinaler Bahnen</i>	12
1.3	KONZEPT DER CONSTRAINT INDUCED MOVEMENT THERAPY (CIMT)	15
1.3.1	<i>Learned-non-use und developmental disregard</i>	15
1.3.2	<i>Praktische Durchführung</i>	16
1.3.3	<i>Ergebnisse bisheriger CIMT Studien</i>	17
1.4	ZIEL DER STUDIE	19
2	PROBANDEN, MATERIAL UND METHODEN	20
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV	20
2.2	PATIENTENREKRUTIERUNG	22
2.3	DURCHFÜHRUNG DES PROJEKTS 2006	23
2.4	TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION (TMS)	24
2.4.1	<i>Untersuchungsablauf der TMS</i>	24
2.4.2	<i>Ableitung des Elektromyogramm (EMG)</i>	27
2.4.3	<i>Hotspot-Detektion</i>	27
2.4.4	<i>Ermittlung der Ruhemotorschwelle (RMT)</i>	28
2.4.5	<i>Bestimmung von intracorticaler Inhibition/short intracortical inhibition (SICI) und Fazilitierung (ICF)</i>	28
2.5	EVALUATION KLINISCHER DATEN MITTELS WOLF MOTOR FUNCTION TEST (WMFT)	31
2.6	DATEN-ANALYSE	32
2.7	DURCHFÜHRUNG DER CIMT	34
3	ERGEBNISSE	37
3.1	ERGEBNISSE FÜR IPSILATERAL REORGANISIERTE PATIENTEN (GRUPPE IPSI, 2006)	38
3.1.1	<i>Unveränderte RMT in Gruppe Ipsi prä- und post-CIMT</i>	38
3.1.2	<i>Gesteigerte SICI am ipsilateralen Hotspot prä-CIMT</i>	38

3.1.3	<i>Disinhibition am ipsilateraleren Hotspot post-CIMT</i>	39
3.1.4	<i>Gesteigerte ICF am ipsilateraleren Hotspot post-CIMT</i>	42
3.2	VERGLEICH DER ERGEBNISSE IPSILATERAL REORGANISierter PATIENTEN (GRUPPE IPSI, 2006) MIT KONTRALATERAL REORGANISierten PATIENTEN (GRUPPE KONTRA, 2005)	45
3.2.1	<i>Vergleich der RMT der Gruppe Kontra mit Gruppe Ipsi</i>	45
3.2.2	<i>Vergleich der SICI der Gruppe Ipsi mit Gruppe Kontra</i>	46
3.2.2.1	Prä: reduzierte SICI in Gruppe Kontra, gesteigerte SICI in Gruppe Ipsi.....	46
3.2.2.2	Post: Disinhibition in Gruppe Ipsi, unveränderte SICI in Gruppe Kontra.....	47
3.2.2.3	Follow-up: Kein Einfluss von CIMT auf die SICI	47
3.2.3	<i>Vergleich der ICF der Gruppe Kontra mit Gruppe Ipsi</i>	50
3.2.3.1	Prä: Unbeeinträchtigte ICF in Gruppe Kontra und Ipsi	50
3.2.3.2	Post: Gesteigerte Fazilitierung in Gruppe Ipsi	50
3.2.3.3	Follow-up: Anhaltend gesteigerte Fazilitierung der Gruppe Ipsi	51
3.3	KLINISCHE RESULTATE (WMFT)	53
4	DISKUSSION	55
4.1	RMT.....	55
4.1.1	<i>Erhöhte motorische Schwelle in Gruppe Kontra prä-CIMT - Ausdruck der strukturellen Läsion</i>	55
4.1.2	<i>Unbeeinflusste motorische Schwelle in Gruppe Ipsi und Kontra post-CIMT</i>	56
4.2	VERÄNDERUNGEN DER SICI AM IPSILATERALEN UND LÄSIONELLEN HOTSPOT IM VERGLEICH	58
4.2.1	<i>Reduzierte Inhibition in Gruppe Kontra prä-CIMT - Ausdruck von Kompensation oder Läsion?</i>	58
4.2.1.1	Grundlagen.....	58
4.2.1.2	Ausdruck von Kompensation	58
4.2.1.3	Ausdruck der Läsion	59
4.2.1.4	Zusammenfassung.....	60
4.2.2	<i>Gesteigerte SICI in Gruppe Ipsi prä-CIMT - Ausdruck kompetitiver intrahemisphärer Prozesse und dissoziierter sensomotorischer Interaktion?</i>	60
4.2.2.1	Kompetitive intrahemisphäre Prozesse – Konnektivität in M1	60
4.2.2.2	Dissoziierte sensomotorische Interaktion.....	63
4.2.3	<i>Post-CIMT: Disinhibition in Gruppe Ipsi - Ausdruck des Ausgleichs corticaler Dysbalance? Fehlende Disinhibition in Gruppe Kontra - Ausdruck der Läsion?</i>	66
4.2.4	<i>Rückkehr der SICI zum Ausgangsniveau im Follow-up - Ausdruck der Effizienzsteigerung neuronaler Regelkreise?</i>	67
4.3	GESTEIGERTE ICF POST-CIMT - AUSDRUCK DES INTAKTEN IPSILATERALEN HOTSPOTS?	68
4.4	INTERPRETATION DES WMFT-ERGEBNISSES - MÖGLICHE URSACHEN FÜR DEN UNTERSCHIEDLICHEN KLINISCHEN EFFEKT DER CIMT	69
4.5	KORRELATION ZWISCHEN TMS- UND WMFT-ERGEBNISSEN	71
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	72

6	DANKSAGUNG.....	75
7	LITERATURVERZEICHNIS	77
8	ABBILDUNGEN/ TABELLEN/ GRAPHEN	83
9	ANHANG	85
9.1	STUNDENPLAN DER MESSWOCHEENENDEN	85
9.2	UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL DER TRANSKRANIELLEN MAGNETSTIMULATION	86
9.3	PROTOKOLL WMFT	87
9.4	ERLÄUTERUNGEN DES PP-SCRIPTS	88
9.5	ERLÄUTERUNG DER LOGARITHMISCHEN MODELLE	89
9.5.1	Modell Evaluation 2006	89
9.5.2	Modell Evaluation 2005 vs. 2006	91
9.6	THERAPIEZIELFESTLEGUNG	95

Abkürzungen

AMPA.....	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure
CIMT	constraint induced movement therapy
CP	Cerebralparese
CS	conditioning stimulus
EMG	Elektromyogramm
FPB	Musculus flexor pollicis brevis
FU	Follow-up
ICI	intracorticale Inhibition
ICF	intracorticale Fazilitierung
CP	Cerebralparese
ISI	Interstimulusintervall
LTD	Long-term-depression
LTP	Long-term-potential
M1	primär motorischer Cortex
M1p	der die paretische Hand
.....	repräsentierende M1
M1np	der die nicht-paretische Hand
.....	repräsentierende M1
MEP	motorisch evoziertes Potential
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PVL	periventriculäre Leukomalazie
RMT	resting motor threshold/
.....	Ruhemotorschwelle

S1primär sensorischer Cortex
SICIshort intracortical inhibition
SOStimulatoroutput
STPshort-term-potiation
TMStranskranielle Magnetstimulation
TStest stimulus
ucMEPunconditioniertes motorisch evoziertesPotential
WMFTwolf motor function test

1 Einleitung

Zunächst erfolgt ein Überblick zu Begrifflichkeit und Entstehung der Cerebralparese. Um zu zeigen, wie es im Rahmen von Cerebralparesen zu Reorganisation kommen kann, werden die uns bisher bekannten Grundzüge plastischen Geschehens erläutert und am Beispiel der Vorgänge nach Schlaganfall verdeutlicht. Es werden die Reorganisationsmuster im Allgemeinen und die des ipsilateralen Reorganisationstyps im Speziellen abgehandelt. Zuletzt wird die Entwicklung der Constraint induced movement therapy (CIMT) dargestellt und erläutert, warum und inwieweit diese Therapie neuromodulatorischen Prozessen zuträglich ist.

1.1 Cerebralparesen (CP)

1.1.1 Begriffsklärung

Unter den Kindern mit motorischer Behinderung cerebraler Ursache bilden Patienten mit Cerebralparese (CP) die größte Gruppe. Laut der „Surveillance for cerebral palsy in Europe“ beinhaltet die CP eine Gruppe von Krankheitsbildern, die

- zu einer Störung von Bewegung, Haltung und motorischer Funktion führen-neurologisch klar definiert als Spastik, Dyskinesie, Ataxie,
- permanent aber nicht unveränderlich sind,
- durch eine nicht progrediente Störung/Läsion des sich entwickelnden unreifen Gehirns entstehen,
- zusätzliche Störungen wie Lernbehinderung, geistige Behinderung, Sehstörung und Epilepsie beinhalten können.

Die CP unterscheiden sich voneinander in ihrer Ätiologie und der daraus resultierenden strukturell-cerebralen Läsion und Klinik (siehe 1.1.2). Trotz der gemeinsamen definierenden Merkmale kann deshalb nicht von einem einheitlichen Krankheitsbild gesprochen werden (Kraegeloh-Mann 2005).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese der CP

CP können infolge pränataler, perinataler oder postneonataler Schädigungen des Gehirns entstehen.

Die häufigste Ursache für eine pränatale Schädigung des Gehirns ist ein Sauerstoffmangel, welcher durch Kreislaufstörungen der Mutter oder Beeinträchtigungen des Plazentarkreislaufs zustande kommen kann. Auch Infektionskrankheiten der Mutter, Rhesus- Inkompatibilität und toxische Einflüsse können pränatale Schädigungen erzeugen (Poeck 2006, S. 725). Nicht immer sind die pränatalen Schädigungen erworben, sie können auch genetisch bedingt sein. Perinatal besteht die Gefahr der venösen und arteriellen Zirkulationsstörung (Stauung in den Hirnvenen, arterielle Thrombosen, intracerebrale Blutungen) (Poeck 2006, S. 725). Bezüglich der perinatalen Schädigung besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Auftreten einer cerebralen Hypoxie und konsekutiver Cerebralparese: Die Prävalenz steigt mit sinkendem Geburtsgewicht von 1/1000 Lebendgeburten mit einem Gewicht von 2500 g auf 50-65/1000 mit einem Gewicht von 1500g (Kraegeloh-Mann 2005; Krageloh-Mann 2007).

Nach der Geburt entstandene Cerebralparesen sollten als neonatal abgegrenzt werden, diese entstehen meist bakteriell-entzündlich (Meningitis, Enzephalitis).

Das Ausmaß der resultierenden Klinik bei cerebraler Schädigung hängt ab vom Schädigungszeitpunkt sowie der Größe und Lokalisation der Läsion. Bezüglich der pränatalen Schädigungszeitpunkte gilt:

Bei Schädigung in der frühen fetalen Phase (erstes und zweites Trimenon) entstehen die CP in Folge der resultierenden cerebralen Malformation (z.B. Schizencephalie, Lissenzephalie). Diese sind im Vergleich zu den folgenden im dritten Trimenon entstehenden Läsionen sehr selten.

Bei Schädigung ab dem dritten Trimenon kommt es zur Störung der Synapsen- und Dendritenbildung sowie der Myelinisierung, je nach Zeitpunkt der Schädigung an unterschiedlichen Prädilektionsstellen:

- Tritt die Schädigung im frühen dritten Trimenon (24-36. SSW) auf, ist besonders das periventriculäre Marklager anfällig, da es während dieser Zeit ein besonders stoffwechselaktives Proliferations- und Migrationsgebiet darstellt. Es kommt zur

Schädigung der in dieser Zeit besonders anfälligen Oligodendroglia (Volpe 2000; Volpe 2001). Daraus resultieren periventrikuläre Läsionen (z.B. periventrikuläre Infarzierungen oder Leukomalazie (PVL))(Kraegeloh-Mann 2005).

- Bei Hypoxie im späten dritten Trimenon, peri-und neonatal sind insbesondere die Gliazellen der grauen Substanz betroffen. Es kann zu Läsionen im Thalamus, den Basalganglien sowie cortico-subcorticalen Defekten kommen.

Kinder mit bilateraler und unilateraler CP zeigen in >80% ein Schädigungsmuster des dritten Trimenons. Bei den Patienten mit unilateraler Hemiparese zeigen sich entweder Infarkte im Stromgebiet der A. cerebri media und /oder periventrikuläre, häufig unilaterale Gliosen. Die Entstehung dieser Läsionen bei Reifgeborenen ist am ehesten im frühen dritten Trimenon zu sehen. Bei den frühgeborenen Patienten finden sich die Läsionen ebenfalls im frühen dritten Trimenon, sie entstehen entweder durch unilaterale periventrikuläre Parenchymdefekte nach Blutung oder asymmetrische PVL (Kraegeloh-Mann 2005).

1.1.3 Bedeutung des Läsionsmuster für die resultierende Klinik

Bezüglich der Schädigungen im dritten Trimenon zogen die corticalen und subcorticalen Läsionen im Vergleich mit den periventrikulären Läsionen die schwereren Formen einer Cerebralparese nach sich. Es konnte gezeigt werden, dass die Prognose für die Handfunktion umso besser ist je früher im dritten Trimenon die Schädigung auftrat (Staudt, Gerloff et al. 2004).

Hier darf nun nicht geschlussfolgert werden, dass der Grund dafür allein im früheren Schädigungszeitpunkt (die Synaptogenese ist im frühen dritten Trimenon noch nicht abgeschlossen) und dem zu dieser Zeit zu vermutendem gesteigertem Reorganisationspotential liegt. Maßgebend ist auch, dass Patienten mit Läsionen der grauen Substanz häufig größere Defekte aufweisen als Patienten mit periventrikulären Läsionen. Es scheint eine gewisse Korrelation zwischen der absoluten Größe der Läsion und dem Grad der motorischen Beeinträchtigung zu bestehen (Staudt, Niemann et al. 2000). Entscheidend für das Ausmaß der motorischen Beeinträchtigung scheint die Lokalisation der Läsion bzw. die geschädigten Strukturen zu sein, je nach Lokalisation ist entweder die untere oder die obere Extremität stärker beeinträchtigt (Staudt, Niemann et al. 2000).

Bei unilateraler Hemiparese ist ein Nichterlernen des Gehens nur sehr selten (<2%). Die Handfunktion wird bei 50% der Patienten noch als gut eingestuft, in 20% als schwer beeinträchtigt. Die resultierende Beeinträchtigung bei der unilateralen Cerebralparese ist auf eine Reihe von Faktoren zurückzuführen: Sensorische Defizite, Verlangsamung der Motorik, verminderte feinmotorische Fähigkeiten, Spiegelbewegungen und Spastizität (Eliasson, Gordon et al. 1995; Eliasson and Gordon 2000; Hoare, Wasiak et al. 2007).

Letztendlich entscheidet über den langfristigen Verlauf und das klinische Outcome der CP vermutlich auch die Fähigkeit des Gehirns sich an die Läsion anzupassen. Die Anpassungsfähigkeit des Gehirns bezeichnen wir als Plastizität. Im Gegensatz zu adaptiver Plastizität, die von Schädigungszeitpunkt, Größe und Lokalisation der Läsion abhängt, lässt Plastizität sich auch induzieren, z.B. durch therapeutische Intervention. Hierfür wurde der Begriff Neuromodulation geprägt.

1.2 Neuronale Plastizität: Voraussetzung für corticale Reorganisation

1.2.1 Das Plastizitätskonzept

Im Laufe eines Lebens sieht sich der Mensch immer wieder vor die Aufgabe gestellt, neue Anforderungen zu bewältigen, zu lernen. Damit das möglich wird, ist ein hochflexibles Steuerorgan von Nöten. Das Gehirn ist ein solches Organ. Es besitzt die Fähigkeit zur Modulation und ist in der Lage sich an äußere Anforderungen und Umstände zu adaptieren (Pascual-Leone, Amedi et al. 2005). Diese Anforderungen können unterschiedlich aussehen; bei einem gesunden Menschen bestehen sie z.B. darin, Klavier spielen zu lernen, bei einem Menschen mit Hemiparese im Aufheben eines kleinen Balles oder dem Halten einer Gabel mit der paretischen Hand. Die dem neuronalen Gewebe innewohnende Fähigkeit zur Veränderung bezeichnen wir als Plastizität. Sie kann in einem gewissen Rahmen Selbstheilung geschädigter neuronaler Strukturen ermöglichen und ist die Voraussetzung für Entwicklung und Lernen (Boniface and Ziemann 2003). Nicht zwingend ist Plastizität als positiv zu werten, sie kann auch Ursprung pathologischer Prozesse sein, z.B. Dystonie oder Phantomschmerz (Pascual-Leone, Amedi et al. 2005).

Die Plastizität steht unter Kontrolle inhibitorischer und exzitatorischer Mechanismen. Verändern sich die äußeren (sensorische Inputs, Lernen) oder inneren Verhältnisse (Gewebsschädigung), so verändert sich auch das Gleichgewicht zwischen Inhibition und Exzitabilität (Jacobs and Donoghue 1991). Erhält ein bisher unter inhibitorischem Einfluss stehendes Gehirnnareal plötzlich exzitatorischen Input, wird ein neuromodulatorischer Prozess möglich.

Zwei Mechanismen werden für die bei derartigen Veränderungen der Verhältnisse stattfindenden neuromodulatorischen Prozesse verantwortlich gemacht: Short-term-potential (STP) und long-term-potential (LTP)/long-term-depression (LTD). Beide Mechanismen beruhen auf dem Konzept, dass im primär-motorischen Cortex (M1) multiple, überlappende Bewegungsrepräsentationen vorhanden sind, die innig durch ein ausgedehntes horizontales interneuronales Netzwerk verbunden sind (Siebner and Ziemann 2007, S.529).

STP

STP wird möglich, wenn in einem Gehirnareal in Folge oben genannter Veränderungen ein reduzierter inhibitorischer Einfluss vorherrscht. Begünstigt durch die STP tritt ein Phänomen auf, welches man „Demaskierung“ nennt (Hallett 2001). Im Zuge der Demaskierung kommt es zur Aktivierung bereits existierender, bisher ungenutzter horizontaler Verbindungen. Bei Bedarf nach größeren neuronalen Kapazitäten, seien dies erhöhte Ansprüche in Form komplexer Aufgaben oder Schädigung von neuronalem Gewebe, werden diese „schlummernden Ressourcen“ geweckt (Pascual-Leone, Amedi et al. 2005). Die im Zusammenhang mit Lernprozessen bedeutenden schlummernden Synapsen sind meist Interneurone deren Fasern horizontal in den Schichten II und III des primärmotorischen Cortex (M1) verlaufen (Boniface and Ziemann 2003). Sie entsprechen glutamatergen Verbindungen mit schnellen α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure (AMPA)- und langsamen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Komponenten.

LTP

Die langfristige Stärkung bzw. Schwächung der „geweckten“ synaptischen Verbindungen ist bekannt als long-term-potential (LTP) bzw. long-term-depression (LTD). Beides sind grundlegende Mechanismen von Lernen und Gedächtnisbildung (Boniface and Ziemann 2003, S.1-25). Viele Formen von LTP im Gewebeschnitt hängen von der Aktivierung der NMDA-Rezeptoren ab, LTP im Gewebeschnitt des motorischen Cortex kann durch lokale Reduktion GABAerger hemmender Mechanismen verstärkt werden. (Siebner and Ziemann 2007, S.515-516). Nur starke Stimulation induziert LTP. In diesem Zusammenhang existieren drei zentrale Begriffe (Siebner and Ziemann 2007, S.517-518):

- LTP- artige Hebb Plastizität,
- Kooperativität und
- Assoziation:

Zusammenfassend resultieren alle drei Mechanismen aus dem Auftreten einer sich gegenseitig verstärkenden Aktivität prä- und postsynaptischer Mechanismen. Diese wird begünstigt, wenn STP induziert wurde.

Änderungen der LTP können beispielsweise an Änderungen der MEP-Amplitude gemessen werden. Bemerkenswert ist, dass die LTP in M1 sich von der LTP in anderen Hirnarealen

unterscheidet: Während die durch Übung induzierte LTP im Hippocampus einige Wochen nach Ausbleiben dieser Übung verloren geht (Thompson, Moyer et al. 1996), bleibt die LTP in M1 erhalten (Rioult-Pedotti 2002).

ANATOMISCH MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN

Das Auftreten anatomisch-morphologischer Veränderungen wie die Aussprossung von axonalen Endigungen, dendritischen Fortsätzen und die Formierung neuer Synapsen benötigt mehr Zeit als die obigen Prozesse (Toni, Buchs et al. 1999). Es ist zu sehen in Zusammenhang mit langwierigen Plastizitätsprozessen.

Die oben angesprochene Bedeutung der synaptischen Aktivität und morphologische Veränderungen bedingen einander: Synaptische Verbindungen sind umso stärker je mehr dendritische Fortsätze vorhanden sind (Harms, Rioult-Pedotti et al. 2008). Anzahl und Morphologie der Dendritenfortsätze werden wiederum beeinflusst über sensorischen Input, LTP, LTD und damit synaptische Aktivität (Bourne and Harris 2007).

Der Grund für die herausragende Plastizität des motorischen Cortex liegt in seiner Struktur begründet. Sein neuronales Netzwerk ist weitläufig und diffus, es folgt keinem strengen Muster wie beispielsweise das Netzwerk des visuellen Cortex. Dadurch ist ein großes Areal mit exzitatorischen Verbindungen ausgestattet. Diese Morphologie ermöglicht dem motorischen Cortex plastische Flexibilität (Boniface and Ziemann 2003).

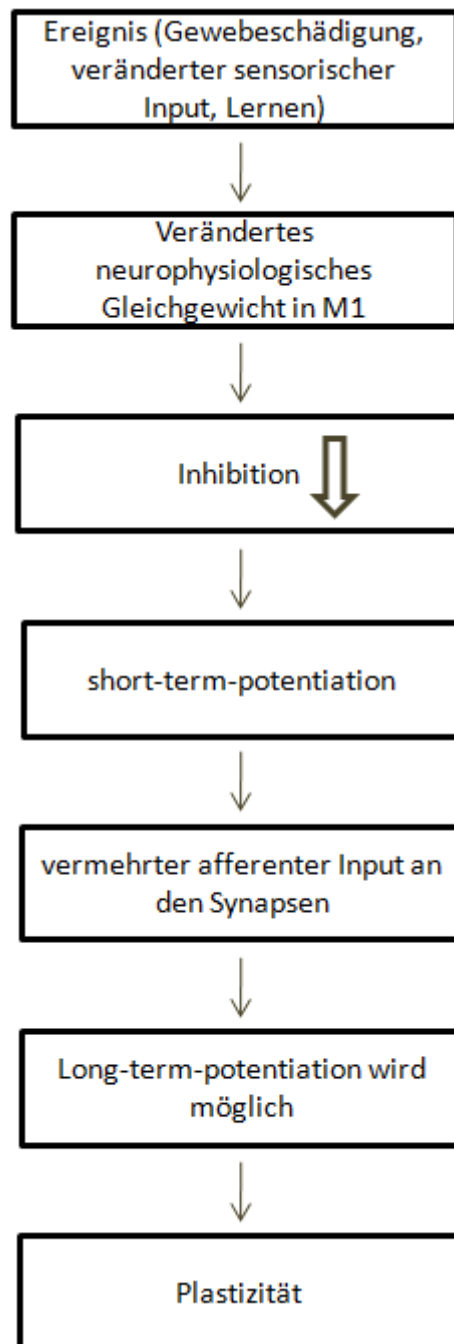


Abb. 1-1: Schematische Darstellung plastizitäts-generierender Mechanismen. Im Anschluss an ein den Cortex forderndes Ereignis kommt es zu einer Veränderung des neurophysiologischen Gleichgewichts. Resultiert im Zuge dessen eine Disinhibition, wird STP induziert. Wenn es im Zuge der STP wiederum zu vermehrtem Input prä- und postsynaptisch kommt, wird LTP möglich.

1.2.2 Exkurs: Adaptationsmechanismen nach Schlaganfall

Am Beispiel der Veränderung von intracorticaler Inhibition (ICI/SICI) und intracorticaler Fazilitierung (ICF) in der akuten und chronischen Phase nach Schlaganfall sollen die plastischen Prozesse veranschaulicht werden.

AKUTE PHASE NACH SCHLAGANFALL

Neurophysiologisch beobachtete man im akuten Stadium nach Schlaganfall eine gesteigerte Exzitabilität der läsionellen Hemisphäre: In Doppelpuls-TMS-Untersuchungen zeigte sich eine reduzierte SICI (Liepert, Storch et al. 2000; Cicinelli, Pasqualetti et al. 2003). Zur Erklärung der Disinhibition der läsionellen Hemisphäre existieren zwei Theorien:

1. Disinhibition als kompensatorischer Mechanismus: Die Disinhibition entsteht in Folge einer Reduktion GABAerger Aktivität. Wie unter 1.2.1 erläutert geht man davon aus, dass es durch eine Reduktion GABAerger Aktivität zur Induktion von STP und Förderung neuronaler Plastizität kommt. (Liepert, Hamzei et al. 2000; Liepert, Storch et al. 2000; Manganotti, Patuzzo et al. 2002; Cicinelli, Pasqualetti et al. 2003).
2. Disinhibition als unmittelbare Konsequenz der Läsion (Liepert 2006): Durch die Schädigung der Neuronen bzw. neuronaler Regelkreise kommt es zu einer verminderten Fähigkeit des Cortex zur Inhibition.

Die nicht- betroffene Hemisphäre zeigte in der akuten Phase nach Schlaganfall ebenfalls eine Disinhibition (Liepert, Hamzei et al. 2000). Die ICF zeigte sich in der akuten Phase gesteigert, die SICI reduziert (Liepert, Hamzei et al. 2000; Manganotti, Patuzzo et al. 2002).

Für die reduzierte SICI der nicht-läsionellen Hemisphäre gibt es folgende Erklärungsversuche:

- Im Rahmen der Ischämie kommt es zu einem Verlust transcallosaler Projektionen (Borojerdj, Diefenbach et al. 1996). Dieser Verlust geht einher mit einer reduzierten interhemisphären Inhibition. Beeinträchtigung der interhemisphären Kommunikation zieht eine Disinhibition nach sich (Liepert, Storch et al. 2000).
- Der vermehrten Einsatz der nicht-paretischen Hand resultiert in gesteigerter Exzitabilität des zugehörigen Repräsentationsareals (Liepert, Classen et al. 1998).

Die Disinhibition der intakten Hemisphäre führt zu einer gesteigerten interhemisphären Hemmung der läsionellen Hemisphäre. Die gesteigerte Inhibition wurde von einigen Autoren als Versuch der Schadensbegrenzung gedeutet: Die Ausdehnung der Läsion sollte limitiert werden durch Reduktion des Sauerstoff- und Glucosebedarfs (Pascual-Leone, Amedi et al. 2005). Ob die Disinhibition nun eine positive (Shimizu, Hosaki et al. 2002) oder eine negative (Butefisch, Netz et al. 2003) Auswirkung auf das funktionelle Outcome hat, ist unklar. Wichtig bezüglich der Prognose schien die weitere Entwicklung der SICI der intakten Hemisphäre in der chronischen Phase nach Schlaganfall zu sein. Für eine gute Prognose ist eine Rückkehr der Disinhibition der intakten Hemisphäre zum normalen Ausgangsniveau kennzeichnend (s.u.) (Manganotti, Patuzzo et al. 2002; Cicinelli, Pasqualetti et al. 2003).

CHRONISCHE PHASE NACH SCHLAGANFALL

Wenn sich nach einem Zeitraum von 1-4 Monaten die Verhältnisse im geschädigten Areal stabilisiert haben, sollte die auf die läsionelle Hemisphäre einwirkende gesteigerte interhemisphäre Inhibition durch die intakte Hemisphäre geschwunden sein (s.o.). Es sollte zu einem Shift von inhibitorischem Input auf die betroffene Hemisphäre in der akuten Phase zu einer exzitatorischen Aktivität in der chronischen Phase kommen. Es wurde gezeigt, dass eine lang andauernde Disinhibition des intakten und damit Hemmung des geschädigten Cortex korrelierte mit schlechter motorischer Erholung (Shimizu, Hosaki et al. 2002). Traversa beschreibt die anhaltende Disinhibition der intakten Hemisphäre als Resultat einer schwer geschädigten läsionellen Hemisphäre. Die interhemisphäre Hemmung ist in Folge der stark reduzierten Aktivität der läsionellen Hemisphäre beeinträchtigt. Disinhibition steht für eine schlechte Prognose (Traversa, Cicinelli et al. 1998)

Ein zufriedenstellender Wiedererhalt motorischer Fähigkeiten war assoziiert mit einem Rückgang der gesteigerten Aktivität im intakten Cortex und einer Zunahme der Aktivität der geschädigten Hemisphäre (Traversa, Cicinelli et al. 1998; Carey, Kimberley et al. 2002). Das Muster der Aktivierung im Cortex gut erholtter Patienten ähnelte dem gesunder Probanden - in der chronischen Phase nach Schlaganfall zeigten sie eine Normalisierung des Verhaltens der nicht-betroffenen Hemisphäre (Ward, Brown et al. 2003).

Eine reduzierte SICI der läsionellen Hemisphäre und normale SICI der intakten Hemisphäre scheinen für eine gute Prognose zu sprechen (Cicinelli, Pasqualetti et al. 2003).

1.2.3 Reorganisationsmuster bei CP

Aus den oben dargestellten plastischen Prozessen resultiert langfristig neuronale Reorganisation. Die Reorganisation von sensorischen und motorischen corticalen Arealen konnte in zahlreichen Studien dargestellt werden. Es zeigte sich, dass im Rahmen der Prozesse nach cerebraler Schädigung und daraus resultierender Cerebralparese verschiedene Möglichkeiten zur cortico-spinalen Reorganisation existieren. Das Reorganisationsmuster der Patienten hängt ab von Zeitpunkt, Lokalisation und Ausmaß der Schädigung (siehe 1.1.2). Es kann vom physiologischen kontralateralen corticospinalen Reorganisationsmuster des Gesunden abweichen. Nach Staudt et al. kommen drei Reorganisationstypen vor (siehe Abb. 1-2):

- Bei Typ 1 sind die kontralateralen Projektionen von der betroffenen Hemisphäre zur paretischen Hand erhalten.
- Zu Typ 2 gehören Patienten mit ipsilateralen Projektionen von der nicht betroffenen Hemisphäre zur paretischen Hand.
- Typ 3 ist bilateral reorganisiert, es liegen sowohl ipsilaterale als auch kontralaterale Projektionen vor (Staudt, Gerloff et al. 2004).

PVL-Patienten mit kleinen Läsionen und nur milder motorischer Beeinträchtigung besitzen häufig intakte kreuzende Bahnen (→kontralaterale Reorganisation) während Patienten mit ausgedehnten Läsionen und eher schwerer motorischer Beeinträchtigung häufig keine intakte kreuzende Bahn (→ipsilaterale Reorganisation) mehr zeigen (Staudt, Grodd et al. 2002).

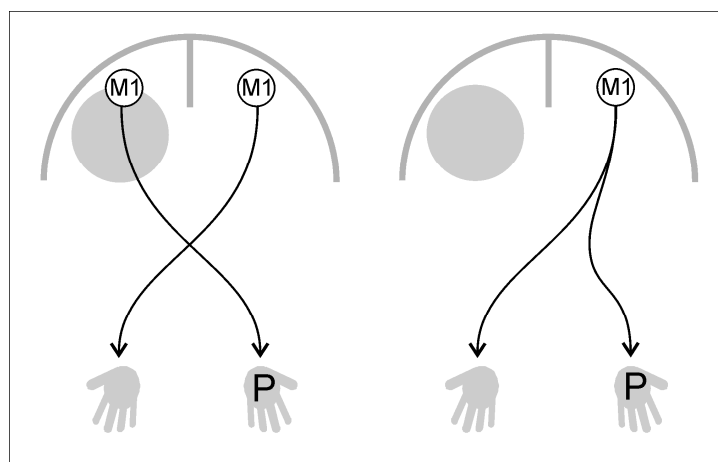


Abb. 1-2: Schematische Darstellung des kontralateralen (links) und ipsilateralen (rechts) Reorganisationstyps (aus Kuhnke 2008). M1=primärmotorischer Cortex, P=paretische Hand.

1.2.4 Physiologische und pathologische Entstehung ipsilateraler corticospinaler Bahnen

VORGÄNGE IM KINDESALTER

Während der Embryogenese entstehen zunächst ipsilaterale und kontralaterale corticospinale Bahnen. Bezüglich Entstehung und Lokalisation der ipsilateralen Bahn existieren zwei Theorien:

- Die ipsilaterale corticospinale Bahn nimmt ihren Ursprung von eigenständigen Neuronen in M1. Man geht davon aus, dass sich die corticalen Repräsentationsareale der ipsilateralen und der physiologischen kontralateralen Bahn der gesunden Hemisphäre voneinander unterscheiden (Maegaki, Maeoka et al. 1997; Ziemann, Ishii et al. 1999; Wagner 2006).
- Die ipsilateralen corticospinalen Bahnen entstehen aus Kollateralen der kontralateralen Bahn auf der gesunden Hemisphäre, die Fasern kreuzen auf spinaler Ebene nach ipsilateral (Carr, Harrison et al. 1993; Muller, Kass-Iliyya et al. 1997). Man nimmt an, dass die corticalen Repräsentationsareale der ipsilateralen und der physiologischen kontralateralen Bahn der gesunden Hemisphäre identisch sind (Maegaki, Maeoka et al. 1997; Staudt, Grodd et al. 2002).

Bei gesunden Neugeborenen und Kleinkindern waren ipsilaterale corticospinale Bahnen noch nachweisbar. Beim Neugeborenen konnte eine bilaterale Innervation spinaler Motoneurone gezeigt werden: Nach der Geburt sind die ipsi- und kontralaterale corticospinale Bahn noch in gleicher Weise in der Lage, ein motorisch evoziertes Potential (MEP) auszulösen. Die ipsilaterale Bahn zeigte sogar kürzere Latenzen als die Kontralaterale. Dies wurde auf die durch die fehlende Kreuzung zur Gegenseite kürzere Strecke vom Cortex zum spinalen Motoneuron ipsilateral zurückgeführt (Eyre, Taylor et al. 2001). Mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) konnten in ipsilateralen und kontralateralen Muskeln MEP generiert werden.

Direkt postnatal waren die Stimulusintensitäten zur Generierung eines MEP niedriger als drei Monate nach der Geburt. Man nimmt an, dass eine zunehmende „Abschaltung“ corticospinaler Axone die Ursache hierfür ist (Eyre, Taylor et al. 2001). Dabei werden die ipsilateralen Bahnen im Vergleich mit den Kontralateralen häufiger abgeschaltet. Im Alter

von 2 Jahren sind MEP in ipsilateralen Muskeln seltener und kleiner, haben außerdem längere Latenzen und höhere motorische Schwellen als in kontralateralen Muskeln (Eyre, Taylor et al. 2001). Bei Kindern im Alter von 10 Jahren wurden ipsilaterale corticospinale Bahnen nur noch zur Muskulatur des Oberarms nachgewiesen (Muller, Kass-Iliyya et al. 1997). Man geht davon aus, dass sich ihr Gehirn im Reifungsprozess befindet und die „Abschaltung“ noch im Gange ist. Die abnehmende Nachweisbarkeit ipsilateraler corticospinaler Bahnen ab dem 10. Lebensjahr wird auf zunehmende transcallosale Inhibition dieser Struktur durch die kontralaterale Hemisphäre zurückgeführt (Muller, Kass-Iliyya et al. 1997).

Wie unter 1.2.3 erwähnt zeigen Kinder mit großen cerebralen Defekten, z.B. nach PVL, trotz fortgeschrittenen Alters ipsilaterale corticospinale Bahnen. Diese sind ebenso wie die physiologischen kontralateralen corticospinalen Bahnen schnellleitend und monosynaptisch (Carr, Harrison et al. 1993). Das Auftreten ipsilateraler Leitungsbahnen wurde passend zur fortschreitenden oben beschriebenen „Abschaltung“ ipsilateraler corticospinaler Bahnen nur bis zu einem kritischen Alter von 2 Jahren bei Entstehung der Läsion beobachtet (Maegaki, Maeoka et al. 1997). Das kompensatorische Potential der ipsilateralen Bahnen scheint aber bereits mit fortschreitender Schwangerschaft zu schwinden (Staudt, Gerloff et al. 2004).

VORGÄNGE BEIM ERWACHSENEN

Das ausgereifte erwachsene Gehirn verfügt über weniger weitreichende Möglichkeiten zur Adaptation nach Schädigung als das kindliche Gehirn (Staudt 2007). Kennard vermutete bereits 1936, dass eine Läsion gleichen Ausmaßes vom kindlichen Gehirn besser kompensiert werden kann als vom erwachsenen Gehirn (Staudt, Grodd et al. 2002). Ein Grund hierfür könnte sein, dass die SICI des kindlichen Cortex im Vergleich zu der des Erwachsenen reduziert ist (Mall, Berweck et al. 2004). Man nimmt an, dass reduzierte Inhibition Plastizität begünstigt.

Es besteht keine Einigkeit darüber, ob im reifen Nervensystem gesunder Erwachsener ipsilaterale Projektionen zu Unterarm und Hand noch existieren (Netz, Lammers et al. 1997); (Ziemann, Ishii et al. 1999) oder nicht (Carr, Harrison et al. 1993). Fest steht, dass zur Generierung eines ipsilateralen MEP höhere Stimulusintensitäten sowie eine Voraktivierung des Muskels um 20-30% benötigt werden. Wenn ipsilaterale MEP generierbar sind, beobachtet man sie eher in der proximalen als in der distalen Muskulatur (Carr, Harrison et al. 1993). Bei erwachsenen Patienten nach Schlaganfall treten ipsilaterale MEP bei schlechter

Erholung der motorischen Funktion auf (Netz, Lammers et al. 1997). Diese Patienten zeigen in der Regel ein schlechteres motorisches Outcome als Patienten ohne ipsilaterale MEPs nach Schlaganfall. Sowohl bei gesunden (Netz, Lammers et al. 1997) als auch postapoplektischen Erwachsenen (Carr, Harrison et al. 1993) zeigen die ipsilateralen corticospinalen Bahnen längere Latenzen als die kontralateralen Bahnen. Die verzögerten MEP werden vermutlich durch demaskierte langsam leitende ipsilaterale Projektionen generiert (Carr, Harrison et al. 1993), die am ehesten oligosynaptischen Bahnen entsprechen (Ziemann, Ishii et al. 1999). Da diese MEP sich durch Rotation des Halses verändern lassen, werden sie vermutlich durch corticoreticuläre oder corticopropriozeptive Projektionen vermittelt. Sie entspringen prämotorischen Arealen, die ipsilateralen Projektionen bei Kindern mit großen periventriculären Läsionen hingegen entspringen dem primärmotorischen Cortex (Staudt, Gerloff et al. 2004).

1.3 Konzept der Constraint induced movement therapy (CIMT)

1.3.1 Learned-non-use und developmental disregard

Das Konzept des learned-non-use wurde erstmals 1980 durch Taub im Rahmen der Forschung an Affen beschrieben. Das Prinzip besteht darin, dass ein Teil des motorischen Defizits bei cerebraler Läsion nicht aus der Läsion per se entstanden ist, sondern aus dem verminderten Gebrauch der betroffenen Extremität (Taub, Uswatte et al. 2006). Wird die paretische Extremität nicht gefordert, besteht die Gefahr, dass sich das durch den neuronalen Schaden ohnehin beeinträchtigte Areal zusätzlich selbst limitiert (Hallett 2001). Trotz vorhandener Restmotorik des paretischen Arms wird dieser im Alltag vermindert eingesetzt. Es existieren zwei Hypothesen, wie es zum learned-non-use kommen könnte:

- Motivationshypothese: Bewegungsversuche sind in der Vergangenheit wiederholt gescheitert, dies führt zu Frustration und vermindertem Gebrauch der paretischen Extremität (Taub, Miller et al. 1993).
- Inhibitionshypothese: Aktionen einer Extremität haben über die interhemisphäre Hemmung einen inhibitorischen Effekt auf die andere Extremität. Beim Gesunden wird dieser Effekt durch sensorischen Input in Schach gehalten - die sensorische Afferenz hemmt M1. Besteht nun eine Beeinträchtigung der Afferenz, so kommt es bei Bewegungen der gesunden Extremität zur unkontrollierten Inhibition der betroffenen Extremität (Taub, Uswatte et al. 2006).

Beim Erwachsenen nach Schlaganfall spricht man auch vom learned-non-use. Die Patienten versuchen zunächst, wie sie es aus der Zeit vor dem Schlaganfall gewohnt sind, ihren paretischen Arm zu benutzen. Da sie darin aber scheitern, gewöhnen sie sich an, den gesunden Arm vermehrt und den paretischen Arm immer weniger einzusetzen.

Anders als ein Erwachsener, der im höheren Lebensalter einen Schlaganfall erleidet, hat ein Kind mit angeborener Cerebralparese niemals eine normale motorische Funktion der betroffenen Extremität erfahren. De Luca prägte den Begriff des developmental disregard, das

Kind beachtet den paretischen Arm während der motorischen Entwicklung erst gar nicht, es übersieht ihn quasi. Kinder mit Cerebralparese nutzen bereits im frühen Lebensalter ihre gesunde Hand mehr als ihre Paretische, selbst wenn nur ein mildes motorisches Defizit vorliegt (Kuhtz-Buschbeck, Sundholm et al. 2000). Mit der Zeit benutzen die Kinder ihren Arm dann immer weniger, was zu zusätzlicher Beeinträchtigung mit erhöhtem Muskeltonus, verminderter Beweglichkeit und Geschicklichkeit, Muskelschwäche und verzögertem Knochenwachstum führt (Hoare, Wasiak et al. 2007). In der Therapie des Kindes muss daher ein Umfeld geschaffen werden, in dem es lernen kann, wie und dass überhaupt auch der paretische Arm eingesetzt werden kann. Es sollten zunächst einfache, erfolgversprechende Übungen durchgeführt werden, die zeigen, dass der Einsatz des paretischen Arms einen Vorteil bedeutet. CIMT wird als Methode betrachtet, mit der dies erreicht werden kann.

Zwei Mechanismen werden verantwortlich gemacht für den Effekt von CIMT: die Überwindung des learned- non-use/developmental disregard und die Induktion der corticalen Reorganisation (Morris, Uswatte et al. 2001). Je häufiger der Arm eingesetzt wird umso mehr wird das zugehörige corticale Areal aktiviert.

1.3.2 Praktische Durchführung

Im Rahmen einer CIMT ist der gesunde Arm während 90% der Wachstunden in seiner Bewegungsfreiheit eingeschränkt (constraint). Während dieser Zeit erfährt der Patient ein intensives Training des paretischen Arms. Gleichzeitig werden spezielle, individuell auf den Patienten abgestimmte Shapingaufgaben durchgeführt (induced) (siehe 2.7). Dadurch wird der Einsatz des paretischen Armes gezielt forciert. Nachdem Studien zur CIMT in der Rehabilitation postapoplektischer, erwachsener Patienten vielversprechende Ergebnisse geliefert hatten, kam 1995 der Gedanke auf, dass diese Therapieform auch für Kinder mit CP eine effiziente Therapiemöglichkeit darstellen könnte (Taub, Ramey et al. 2004). CIMT hat sowohl einen Einfluss auf die neuronale Plastizität als auch auf eine verbesserte Handfunktion (Mark, Taub et al. 2006). Metaanalysen zeigten, dass sowohl die Qualität als auch die Schnelligkeit der trainierten Bewegungen durch CIMT gefördert wurden. Des Weiteren kam es zu einem Anstieg der Häufigkeit, mit der die paretischen Hand im Alltag benutzt wurde (Taub, Uswatte et al. 2006).

1.3.3 Ergebnisse bisheriger CIMT Studien

TIERVERSUCH

Die Bedeutung der Beübung bei Hemiparese wurde erstmals eindrücklich an Affen mit Infarzierung eines Teils des motorischen Handareals gezeigt: Zunächst zeigte nicht nur das betroffene Areal, sondern auch angrenzende Gebiete eine verminderte Aktivität. Führt man nun die Affen einem intensiven Training der paretischen Hand zu, konnte eine Aktivitätsminderung im angrenzenden - eigentlich intakten - Gebiet verhindert werden. Auch die motorische Funktion verbesserte sich (Nudo, Wise et al. 1996). Demnach führt intensives Training zur Rekrutierung von Neuronen und verhindert den Aktivitätsverlust. Es scheint sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch wertvoll zu sein.

ERWACHSENE NACH SCHLAGANFALL

Frühere Studien haben gezeigt, dass CIMT im akuten (Dromerick, Edwards et al. 2000) und chronischen (Taub, Miller et al. 1993) Stadium nach Schlaganfall effektiv ist. Es zeigte sich eine Langzeitwirkung der Therapie: Die Effekte waren teilweise noch zwei Jahre nach der Therapie nachzuweisen (Taub, Miller et al. 1993). Nach einer CIMT zeigten Patienten in der chronischen Phase nach Schlaganfall eine gebesserte motorische Performance (Liepert, Miltner et al. 1998). Neurophysiologisch zeigten sich eine Vergrößerung des corticalen Repräsentationsareals und vergrößerte MEP-Amplituden. Dies deutet darauf hin, dass die richtige Therapie beim Erwachsenen in der chronischen Phase nach Schlaganfall corticale Repräsentationsareale in ihrer Exzitabilität und Größe verändern kann (Liepert, Miltner et al. 1998).

Die intracorticale Inhibition der läsionellen Hemisphäre bei Patienten nach Schlaganfall veränderte sich durch CIMT. Hier zeigten sich keine einheitlichen Ergebnisse, es kam sowohl zu Disinhibition als auch zu vermehrter Inhibition durch CIMT. Die ICF wurde durch CIMT nicht beeinflusst (Liepert 2006). Eine Korrelation zwischen den neurophysiologischen und klinischen Veränderungen bestand nicht.

KINDER MIT CP

Es liegen verschiedene kleinere Studien und Case reports vor, welche die Effektivität von CIMT zeigen konnten (Charles, Lavinder et al. 2001; Glover, Mateer et al. 2002; Pierce, Daly et al. 2002; Naylor and Bower 2005).

Der 2008 erschienene Review von Hoare et al. fand 26 relevante Artikel zum Thema CIMT bei Kindern mit CP (Hoare, Wasiak et al. 2007). Drei davon erfüllten die Einschlusskriterien. Diese basierten auf klinischen Test und nicht auf der Auswertung neurophysiologischer Messungen:

Taub 2004 zeigte folgende Ergebnisse: es erfolgte der Vergleich von CIMT mit traditionellem physiotherapeutischem Verfahren. Die Intervention erbrachte eine deutliche Verbesserung bezüglich der Häufigkeit, mit welcher der paretische Arm eingesetzt wurde. Im Motor activity log-Frequency of use zeigte sich nach CIMT und im Follow-up ein Vorteil von CIMT im Vergleich zu anderen Therapieverfahren (Taub, Ramey et al. 2004).

Eliasson 2005 zeigte ebenfalls einen Vorteil von CIMT gegenüber traditionellen Therapieverfahren. Basierend auf dem Assisting-Hand-Assessment zeigten Kinder eine deutliche Besserung der motorischen Funktion auch im Follow-up (Eliasson, Krumlindsundholm et al. 2005).

CIMT scheint unabhängig vom Alter der Kinder wirkungsvoll zu sein (Gordon, Charles et al. 2006).

Auf neurophysiologischer Ebene zeigte CIMT bei Kindern mit kontralateralem Reorganisationstyp keinen Effekt auf die corticale Exzitabilität, SICI und ICF zeigten nach CIMT keine signifikanten Veränderungen (Wagner 2006).

1.4 Ziel der Studie

Bekannt ist, dass CIMT einen deutlichen klinischen Effekt und Vorteil gegenüber traditionellen Therapieverfahren bei Erwachsenen und Kindern mit CP hat (s.o.). Wir wissen allerdings auch, dass nicht alle Patienten von CIMT in gleichem Maße profitieren. Bei Schlaganfall-Patienten mit schweren motorischen Defiziten zeigte sich, dass diese durch bimanuelles Training die besten Erfolge verzeichnen konnten (Mudie und Matyas, 1996). Patienten mit leichten und mittleren motorischen Defiziten profitierten von CIMT am meisten (Platz, Bock et al. 2001).

Bei Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass CIMT neben funktionellen Effekten auch auf neurophysiologischer Ebene Veränderungen hervorruft. Zu neurophysiologischen Veränderungen durch CIMT bei Kindern existieren bisher nur sehr wenige Studien, eine davon ist die Vorläuferstudie dieses Projekts (Wagner 2006). Bisher existiert keine Studie, die gezielt ipsilateral reorganisierte Patienten einer CIMT zuführt.

Es stellten sich folgende Fragen:

1. Welchen Einfluss hat der Reorganisationstyp auf die neurophysiologischen Verhältnisse bei Kindern mit CP und ipsi- bzw. kontralateralem Reorganisationstyp?
2. Welche neurophysiologischen Veränderungen ruft CIMT bei Patienten mit unterschiedlichen Reorganisationstypen hervor?
3. Ist CIMT für Patienten mit Cerebralparese unterschiedlichen Reorganisationsmusters klinisch in gleicher Weise wirkungsvoll?

Es wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Kinder mit unterschiedlichem Reorganisationsmuster und CP zeigen Unterschiede bezüglich ihrer corticalen Exzitabilität. Diese spiegelt sich wider in der motorischen Schwelle (MT), intracorticaler Inhibition (SICI) und Fazilitierung (ICF).
2. CIMT hat einen unterschiedlichen Einfluss auf corticale Exzitabilität, intracorticale Inhibition und Fazilitierung bei Patienten unterschiedlichen Reorganisationstyps.
3. CIMT ist auf klinischer Ebene sowohl für Kinder mit kontra- als auch mit ipsilateralem Reorganisationstyp wirkungsvoll.

2 Probanden, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es nahmen neun Patienten im Alter von 11-30 Jahren an der Studie teil (durchschnittliches Alter: 15,7 Jahre). Davon waren fünf Patienten männlichen Geschlechts. Bei einem Patienten (4) wurde die Untersuchung am ersten Wochenende auf Grund von Unbehagen vorzeitig abgebrochen

Gruppe Ipsi			
Patient	Geschlecht	Alter	läsionelle Hemisphäre
1	w	11	rechts
2	w	21	links
3	m	16	rechts
4	m	12	rechts
5	w	31	links
6	m	12	links
7	w	12	links
8	m	14	links
9	m	19	rechts

Tabelle 2-1: Demographische und klinische Daten ipsilateral reorganisierter Patienten/Gruppe Ipsi (w=weiblich, m=männlich). Patient 1,3 und 7 waren bilateral reorganisiert.

Es wurden nur Patienten mit angeborener unilateraler Cerebralparese bedingt durch periventriculäre Infarzierung mit ipsilateralem Reorganisationstyp eingeschlossen. Sechs Patienten zeigten einen rein ipsilateralen Reorganisationstyp, drei waren bilateral organisiert, wobei die ipsilaterale Bahn die Dominante war.

Motorische Schwelle (MT) für läsionellen/kontralateralen und ipsilateralen Hotspot bei bilateral reorganisierten Patienten				
	ipsilateraler Hotspot		kontralateraler Hotspot	
Patient	prä-CIMT	post-CIMT	prä-CIMT	post-CIMT
1	54	57	100	100
3	53	58	93	79
7	58	57	87	70

Tabelle 2-2: Motorische Schwellen der drei bilateral reorganisierten Patienten in Gruppe Ipsi. Zur Generierung eines MEP wurden am kontralateralen Hotspot zur paretischen Hand zu beiden Testzeitpunkten signifikant höhere Intensitäten benötigt.

Damit ein Einschluss in die Studie erfolgen konnte, mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Die Patienten mussten mindestens 8 Jahren alt sein und über ein ausreichendes Kooperationsvermögen verfügen. Sie mussten mental in der Lage sein, sich über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde zu konzentrieren, Aufforderungen adäquat nachzukommen und an einer ganztägigen Therapie teilzunehmen.
- Die Handfunktion der Patienten durfte nicht zu schwer beeinträchtigt sein. Die Patienten mussten ein MACS Level I-III erreichen (Manual Ability Classification System).
- Die Patienten mussten dasselbe Schädigungsmuster und denselben Reorganisationstyp aufweisen. Das Vorliegen einer periventrikulären Infarzierung wurde bei jedem Patienten an Hand eines MRT-Bildes verifiziert (Referenzzentrum: Universitätsklinik Tübingen). Die Ermittlung des Reorganisationstyps erfolgte mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS). In der TMS mussten bei jeweils einseitiger Reizung des Cortex mittels Achterspule reproduzierbare ipsilaterale MEP am Musculus flexor pollicis brevis (FPB) der paretischen Hand ableitbar sein.

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Das Auftreten epileptischer Anfälle in den letzten zwei Jahren,
- eine Behandlung mit Botulinumtoxin innerhalb der letzten drei Monate,
- die Einnahme von ZNS-beeinflussenden Pharmaka (Antiepi-, Neuroleptika etc.),
- Metallimplantate im Körper des Patienten (Zahnspange, Schrittmacher etc.),
- das Vorliegen einer Schwangerschaft.

2.2 Patientenrekrutierung

Die Patienten wurden aus den neuropädiatrischen Spezialambulanzen der Albert-Ludwig-Universität Freiburg, der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und der Ludwig-Maximilians-Universität München rekrutiert.

Bei der Patientenrekrutierung in der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden bereits gescreente Patientendaten aus dem Projekt des Vorjahres (Nr.: 372/04) herangezogen. Damals hatte man Kinder mit Hemiparese aufgrund eines prä-oder perinatal erworbenen ischämischen cortico-subcorticalen Infarktes im Stromgebiet der Arteria cerebri media gesucht. Es handelte sich hierbei also bereits um eine Vorauswahl, bei der ein Mediainfarkt oder ein kontralateraler Reorganisationstyp ausgeschlossen worden waren. Oft waren bereits Hinweise dokumentiert worden, die für das Bestehen einer periventriculären Infarzierung oder eine ipsilaterale Reorganisation des motorischen Cortex sprachen. Zusätzlich wurden einige niedergelassene Kinderärzte, Physio-und Ergotherapeuten sowie die Bayerische Landesschule für Körperbehinderte und das Integrationszentrum für Cerebralparesen München kontaktiert. Bei Interesse an einer Teilnahme und nach Überprüfung oben angeführter Ein-und Ausschlusskriterien wurden die Patienten in die Ambulanz eingeladen. Dort erfolgten eine internistische und neurologische sowie eine TMS-Untersuchung. Letztere diente der Klärung, ob ein ipsilateraler Reorganisationstyp vorlag. Das MRT des Schädels wurde, soweit vorhanden, mitgebracht und erneut geprüft. War kein MRT Bild vorhanden, erfolgte die Erstellung in einer heimatnahen radiologischen Abteilung oder direkt im Hause. Die Patienten wurden sowohl mündlich als auch schriftlich über den Ablauf der Untersuchungen, die Therapie und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. Es wurde explizit darauf hingewiesen, dass ein Abbruch der Studie jeder Zeit möglich sein würde. Waren der Patient bzw. die Erziehungsberechtigten mit einer Teilnahme an der Studie einverstanden, erfolgte die Aufnahme des Patienten in das Projekt. Erziehungsberechtigte bzw. volljährige Teilnehmer gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Es wurde schließlich ein Informationsabend für die Teilnehmer und Eltern veranstaltet, bei dem auch interessierte Sponsoren anwesend sein konnten.

2.3 Durchführung des Projekts 2006

Die vorliegende Studie war ein von den drei Universitätskinderkliniken Freiburg, Tübingen und München initiiertes und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördertes Projekt. Dieses war angelegt als klinisch-experimentelle Studie.

Es erfolgte zunächst ein der CIMT vorausgehendes Messwochenende (prä-CIMT) in der Kinderklinik Tübingen. Dabei unterzogen sich die in den drei Universitätskliniken rekrutierten Patienten (siehe 2.2) folgenden Untersuchungen: TMS, funktionelle Kernspintomographie (fMRT), Magnetenzephalographie, neurologische Untersuchung und diverse Handfunktionstests (siehe Stundenplan 9.1). Da sich die vorliegende Arbeit auf die Ergebnisse der TMS-Untersuchung bezieht, wird diese unter 2.4. ausführlich besprochen.

Nach Abschluss der Messungen begann die als Feriencamp konzipierte zwölf-tägige stationäre CIMT in den Räumlichkeiten der Evangelischen Akademie Bad Boll. Im Anschluss daran erfolgte ein demselben Ablauf folgendes Messwochenende (post-CIMT) in der Kinderklinik Tübingen. Schließlich wurden die Patienten 6 Monate nach der Intervention erneut untersucht (Follow-up).

Das Einverständnis der Ethikkommissionen der drei an der Studie teilnehmenden Universitäten lag vor (Ludwig-Maximilians-Universität München Projekt Nr.372/04, Eberhard-Karls-Universität Tübingen Projekt Nr. 330/2004G, Albert-Ludwig-Universität Freiburg Nr.292/04)).

2.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Bei der TMS wird transkraniell ein kurzer magnetischer Impuls appliziert, wodurch im angrenzenden neuronalen Gewebe ein monophasischer elektrischer Strom induziert wird. Bei Stimulation des primär motorischen Cortex (M1) kommt es zu einer transsynaptischen Erregung von Pyramidenzellen und Fortleitung eines volleys von Aktionspotentialen über die Pyramidenbahn (Staudt 2007). Die fortgeleitete neuronale Aktivität entspricht D- und I-Wellen. Zuletzt erfolgt die Umschaltung auf das alpha-Motoneuron und Auslösung einer Muskelkontraktion, welche über Oberflächen-Klebeelektroden als MEP abgeleitet wird (Staudt 2007). Die Latenz zwischen magnetischem Impuls und motorischer Antwort lässt rückschließen, ob es sich um eine schnell leitende monosynaptische Bahn handelt oder nicht.

Die TMS wurde entweder mit einem MagStim 200 Stimulator (Magstim; Withland, Wales, Großbritannien), der kombiniert war mit einem BiStim Modul oder mit einem Medtronic X100 Stimulator (Medtronic Functional Diagnostics, Denmark) durchgeführt. Beide Geräte waren mit einer fokalen Achterspule verbunden. Die fokale Achterspule erlaubt es, für jeden Zielmuskel die corticale motorische Repräsentation zu bestimmen (Staudt 2007). Das durch die Spulen erzeugte Magnetfeld betrug zwei Tesla und generierte einen biphasischen Stromimpuls. Die Bandbreite der Intensität des Stimulatoroutputs (SO) lag zwischen 0% und 100% und konnte in 1%-Schritten am Gerät reguliert werden. Die Magnetstimulatoren wurden durch die CED Software Signal für Windows Version 2 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) getriggert. Diese Software diente darüber hinaus zur Datenerfassung und -auswertung.

2.4.1 Untersuchungsablauf der TMS

Die Untersuchung orientierte sich an einem einheitlichen Untersuchungsprotokoll (siehe 9.2). Es erfolgten erneut die Erklärung des Untersuchungsablaufes und der Hinweis, dass eine Unterbrechung/ein Abbruch jeder Zeit möglich wären. Zur Schaffung einer entspannten Position saßen die Patienten aufrecht auf einem bequemen Stuhl mit Rückenlehne. Ihnen wurde ein halbmondförmiges Kissen auf den Schoß gelegt, auf dem die Hände mit den Handflächen nach oben ruhten. Dies führte zur Relaxierung von Arm- und Handmuskeln und wirkte einer Vorfaszilitierung des Zielmuskels und damit der Beeinflussung des Ergebnisses

entgegen: Bei erhöhter Muskelaktivität vor Auslösung eines Stimulus würde zum einen die RMT niedriger als in relaxiertem Zustand. Normalerweise liegt diese - dann aktive Motorschwelle genannte - MT 10% unter der RMT (Ziemann 2003). Zum anderen käme es zu einer Verfälschung des inhibitorischen Effekts im pp-Paradigma im Sinne einer Disinhibition (Ridding, Taylor et al. 1995). Die Relaxation lies sich visuell über den Monitor objektivieren (siehe Abb. 2-1). Der Untersucher stand hinter dem Patienten und positionierte die Achterspule tangential zur Kopfhaut mit ihrem Zentrum präauricular über dem Reizort, der zur Auslösung der größten MEP-Amplitude im Zielmuskel führte (Hotspot). Die Spule wurde antero-posterior orientiert, der Spulengriff zog im 45° Winkel zur Sagittalachse nach außen. In dieser Spulenposition wird erfahrungsgemäß eine optimale transsynaptische Aktivierung des corticospinalen Systems erreicht, ohne starke corticospinale Effekte zu erzeugen (Siebner and Ziemann 2007). Die Impulse wurden getriggert durch die CED Signal Software, die Pause zwischen zwei Stimulationen betrug 5 Sekunden.

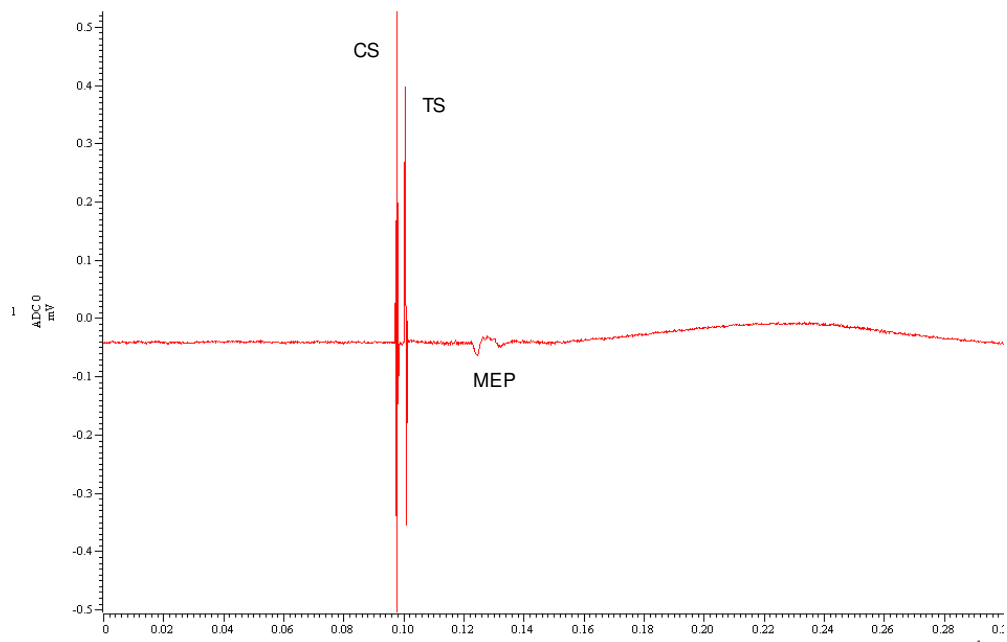
Durch die teilweise sehr hohen Intensitäten kam es zu einer Erhöhung der Spulentemperatur. Bei Überschreitung von 35°C wurde die Spule durch eine zweite Spule baugleichen Typs ausgetauscht.

Das Untersuchungsparadigma sah zunächst die Detektion des Hotspots der paretischen Hand, d.h. also die Detektion der ipsilateralen Bahn, vor. Es erfolgten dann für diesen Punkt die Ermittlung der motorischen Schwelle, die Generierung eines MEP mit einer Amplitude von 500-800 mV und die Bestimmung von SICI und ICF mittels des paired-pulse (pp)-Paradigmas. Im Anschluss daran wurde der Hotspot der nicht-paretischen Hand ermittelt, nach Detektion der kontralateralen Bahn erfolgte die Durchführung des bereits für die paretische Hand erläuterten Untersuchungszyklus.

Schließlich wurde mit einer Intensität von 100% erneut das Vorliegen einer kontralateralen Bahn zur paretischen Hand überprüft.

Die TMS-Untersuchung wurde gestützt durch das Neuronavigationssystem Brain View (Brain View navigation system for TMS, Institute for Manufacturing Engineering and Automation IPA, siehe auch 2.4.3).

a)



b)

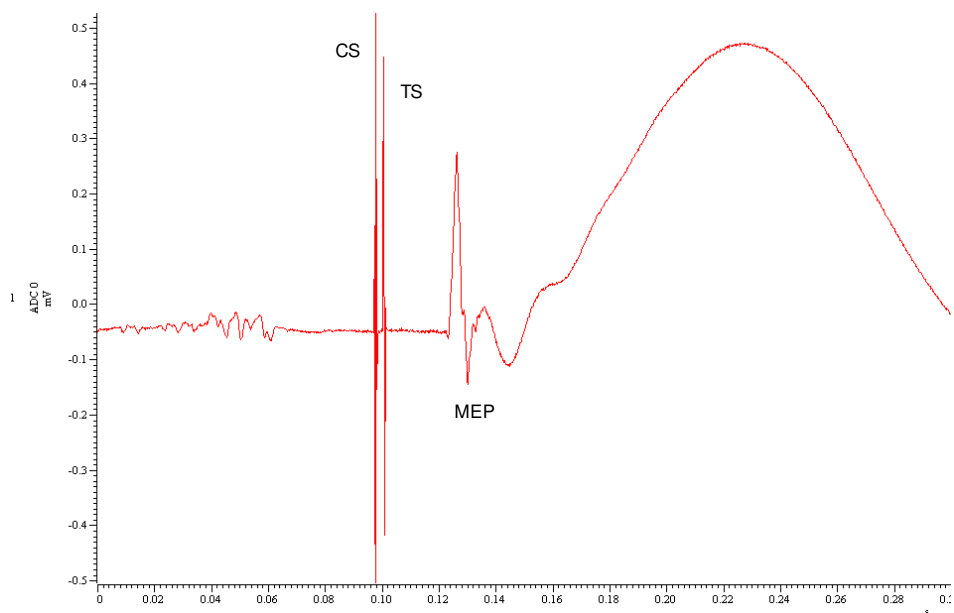


Abb. 2-1: Auswirkung einer Vorinnervation auf ein MEP:

Graphik a) zeigt keine Vorinnervation, bei einem inhibitorisch wirksamen Interstimulusintervall (ISI) von 3 ms kommt es nach dem Teststimulus (TS) zu einer Inhibition des MEP.

Graphik b) zeigt eine Vorinnervation, es kommt bereits vor Auslösung des conditioning stimulus (CS) zu einer ablesbaren Muskelkontraktion. In der Folge kommt es trotz inhibitorisch wirksamem ISI zur Auslösung eines großen MEP.

Die X-Achse zeigt den Aufzeichnungszeitraum t ($t=300$ ms). Auf der Y-Achse ist die Amplitudengröße ablesbar. Das erste Signal in beiden Graphik entspricht dem CS, das zweite Signal dem TS.

2.4.2 Ableitung des Elektromyogramm (EMG)

Das EMG wurde vom M. flexor policis brevis (FPB) mittels selbstklebender Oberflächenelektroden der Firma Neuroline (Typ 700 10-J) abgeleitet. Die Zwei-Kanal-Aufzeichnung erfolgte zeitgleich bilateral mit einem Bandpassfilter von 5 kHz. Die Signale wurden verstärkt, gefiltert und zur späteren Analyse durch ein analog-to-digital-interface umgewandelt. Als Verstärker wurde ein Toennies universal amplifier (Jäger Toennies, Hochberg, Deutschland) bzw. ein D360 Verstärker (Digitimer Ltd, Herfordshire, Großbritannien) verwendet, der mit dem Aufzeichnungsgerät, einem CED 1401 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien) verbunden war. Die Aufzeichnung eines einzelnen Signals dauerte 300 ms, davon gingen dem Stimulus 100 ms voraus.

2.4.3 Hotspot-Detektion

Der „Hotspot“ repräsentiert das Repräsentationsareal des Zielmuskels. Mit einer Stimulationsstärke, die sicher über der individuellen Reizschwelle lag, wurde durch langsames Bewegen der Spule (siehe 2.4.1) das corticale Repräsentationsareal des FPB aufgesucht. Diese Hotspot-Detektion des FPB wurde unterstützt durch das Neuronavigationssystem Brain View (Brain View navigation system for TMS, Institute for Manufacturing Engineering and Automation IPA). Das System ermöglichte das Abspeichern verschiedener Spots, an welchen ein MEP großer Amplitude im Zielmuskel generiert werden konnte. Dadurch wurden ein nachträglicher Vergleich verschiedener Punkte und vermutlich eine im Vergleich zu anderen Verfahren genauere Lokalisation des Repräsentationsareals des FPB möglich. Letztendlich bestand die Möglichkeit jederzeit zum auf diese Weise ermittelten Hotspot zurückzukehren, die Positionierung am Hotspot war akkurat reproduzierbar. Im Falle einer Unterbrechung der Untersuchung oder einer versehentlichen Lageänderung, konnte problemlos zum ursprünglichen Stimulationspunkt zurückgekehrt werden. Post-CIMT erleichterte das Verfahren die Hotspot-Lokalisation und ermöglichte die Detektion eines Shifts des Hotspots.

2.4.4 Ermittlung der Ruhemotorschwelle (RMT)

Am Hotspot wurde die Ruhemotorschwelle (RMT/resting motor threshold) des FPB bestimmt. Die RMT war definiert als die niedrigste Stimulusintensität, bei der in relaxiertem Zustand mindestens 6 von 10 Stimuli gleicher Stärke eine MEP Amplitude von $> 50\mu\text{V}$ generierten. Die RMT wurde zu den drei Testzeitpunkten jeweils neu bestimmt.

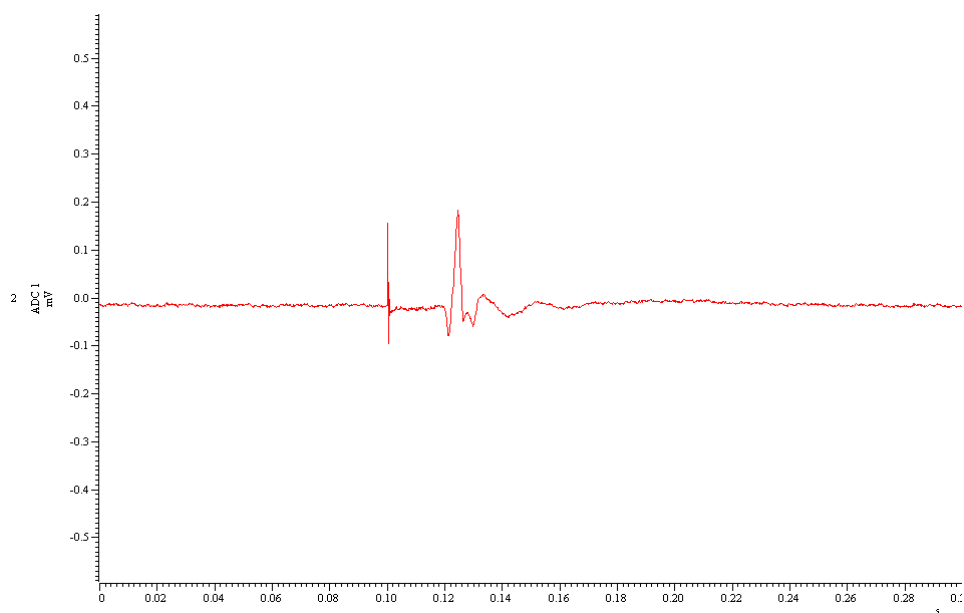
2.4.5 Bestimmung von intracorticaler Inhibition/short intracortical inhibition (SICI) und Fazilitierung (ICF)

Zur Darstellung von SICI und ICF wurde das paired-pulse-Paradigma nach Kujirai verwendet. Das Paradigma besteht aus zwei magnetischen Stimuli, wobei der Erste von beiden als Conditioning Stimulus (CS), der Zweite als Test Stimulus (TS) bezeichnet wird. Der CS ist ein unterschwelliger (80% der Ruhemotorschwelle), der TS ein überschwelliger magnetischer Impuls (120% der Ruhemotorschwelle) (Kujirai, Caramia et al. 1993; Ziemann, Rothwell et al. 1996). Je nach Dauer des Intervalls zwischen beiden Impulsen (=Interstimulusintervall/ISI) stellen sich unterschiedliche Effekte ein. Bisherige Studien zeigten, dass Interstimulusintervalle (ISI) von 1 - 4 ms zu Inhibition führen, während ISIs von 6 - 20ms Fazilitierung zur Folge haben (siehe Abb. 2-2). Der inhibitorische Effekt resultiert am ehesten aus einer Aktivierung GABAerger Neuronen (Ziemann, Lonnecker et al. 1996; Ziemann, Rothwell et al. 1996; Di Lazzaro, Oliviero et al. 2000), der Fazilitierende aus einer Aktivierung glutamaterger (Liepert, Schwenkreis et al. 1997) und noradrenerger (Borojerd, Battaglia et al. 2001) sowie Hemmung dopaminerger (Ziemann, Tergau et al. 1997) und GABAerger Neuronen. Die Schwelle zur Erzeugung inhibitorischer Potentiale ist niedriger als die zur Erzeugung fazilitatorischer Potentiale (Liepert 2006). Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass den beiden Mechanismen unterschiedliche Prozesse zu Grunde liegen.

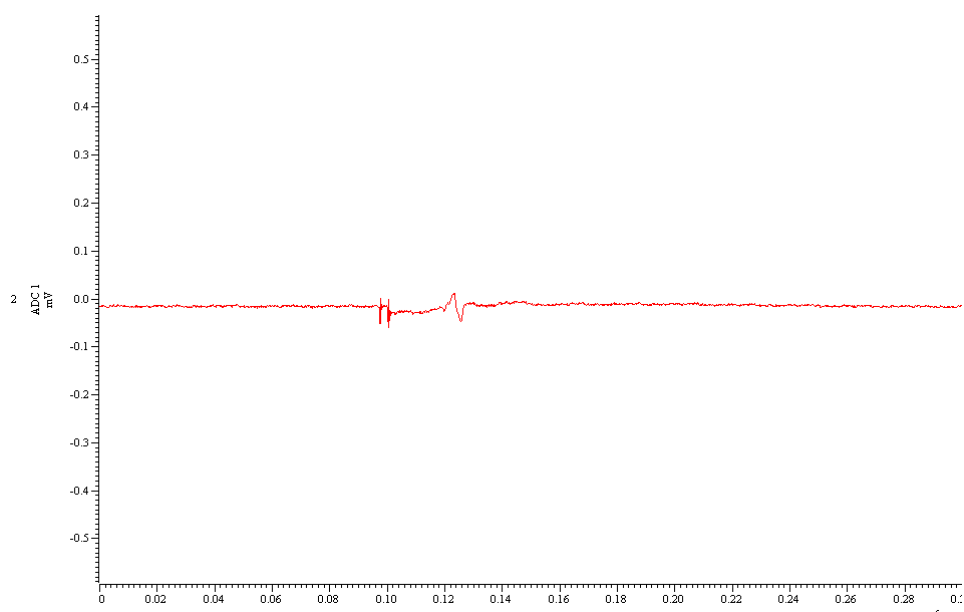
In dieser Studie wurden am entspannten Patienten jeweils 20 Stimuli mit ISI 2 ms und 3 ms zur Testung der SICI und mit ISI 10 ms und 20 ms zur Testung der ICF appliziert. Insgesamt wurden so für ipsilateralen und kontralateralen Hotspot jeweils 80 Impulse ausgelöst. Die einzelnen ISI wurden in randomisierter Reihenfolge abgegeben. Die Zeit zwischen zwei Stimulationen betrug 5 Sekunden. Zusätzlich wurden 20 unkonditionierte Impulse mit einem SO von 20% über der individuellen MT als Kontrolle abgeben.

2. Probanden, Material und Methoden

a)



b)



c)

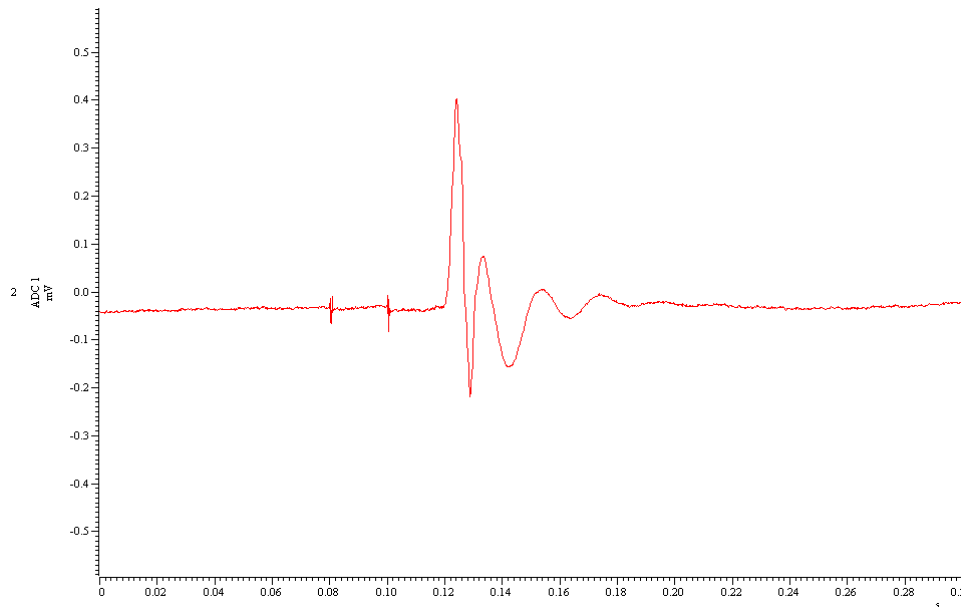


Abb. 2-2: paired-pulse Paradigma:

Graphik a) zeigt ein unconditioniertes MEP.

Graphik b) zeigt ein im paired-pulse Paradigma aufgezeichnetes MEP bei einem inhibitorischen wirksamen ISI von 3ms. Erkennbar wird der inhibitorische Effekt des kurzen ISI, die MEP Amplitude in Graphik b) ist kleiner als in Graphik a).

Graphik c) zeigt ebenfalls ein im paired-pulse Paradigma aufgezeichnetes MEP, hier bei einem fazilitatorisch wirksamem ISI von 20ms. Die MEP Amplitude in Graphik c) ist deutlich größer als in Graphik a).

Die X- Achse zeigt den Aufzeichnungszeitraum t ($t=300$ ms). Auf der Y- Achse ist die Amplitudengröße ablesbar. Das erste Signal in Graphik b) und c) entspricht dem conditioning Stimulus (CS), das zweite Signal dem Teststimulus (TS).

2.5 Evaluation klinischer Daten mittels wolf motor function test (WMFT)

Im Rahmen der physiotherapeutischen Untersuchung wurde der WMFT durchgeführt. Dieser Test dient der klinischen Darstellung motorischer Funktionen der paretischen Hand. Der Test besteht aus 17 Bausteinen, zwei davon ermitteln die Kraft, die übrigen 15 messen den Zeitaufwand beim Durchführen verschiedener Aufgaben (siehe 9.2). Beurteilt wird schließlich neben Schnelligkeit und Kraft auch die Qualität der paretischen Hand. Im ersten Teil des Tests ist v.a. die proximale Muskulatur gefordert, im zweiten dann auch die Distale (Taub, Uswatte et al. 2006). Der WMFT hat sich in Studien an Erwachsenen als valide und reliabel erwiesen (Morris, Uswatte et al. 2001).

2.6 Daten-Analyse

In einem Untersuchungsprotokoll (siehe 9.2.) wurden für jeden Patienten die individuelle MT und das SO, mit dem die zehn MEP abgeleitet wurden, eingetragen. Die MEP wurden für eine spätere Analyse gespeichert.

Die Ergebnisse der paired-pulse Messung wurden mittels des CED Signal Scripts ausgewertet (siehe 9.4). Das Script analysierte die aufgezeichneten Daten, d.h. die einzelnen MEP-Amplituden. Jede Datendatei, die das Signal-Script erkannte, bestand aus mehreren Einzelmessungen/frames (z.B. 80 frames im paired-pulse Paradigma, 20 frames für jedes ISI). Jedem Frame war ein Zustand/State in Form einer ganzen Zahl zugeordnet (State 1,2,3,4 entsprechend einem ISI 2ms, 3ms, 10ms, 20ms).

Bei der Analyse eines Einzelframes wurde zunächst an Hand des States festgestellt, zu welchem Zeitpunkt t_1 der CS und damit das erste Artefakt zu erwarten war. Die in der Zeit vor Auslösung von t_1 aufgezeichneten Daten wurden analysiert, um eine etwaige aufgetretene Vorinnervation zu detektieren. Hierzu wurde ein Zeitintervall von 100 ms festgelegt, innerhalb dessen der höchste und der niedrigste Messwert sich nur um $100 \mu\text{V}$ unterscheiden durften. Diese Maßnahme wurde ergriffen, da bereits geringe Vorinnervation das Ergebnis beeinflusst hätte (siehe 2.4.1). Eine Voraktivierung des Zielmuskels war definiert als eine Überschreitung der Baseline um $100 \mu\text{V}$ vor Auslösung des MEP. Voraktivierte MEP wurden aus der Wertung genommen.

Bei allen verwendbaren Messungen wurde dann mit Hilfe des States festgestellt, zu welchem Zeitpunkt t_2 der TS ausgelöst worden war. In einem vorab festgelegten Intervall von 0,01 Sekunde wurden dann der Minimal- und der Maximalwert des MEP bestimmt. Die Differenz zwischen Maximum und Minimum entsprach der Amplitude des ausgelösten MEP. Die Amplituden der einzelnen Frames wurden entsprechend den States zusammengefasst. Für jeden State wurden Mittelwert und Varianz bestimmt und automatisch als Excel-Tabelle konfiguriert. Werte, die sich vom Mittelwert +/-dreifache Standardabweichung unterschieden, wurden als Ausreißer definiert und nicht in die endgültige Auswertung miteinbezogen.

Die auf diese Weise gemittelten Werte dienten der weiteren statistischen Analyse. Verwendet wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben sowie zur

graphischen Darstellung der Boxplot. Das Signifikanzniveau p lag bei 0,05, Werte $> 0,05$ wurden als nicht signifikant betrachtet.

Die Ergebnisse unter den Punkten 3.1.2-3.1.4 sowie 3.2.2-3.2.3 wurden statistisch mittels eines logarithmischen Tests ermittelt. Dadurch wurde die Darstellung von 2-fach und 3-fach Wechselwirkungen beim Vergleich der Verlaufsdaten 2005 und 2006 möglich (siehe 9.5). Zu diesen Ergebnissen wurde ein lineares Modell erstellt. Nur signifikante Ergebnisse wurden in dieses Modell aufgenommen. Zusätzlich wurden Zufallseffekte ermittelt, was eine Berechnung der Variabilität der einzelnen Patientendatensätze ermöglichte. Die Analyse wurde mit der MIXED Methode durchgeführt (SAS Institute, CARY, North Carolina, USA). Die Bezugsgrößen der Berechnungen waren Gruppe Kontra, kontralaterale Hemisphäre zur nicht-paretischen Hand und Untersuchungszeitpunkt prä-CIMT.

2.7 Durchführung der CIMT

Zur Gewährleistung der „constraint-Komponente“ erhielt jeder Patient einen individuell angepassten Handschuh für die nicht-paretische Hand. Dieser verhinderte weitgehend Finger- und Handbewegungen. Zur Anfertigung des Handschuhs waren Frotteestoff und dünne Baumwolle verwendet worden. Der Frotteeanteil befand sich an der Palmarseite der Hand, in diesen eingenäht war ein kleines Holzbrett, welches Greifbewegungen zusätzlich erschwerte. Am Handrücken wurde lediglich dünner Baumwollstoff benutzt, um übermäßiges Schwitzen zu verhindern. Am Handgelenk war ein Klettverschluss angebracht, an dem der Handschuh weiter und enger gestellt werden konnte. Der Handschuh wurde an zwölf aufeinander folgenden Tagen jeweils von neun bis 19 Uhr getragen (siehe Abb. 2-4). Von den Handschuhtragezeiten ausgenommen waren eine halbstündige Mittagspause sowie die körperliche Hygiene. Zeitweise erhielten die Teilnehmer zusätzlich eine Bauchbinde zur Fixierung des Armes und Einschränkung der gesamten Armbewegung.

Im Rahmen der „induced-Komponente“ nahm jeder Patient täglich zwei Stunden an einer Einzeltherapiesitzung bei speziell ausgebildeten Physio- und Ergotherapeuten teil. Hauptbestandteil waren hier auf die individuellen Fähigkeiten und Therapieziele zugeschnittene Shapingaufgaben. Shaping basiert auf folgenden Komponenten:

- a. verbales Feedback und Lob für kleine Fortschritte,
- b. Aufgaben die „maßgeschneidert“ wurden auf die individuellen motorischen Defizite der Patienten,
- c. bei der erstmaligen Durchführung einer für den Patienten unlösbaren Aufgabe Hilfestellung und somit Ermöglichung, dass die Aufgabe zu Ende gebracht werden kann
- d. systematische Steigerung der Anforderungen (Hoare, Wasiak et al. 2007).

Die jeweiligen Ziele hatten Patienten, Eltern, behandelnder Arzt und Physiotherapeuten vor Beginn der CIMT als Goal-Attainment-scale und mittels eines Fragebogens gemeinsam erarbeitet (siehe 9.6).

Die übrige Zeit verbrachten die Patienten in der Gruppe. Dort wurden sie mit Gruppenspielen (Wasserbombenschlacht, Kegeln, Stationenlauf, Brettspiele u.a.) und Bastelarbeiten

(Papiermaché, Perlenketten fädeln, Weben u.a.) beschäftigt (siehe Abb. 2-3). Soweit der Betreuungsschlüssel es erlaubte, wurde auch in der Gruppe versucht, intensiv auf einzelne Patienten und ihre speziellen Ziele einzugehen. Eine Herausforderung für die Therapeuten bestand darin, die Motivation der Kinder über den langen Zeitraum hoch zu halten. Es wurde versucht die Patienten mit altersentsprechenden und die persönlichen Vorlieben berücksichtigenden Tätigkeiten zu beschäftigen.

Ein Ziel der Gruppentherapie war, den Teilnehmern deutlich zu machen, dass es möglich ist mit der paretischen Hand, unterschiedlichste Aktionen auszuführen. Die Betreuung während der Gruppentherapie-Zeit erfolgte durch Physiotherapeuten, Physiotherapieschüler, Erzieher und Doktorandinnen. Zwei mal wöchentlich war zusätzlich eine Psychologin anwesend, die bei auftretenden Problemen für Gespräche zur Verfügung stand.



Abb. 2-3: Beispiel für in der Gruppentherapie entstandene und mit der paretischen Hand angefertigte Bastelarbeiten: „Handicamp“-Banner und Webarbeiten.



Abb. 2-4: Teilnehmer während der Gruppentherapie. Der Therapiehandschuh wurde bei allen Tätigkeiten getragen, der Einsatz der paretischen Hand dadurch gefördert.

3 Ergebnisse

Die Patienten wurden am Wochenende vor Durchführung der CIMT (prä-CIMT) mittels TMS untersucht, nach der 12-tägigen Therapie erfolgte eine zweite Untersuchung (post-CIMT). Zur Kontrolle eines möglichen Langzeit-Effektes der CIMT wurde eine Follow-up Untersuchung (FU) sechs Monate nach dem Training durchgeführt.

Die Untersuchung wurde in der Regel gut toleriert. Bei einem Patienten wurde die Untersuchung prä-CIMT auf Grund von Missempfinden vorzeitig abgebrochen.

Wie im Methodik Teil erläutert, wurden Messungen zur Ermittlung der RMT sowie SICI und ICF durchgeführt. Ebenso wurde eine Analyse der Amplituden der MEP durchgeführt, welche Gegenstand einer eigenen Arbeit sind (Landes 2009).

Zunächst werden RMT, SICI und ICF-Ergebnisse der 2006 untersuchten Gruppe Ipsi (Kinder und Jugendliche mit ipsilateralem Reorganisationsmuster) vorgestellt. Es folgt ein Vergleich mit den Ergebnissen der im Jahr 2005 untersuchten Gruppe Kontra (Kinder und Jugendliche mit kontralateraler Reorganisation). Die genaue Darstellung von Methodik und Ergebnis der Studie 2005 können der Promotionsarbeit von N. Wagner entnommen werden (Wagner 2006).

Zur Begrifflichkeit im Ergebnissteil sei angemerkt:

- In der Gruppe Kontra entspricht der Hotspot zur nicht-paretischen Hand dem kontralateralen Hotspot, der Hotspot zur paretischen Hand wird als läsioneller Hotspot bezeichnet.
- In Gruppe Ipsi entspricht der Hotspot zur nicht-paretischen Hand dem kontralateralen Hotspot, der Hotspot zur paretischen Hand dem ipsilateralen Hotspot.

3.1 Ergebnisse für ipsilateral reorganisierte Patienten (Gruppe Ipsi, 2006)

3.1.1 Unveränderte RMT in Gruppe Ipsi prä- und post-CIMT

Beim Vergleich der RMT am ipsilateralen Hotspot zur paretischen Hand mit der RMT am kontralateralen Hotspot zur nicht-paretischen Hand prä-CIMT ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,123$).

Beim Vergleich der RMT am ipsilateralen Hotspot prä-CIMT mit post-CIMT ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p(\text{ipsi})= 0,362$). Auch beim Vergleich der RMT am kontralateralen Hotspot prä-CIMT mit post-CIMT wurden keine signifikanten Unterschiede sichtbar ($p(\text{kontra})= 0,172$).

Patient	TMS MT [% output]		TMS MT [% output]	
	ipsilateral prä- CIMT	ipsilateral post- CIMT	kontralateral prä- CIMT	kontralateral post- CIMT
1	54	57	42	46
2	45	45	40	40
3	53	58	52	54
4	57	56	61	63
5	46	61	49	60
6	55	53	51	51
7	58	57	51	49
8	43	57	40	53
9	48	43	41	38
MW	51	54	47	50

*Tabelle 3-1: Motorische Schwellen bei relaxiertem Muskel in Gruppe Ipsi an ipsilateralem und kontralateralem Hotspot prä- und post-CIMT. Es zeigten sich weder signifikante Unterschiede beim Vergleich der beiden Hotspots noch beim Vergleich der Zeitpunkte. Bilateral organisierte Patienten sind mit * gekennzeichnet.*

3.1.2 Gesteigerte SICI am ipsilateralen Hotspot prä-CIMT

Prä-CIMT zeigte sich am ipsilateralen Hotspot eine kleinere SICI-Amplitude als am kontralateralen Hotspot. Der ipsilaterale Hotspot inhibierte demzufolge stärker als der Kontralaterale. Die Amplituden unterschieden sich signifikant um den Faktor 0,78 (0,69-0,88, 95% KI; $\log(\text{SICI})$ -0,38 bis -0,12, 95% KI).

3.1.3 Disinhibition am ipsilateraleren Hotspot post-CIMT

Der Effekt von CIMT auf die SICI des ipsilateraleren Hotspots beim Vergleich prä- mit post-CIMT war größer als auf die des kontralateraleren Hotspots. Bei Betrachtung der Tabelle 3-2 und des Graph 3-1 wird deutlich, dass der Effekt einer Disinhibition am ipsilateraleren Hotspot entsprach. Die Veränderung von ipsilateraler und kontralateraler Amplitude unterschied sich signifikant um den Faktor 1,95 (1,63-2,3, KI 95%, $\log(\text{SICI})$ 0,49 bis 0,85, KI 95%).

Der Effekt von CIMT auf die SICI des ipsilateraleren Hotspots beim Vergleich prä-CIMT mit der Untersuchung im Follow-up war annähernd gleich wie auf die des gesunden Hotspots. Die Veränderung von ipsilateralem und kontralateralem Hotspot unterschied sich um den Faktor 1,03. Im Follow-up zeigte keiner der beiden Hotspots eine signifikante Veränderung beim Vergleich mit prä-CIMT (0,86-1,24, KI 95%, $\log(\text{SICI})$ -0,14 bis 0,22, KI 95%).

Am kontralateraleren Hotspot zeigte sich post-CIMT eine ähnliche SICI-Amplitude wie prä-CIMT. Der kontralaterale Hotspot inhibierte post-CIMT und prä-CIMT vergleichbar stark. Die Amplituden unterschieden sich nicht-signifikant um den Faktor 0,89 (0,54-1,5, 95% KI; $\log(\text{SICI})$ -0,62 bis 0,41, 95% KI).

Am kontralateraleren Hotspot zeigte sich im Follow-up eine ähnliche SICI-Amplitude wie prä-CIMT. Der kontralaterale Hotspot inhibierte prä-CIMT und im Follow-up vergleichbar stark. Die Amplituden unterschieden sich nicht-signifikant um den Faktor 1,14 (0,75-1,72, 95% KI; $\log(\text{SICI})$ -0,28-0,55, 95% KI).

Effekt des ISI auf die SICI-Amplituden

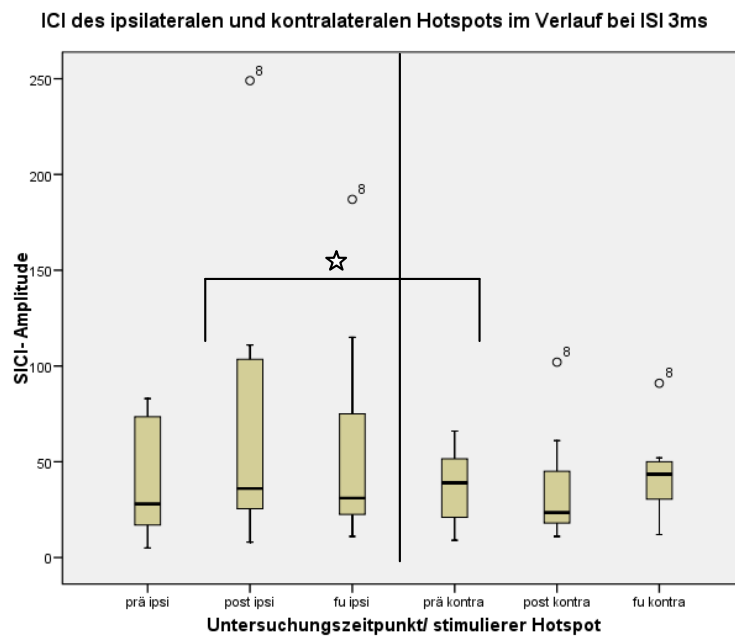
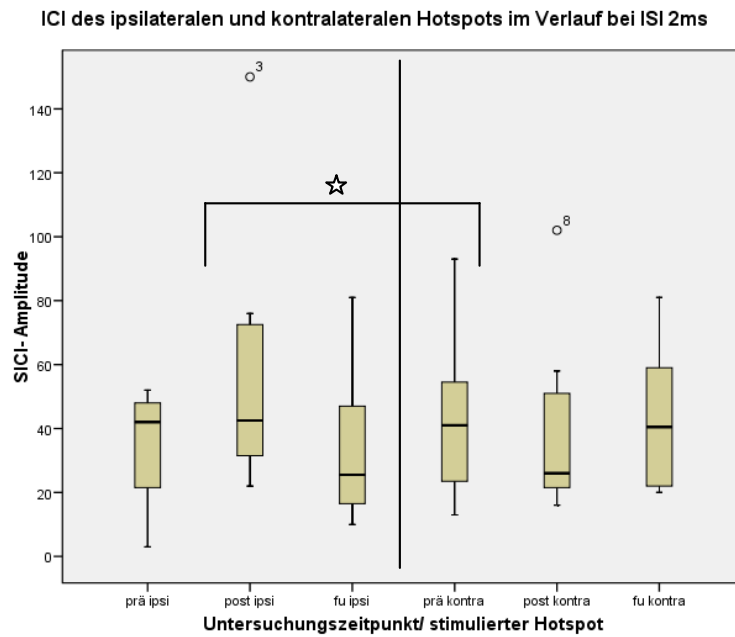
Im Jahr 2006 hatte das ISI keinen Effekt auf die SICI-Amplitudengröße an ipsilateralem und kontralateralem Hotspot. ISI 2ms und ISI 3ms wirkten sich in gleichem Maße inhibitorisch aus. Dies wird auch bei Betrachtung von Tabelle 3-2 und Graph 3-1 deutlich.

3. Ergebnisse

Mediane der ICI- Amplituden des ipsilateralen Hotspots						
	prä		post		fu	
ISI	2ms	3ms	2ms	3ms	2ms	3ms
1	50	66	37	40	24	17
2	46	20	30	8	16	11
3	41	36	150	24	27	33
5	11	15	22	27	10	29
6	3	5	33	32	17	35
7	32	83	69	96	81	115
8	43	19	48	111	65	28
9	52	81	76	249	29	187
MW	35	41	58	73	34	57
Median	42	28	43	36	26	31
Mediane der ICI- Amplituden des kontralateralen Hotspots						
	prä		post		fu	
ISI	2ms	3ms	2ms	3ms	2ms	3ms
1	93	50	27	19	36	22
2	27	27	25	17	45	45
3	47	37	19	20	53	52
5	13	9	24	29	20	48
6	20	15	58	11	23	12
7	62	66	44	61	21	39
8	47	53	16	27	65	42
9	35	41	102	102	81	91
MW	43	37	39	36	43	44
Median	41	39	26	24	41	44

Tabelle 3-2: Mediane der SICI-Amplituden der Einzelprobanden im Zeitverlauf prä-post-Follow-up. MW steht für den daraus resultierenden Gruppenmittelwert, Median entsprechend für den Gruppen-Median. Die SICI-Amplituden ergeben sich aus den pp-Amplituden im Verhältnis zu den uc-Amplituden. Je größer die Amplitude umso kleiner die Inhibition. Prä-CIMT zeigten die Patienten am ipsilateralen Hotspot kleinere Amplituden als am Kontralateralen, die Inhibition ist hier gesteigert. Beim Vergleich prä-CIMT mit post-CIMT zeigt sich am ipsilateralen Hotspot also eine Disinhibition.

3. Ergebnisse



Graph 3-1: SICI-Amplituden beider Hotspots im Zeitverlauf: Die Darstellungen basieren auf den Medianen der Einzelmessungen (Rohdaten). Es zeigte sich eine Disinhibition am ipsilateralen Hotspot beim Vergleich prä- mit post CIMT. Die Veränderung ist signifikant um den Faktor 1,95 größer als die nicht-signifikante Veränderung am kontralateralen Hotspot.

3.1.4 Gesteigerte ICF am ipsilateralen Hotspot post-CIMT

Prä-CIMT zeigte sich am ipsilateralen Hotspot annähernd die gleiche ICF-Amplitude wie am kontralateralen Hotspot. Der ipsilaterale Hotspot faziitierte demzufolge ähnlich wie der Kontralaterale. Die Amplituden unterschieden sich nicht-signifikant um den Faktor 1,08 (0,95-1,23, 95% KI; $\log(\text{ICF})$ $-0,05$ bis $0,21$; 95% KI).

Am kontralateralen Hotspot zeigte sich post-CIMT eine ähnliche ICF-Amplitude wie prä-CIMT. Der kontralaterale Hotspot faziitierte post-CIMT ähnlich wie prä-CIMT. Die Amplituden unterschieden sich nicht-signifikant um den Faktor 0,74 (0,51-1,07, 95% KI; $\log(\text{ICF})$ $-0,68$ bis $0,07$; 95% KI).

Der Effekt von CIMT auf die ICF des ipsilateralen Hotspots beim Vergleich prä- mit post-CIMT war größer als auf die des kontralateralen Hotspots. Bei Betrachtung der Tabelle 3-3 und des Graph 3-2 wird deutlich, dass der Effekt einer gesteigerten Faziitierung entsprach. Die Veränderung von ipsilateraler und kontralateraler Amplitude unterschied sich signifikant um den Faktor 2,07 (1,77-2,42, KI 95%, $\log(\text{ICF})$ $0,58$ bis $0,88$, KI 95%).

Am kontralateralen Hotspot zeigte sich im Follow-up eine ähnliche ICF-Amplitude wie prä-CIMT. Der kontralaterale Hotspot faziitierte im Follow-up und prä-CIMT vergleichbar stark. Die Amplituden unterschieden sich nicht-signifikant um den Faktor 1,03 (0,7-1,49, 95% KI; $\log(\text{ICF})$ $-0,35$ bis $0,4$; 95% KI).

Der Effekt von CIMT auf die ICF des ipsilateralen Hotspots beim Vergleich prä-CIMT mit der Untersuchung im Follow-up war annähernd gleich wie auf die des gesunden Hotspots. Die Veränderung von ipsilateralem und kontralateralem Hotspot unterschied sich nicht-signifikant um den Faktor 0,99 (0,85-1,15, KI 95%, $\log(\text{ICF})$ $-0,16$ bis $0,14$; KI 95%).

3. Ergebnisse

Effekt des ISI auf die ICF-Amplituden

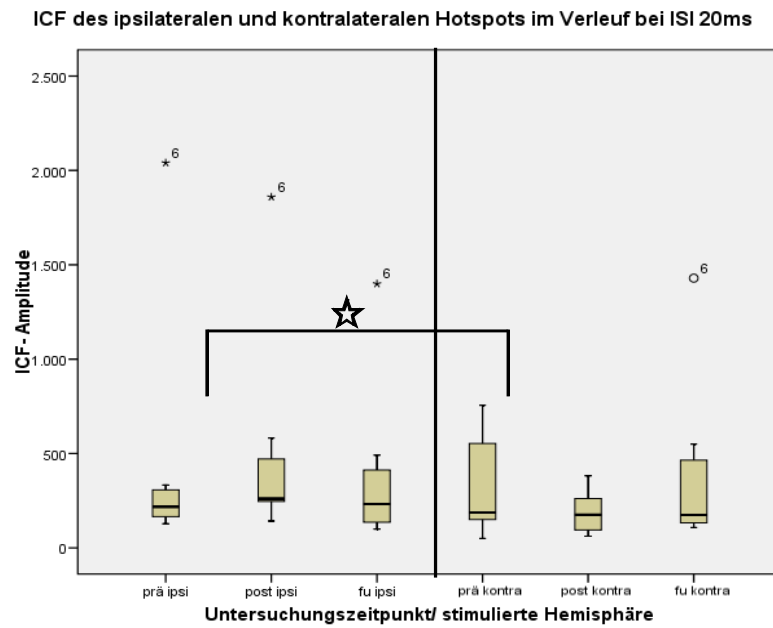
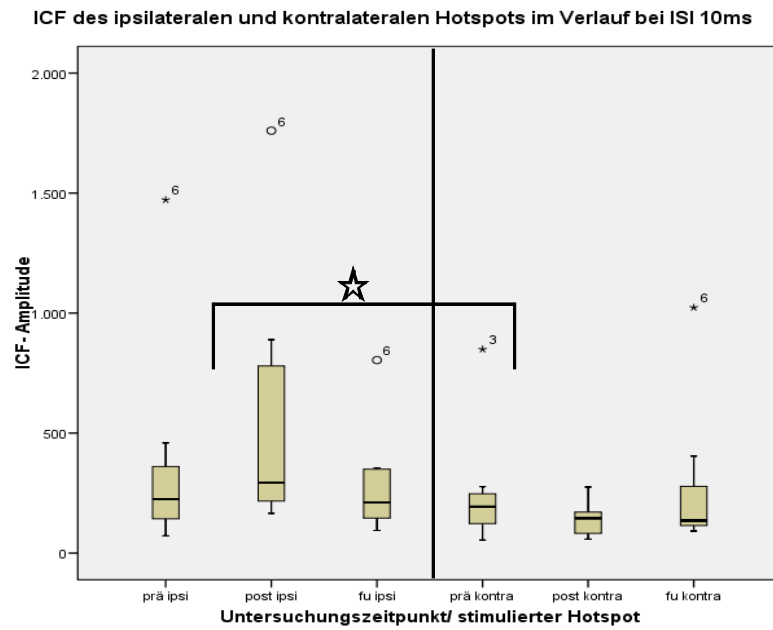
Der Effekt des ISI auf den gesunden Hotspot prä-CIMT war bei 20 ms um den Faktor 1,03 größer als bei 10 ms. Dieser Effekt zeigt Signifikanz, jedoch keine Relevanz (1,02-1,08, 95% KI; log 0,018-0,034, 95% KI).

Der Effekt des ISI ist auf den läsionellen Hotspot um den Faktor 0,97 kleiner als auf den gesunden Hotspot. Dieses Ergebnis zeigt Signifikanz, jedoch keine Relevanz (0,91-0,96; 95% KI; log -0,037 bis - 0,015, 95% KI).

Mediane der ICF- Amplituden des ipsilateralen Hotspots						
	prä		post		fu	
ISI	10 ms	20 ms	10 ms	20 ms	10 ms	20 ms
1	212	282	210	262	120	100
2	237	200	223	142	171	125
3	459	333	671	248	196	195
5	262	236	166	244	226	269
6	173	180	263	259	355	491
7	1472	2040	1760	1859	804	1399
8	72	151	324	361	94	146
9	113	128	889	582	344	334
MW	375	444	563	495	289	382
Median	225	218	294	261	211	232
Mediane der ICF- Amplituden des kontralateralen Hotspots						
	prä		post		fu	
ISI	10 ms	20 ms	10 ms	20 ms	10 ms	20 ms
1	277	756	75	280	122	380
2	54	50	58	62	116	125
3	849	654	130	85	152	173
5	135	184	275	382	404	550
6	208	191	160	199	114	141
7	217	453	170	242	1023	1429
8	111	178	89	105	92	176
9	179	122	172	152	149	108
MW	254	324	141	188	272	385
Median	194	188	145	176	136	175

Tabelle 3-3: Mediane der ICF-Amplituden der Einzelprobanden im Zeitverlauf prä-post-Follow-up. MW steht für den daraus resultierenden Gruppenmittelwert, Median entsprechend für den Gruppen-Median. Die ICF-Amplituden ergeben sich aus den pp-Amplituden im Verhältnis zu den uc-Amplituden. Post-CIMT zeigen sich am ipsilateralen Hotspot deutlich größere Amplituden als prä-CIMT, die Fazilitierung ist nach CIMT gesteigert.

3. Ergebnisse



Graph 3-2: ICF-Amplituden beider Hotspots im Zeitverlauf. Die Darstellungen basieren auf den Medianen der Einzelmessungen (Rohdaten). Es zeigte sich eine Disinhibition am ipsilateralen Hotspot beim Vergleich prä- mit post-CIMT. Die Veränderung ist signifikant um den Faktor 2,07 größer als die nicht-signifikante Veränderung am kontralateralen Hotspot.

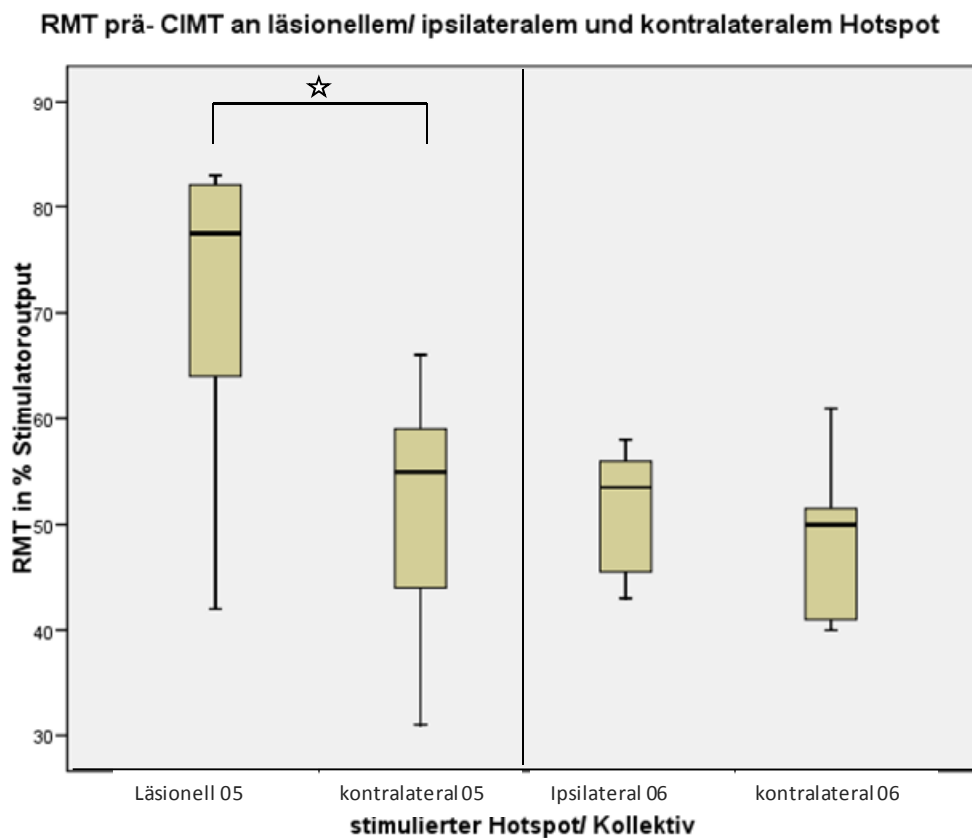
3.2 Vergleich der Ergebnisse ipsilateral reorganisierter Patienten (Gruppe Ipsi, 2006) mit kontralateral reorganisierten Patienten (Gruppe Kontra, 2005)

3.2.1 Vergleich der RMT der Gruppe Kontra mit Gruppe Ipsi

Prä-CIMT beobachtete man in Gruppe Kontra eine signifikant höhere RMT am läsionellen Hotspot zur paretischen Hand als am kontralateralen Hotspot zur nicht-paretischen Hand ($p=0,008$) (Wagner 2006). Wie bereits erläutert zeigte Gruppe Ipsi diesen Unterschied nicht (siehe 3.1). Patienten mit ipsilateraler Projektion zur paretischen Hand zeigten geringere Veränderungen der RMT als Patienten mit kontralateraler/läsioneller Projektion zur paretischen Hand.

TMS MT [% output] Gruppe Kontra			TMS MT [% output] Gruppe Ipsi		
Patient	läsionell prä- CIMT	kontralateral prä- CIMT	Patient	ipsilateral prä- CIMT	kontralateral prä- CIMT
10	82	40	1*	54	42
11	59	55	2	45	40
12	69	48	3*	53	52
13	83	55	4	57	61
14	42	31	5	46	49
15	80	58	6	55	51
16*	75	60	7*	58	51
17*	82	66	8	43	40
			9	48	41
MW	72	52	MW	51	47

Tabelle 3-4: RMT der Gruppen Ipsi und Kontra prä-CIMT im Vergleich. Vergleicht man jeweils innerhalb einer Gruppe die läsionelle/ipsilaterale mit der kontralateralen RMT, so fällt auf, dass die Differenzen zwischen den RMT in Gruppe Kontra größer waren. Die RMT des läsionellen Hotspots war höher als die des Kontralateralen. In Gruppe Ipsi waren die RMT an ipsilateralem und kontralateralem Hotspot in etwa gleich. Mit () gekennzeichnete Patienten waren bilateral reorganisiert.*



Graph 3-3: RMT der Gruppe Kontra (links) und der Gruppe Ipsi (rechts) an beiden Hotspots im Vergleich. Gruppe Kontra zeigte beim Vergleich läSIONELLER Hotspot zur paretischen Hand mit kontralateraler Hotspot zur nicht-paretischen Hand eine signifikant höhere RMT am läSIONELLEN Hotspot. Bei Gruppe Ipsi unterschieden sich ipsilateraler und kontralateraler Hotspot nicht-signifikant voneinander.

3.2.2 Vergleich der SICI der Gruppe Ipsi mit Gruppe Kontra

3.2.2.1 Prä: reduzierte SICI in Gruppe Kontra, gesteigerte SICI in Gruppe Ipsi

Gruppe Ipsi zeigte prä-CIMT am kontralateralen Hotspot zur nicht-paretischen Hand eine ähnliche SICI-Amplitude wie Gruppe Kontra. Gruppe Ipsi inhibierte demzufolge am kontralateralen Hotspot zur nicht-paretischen Hand ähnlich wie Gruppe Kontra. Die kontralateralen Hotspots zur paretischen Hand der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander. Die Amplituden unterschieden sich nicht-signifikant um den Faktor 1,31 (0,62-2,77, 95% KI; log -0,48 bis 1,02, KI 95%).

Gruppe Kontra zeigte prä-CIMT eine verminderte Inhibition am läSIONellen Hotspot zur paretischen Hand. Die SICI Amplitude an der paretischen Hand war um den Faktor 2,62 signifikant größer als an der nicht-paretischen Hand (2,13-3,23; 95%KI/ log 0,76 bis 1,17; 95%KI).

Gruppe Ipsi zeigte am ipsilateralen Hotspot eine um den Faktor 0,78 signifikant kleinere SICI-Amplitude als am Kontralateralen (siehe 3.1.2). Es besteht bei Gruppe Ipsi zwischen kontralateralem und ipsilateralem Hotspot ein geringerer Unterschied bezüglich der Kompetenz zu inhibieren als bei Gruppe Kontra zwischen kontralateralem Hotspot zur nicht-paretischen Hand und läSIONellem Hotspot zur paretischen Hand. Der Effekt der Läsionsseite beim Vergleich kontralateraler mit läSIONeller/ ipsilateraler Hotspot war in Gruppe Ipsi um den Faktor 0,3 signifikant kleiner als in Gruppe Kontra (0,32-0,38, 95% KI; log -1,145 bis -0,98; 95% KI).

3.2.2.2 Post: Disinhibition in Gruppe Ipsi, unveränderte SICI in Gruppe Kontra

In Gruppe Ipsi war der Effekt von CIMT am kontralateralen Hotspot zur nicht-paretischen Hand beim Vergleich prä-CIMT mit post-CIMT ähnlich wie in Gruppe Kontra. CIMT bewirkte in beiden Gruppen bezüglich der Inhibition des kontralateralen Hotspots zur paretischen Hand keine signifikante Veränderung. Die SICI unterschied sich nicht signifikant um den Faktor 1,1 (0,5-2,38, 95% KI; log -0,69 bis 0,87; 95% KI).

Der Effekt von CIMT am ipsilateralen Hotspots zur paretischen Hand in Gruppe Ipsi ist beim Vergleich prä- mit post-CIMT größer als der Effekt von CIMT am läSIONellen Hotspot zur paretischen Hand in Gruppe Kontra. Die durch CIMT entstandenen Veränderungen am Hotspot zur paretischen Hand sind beim Vergleich prä- mit post-CIMT in Gruppe Ipsi größer als in Gruppe Kontra. Der Effekt von CIMT auf der Läsionsseite beim Vergleich prä-CIMT mit post-CIMT ist in Gruppe Ipsi um den Faktor 1,9 signifikant größer als in Gruppe Kontra (1,42-2,77, 95% KI; log 0,35 bis 1,02; 95% KI).

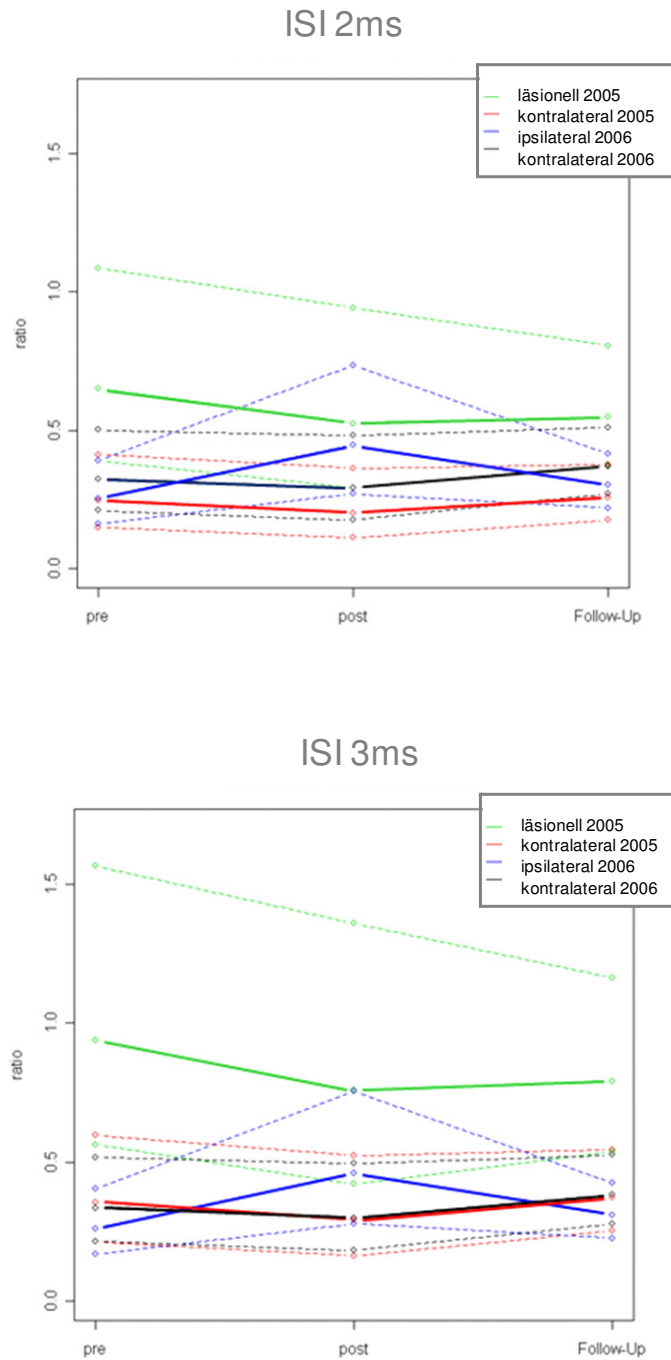
3.2.2.3 Follow-up: Kein Einfluss von CIMT auf die SICI

In Gruppe Ipsi ist der Effekt von CIMT am kontralateralen Hotspot zur nicht-paretischen Hand beim Vergleich prä-CIMT mit Follow-up ähnlich wie in Gruppe Kontra. CIMT hat in Gruppe Ipsi bezüglich der Inhibition des kontralateralen Hotspots eine ähnliche Veränderung

3. Ergebnisse

zur Folge wie in Gruppe Kontra. Die Veränderungen am kontralateralen Hotspot unterschieden sich nicht-signifikant um den Faktor 1,1 (0,62-1,93, 95% KI; log -0,47 bis 0,66; 95% KI).

Der Effekt von CIMT am ipsilateralen Hotspot zur paretischen Hand ist beim Vergleich prä-CIMT mit Follow-up ähnlich wie der Effekt von CIMT am läsionellen Hotspots zur paretischen Hand in Gruppe Kontra. Die durch CIMT entstandenen Veränderungen am Hotspot zur paretischen Hand sind beim Vergleich prä-CIMT mit Follow-up in Gruppe Ipsi ähnlich wie in Gruppe Kontra. Der Effekt der Läsionsseite beim Vergleich prä-CIMT mit Follow-up unterschied sich nicht-signifikant um den Faktor 1,28 (0,42-1,8, 95% KI; log -0,87-0,59, 95% KI).



Graph 3-4: SICI der Gruppen Kontra und Ipsi im Vergleich. Es werden kontralateraler und ipsilateraler/läsioneller Hotspot zu den Untersuchungszeitpunkten prä-post-Follow-up dargestellt. Beim Vergleich der SICI prä-CIMT wird deutlich, dass sich die SICI von ipsilateralem und kontralateralem Hotspot in Gruppe Ipsi weniger voneinander unterscheiden als die SICI von läsionellem und kontralateralem Hotspot in Gruppe Kontra. Gruppe Kontra zeigt am läsionellen Hotspot eine deutliche Disinhibition. Beim Vergleich prä- mit post-CIMT zeigt Gruppe Ipsi eine Disinhibition (blauer Balken).

3.2.3 Vergleich der ICF der Gruppe Kontra mit Gruppe Ipsi

3.2.3.1 Prä: Unbeeinträchtigte ICF in Gruppe Kontra und Ipsi

Gruppe Ipsi zeigte prä-CIMT am kontralateralen Hotspot zur nicht-paretischen Hand eine ähnliche ICF-Amplitude wie Gruppe Kontra. Gruppe Ipsi faziilitierte demzufolge am kontralateralen Hotspot zur nicht-paretischen Hand ähnlich wie Gruppe Kontra. Der Unterschied um den Faktor 1,7 war nicht signifikant (0,97-2,86, 95% KI/ log -0,03 bis 1,05, KI 95%).

Der Effekt von CIMT am ipsilateralen Hotspot zur paretischen Hand in Gruppe Ipsi war prä-CIMT ähnlich dem Effekt von CIMT am läsionellen Hotspots zur paretischen Hand in Gruppe Kontra. Der Effekt der Läsionsseite beim Vergleich kontralateraler mit läsioneller/ipsilateraler unterschied sich nicht-signifikant um den Faktor 0,82 (0,45 -1,5; 95% KI/ log -0,79 bis 0,4; KI 95%).

3.2.3.2 Post: Gesteigerte Fazilitierung in Gruppe Ipsi

In Gruppe Ipsi ist der Effekt von CIMT am kontralateralen Hotspot zur nicht-paretischen Hand beim Vergleich prä-CIMT mit post-CIMT kleiner als in Gruppe Kontra. CIMT hat in Gruppe Ipsi bezüglich der Fazilitierung des kontralateralen Hotspots zur paretischen Hand eine geringere Veränderung zur Folge als in Gruppe Kontra. In Gruppe Ipsi ist die Veränderung am kontralateralen Hotspot um den Faktor 0,77 signifikant kleiner als in Gruppe Kontra (0,63-0,95, 95% KI/ log -0,47 bis -0,05, 95% KI).

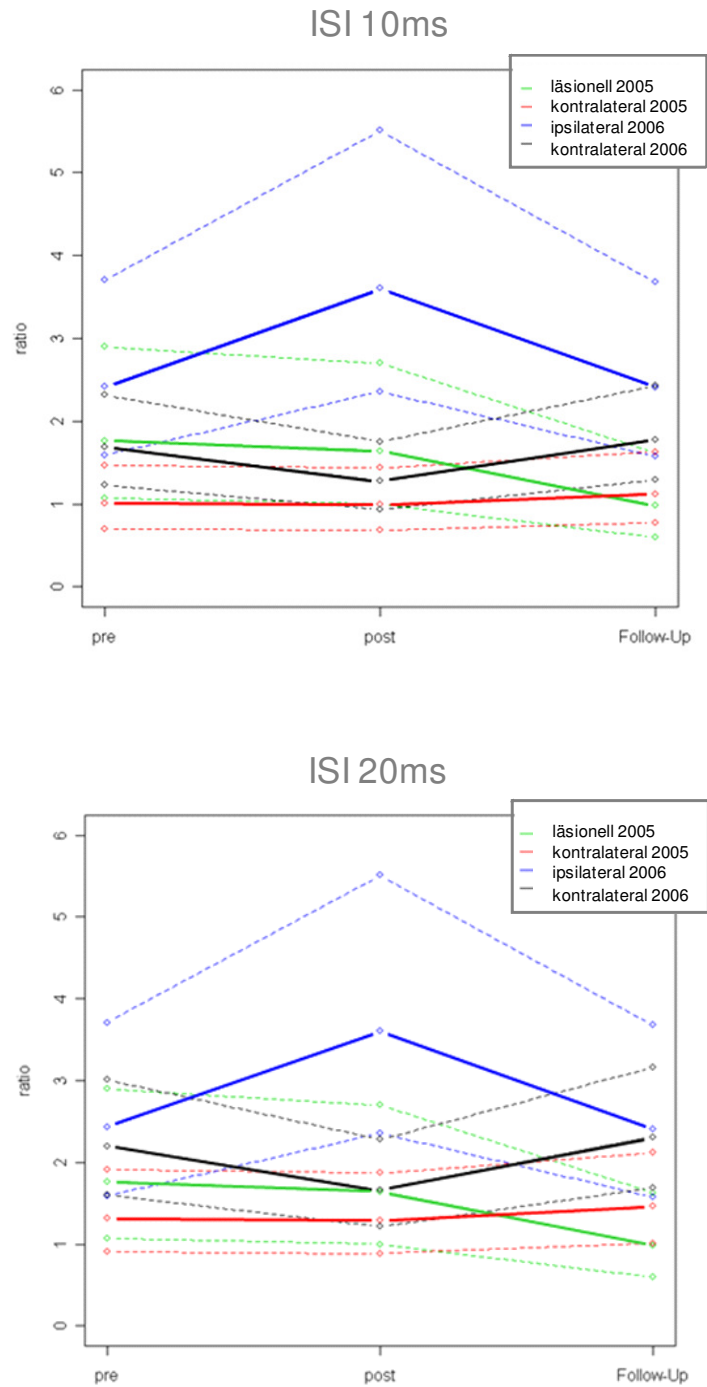
Der Effekt von CIMT am ipsilateralen Hotspot zur paretischen Hand in Gruppe Ipsi ist beim Vergleich prä- mit post-CIMT größer als der Effekt von CIMT am läsionellen Hotspots zur paretischen Hand in Gruppe Kontra. Die durch CIMT entstandenen Veränderungen am Hotspot zur paretischen Hand sind beim Vergleich prä- mit post-CIMT in Gruppe Ipsi größer als in Gruppe Kontra. Der Effekt der Läsionsseite beim Vergleich prä-CIMT mit post-CIMT ist in Gruppe Ipsi um den Faktor 2,06 signifikant größer als in Gruppe Kontra (1,52-2,77; 95% KI/ log 0,42 bis 1,02; 95% KI).

3.2.3.3 Follow-up: Anhaltend gesteigerte Fazilitierung der Gruppe Ipsi

In Gruppe Ipsi war der Effekt von CIMT am kontralateralen Hotspot zur nicht-paretischen Hand beim Vergleich prä-CIMT mit Follow-up ähnlich wie in Gruppe Kontra. CIMT hatte in Gruppe Ipsi bezüglich der Fazilitierung des kontralateralen Hotspots zur nicht-paretischen Hand eine ähnliche Veränderung zur Folge wie in Gruppe Kontra. Die Veränderungen am kontralateralen Hotspot unterschieden sich nicht signifikant um den Faktor 0,95 (0,77-1,17, 95% KI; log -0,26 bis 0,16; 95% KI).

Der Effekt des ipsilateralen Hotspots zur paretischen Hand in Gruppe Ipsi war beim Vergleich prä-CIMT mit Follow-up größer als der Effekt des läsionellen Hotspots zur paretischen Hand in Gruppe Kontra. Die durch CIMT entstandenen Veränderungen am Hotspot zur paretischen Hand waren beim Vergleich prä-CIMT mit Follow-up in Gruppe Ipsi größer als in Gruppe Kontra. Der Effekt der Läsionsseite beim Vergleich prä-CIMT mit Follow-up ist in Gruppe Ipsi um den Faktor 1,87 signifikant größer als in Gruppe Kontra (1,38-2,53; 95% KI/ log 0,32 bis 0,93; 95% KI).

3. Ergebnisse



Graph 3-5: ICF der Gruppen Ipsi und Kontra im Vergleich. Es werden kontralateraler und ipsilateraler/läsioneller Hotspot zu den Untersuchungszeitpunkten prä-post-Follow-up dargestellt. In Gruppe Ipsi wird die gesteigerte Fazilitierung post-CIMT deutlich (blau).

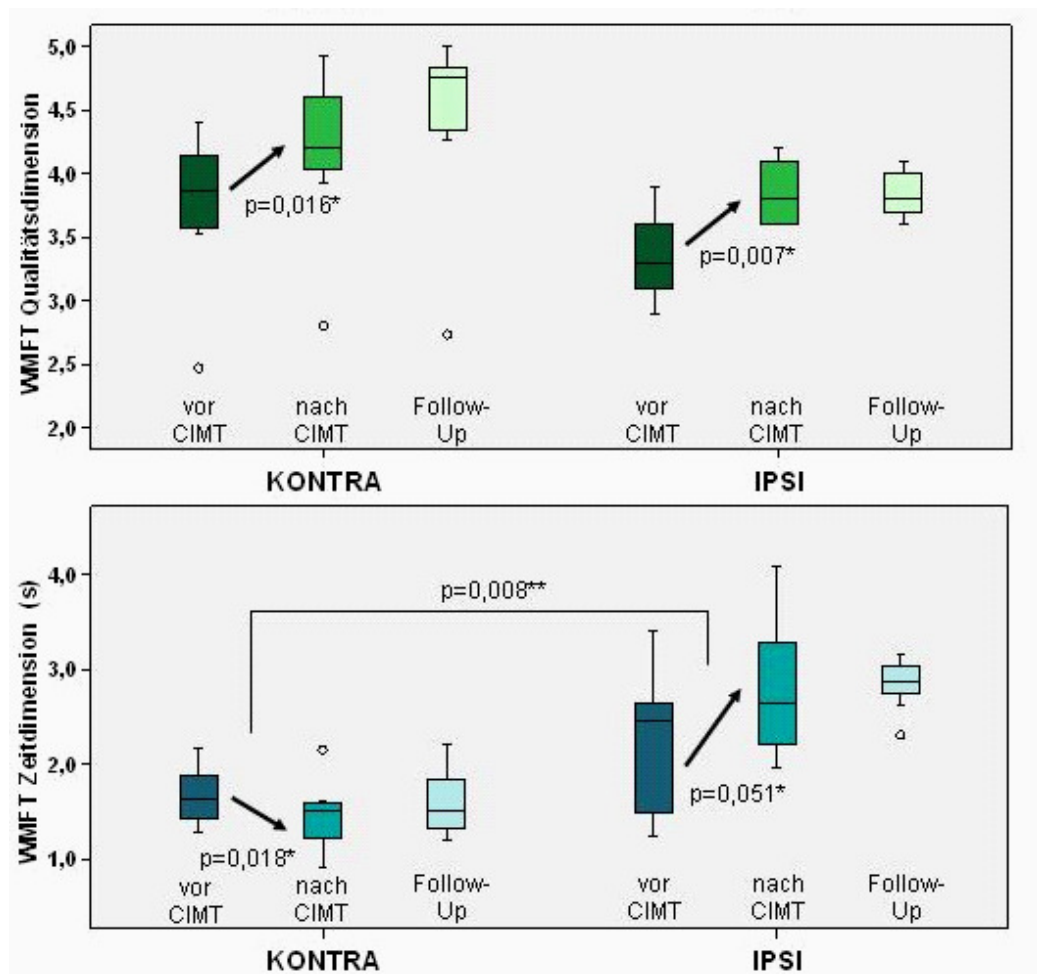
3.3 Klinische Resultate (WMFT)

Prä-CIMT zeigte Gruppe Kontra im WMFT eine tendenziell bessere und schnellere Performance als Gruppe Ipsi. Die Unterschiede zeigten keine Signifikanz (quality score: $p = 0.091$, time score: $p = 0.174$).

Beim Vergleich prä- mit post-CIMT zeigten beide Gruppen eine Verbesserung bezüglich der qualitativen Dimension (Gruppe Kontra: von im Mittel 3,73 auf 4,17 Punkte, $p = 0,016$; Gruppe Ipsi: von im Mittel 3,33 auf 3,9 Punkte, $p=0,007$). Bezüglich der Zeitdimension wurde Gruppe Kontra schneller (von im Mittel 1,69 s auf 1,46 s, $p=0,018$), Gruppe Ipsi langsamer (von im Mittel 2,24 s auf 2,82s, $p=0,051$) beim Ausführen der Aufgaben. Bezüglich der zeitlichen Dimension unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant voneinander ($p=0,008$).

Im Follow up zeigte sich eine Persistenz der Veränderung beider Dimensionen in beiden Gruppen, jedoch ohne Signifikanz (Kuhnke 2008).

3. Ergebnisse



Graph 3-6: Ergebnisse im WMFT in Gruppe Ipsi und Kontra prä- und post-CIMT. Der obige Graph zeigt die Qualitätsdimension (0-5 Punkte Skala), der untere die zeitliche Dimension (gemessen in Sekunden) der Handfunktion. Der Graph zeigt deutlich oben erläuterte Entwicklungen bezüglich Qualität und Zeitdimension im WMFT. Die Analyse beruht auf dem Wilcoxon-Test für abhängige Stichprobe, für den Vergleich der Gruppen untereinander wurde der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet (Kuhnke 2008).

4 Diskussion

4.1 RMT

4.1.1 Erhöhte motorische Schwelle in Gruppe Kontra prä-CIMT - Ausdruck der strukturellen Läsion

Es konnte gezeigt werden, dass die RMT an läsionellem und kontralateralem Hotspot sich in Gruppe Kontra signifikant voneinander unterschieden. In Gruppe Kontra war die RMT am läsionellen Hotspot erhöht. In Gruppe Ipsi zeigten die RMT an ipsilateralem und kontralateralem Hotspot keinen signifikanten Unterschied.

Die Erkenntnisse in Gruppe Kontra stimmen überein mit den Ergebnissen früherer Studien an Patienten nach Schlaganfall (Byrnes, Thickbroom et al. 2001; Pennisi, Alagona et al. 2002). Diese zeigten eine erhöhte RMT der läsionellen Hemisphäre.

Die RMT spiegelt die Membranexzitabilität der Neuronen wieder (Ziemann 2003). Nun darf hieraus nicht unbedingt der Schluss gezogen werden, dass bei erhöhter RMT das einzelne Neuron in vermindertem Maß erregbar ist (Byrnes, Thickbroom et al. 2001; Pennisi, Alagona et al. 2002). Vielmehr könnte das Problem darin bestehen, dass im geschädigten Areal die Anzahl der Neuronen und corticospinalen Bahnen vermindert ist. Um peripher ein Muskelpotential auszulösen, muss ein gewisses Summationspotential erreicht werden. Da weniger Neuronen vorhanden sind als im kontralateralen Cortex zur nicht-paretischen Hand, sind zum Erreichen des gleichen Summationspotentials höhere Stimulusintensitäten nötig. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre, dass vor allem diejenigen Neuronen auf Hypoxie besonders anfällig sind, die besonders niedrige RMT besitzen. Übrig blieben dann Neuronen mit höherer RMT (Liepert, Restemeyer et al. 2005).

Aus diesen Erkenntnissen ließe sich folgender Schluss ziehen: Bei Kindern mit kontralateralem Reorganisationstyp erfolgt die Steuerung der paretischen Hand über die geschädigte Hemisphäre. Das läsionelle motorische Areal ist nicht im selben Maße erregbar wie das intakte motorische Areal - die motorische Schwelle ist erhöht. Die verminderte Exzitabilität ist Ausdruck der strukturellen Schädigung neuronalen Gewebes (Berweck, Walther et al. 2008). Bei Kindern mit ipsilateralem Reorganisationstyp erfolgt die Steuerung

der paretischen Hand über die intakte Hemisphäre, sie zeigen eine normale Exzitabilität des entsprechenden Areals. Demnach scheint das Verhalten der ipsilateral reorganisierten Patienten bezüglich der Exzitabilität dem Verhalten gesunder Probanden zu entsprechen.

Bei den drei bilateral reorganisierten Patienten 2006 zeigte sich am kontralateralen Hotspot der läsionellen Hemisphäre eine bedeutend höhere RMT, dieses Verhalten wurde tendenziell auch in vorhergehenden Studien gezeigt (Thickbroom, Byrnes et al. 2001; Wagner 2006).

Wagner beschrieb dieses Verhalten bei drei von vier bilateral reorganisierten Patienten. Dies lässt sich durch die eben angestellten Überlegungen erklären. Die Neuronen des kontralateralen Hotspots zur nicht-paretischen Hand sind intakt und in unveränderter Zahl vorhanden. Am läsionellen Hotspot ist die Anzahl der Neuronen stark vermindert. Um ein ausreichend hohes Summationspotential zu erreichen ist mehr Energie nötig.

4.1.2 Unbeeinflusste motorische Schwelle in Gruppe Ipsi und Kontra post-CIMT

Bei beiden Kollektiven zeigte sich keine Veränderung der RMT beim Vergleich prä-CIMT mit post-CIMT. Eine Beeinflussung der Exzitabilität durch Training scheint nicht gegeben zu sein. Dies ist umso verständlicher, wenn man sich klar macht, dass die RMT Ausdruck der Läsion ist (Byrnes, Thickbroom et al. 2001; Pennisi, Alagona et al. 2002). Da der strukturelle Schaden durch CIMT nicht beeinflusst wird, kommt es zu keiner Veränderung der RMT (Wagner 2006).

Diese Ergebnisse stimmen überein mit Ergebnissen früherer Studien an Schlaganfallpatienten. Liepert et al. zeigten 2004 in mehreren Arbeiten eine unbeeinflusste RMT, im Mapping jedoch ein vergrößertes Innervationsareal für die paretische Hand nach CIMT (Liepert, Hamzei et al. 2004). Es wurde vermutet, dass sich die Exzitabilität im Zentrum des Innervationsareals zwar nicht veränderte, wohl aber die Exzitabilität in den Randgebieten des Innervationsareals. Mit Hilfe des Neuronavigationssystems wurde in dieser Studie versucht, die Lokalisation des Hotspots prä- und post-CIMT miteinander direkt zu vergleichen. Eine tatsächliche statistische Auswertung bzw. eine Methode zur Auswertung der Hotspot-Lokalisation existierte nicht. Tendenziell schien ein Shift des Hotspots vorzuliegen

Die Ergebnisse stehen im Widerspruch zu einer früheren Arbeit: Koski et al. konnten zeigen, dass die RMT bei Patienten mit deutlicher Verbesserung der motorischen Fähigkeit nach Shapingtherapie vermindert war (Koski, Mernar et al. 2004). Die Ursache hierfür könnte in der Verwendung unterschiedlicher statistischer Methoden (Koski, Mernar et al. 2004) oder unterschiedlicher Methoden in der Untersuchungstechnik liegen (Awiszus 2003).

4.2 Veränderungen der SICI am ipsilateralen und läSIONellen Hotspot im Vergleich

Wir untersuchten die SICI, welche vermittelt wird über die Aktivität von GABA A Rezeptoren (Kujirai, Caramia et al. 1993). Beide Kollektive zeigten am kontralateralen Hotspot zur nicht-paretischen Hand eine normale SICI. Wie unter 1.2.2. erläutert ist eine normale SICI in der intakten Hemisphäre wichtig für gute Erholung in der chronischen Phase nach Schlaganfall.

Bezüglich der SICI am ipsilateralen/läSIONellen Hotspot zeigten sich vor Therapie entgegengesetzte Veränderungen der beiden Gruppen. Gruppe Ipsi inhibierte am ipsilateralen Hotspot zur paretischen Hand verstärkt im Vergleich zum kontralateralen Hotspot zur nicht-paretischen Hand. Gruppe Kontra hingegen zeigte eine verminderte Inhibition am läSIONellen Hotspot zur paretischen Hand.

4.2.1 Reduzierte Inhibition in Gruppe Kontra prä-CIMT - Ausdruck von Kompensation oder Läsion?

4.2.1.1 Grundlagen

Reduzierte SICI lässt sich sowohl durch ein Weniger an Inhibition als auch durch ein Mehr an Fazilitierung herbeiführen (Butefisch, Netz et al. 2003): Eine Downregulation inhibitorischer GABAerger Neurone hat ebenso eine reduzierte Inhibition zur Folge (Witte 1998) wie eine vermehrte Aktivität exzitatorischer glutamaterger Neurone (Butefisch, Netz et al. 2003). Versuche an Ratten nach Apoplex konnten sowohl diese Downregulation GABAerger als auch die Upregulation glutamaterger Neuronen zeigen (Que, Schiene et al. 1999; Que, Witte et al. 1999) (Reinecke, Lutzenburg et al. 1999).

4.2.1.2 Ausdruck von Kompensation

Die reduzierte SICI in Gruppe Kontra ließe sich einerseits zurückführen auf kompensatorische Mechanismen: Man könnte vermuten, dass der läSIONelle Cortex der läSIONsbedingten verminderten Aktivität entgegensteuert, indem er die Inhibition reduziert (Berweck, Walther et al. 2008). Wenn reduzierte SICI Neuromodulation förderte (siehe 1.2.1

und 1.2.2), wäre die reduzierte Inhibition in Gruppe Kontra eine gute Voraussetzung für therapieinduzierte Veränderungen.

Bei Patienten nach Schlaganfall (siehe 1.2.2) zeigte sich eine fehlende Korrelation zwischen der klinischen Handfunktion und dem Ausmaß der SICI-Reduzierung. Dies macht die Disinhibition als rein kompensatorischen Mechanismus unwahrscheinlich: Es konnte nicht gezeigt werden, dass Disinhibition einhergeht mit einer verbesserten motorischen Funktion. Liepert et al. behaupteten sogar, dass Disinhibition bei Schlaganfall-Patienten einen die Spastizität generierenden Mechanismus darstellt. Andererseits kann man der Disinhibition ihren kompensatorischen Charakter auch nicht völlig absprechen. Denn eventuell wäre die Handfunktion noch stärker beeinträchtigt, wenn sie gar nicht vorherrschte (Liepert 2006).

4.2.1.3 Ausdruck der Läsion

Es muss nicht zwingend davon ausgegangen werden, dass die Disinhibition Ausdruck von Kompensation ist. Denkbar wäre auch, dass sie ein Ausdruck der Läsion ist: Auf Grund des strukturellen Schadens ist die Kompetenz zur Inhibition bei kontralateral reorganisierten Patienten nur eingeschränkt vorhanden. Da in Folge der Läsion nur eine verminderte Anzahl GABAerger Neuronen vorhanden ist, bildet sich die inhibitorische Fähigkeit nur eingeschränkt aus (Berweck, Walther et al. 2008) (Wagner 2006). Desweiteren stellte man beim Vergleich postapoplektischer Patienten mit ähnlichem motorischem Defizit bei unterschiedlichem Läsionsmuster fest, dass nur jene Patienten eine Disinhibition zeigten deren Läsion in M1 lag. Patienten mit Läsionen in subcorticalen Arealen zeigten keine Disinhibition (Liepert 2005).

Dieses Erklärungsmodell der Disinhibition wird gestützt durch die nachgewiesene Anfälligkeit GABAerger Neuronen auf Hypoxie - gehen GABAerge Neuronen zu Grunde, schwindet auch die SICI (Wang 2003).

Die Erklärung passt gut zur erhaltenen Inhibition in Gruppe Ipsi (siehe 4.2.2). Bei ipsilateral Reorganisierten ist die Inhibition - ebenso wie bei oben erwähnten Patienten mit subcorticalen Läsionen - nicht eingeschränkt, da am Innervationsareal zur paretischen Hand alle Neuronen intakt sind.

4.2.1.4 Zusammenfassung

Wahrscheinlich ist, dass die Disinhibition bei kontralateral reorganisierten Patienten eine Mischung aus strukturellem Schaden und kompensatorischen Mechanismen ist: Durch die strukturelle Beeinträchtigung neuronaler Regelkreise, die M1 mit anderen motorischen Arealen verknüpfen, kommt es zur Deafferenzierung von M1. An Schlaganfall-Patienten konnte gezeigt werden, dass in der Folge eine Modulation der Aktivität inhibitorischer Interneurone (Liepert 2006) im Sinne einer Downregulation von GABA A-Rezeptoren auftritt. Dies könnte als kompensatorischer Mechanismus interpretiert werden.

4.2.2 Gesteigerte SICI in Gruppe Ipsi prä-CIMT - Ausdruck kompetitiver intrahemisphärer Prozesse und dissoziierter sensomotorischer Interaktion?

Bei den ipsilateral reorganisierten Patienten ist das corticale Repräsentationsareal der paretischen Hand intakt, es könnte theoretisch ebenso gut funktionieren wie das Repräsentationsareal der nicht-paretischen Hand. Da das klinische Outcome ipsilateraler Patienten eher schlechter ist als das kontralateral reorganisierter Patienten, scheint die Effizienz allein auf dieser Ebene nicht so groß zu sein wie es die unbeeinträchtigte RMT und gesteigerte SICI eventuell vermuten ließen. Man muss in diesem Zusammenhang bedenken, dass das Gehirn erst dann ipsilaterale Projektionen aktiviert, wenn die Schädigung des kontralateralen M1 so groß ist, dass die Repräsentation der motorischen Areale unmöglich wird: Eine geschädigte kreuzende Projektion scheint effizienter zu funktionieren als eine neu gebildete bzw. erhaltene ipsilaterale Projektion (Staudt, Grodd et al. 2002).

4.2.2.1 Kompetitive intrahemisphäre Prozesse – Konnektivität in M1

Bei Betrachtung des Homunculus wird deutlich, dass die einzelnen Muskelgruppen bezüglich der jeweiligen motorischen Areale untereinander in einer Art „Wettbewerb“ stehen (Hallett 2001). Man geht davon aus, dass für die Bewegungsabläufe häufig genutzter Muskel wie z. B. der Zunge oder der Hand größere Areale in M1 zur Verfügung stehen als für die seltener bzw. weniger komplex genutzten Muskeln des Fußes. Wird ein bestimmter Muskel sehr häufig benutzt, so belegt er ein verhältnismäßig großes motorisches Areal während ein selten

benutzter Muskel nur ein verhältnismäßig kleines Areal benötigt (Donoghue, Suner et al. 1990). Die Form des Homunculus ist nicht unveränderlich. Sie kann sich durch Verletzung oder nach Training und Lernen umgestalten (Siebner and Ziemann 2007). So haben z.B. Blinde, die Blindenschrift lernen, vergrößerte Repräsentationen der häufig benutzten Finger Muskeln in M1. Die vergrößerte Repräsentanz geht auf Kosten der Größe des Repräsentationsareals der anderen, seltener benutzten Muskeln (Pascual-Leone, Cammarota et al. 1993). Man geht davon aus, dass die Aktivität proximaler Armmuskeln beim Patienten mit Hemiparese es den Handmuskeln erschwert, ihr repräsentatives Areal zu vergrößern (Hallett 2001).

Bei ipsilateral reorganisierten Patienten sind nicht nur die kontralateralen Extremitätenmuskeln in M1 repräsentiert, auch die ipsilateralen Muskeln müssen ihr Repräsentationsareal finden. Folgte man nun dem Prinzip des Homunculus, in welchem die Bewegungsabläufe selten genutzter Muskeln weniger Areal in M1 zur Verfügung haben, so müsste das die nur selten benutzte paretische Hand repräsentierende Area relativ unbedeutend und damit klein sein. Eine der Fragen, die sich stellt, ist, wie es dem neuronalen System gelingt, die Größe der einzelnen Areale zu regulieren. Eine Möglichkeit könnte sein, dass - ein nicht läsioneller Cortex sei der Überlegung vorausgesetzt - in relativ inaktiven Arealen vermehrt Inhibition vorherrscht. Die nur selten genutzte paretische Hand steht unter größerem inhibitorischem Einfluss als die häufig benutzte nicht-paretische Hand - die SICI im ipsilateralen Repräsentationsgebiet ist gesteigert.

Denkbar wäre, dass bei Aktivität eines motorischen Areals das gegenseitige Areale gehemmt wird, wie dies auch bei der interhemisphären Hemmung der Fall ist: Bezüglich der interhemisphären Hemmung geht man davon aus, dass willkürliche Aktivierung des motorischen Handareals bei intendierten unimanuellen Bewegungen zu einer verstärkten Hemmung des motorischen Handareals der anderen Hemisphäre führt (Siebner and Ziemann 2007, S.328). Dies verhindert die Koaktivierung des gegenseitigen motorischen Cortex und damit Spiegelbewegungen.

Wäre es bei ipsilateral reorganisierten Patienten nicht ebenso denkbar, dass das Repräsentationsareal zur nicht-paretischen Hand (M1np) bei Aktivität das Repräsentationsareal zur paretischen Hand (M1p) intrahemisphäral hemmt? Wenn M1p durch M1np gehemmt wird, wäre es möglich, dass im M1p eine gesteigerte SICI vorherrscht (siehe

Abb. 4-2). Um diesen Zusammenhang auf den Grund zu gehen, wären weitere Versuche zur Konnektivität der motorischen Areale bei ipsilateral reorganisierten Patienten nötig. Anbieten würden sich Doppelpulsprotokolle. Da es sich um unmittelbar benachbarte Areale handelt, müssten speziell angefertigte kleinere Spulen verwendet werden (Siebner and Ziemann 2007, S.192).

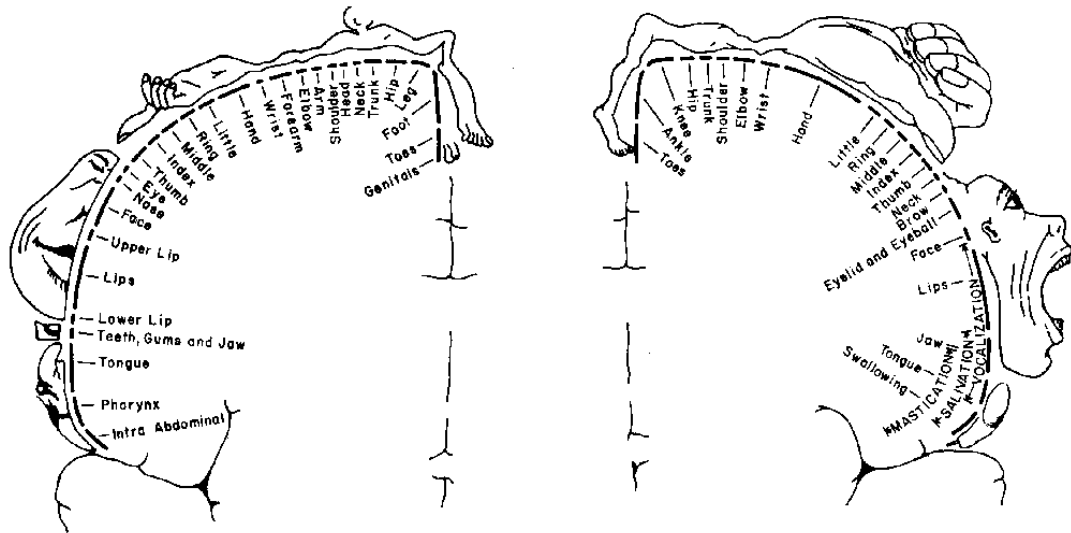


Abb. 4-1: Sensorischer Homunculus (links) und motorischer Homunculus (rechts). In beiden Modellen kommen einigen Körperteilen große Repräsentationsareale zu (z.B. Zunge/ Hand) während anderen Körperteilen nur verhältnismäßig kleine Repräsentationsareale zur Verfügung stehen (z.B. Fuß).

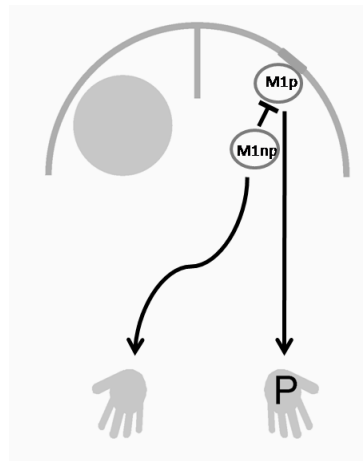


Abb. 4-2: Modell zur intrahemisphären Inhibition des motorischen Cortex bei ipsilateraler Reorganisation: Das motorische Areal beider Hände liegt im M1 der intakten Hemisphäre. In M1p herrscht eine gesteigerte Inhibition. Denkbar wäre, dass diese daraus resultiert, dass M1np bei Aktivität M1p direkt hemmt. Da M1np um ein vielfaches aktiver ist als M1p, herrscht in M1p eine deutlich gesteigerte Inhibition. Möglicherweise dient die Hemmung M1np auch als eine Art „Verteidigung“ des zur Verfügung stehenden Areals (M1p=M1 zur paretischen Hand; M1np= M1 zur nicht-paretischen Hand).

4.2.2.2 Dissoziierte sensomotorische Interaktion

Bei ipsilateral reorganisierten Patienten befindet sich S1 trotz der großen Läsion im läsionellen Cortex. Dies wird darauf zurückgeführt, dass sich die pränatale Reifung des sensorischen Systems langsamer vollzieht als die des Motorischen. Die sensorischen Fasern sind zum Zeitpunkt der Schädigung noch so flexibel, dass sie die Läsion rechtzeitig umgehen können und im benachbarten intakten Gebiet ihr Areal bilden (Staudt, Braun et al. 2006).

Bekannt ist, dass M1 und S1 miteinander interagieren. M1 bekommt sensorische Inputs über die Schleife zu S1 gemeldet. So besteht bei Patienten mit kontralateraler Reorganisation eine Schleife zwischen einem geschädigten S1 und einem geschädigten M1. Beim ipsilateral Reorganisierten verhält es sich anders. Sein ipsilateraler M1 kommuniziert mit dem gleichen, intakten S1 wie der kontralaterale M1. Der ipsilaterale M1 kommuniziert mit dem „falschen“ S1 (Staudt, Braun et al. 2006). Motorische und sensorische Areale sind dissoziiert (Thickbroom, Byrnes et al. 2001).

Verschiedene Studien weisen auf die Interaktion sensorischen Inputs in M1 mit der SICI hin. Liepert vermutete, dass eine intakte SICI zusammenhängt mit einem intakten somatosensorischen System. Er konnte zeigen, dass Patienten mit Hemihypästhesie in Folge einer cerebralen Läsion und daraus resultierender Beeinträchtigung des Inputs durch die sensorische Afferenz eine reduzierte SICI hatten. Ein intaktes somatosensorisches System scheint die SICI zu begünstigen (Liepert, Hamzei et al. 2004). Passend hierzu konnte auch nach Deafferenzierung in Folge von Amputation eine reduzierte SICI nachgewiesen werden (Sanes, Suner et al. 1990; Chen, Corwell et al. 1998). Nervenblockade durch Blutsperrung führte zu einer gesteigerten corticalen Exzitabilität (Brasil-Neto, Valls-Sole et al. 1993; Ziemann, Hallett et al. 1998).

Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass propriozeptiv-sensorische Stimulation eines Handmuskels zu reduzierter Exzitabilität im zugehörigen M1 führte, es kam zum Anstieg von SICI im ipsilateralen und kontralateralen M1 (Swayne, Rothwell et al. 2006).

Was genau dies für ipsilateral reorganisierte Patienten bedeutet, ist noch nicht klar. Fest steht, dass S1 und M1 interagieren, vermutlich verstärkt ein aktiver S1 im zugehörigen M1 SICI. Man könnte vermuten, dass sich bei kontralateraler Reorganisation motorische Aktivität und resultierendes sensorisches Feedback die Waage halten. Die Hemmung durch S1 und die

Aktivität von M1 gleichen einander aus. Beim ipsilateral reorganisierten Patienten erhält hingegen der wenig genutzte ipsilaterale M1p sein Feedback von einem, relativ betrachtet, hochaktiven S1, wenn man davon ausgeht dass die Aktivität des nicht-paretischen Arms der Schrittmacher für die Aktivität von S1 ist. Im M1p würde dadurch eine gesteigerte SICI herrschen.

Ergänzend hinzugefügt werden soll hier Folgendes: In welcher Weise genau die sensorischen Afferenzen die ICI verstärken ist nicht klar. Es gibt Hinweise darauf, dass sie nicht direkt auf die hier untersuchte SICI (short intracortical inhibition) wirken. Vielmehr konnte gezeigt werden, dass in erster Linie die GABA B-Rezeptor repräsentierende LICI (long intracortical inhibition) auf Veränderungen des sensorischen Inputs reagiert (Sailer, Molnar et al. 2002). LICI wird durch sensorischen Input gehemmt. Gezeigt wurde allerdings auch, dass LICI SICI inhibiert, eine gehemmte LICI führte zu gesteigerter SICI (Sanger et al. 2001) Auch dies würde auf die Gruppe Ipsi passen. Der sensorische Input der häufig benutzten nicht-paretischen Hand führt zu gehemmter LICI und in der Folge erhöhter SICI in M1p.

Kritisch gesehen werden muss obige Hypothese insofern, als die sensorische Afferenz auch beim kontralateral Reorganisierten über die interhemisphäre Inhibition einen inhibitorischen Einfluss auf die kontralaterale Extremität ausübt: Es kam bei propriozeptiver Stimulation der rechten Hand zu einer Steigerung der SICI der linken Hand (Swayne, Rothwell et al. 2006). Demzufolge könnte auch bei kontralateral reorganisierten Patienten eine gesteigerte SICI im läsionellen M1 vorherrschen. Schließlich erhält auch ihre nicht-paretische Hand gemessen am niedrigen Aktivitätsniveau der paretischen Hand einen gesteigerten Input sensorischer Afferenzen und hemmt in der Folge interhemisphäral den M1 der kontralateralen Hemisphäre.

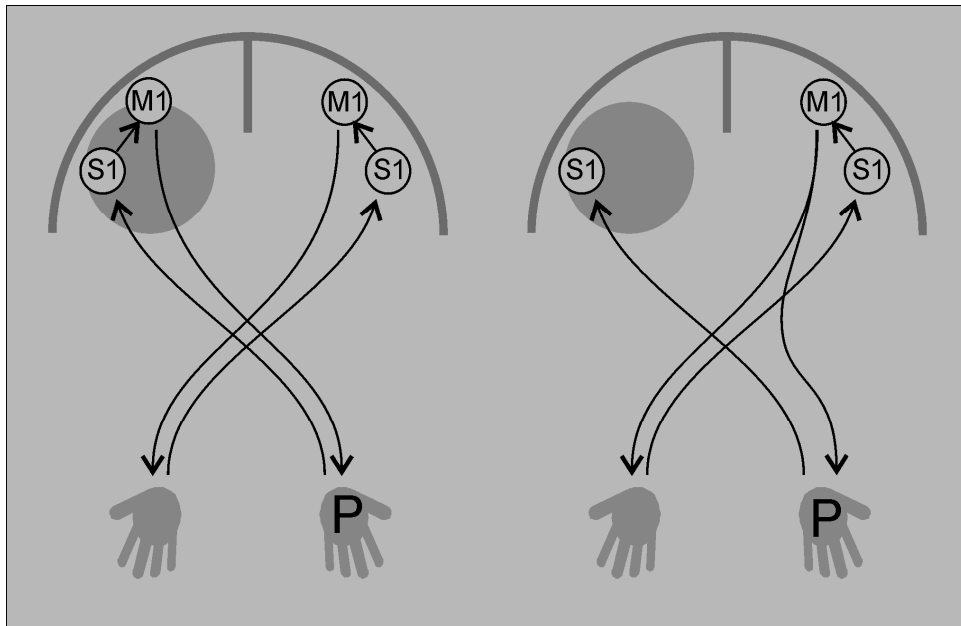


Abb. 4-3: Modell zur sensomotorischen Schleife: Links wird die Schleife zwischen S1 und M1 bei kontralateral reorganisierten dargestellt. Rechts wird die Dissoziation zwischen M1 und S1 bei ipsilateral reorganisierten Patienten deutlich. Der ipsilaterale M1 erhält sein sensorisches Feedback vom „falschen“ S1 (aus Kuhnke 2008).

4.2.3 Post-CIMT: Disinhibition in Gruppe Ipsi - Ausdruck des Ausgleichs corticaler Dysbalance? Fehlende Disinhibition in Gruppe Kontra - Ausdruck der Läsion?

Während in Gruppe Kontra nach CIMT keine signifikante Veränderung beobachtet wurde, zeigte Gruppe Ipsi bezüglich der SICI eine Disinhibition.

Es wurde nun bereits in zahlreiche Studien gezeigt, dass sowohl Kinder als auch Erwachsenen von CIMT profitieren (siehe 1.3.3). Der interessante Aspekt der vorliegenden Studie ist, dass bezüglich neurophysiologischer Veränderungen bei unterschiedlich reorganisierten Kollektiven, unterschiedliche Effekte erzielt wurden.

Liepert konnte in einer Studie an Patienten mit Hemiparese demonstrieren, dass bei allen Patienten die Beeinflussung der betroffenen Hemisphäre durch CIMT größer ist als die der Nicht-betroffenen. Bezüglich der Veränderung der Exzitabilität unterschieden sich die Ergebnisse. Teilweise trat eine Disinhibition auf, in anderen Fällen zeigte sich, anders als in dieser Studie, eine gesteigerte SICI (Liepert, Hamzei et al. 2004). Bei gesunden Probanden führte repetitive Übung zu Disinhibition im Repräsentationsareal des geübten Muskels (Classen, Liepert et al. 1999).

Die Disinhibition kann zurückgeführt werden auf eine durch motorisches Training erzeugte Reduktion GABAerger Aktivität.

Das Tragen des Handschuhs könnte neben der Immobilisierung auch zu einem verminderten sensorischen Input in S1 führen. Wie oben erläutert verstärkt der Input der sensorischen Afferenz SICI. Kommt es nun zu vermindertem sensorischen Input wäre das Resultat theoretisch eine Disinhibition. Im Falle der ipsilateral reorganisierten Patienten könnte dies den übermäßigen inhibitorischen Input des intakten S1 bremsen.

Gleichzeitig ist der ipsilaterale M1 während der CIMT aktiver als der Kontralaterale. Wenn die Hypothese zur intracorticalen Hemmung zuträfe, käme es zur verminderten Hemmung von M1p und vermehrten Hemmung von M1np. Zwar zeigte sich keine signifikante Steigerung der SICI des kontralateralen Hotspots, tendenziell war diese jedoch zu beobachten (siehe 3.1.2).

Dass unser kontralateral reorganisiertes Kollektiv keine Disinhibition durch CIMT zeigt, könnte daran liegen, dass eine weitere Disinhibition nicht möglich war - die Patienten zeigten bereits prä-CIMT eine starke Disinhibition (Wagner 2006). Das ipsilaterale Kollektiv wiederum zeigt vor dem Training eine gesteigerte SICI - Disinhibition war also möglich. Diese Hypothese ist insofern kritisch zu betrachten, weil in vorhergehenden Studien kontralateral reorganisierte durchaus in der Lage waren zu disinhibieren (Liepert 2006).

4.2.4 Rückkehr der SICI zum Ausgangsniveau im Follow-up - Ausdruck der Effizienzsteigerung neuronaler Regelkreise?

Im Follow-up bestand weder in Gruppe Ipsi noch in Gruppe Kontra ein signifikanter Unterschied zur SICI prä-CIMT. In diesem Punkt unterschieden sich die beiden Gruppen also nicht. Beide zeigten nach 6 Monaten bezüglich der SICI ähnliche Ergebnisse wie prä-CIMT. Man kann sich nun natürlich die Frage stellen, ob die Rückkehr zum Ausgangsniveau einen Verlust des CIMT-Effekts bedeutet.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass in früheren Studien, die direkt nach CIMT durchgeführt wurden, eine Vergrößerung des Repräsentationsareals in M1 gezeigt hatten. Nach sechs Monaten konnte ein Rückgang zur Ausgangsgröße beobachtet werden. Der funktionelle Benefit blieb den Patienten allerdings erhalten (Liepert, Bauder et al. 2000). Dies könnte darauf hindeuten, dass sich die aktivierten Regelkreise mit andauernder Übung in ihrer Effizienz steigern und nach Festigung der neuen Funktionalität eine Rückkehr zu einem normalen Funktionsniveau möglich ist (Liepert, Bauder et al. 2000; Liepert, Hamzei et al. 2004).

4.3 Gesteigerte ICF post-CIMT - Ausdruck des intakten ipsilateralen Hotspots?

Die Gruppe Ipsi zeigte eine verstärkte Fazilitierung post-CIMT. Bei Gruppe Kontra war dies nicht der Fall. In der Follow-up Untersuchung fazilitierten ipsilateral reorganisierte Patienten immer noch verstärkt im Vergleich zu den kontralateral Reorganisierten. CIMT bewirkte bei ipsilateral Reorganisierten eine Modulation der Fazilitierung.

Die ICF wird vermittelt über glutamaterge Neuronen. Wir wissen bisher wenig darüber, welche Rolle die ICF für Neuroplastizität und neuromodulatorische Vorgänge spielt. In bisherigen Studien wurde der ICF per se keine große Aufmerksamkeit zuteil. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die ICF bisher keine Veränderungen durch CIMT zeigte (Liepert, Hamzei et al. 2000; Manganotti, Patuzzo et al. 2002; Cicinelli, Pasqualetti et al. 2003; Berweck, Walther et al. 2008).

Zu bedenken ist, dass Gruppe Ipsi eine normale RMT und gesteigerte SICI aufwies. Ihr ipsilateraler Hotspot scheint neurophysiologisch intakt bis hyperfunktional zu sein. Die bisherigen Studien waren immer an kontralateral reorganisierten Patienten durchgeführt worden. Es stellt sich die Frage, ob die in kontralateral reorganisierten Kollektiven unbedeutende ICF bei ipsilateral Reorganisierten neuromodulatorische Kapazität birgt. Es wäre möglich, dass nur der „intakte“ ipsilaterale Cortex in der Lage ist die Fazilitierung zu steigern, nicht aber der läsionelle Cortex kontralateral reorganisierter Patienten.

4.4 Interpretation des WMFT-Ergebnisses - mögliche Ursachen für den unterschiedlichen klinischen Effekt der CIMT

Beide Kollektive zeigten in der klinischen Testung eine Verbesserung der Qualitätsdimension des WMFT durch CIMT. Bezüglich der Zeitdimension verhielten sich die Kollektive gegensinnig: Während kontralateral reorganisierte Patienten bezüglich der Schnelligkeit profitierten, zeigten ipsilateral reorganisierte Patienten einen vermehrten Zeitaufwand. Dieser Zusammenhang lässt sich auf folgende Ursachen zurückführen:

- Bei der Manifestation der Hemiparese spielt die interhemisphäre Inhibition eine bedeutende Rolle. Der intakte M1 inhibiert den läsionellen Cortex vergleichsweise stärker als der läsionelle M1 den intakten Cortex. Hierdurch kommt es zur Dysbalance (Hummel and Cohen 2006). CIMT könnte diese Dysbalance aufheben indem es die Aktivität des läsionellen Cortex stärkt und die des intakten schwächt. Voraussetzung hierfür ist ein kontralateraler Reorganisationstyp. Bei ipsilateral Reorganisierten sind beide M1 in einer Hemisphäre, eine Wiederherstellung der interhemisphären Inhibition durch CIMT ist daher nicht möglich (Kuhnke 2008). Inwiefern eine in dieser Arbeit vermutete intracorticale Inhibition diesbezüglich eine Rolle spielen könnte, ist noch nicht geklärt. Ob diese der interhemisphären Inhibition in ihrer Effizienz auch nur nahe kommt, ist sicherlich zweifelhaft und durch die Daten dieser Studie noch nicht ausreichend belegt.
- Wie unter 4.2.1 erläutert, kommunizieren physiologischerweise S1 und M1 miteinander. Zwischen primärmotorischem und primärsensorischem Areal existiert eine sensomotorische Schleife (siehe Abb. 4-3). M1 erhält über S1 somatosensorisches Feedback. S1 befindet sich in beiden Gruppen auf der kontralateralen Hemisphäre. M1 befindet sich bei ipsilateral reorganisierten Patienten jedoch nicht auf dieser Hemisphäre. Dies führt bei Gruppe Ipsi zu einer Dissoziation des erhaltenen S1 in der läsionellen und dem reorganisierten M1 in der intakten Hemisphäre. In Gruppe Contra ist die sensomotorische Schleife erhalten. Diese erhaltene sensomotorische Schleife könnte ein wichtiges Element für motorisches Lernen darstellen und die funktionellen Effekte der CIMT beeinflussen. (Kuhnke 2008).

- Letztlich ist nicht auszuschließen, dass die beiden Gruppen verschiedene Arten von CIMT erfuhren. CIMT ist eine Therapieform, die sich in hohem Maße an das Individuum anpasst. Die Patienten aus beiden Gruppen zeigten unterschiedliche Muster von Einschränkungen und insofern unterschiedliche Aufgabenstellungen und Therapiemaßnahmen. Hinzu kommt, dass die Studie ursprünglich nicht als Vergleichsstudie der Kollektive angelegt war. Die Therapeuten wussten um die unterschiedlichen Reorganisationsmuster der Patienten, eine gewisse Bias ist daher nicht auszuschließen (Kuhnke 2008).

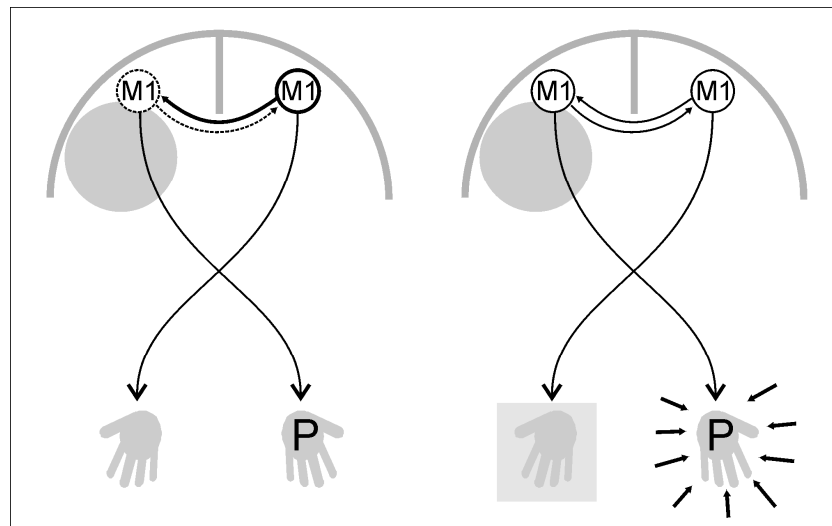


Abb.4-4:Modell zur Dysbalance der interhemisphären Inhibition. Mögliche Erklärung für den Unterschied zwischen ipsi- und kontralateral reorganisierten Patienten: Im Konzept der interhemisphären Inhibition bei Hemiparese wird das funktionelle Defizit der paretischen Hand durch eine Dysbalance zwischen einer starken Inhibition von M1 durch die läsionelle Hemisphäre(dicker Pfeil) und einer schwachen Inhibition von M1 durch die intakten Hemisphäre (gestrichelter Pfeil) erklärt. CIMT könnte diese Dysbalance ausgleichen indem sie die Aktivität der intakten Hemisphäre durch die constraint Komponente der nichtparetischen Hand (grauer Kasten) reduziert und die Aktivität der läsionellen Hemisphäre durch das intensive Training der paretischen Hand (Pfeile) begünstigt. Dies funktioniert nur, wenn die beiden M1 wie in Gruppe Kontra in verschiedenen Hemisphären liegen (Kuhnke 2008).

4.5 Korrelation zwischen TMS- und WMFT-Ergebnissen

Es stellt sich noch die Frage, inwieweit die neurophysiologischen und klinischen Ergebnisse zusammenpassen. Die funktionell bessere Gruppe Kontra zeigte prä-CIMT eine verminderte SICI der läsionellen Hemisphäre, ihre RMT war erhöht. Die Gruppe Ipsi hingegen zeigte am ipsilateralen Hotspot eine gesteigerte SICI bei schlechterem funktionellem Ergebnis.

In der Untersuchung post-CIMT zeigte Gruppe Kontra keine Veränderung, Gruppe Ipsi hingegen Disinhibition. Bezüglich der Qualität verbesserten sich beide Gruppen, nicht jedoch bezüglich der Zeitdimension. Obwohl Gruppe Ipsi neurophysiologisch eine Veränderung zeigte, verbesserte sie sich nicht mehr als Gruppe Kontra.

Neurophysiologische und funktionelle Veränderungen gehen nicht immer Hand in Hand. Manchmal geht der funktionellen Veränderung die neurophysiologische lange voraus oder umgekehrt. Zwar zeigte Gruppe Ipsi vermehrt Veränderungen auf neurophysiologischer Ebene, im WMFT jedoch verschlechterte sie sich bezüglich der Zeitdimension. Man geht davon aus, dass Disinhibition Plastizität begünstigt, jedoch darf nicht vergessen werden, dass Plastizität nicht zwingend begleitet sein muss von positivem Effekt (Pascual-Leone, Amedi et al. 2005).

SICI und ICF sind eher geeignet dazu, die Unterschiede zwischen läsionellem und intaktem Cortex darzustellen als neuromodulatorische Prozesse (Wagner 2006). Hierzu eignet sich am besten das MEP, welches Gegenstand einer anderen Arbeit ist (Landes 2009). Zwischen den neurophysiologischen und klinischen Ergebnissen dieser Arbeit scheint keine Korrelation zu bestehen, was der Komplexität der neuromodulatorischen Effekte geschuldet sein mag.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Wir untersuchten ein Kollektiv von Patienten mit Cerebralparese (CP) und ipsilateralem Reorganisationstyp (Gruppe Ipsi) mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS). Zur Darstellung neuromodulatorischer Prozesse erfolgte die Untersuchung vor und nach einer constraint induced movement therapy (CIMT). Es erfolgte der Vergleich der Ergebnisse mit einem vormals untersuchtem Kollektiv von Patienten mit CP und kontralateralem Reorganisationstyp (Gruppe Kontra). Es konnten signifikante Unterschiede bezüglich der corticalen Exzitabilität und neuromodulatorischen Kompetenz der beiden Gruppen gezeigt werden. Auch bezüglich des klinischen Effekts der CIMT unterschieden sich die Gruppen, die diesbezügliche Evaluierung erfolgte mittels wolf motor function test (WMFT).

Bezüglich des kontralateralen Hotspots zur nicht-paretischen Hand unterschieden sich die Kollektive nicht voneinander. Sämtliche signifikanten Ergebnisse, die im Folgenden dargestellt werden, bezogen sich auf den läsionellen/ipsilateralen Hotspot zur paretischen Hand:

RMT

Gruppe Ipsi zeigte eine unbeeinträchtigte RMT am ipsilateralen Hotspot zur paretischen Hand. Da der ipsilaterale Hotspot im intakten Cortex lokalisiert ist, scheint eine regelrechte Exzitabilität der Neuronen plausibel.

Gruppe Kontra zeigte eine erhöhte RMT am läsionellen Hotspot. Die erhöhte RMT in Gruppe Kontra kann auf die strukturelle neuronale Schädigung zurückgeführt werden.

SICI

Die SICI in Gruppe Kontra war prä-CIMT reduziert. Gruppe Ipsi zeigten eine gesteigerte SICI.

Die reduzierte SICI in Gruppe Kontra wurde in der vorangegangenen Arbeit von Wagner als Folge des neuronalen Schadens interpretiert. Möglich wäre auch, sie als kompensatorischen Mechanismus durch Downregulation GABAerger Aktivität zu werten.

Für die gesteigerte SICI in Gruppe Ipsi lassen sich folgende Erklärungsversuche heran ziehen:

1. Denkbar wäre eine der interhemisphären Hemmung entsprechende intrahemisphäre kompetitive Hemmung zwischen dem motorischen Areal zur paretischen Hand (M1p) und dem motorische Areal zur nicht-paretischen Hand (M1np). Der wesentlich aktivere M1np hemmt den selten aktiven M1p, in welchem in der Folge eine gesteigerte SICI herrscht. Um diesem Zusammenhang weiter auf den Grund zu gehen, müssten Studien zur intrahemisphären Konnektivität genauere Erkenntnisse liefern.
2. Die sensomotorische Dissoziation scheint bezüglich der gesteigerten SICI eine bedeutende Rolle zu spielen. Der M1np erhält seine Rückmeldung nicht wie beim gesunden durch das zugehörige sensorische Repräsentationsareal sondern durch das sensorische Repräsentationsareal der nicht-paretischen Hand. Bekannt ist dass der sensorische Input von S1 die SICI begünstigt. In Folge der hohen Aktivität der nicht-paretischen-Hand mit verhältnismäßig hohem sensorischem Input kommt es zu einer übermäßigen Aktivierung der SICI im relativ inaktiven M1p.

CIMT Effekt auf die SICI

Die CIMT Intervention bewirkte bei Gruppe Ipsi eine Disinhibition, die SICI nahm ab und die ICF stieg an. Auch diesbezüglich lässt sich zum Verständnis die sensomotorische Dissoziation heran ziehen. Im Rahmen der CIMT ist die nicht-paretische Hand bezüglich sensorischer Stimuli eingeschränkt, der Handschuh vermindert sensorische Reize. Durch diese Verminderung der Reize kommt es zu einer verminderten Hemmung von M1p durch den intakten S1, es kommt zur Disinhibition.

Das Modell der intracorticalen Hemmung liesse sich zur Erklärung ebenfalls heranziehen: Die nicht-paretische Hand ist durch die constraint-Komponente weniger aktiv, M1np wirkt dem zu Folge auch weniger Hemmung auf M1p aus.

In Gruppe Kontra zeigte sich auf neurophysiologischer Ebene kein CIMT-Effekt. Dies wird erklärbar, wenn man die Disinhibition in Gruppe Kontra wie oben angeführt als Ausdruck der Läsion selbst sieht. Die Disinhibition war läsionsbedingt bereits prä-CIMT so groß, dass eine weitere Reduktion der SICI nicht möglich war.

ICF

Bezüglich der ICF stellten wir erstmals im Rahmen einer CIMT eine Veränderung fest. Es ist nicht auszuschließen, dass die ICF bei ipsilateral reorganisierten Patienten eine bedeutendere

Rolle einnimmt als bei kontralateral Reorganisierten. Man könnte vermuten, dass eine Steigerung der ICF bei ipsilateral Reorganisierten dadurch möglich wird, dass sie über einen „intakten“ ipsilateralen Hotspot zur paretischen Hand verfügen. Eventuell ist die Steigerung der ICF im läsionellen Hotspot kontralateral Reorganisierter nicht möglich.

WMFT

Bezüglich der klinischen Ergebnisse im WMFT ergaben sich prä-CIMT keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven. CIMT bewirkte in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung der Qualitätsdimension. Bezüglich der Zeitdimension stellten wir ein kontroverses Verhalten fest: Gruppe Ipsi verschlechterte sich während Gruppe Kontra sich verbesserte. Dies ließe sich zum einen auf den fehlenden Mechanismus der interhemisphären Inhibition in Gruppe Ipsi zurückführen. Zum anderen steht es eventuell in Zusammenhang mit der Dissoziation der sensomotorischen Schleife bei ipsilateral reorganisierten Patienten. Letztlich ist nicht auszuschließen, dass schlicht unterschiedliche Arten der unvermeidlich stark individualisierten CIMT, unterschiedliche Effekte hervorbrachten.

Für die Zukunft gilt es, weiter nachzuforschen, inwieweit CIMT für unterschiedlich reorganisierte Patienten von Nutzen ist. Angesichts der Ergebnisse im WMFT wäre es möglich, dass bei unterschiedlicher corticospinaler Reorganisation unterschiedliche therapeutische Ansätze erforderlich sind. Die bisherigen Ergebnisse sind nicht mehr weit entfernt von einer klinischen Konsequenz. Unser Ziel sollte sein, in Zukunft die genaue neurophysiologische Evaluation einer cerebralen Läsion zur Optimierung der rehabilitativen Therapie zu nutzen.

Interessant wäre es, mehr über die intracorticalen Regelkreise herauszufinden. Genauere Erkenntnisse zur sensomotorischen Schleife könnten eine Schlüsselfunktion für das weitere Verständnis motorischen Lernens bedeuten.

Des Weiteren existieren bezüglich der Kompensationsmechanismen bei ipsilateral reorganisierten Patienten noch wenige Studien. Hier könnte geklärt werden, ob die Rolle der ICF in anderen Studien reproduzierbar ist und inwieweit sie in dieser Patientengruppe neuroplastische Relevanz haben könnte.

6 Danksagung

Mein Dank gilt zu aller erst Herrn Prof. Dr. Heinen, der mir die Möglichkeit gab in der Abteilung für Neuropädiatrie diese sehr bereichernde Arbeit durchzuführen.

Einen ganz besonderer Dank möchte ich meinem wissenschaftlichen Betreuer PD Dr. Steffen Berweck aussprechen. Trotz seiner umfangreichen eigenen Forschungs- und klinischen Tätigkeit ermöglichte er immer wieder die Zeit für ein Treffen. Vielen Dank für all die zielführenden inhaltlichen Hinweise und Zwischenkorrekturen!

Dank gebührt außerdem Dr. Volkmar Henschel, ohne den die statistische Auswertung der Arbeit in dieser Form niemals möglich gewesen wäre.

Ich bedanke mich bei Dr. Verena Brodbeck für die Dinge, die sie mir zu Beginn der Arbeit gelernt hat.

Ein herzliches Dankeschön geht an die beteiligten Physiotherapeuten, im Besonderen Jan Schäfer, die stets bereitwillig zur Verfügung standen, wenn es mir noch an Informationen und Material fehlte und die mir nicht zuletzt gezeigt haben, wie man bei aller Forschung niemals den Blick für die Menschen dahinter verliert.

Danke an alle Freunde, im Besonderen Anja Sommerer und Birgit Kroll, für ihr Verständnis und ihre Rücksichtnahme. Insbesondere möchte ich Euch für die herrlichen und löblichen Ablenkungen danken, die mir viel Kraft zum Weitermachen gaben!

Ein großes Dankeschön an meine Freundinnen und Kolleginnen, ganz besonders Bettina Schraut, Jule Vohwinkel und Julia Münch sowie meinen Freund und Kollegen Philipp Krainz. Ihr habt mir immer ein offenes Ohr geschenkt und ward mir aus eigener Erfahrung mitfühlende Zuhörer/innen!

Vielen Dank an Florian und Berti Leder-Deuerling sowie Bert und Gabi für ihr Interesse an meiner Arbeit und die vielen aufmunternden Worte.

Ein großes Dankeschön geht an meinen Onkel Gerdi für seine Unterstützung und seinen durchweg positiven Zuspruch. Durch Dein tatkräftiges und bedingungsloses Zutun wurden mir mein Studienzeit und das Schreiben dieser Arbeit um vieles erleichtert!

6. Danksagung

Ein großer Dank an meine Großeltern, deren Liebe ich mir immer sicher sein kann. Ihr seid mir ein konstanter Rückhalt!

Ich danke meinem lieben Flo dafür, dass er immer da ist, stets an mich glaubt und mir den nötigen Ansporn gab in den schweren Phasen, die eine solche Arbeit mit sich bringt. Ohne deine geduldigen und motivierenden Worte, deine engagierte fachliche Unterstützung und die nötigen Ablenkungen im richtigen Moment wäre das Schreiben dieser Arbeit um vieles mühsamer gewesen. Du bist mein Stern!

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern dafür danken, dass sie mir die Möglichkeit gaben, da hin zu kommen, wo ich heute stehe. Danke für die große Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung und Euer Vertrauen in mich und meine Fähigkeit. Meinen Geschwistern danke ich für ihre liebevolle Zuneigung, die mir immer unendlich viel Kraft gegeben hat. Diese Arbeit widme ich Euch und im Besonderen meinem lieben Papa - in der Hoffnung, dass er das weiß, wo immer er jetzt sein mag.

7 Literaturverzeichnis

- Awiszus, F. (2003). "TMS and threshold hunting." Suppl Clin Neurophysiol **56**: 13-23.
- Berweck, S., M. Walther, et al. (2008). "Abnormal motor cortex excitability in congenital stroke." Pediatr Res **63**(1): 84-8.
- Boniface, S. and U. Ziemann (2003). Plasticity in the human nervous system
Cambridge, Frankfurt, Cambridge University Press.
- Boroogerdi, B., F. Battaglia, et al. (2001). "Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system." Clin Neurophysiol **112**(5): 931-7.
- Boroogerdi, B., K. Diefenbach, et al. (1996). "Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions." J Neurol Sci **144**(1-2): 160-70.
- Bourne, J. and K. M. Harris (2007). "Do thin spines learn to be mushroom spines that remember?" Curr Opin Neurobiol **17**(3): 381-6.
- Brasil-Neto, J. P., J. Valls-Sole, et al. (1993). "Rapid modulation of human cortical motor outputs following ischaemic nerve block." Brain **116** (Pt 3): 511-25.
- Butefisch, C. M., J. Netz, et al. (2003). "Remote changes in cortical excitability after stroke." Brain **126**(Pt 2): 470-81.
- Byrnes, M. L., G. W. Thickbroom, et al. (2001). "Long-term changes in motor cortical organisation after recovery from subcortical stroke." Brain Res **889**(1-2): 278-87.
- Carey, J. R., T. J. Kimberley, et al. (2002). "Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke." Brain **125**(Pt 4): 773-88.
- Carr, L. J., L. M. Harrison, et al. (1993). "Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy." Brain **116** (Pt 5): 1223-47.
- Charles, J., G. Lavinder, et al. (2001). "Effects of constraint-induced therapy on hand function in children with hemiplegic cerebral palsy." Pediatr Phys Ther **13**(2): 68-76.
- Chen, R., B. Corwell, et al. (1998). "Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees." J Neurosci **18**(9): 3443-50.
- Cicinelli, P., P. Pasqualetti, et al. (2003). "Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study." Stroke **34**(11): 2653-8.
- Classen, J., J. Liepert, et al. (1999). "Plasticity of movement representation in the human motor cortex." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **51**: 162-73.
- Di Lazzaro, V., A. Oliviero, et al. (2000). "Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex." Clin Neurophysiol **111**(5): 794-9.
- Donoghue, J. P., S. Suner, et al. (1990). "Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions." Exp Brain Res **79**(3): 492-503.

- Dromerick, A. W., D. F. Edwards, et al. (2000). "Does the application of constraint-induced movement therapy during acute rehabilitation reduce arm impairment after ischemic stroke?" Stroke **31**(12): 2984-8.
- Eliasson, A. C. and A. M. Gordon (2000). "Impaired force coordination during object release in children with hemiplegic cerebral palsy." Dev Med Child Neurol **42**(4): 228-34.
- Eliasson, A. C., A. M. Gordon, et al. (1995). "Tactile control of isometric fingertip forces during grasping in children with cerebral palsy." Dev Med Child Neurol **37**(1): 72-84.
- Eliasson, A. C., L. Krumlind-sundholm, et al. (2005). "Effects of constraint-induced movement therapy in young children with hemiplegic cerebral palsy: an adapted model." Dev Med Child Neurol **47**(4): 266-75.
- Eyre, J. A., J. P. Taylor, et al. (2001). "Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development." Neurology **57**(9): 1543-54.
- Glover, J. E., C. A. Mateer, et al. (2002). "The effectiveness of constraint induced movement therapy in two young children with hemiplegia." Pediatr Rehabil **5**(3): 125-31.
- Gordon, A. M., J. Charles, et al. (2006). "Efficacy of constraint-induced movement therapy on involved upper-extremity use in children with hemiplegic cerebral palsy is not age-dependent." Pediatrics **117**(3): e363-73.
- Hallett, M. (2001). "Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke." Brain Res Brain Res Rev **36**(2-3): 169-74.
- Harms, K. J., M. S. Rioult-Pedotti, et al. (2008). "Transient spine expansion and learning-induced plasticity in layer 1 primary motor cortex." J Neurosci **28**(22): 5686-90.
- Hoare, B. J., J. Wasiak, et al. (2007). "Constraint-induced movement therapy in the treatment of the upper limb in children with hemiplegic cerebral palsy." Cochrane Database Syst Rev(2): CD004149.
- Hummel, F. C. and L. G. Cohen (2006). "Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke?" Lancet Neurol **5**(8): 708-12.
- Jacobs, K. M. and J. P. Donoghue (1991). "Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections." Science **251**(4996): 944-7.
- Koski, L., T. J. Mernar, et al. (2004). "Immediate and long-term changes in corticomotor output in response to rehabilitation: correlation with functional improvements in chronic stroke." Neurorehabil Neural Repair **18**(4): 230-49.
- Kraegelloh-Mann, I. (2005). Pädiatrie. Heidelberg, Springer.
- Kraegelloh-Mann, I. (2007). "Cerebralparensen- Update." Monatsschrift Kinderheilkunde **155**(6): 523-528.
- Kuhnke, N. (2008). "Do subjects with congenital hemiparesis and ipsilateral cortico-spinal projections to the paretic hand respond differently to CIMT?" Dev Med Child Neurol.
- Kuhtz-Buschbeck, J. P., L. K. Sundholm, et al. (2000). "Quantitative assessment of mirror movements in children and adolescents with hemiplegic cerebral palsy." Dev Med Child Neurol **42**(11): 728-36.

- Kujirai, T., M. D. Caramia, et al. (1993). "Corticocortical inhibition in human motor cortex." J Physiol **471**: 501-19.
- Landes, V. (vorraussichtlich 2009). "Kortikale Neuromodulation bei Probanden mit angeborener spastischer Hemiparese." Neuropädiatrie der Kinderklinik Freiburg - Zentrum für Kinder und Jugendmedizin. Promotionsarbeit, Freiburg, Albert-Ludwig-Universität.
- Liepert, J. (2006). "Motor cortex excitability in stroke before and after constraint-induced movement therapy." Cogn Behav Neurol **19**(1): 41-7.
- Liepert, J., H. Bauder, et al. (2000). "Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans." Stroke **31**(6): 1210-6.
- Liepert, J., J. Classen, et al. (1998). "Task-dependent changes of intracortical inhibition." Exp Brain Res **118**(3): 421-6.
- Liepert, J., F. Hamzei, et al. (2000). "Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke." Muscle Nerve **23**(11): 1761-3.
- Liepert, J., F. Hamzei, et al. (2004). "Lesion-induced and training-induced brain reorganization." Restor Neurol Neurosci **22**(3-5): 269-77.
- Liepert, J., W. H. Miltner, et al. (1998). "Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients." Neurosci Lett **250**(1): 5-8.
- Liepert, J., C. Restemeyer, et al. (2005). "Motor strokes: the lesion location determines motor excitability changes." Stroke **36**(12): 2648-53.
- Liepert, J., P. Schwenkreis, et al. (1997). "The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation." J Neural Transm **104**(11-12): 1207-14.
- Liepert, J., P. Storch, et al. (2000). "Motor cortex disinhibition in acute stroke." Clin Neurophysiol **111**(4): 671-6.
- Maegaki, Y., Y. Maeoka, et al. (1997). "Mechanisms of central motor reorganization in pediatric hemiplegic patients." Neuropediatrics **28**(3): 168-74.
- Mall, V., S. Berweck, et al. (2004). "Low level of intracortical inhibition in children shown by transcranial magnetic stimulation." Neuropediatrics **35**(2): 120-5.
- Manganotti, P., S. Patuzzo, et al. (2002). "Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke." Clin Neurophysiol **113**(6): 936-43.
- Mark, V. W., E. Taub, et al. (2006). "Neuroplasticity and constraint-induced movement therapy." Eura Medicophys **42**(3): 269-84.
- Morris, D. M., G. Uswatte, et al. (2001). "The reliability of the wolf motor function test for assessing upper extremity function after stroke." Arch Phys Med Rehabil **82**(6): 750-5.
- Muller, K., F. Kass-Iliyya, et al. (1997). "Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation." Ann Neurol **42**(5): 705-11.

- Naylor, C. E. and E. Bower (2005). "Modified constraint-induced movement therapy for young children with hemiplegic cerebral palsy: a pilot study." Dev Med Child Neurol **47**(6): 365-9.
- Netz, J., T. Lammers, et al. (1997). "Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke." Brain **120 (Pt 9)**: 1579-86.
- Nudo, R. J., B. M. Wise, et al. (1996). "Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct." Science **272**(5269): 1791-4.
- Pascual-Leone, A., A. Amedi, et al. (2005). "The plastic human brain cortex." Annu Rev Neurosci **28**: 377-401.
- Pascual-Leone, A., A. Cammarota, et al. (1993). "Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of braille readers." Ann Neurol **34**(1): 33-7.
- Pennisi, G., G. Alagona, et al. (2002). "Transcranial magnetic stimulation after pure motor stroke." Clin Neurophysiol **113**(10): 1536-43.
- Pierce, S. R., K. Daly, et al. (2002). "Constraint-induced therapy for a child with hemiplegic cerebral palsy: a case report." Arch Phys Med Rehabil **83**(10): 1462-3.
- Platz, T., S. Bock, et al. (2001). "Reduced skilfulness of arm motor behaviour among motor stroke patients with good clinical recovery: does it indicate reduced automaticity? Can it be improved by unilateral or bilateral training? A kinematic motion analysis study." Neuropsychologia **39**(7): 687-98.
- Poeck, K., Hacke W. (2006). Neurologie. Heidelberg, Springer.
- Que, M., K. Schiene, et al. (1999). "Widespread up-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors after focal photothrombotic lesion in rat brain." Neurosci Lett **273**(2): 77-80.
- Que, M., O. W. Witte, et al. (1999). "Changes in GABA(A) and GABA(B) receptor binding following cortical photothrombosis: a quantitative receptor autoradiographic study." Neuroscience **93**(4): 1233-40.
- Raabe, C. (2007). Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) bei kongenitaler Hemiparese: Unterschiede zwischen Patienten mit erhaltenen kreuzenden und reorganisierten ipsilateralen cortico-spinalen Projektionen.
- Reinecke, S., M. Lutzenburg, et al. (1999). "Electrophysiological transcortical diaschisis after middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats." Neurosci Lett **261**(1-2): 85-8.
- Ridding, M. C., J. L. Taylor, et al. (1995). "The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex." J Physiol **487 (Pt 2)**: 541-8.
- Riout-Pedotti, M. S., Donoghue, J.P. (2002). "Learning, retention and persistent strengthening of cortical synapses." Soc. Neurosci. Abstr.
- Sailer, A., G. F. Molnar, et al. (2002). "Effects of peripheral sensory input on cortical inhibition in humans." J Physiol **544**(Pt 2): 617-29.
- Sanes, J. N., S. Suner, et al. (1990). "Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions." Exp Brain Res **79**(3): 479-91.

- Sanger, T. D., R. R. Garg, et al. (2001). "Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex." J Physiol **530**(Pt 2): 307-17.
- Shimizu, T., A. Hosaki, et al. (2002). "Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke." Brain **125**(Pt 8): 1896-907.
- Siebner, H. and U. Ziemann (2007). Das TMS- Buch. Heidelberg, Springer medizin Verlag.
- Staudt, M. (2007). "Untersuchungen zur Plastizität des kindlichen Gehirns- Methodische Grundlagen." Monatsschrift Kinderheilkunde **155**(6): 518-522.
- Staudt, M., C. Braun, et al. (2006). "Developing somatosensory projections bypass periventricular brain lesions." Neurology **67**(3): 522-5.
- Staudt, M., C. Gerloff, et al. (2004). "Reorganization in congenital hemiparesis acquired at different gestational ages." Ann Neurol **56**(6): 854-63.
- Staudt, M., W. Grodd, et al. (2002). "Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study." Brain **125**(Pt 10): 2222-37.
- Staudt, M., G. Niemann, et al. (2000). "The pyramidal tract in congenital hemiparesis: relationship between morphology and function in periventricular lesions." Neuropediatrics **31**(5): 257-64.
- Swayne, O., J. Rothwell, et al. (2006). "Transcallosal sensorimotor integration: effects of sensory input on cortical projections to the contralateral hand." Clin Neurophysiol **117**(4): 855-63.
- Taub, E., N. E. Miller, et al. (1993). "Technique to improve chronic motor deficit after stroke." Arch Phys Med Rehabil **74**(4): 347-54.
- Taub, E., S. L. Ramey, et al. (2004). "Efficacy of constraint-induced movement therapy for children with cerebral palsy with asymmetric motor impairment." Pediatrics **113**(2): 305-12.
- Taub, E., G. Uswatte, et al. (2006). "The learned nonuse phenomenon: implications for rehabilitation." Eura Medicophys **42**(3): 241-56.
- Thickbroom, G. W., M. L. Byrnes, et al. (2001). "Differences in sensory and motor cortical organization following brain injury early in life." Ann Neurol **49**(3): 320-7.
- Thompson, L. T., J. R. Moyer, Jr., et al. (1996). "Transient changes in excitability of rabbit CA3 neurons with a time course appropriate to support memory consolidation." J Neurophysiol **76**(3): 1836-49.
- Toni, N., P. A. Buchs, et al. (1999). "LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite." Nature **402**(6760): 421-5.
- Traversa, R., P. Cicinelli, et al. (1998). "Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the 'affected' and 'unaffected' hemispheres in human stroke." Brain Res **803**(1-2): 1-8.
- Vanek, P., M. Thallmair, et al. (1998). "Increased lesion-induced sprouting of corticospinal fibres in the myelin-free rat spinal cord." Eur J Neurosci **10**(1): 45-56.
- Volpe, J. J. (2000). "Overview: normal and abnormal human brain development." Ment Retard Dev Disabil Res Rev **6**(1): 1-5.

- Volpe, J. J. (2001). "Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant." Pediatr Res **50**(5): 553-62.
- Wagner, N. (2006). "Corticale Plastizität und Neuromodulation bei Kindern und Jugendlichen mit kongenitalem Hirninfarkt - eine Studie mittels transkranieller Magnetstimulation." Neuropädiatrie der Kinderklinik Dr. von Haunersches Kinderspital. Promotionsarbeit, Munich, Ludwig- Maximilians-Universität: 72.
- Wang, J. H. (2003). "Short-term cerebral ischemia causes the dysfunction of interneurons and more excitation of pyramidal neurons in rats." Brain Res Bull **60**(1-2): 53-8.
- Ward, N. S., M. M. Brown, et al. (2003). "Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study." Brain **126**(Pt 11): 2476-96.
- Witte, O. W. (1998). "Lesion-induced plasticity as a potential mechanism for recovery and rehabilitative training." Curr Opin Neurol **11**(6): 655-62.
- Ziemann, U. (2003). "Pharmacology of TMS." Suppl Clin Neurophysiol **56**: 226-31.
- Ziemann, U., M. Hallett, et al. (1998). "Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex." J Neurosci **18**(17): 7000-7.
- Ziemann, U., K. Ishii, et al. (1999). "Dissociation of the pathways mediating ipsilateral and contralateral motor-evoked potentials in human hand and arm muscles." J Physiol **518** (Pt 3): 895-906.
- Ziemann, U., S. Lonnecker, et al. (1996). "The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man." Exp Brain Res **109**(1): 127-35.
- Ziemann, U., J. C. Rothwell, et al. (1996). "Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex." J Physiol **496** (Pt 3): 873-81.
- Ziemann, U., F. Tergau, et al. (1997). "Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **105**(6): 430-7.

8 Abbildungen/ Tabellen/ Graphen

Abb. 1-1: Schematische Darstellung plastizitäts-generierender Mechanismen.	8
Abb. 1-2: Schematische Darstellung des kontra- und ipsilateralen Reorganisationstyps.....	11
Abb. 2-1: Auswirkung einer Vorinnervation auf ein MEP.....	26
Abb. 2-2: unconditioniertes MEP und MEP im paired-pulsed-paradigma	29/30
Abb. 2-3: Beispiel für in der Gruppentherapie entstandene Bastelarbeiten.....	35
Abb. 2-4: Teilnehmer während der Gruppentherapie.....	36
Abb. 4-1: Sensorischer und motorischer Homunculus.	62
Abb. 4-2: Modell zur intrahemisphären Inhibition des motorischen Cortex bei ipsilateraler Reorganisation.....	62
Abb. 4-3: Modell zur sensomotorischen Schleife bei kontralateraler und ipsilateraler Reorganisation.....	65
Abb. 4-4: Modell zur Dysbalance der interhemisphären Inhibition.....	70
Tabelle 2-1: Demographische und klinische Daten ipsilateral reorganisierter Patienten.....	20
Tabelle 2-2: Motorische Schwellen der bilateral reorganisierten Patienten in Gruppe Ipsi....	21
Tabelle 3-1: Motorische Schwellen bei relaxiertem Muskel in Gruppe Ipsi	38
Tabelle 3-2: Mediane der SICI-Amplituden in Gruppe Ipsi (prä-post-Follow-up).....	40
Tabelle 3-3: Mediane der ICF-Amplituden in Gruppe Ipsi (prä-post-Follow-up).....	43
Tabelle 3-4: RMT der Gruppen Kontra und Ipsi prä-CIMT	45
Graph 3-1: SICI-Amplituden beider Hotspots im Zeitverlauf (Gruppe Ipsi).....	41
Graph 3-2: ICF-Amplituden beider Hotspots im Zeitverlauf (Gruppe Ipsi).....	44
Graph 3-3: RMT der Gruppen Kontra und Ipsi an beiden Hotspots	46

Graph 3-4: SICI der Gruppen Kontra und Ipsi im Vergleich.....	49
Graph 3-5: ICF der Gruppen Kontra und Ipsi im Vergleich.....	52
Graph 3-6: Ergebnisse im WMFT der Gruppen Kontra und Ipsi prä- und post-CIMT	54

9 Anhang

9.1 Stundenplan der Messwochenenden

	sm	rk	dm	th	bb	kl	rs	cf	ml
7.45	C40s-MRT	C40s-MRT							
8.00	MRT	MRT		TMS			TMS		
8.15	MRT	MRT		TMS			TMS		
8.30	MRT	MRT		TMS	KG		TMS		
8.45	MRT	MRT		TMS	KG		TMS		
9.00	MRT	MRT		TMS	KG		TMS		
9.15	MRT	MRT	C40s-MEG	TMS	KG		TMS		
9.30	MRT	MRT	MEG		KG				
9.45	MRT-C40s	MRT	MEG			KG			
10.00		MRT	MEG			KG		TMS	TMS
10.15		MRT	MEG			KG		TMS	TMS
10.30		MRT	MEG	C40s-MEG		KG		TMS	TMS
10.45		MRT	MEG	MEG		KG		TMS	TMS
11.00		MRT-C40s	MEG	MEG			KG	TMS	TMS
11.15			MEG	MEG			KG	TMS	TMS
11.30			MEG	MEG			KG		
11.45		TMS	MEG	MEG			KG		
12.00		TMS	MEG-MRT	MEG			KG		
12.15		TMS	MRT	MEG			KG		
12.30		TMS	MRT	MEG			KG		
12.45		TMS	MRT	MEG			KG		
13.00		TMS	MRT	MEG			KG		
13.15									
14.00			C40s-MRT	C40s-MRT	C40s-MEG	C40s-MEG			
14.15			MRT	MRT	MEG	MEG			KG
14.30			MRT	MRT	MEG	MEG			KG
14.45			MRT	MRT	MEG	MEG			KG
15.00			MRT	MRT	MEG	MEG			KG
15.15			MRT	MRT	MEG	MEG			KG
15.30			MRT	MRT	MEG	MEG	C40s-MEG		
15.45	KG		MRT	MRT	MEG-MRT	MEG	MEG		
16.00	KG		MRT-C40s	MRT	MRT	MEG	MEG		
16.15	KG			MRT	MRT	MEG	MEG		
16.30	KG			MRT	MRT	MFG	MFG		
16.45	KG		TMS	MRT	MRT	MEG	MEG	C40s-MEG	
17.00		KG		MRT	MRT	MEG-MRT	MEG	MFG	
17.15		KG	TMS	MRT-C40s	MRT	MRT	MEG	MEG	
17.30		KG	TMS		MRT	MRT	MEG	MEG	
17.45		KG	TMS		MRT	MRT	MEG	MEG	
18.00		KG	TMS		MRT	MRT	MEG	MEG	
18.15				MRT	MRT		MEG	MEG	
18.30				MRT-C40s	MRT		MEG-C40s	MEG	
18.45					MRT			MEG	
19.00					MRT			MEG	
19.15					MRT			MEG	
19.30					MRT			MEG-C40s	
19.45					MRT-C40s			messung	

7.45	C40s-MEG							C40s-MRT	C40s-MRT
8.00	MEG				TMS			MRT	MRT
8.15	MEG				TMS			MRT	MRT
8.30	MEG				TMS			MRT	MRT
8.45	MEG				TMS			MRT	MRT
9.00	MEG				TMS			MRT	MRT
9.15	MEG		C40s-MEG		TMS			MRT	MRT
9.30	MFG		MEG	KG				MRT	MRT
9.45	MEG	MEG		KG				MRT-C40s	MRT
10.00	MEG	MFG		KG		TMS			MRT
10.15	MEG	MEG		KG		TMS			MRT
10.30	MEG	MEG		KG		TMS			MRT
10.45	MRT-C40s	MEG	KG			TMS			MRT
11.00	TMS	MEG	KG			TMS			MRT-C40s
11.15	TMS	MEG	KG			TMS			
11.30	TMS	MEG	KG						
11.45	TMS	MEG	KG						
12.00	TMS	MEG-MRT							
12.15	TMS	MRT-C40s							

9.2 Untersuchungsprotokoll der transkraniellen Magnetstimulation

Untersucher	
Datum	
Gerät	

abgeleitete Muskeln

M. flex. pol. brevis	<input type="radio"/>
----------------------	-----------------------

MEP-Untersuchung

Hot-Spot Detektion	<input type="radio"/>
--------------------	-----------------------

Motorische Schwelle (in Ruhe)	A _____
----------------------------------	---------

Hot-Spot Reevaluierung	<input type="radio"/>
------------------------	-----------------------

MEP 200 – 500 μ V

	√	Geräteleistung
		%
MEP 200 – 500 μ V (10 Trails)	<input type="radio"/>	

Paired Pulse Untersuchung (fokale Spule)

Konditionierender Stimulus	A - 20%	_____
Test-Stimulus	A + 20%	_____
randomisiert	√	MEP μ V
2 ms (10 Trails)	<input type="radio"/>	
2,5 ms (10 Trails)	<input type="radio"/>	
3 ms (10 Trails)	<input type="radio"/>	
4 ms (10 Trails)	<input type="radio"/>	
5 ms (10 Trails)	<input type="radio"/>	
10 ms (10 Trails)	<input type="radio"/>	
20 ms (10 Trails)	<input type="radio"/>	
ucMEP (10 Trails)	<input type="radio"/>	

9.3 Protokoll WMFT

Untersucher		Datum
Patientencode		
Zeitpunkt	prä	post
betroffene Seite	links:	rechts:
untersuchte Seite	links:	rechts:

Aufgabe	Zeit (in Sek.)	Qualität
SEITLICH		
1. Unterarm auf den Tisch		0 1 2 3 4 5
2. Unterarm auf die Box		0 1 2 3 4 5
3. Ellenbogen strecken		0 1 2 3 4 5
4. Ellenbogen strecken mit Gewicht		0 1 2 3 4 5
FRONTAL		
5. Hand auf den Tisch		0 1 2 3 4 5
6. Hand auf die Box		0 1 2 3 4 5
7. Gewicht heranziehen		0 1 2 3 4 5
8. Dose auf die Box		0 1 2 3 4 5
9. Bleistift hochheben		0 1 2 3 4 5
10. Büroklammer auf die Box		0 1 2 3 4 5
11. Mühlsteine stapeln		0 1 2 3 4 5
12. Karten umdrehen		0 1 2 3 4 5
13. Dose aufdrehen		0 1 2 3 4 5
14. Korb auf die Box		0 1 2 3 4 5
15. Schlüssel drehen		0 1 2 3 4 5

Median prä: _____ post: _____

QOM prä: _____ post: _____

9.4 Erläuterungen des pp-Scripts

Verarbeitung durch das PP-Script (Moritz Tacke)

Die Verarbeitung eines Signal-Skripts verläuft folgendermaßen: Die Datei wird geöffnet, und anhand einer Dateinamenskonvention wird erkannt, auf welchem Kanal die auszuwertenden Daten zu finden sind.

Jede Datei besteht aus mehreren Einzelmessungen (in der Signal-Namensgebung: Frames). Jeder dieser Messungen ist ein Zustand s (State) in Form einer ganzen Zahl zugeordnet.

In der derzeitigen Messanordnung kann aus geschlossen s werden, zu welchem Zeitpunkt der erste TMS-Impuls ausgelöst wurde. s wird direkt bei der Messung automatisch gesetzt.

Außerdem kann jede Einzelmessung markiert (tagged) sein. Diese Markierungen werden während der Auswertung automatisch oder manuell gesetzt. In der folgenden Verarbeitung werden die einzelnen Messungen untersucht; am Ende werden die Ergebnisse der Einzelmessungen wieder zusammengeführt und analysiert. Zur Bearbeitung einer Einzelmessung wird zunächst anhand des Zustandes s festgestellt, zu welchem Zeitpunkt $tI1$ der erste Impuls, und somit das erste Artefakt in den Messungen zu erwarten ist. Die Messwerte vor $tI1$ werden untersucht, um eine Vorinnervation festzustellen. Hierzu wird eine Zeitdauer festgelegt, innerhalb derer sich der höchste und der niedrigste Messwert nur um einen gewissen Betrag unterscheiden dürfen. Falls es vor $tI1$ ein Intervall der gewählten Länge gibt, innerhalb dessen die Messwerte zu weit auseinanderliegen, wird diese Einzelmessung verworfen. Einzelmessungen, die manuell markiert wurden, gehen ebenfalls nicht in das Endergebnis ein.

Bei allen verwendbaren Messungen wird, wiederum mittels s , festgestellt, zu welchem Zeitpunkt $tI2$ der letzte TMS-Impuls ausgelöst wurde. In einem vorher festgelegten Intervall nach $tI2$ werden dann der Maximal- und der Minimalwert bestimmt. Die Differenz zwischen Maximum und Minimum entspricht der Amplitude des ausgelösten Potentials. Die Amplituden der Einzelmessungen werden entsprechend den Zuständen zusammengefasst und für jede Gruppe der Mittelwert und die Varianz bestimmt.

9.5 Erläuterung der logarithmischen Modelle

9.5.1 Modell Evaluation 2006

Inhibition 2006

Es wurde folgendes Modell angepasst:

$$E(\log(\text{measurement}_{ij}) | b_i) \\ = \beta_0 + \beta_{1,2} \text{zeitpunkt}_j + \beta_3 \text{lesion}_k + \beta_{4,5} \text{zeitpunkt}_j \text{lesion}_k \\ + b_{0i} + b_{1i} \text{zeitpunkt}_j, \quad i = 1, \dots, 8, j = 1, \dots, 3, k = 1, 2,$$

Der Index i bezieht sich auf die 8 Kinder, der Index j auf die 3 Zeitpunkte prä, post und Follow-Up und der Index k auf die beiden Zustände der Gehirnhälften (keine Läsion, Läsion). Es wurden das Interstimulusintervall, der Zeitpunkt der Beobachtung und der Schädigungszustand der Hemisphäre, sowie die Wechselwirkungseffekte zwischen Schädigungszustand und Zeitpunkt als feste Effekte in das Modell aufgenommen (und der allgemeine Achsenabschnitt). Zusätzlich wurden zufällige Effekte (Intercept, Zeitpunkt) für die einzelnen Kinder modelliert.

Damit ergeben sich folgende Schätzwerte mit 95%-Konfidenzintervall für die einzelnen Terme:

Feste Effekte:

	Coef	lower	est.	upper
(Intercept)	β_0	-1.6412	-1.1096	-0.5779
lesionlesion	β_3	-0.3753	-0.2471	-0.1189
zeitpost	β_1	-0.6199	-0.1063	0.4072
zeitpost:lesionlesion	β_4	0.4866	0.6679	0.8492
zeitFU	β_2	-0.2811	0.1329	0.5469
zeitFU:lesionlesion	β_5	-0.1400	0.0383	0.2167

Zufällige Effekte (Standardabweichungen):

Level: subject

	lower	est.	upper
sd((Intercept))	0.4284	0.7557	1.3328
sd(zeitpost)	0.4065	0.7172	1.2653
sd(zeitFU)	0.3171	0.5685	1.0193
cor((Intercept),zeitpost)	-0.9273	-0.6905	-0.0591
cor((Intercept),zeitFU)	-0.9565	-0.7989	-0.2802

cor(zeitpost,zeitFU) 0.7384 0.9580 0.9939

Für die Reststreuung der Residuen ergibt sich: 0.7655 0.7910 0.8174

Fazilitierung 2006

$$\begin{aligned}
 & E(\log(\text{measurement}_{ij}) | b_i) \\
 & = \beta_0 + \beta_1 \text{lesion}_j + \beta_{2,3} \text{zeitpunkt}_k + \beta_4 (t_l - 20) \\
 & \quad + \beta_{5,6} \text{lesion}_k \text{zeitpunkt}_l + \beta_7 \text{lesion}_j (t_l - 2) \\
 & \quad + b_{0i} + b_{1i} \text{zeitpunkt}_k, \quad i = 1, \dots, 8, j = 1, 2, k = 1, \dots, 3, l = 1, 2
 \end{aligned}$$

Der Index i bezieht sich auf die 8 Kinder, der Index j auf die beiden Zustände der Gehirnhälften (keine Läsion, Läsion), der Index k auf die 3 Zeitpunkte prä, post und Follow-Up und der Index l auf die beiden Interstimulusintervalle 10ms und 20ms.

Es wurden das Interstimulusintervall, der Schädigungszustand der Hemisphäre und der Zeitpunkt sowie die Wechselwirkungseffekte zwischen Schädigungszustand und Zeitpunkt, und Interstimulusintervall und Schädigungszustand als feste Effekte in das Modell aufgenommen (und der allgemeine Achsenabschnitt). Das Interstimulusintervall wurde bei 20 ms zentriert, so dass der Achsenabschnitt (Intercept) den Messwert bei dem Interstimulusintervall von 20 ms beschreibt. Zusätzlich wurden zufällige Effekte (Intercept, Zeitpunkt) für die einzelnen Kinder modelliert.

Damit ergeben sich folgende Schätzwerte mit 95%-Konfidenzintervall für die einzelnen Terme:

Feste Effekte:

	Coef	lower	est.	upper
(Intercept)	β_0	0.3131	0.8105	1.3079
(time	β_4	0.0180	0.0268	0.0356)
(lesionlesion:time	β_7	-0.0337	-0.0213	-0.0089)
lesionlesion	β_1	-0.0467	0.0794	0.2055
zeitpost	β_2	-0.6833	-0.3062	0.0710
lesionlesion:zeitpost	β_5	0.5753	0.7296	0.8839
zeitFU	β_3	-0.3466	0.0282	0.4030
lesionlesion:zeitFU	β_6	-0.1633	-0.0116	0.1400

Zufällige Effekte (Standardabweichungen):

Level: subject

	lower	est.	upper
sd((Intercept))	0.4159	0.7058	1.1979
sd(zeitpost)	0.3004	0.5206	0.9022
sd(zeitFU)	0.3001	0.5181	0.8943
cor((Intercept),zeitpost)	-0.9406	-0.7483	-0.1923
cor((Intercept),zeitFU)	-0.8365	-0.4085	0.3289
cor(zeitpost,zeitFU)	0.3468	0.8240	0.9624

Für die Reststreuung der Residuen ergibt sich : 0.6547 0.6764 0.6988

9.5.2 Modell Evaluation 2005 vs. 2006

Inhibition 2005 vs. 2006

Es wurde folgendes Modell angepasst:

$$\begin{aligned}
 & E(\log(\text{measurement}_{ij}) | b_i) \\
 & = \beta_0 + \beta_1(t_{ij} - 2) + \beta_2 \text{lesion}_{ik} + \beta_3 \text{jahr}_{il} + \beta_{4,5} \text{zeitpunkt}_{im} \\
 & \quad + \beta_6 \text{lesion}_{ik} \text{jahr}_{il} + \beta_{7,8} \text{lesion}_{ik} \text{zeitpunkt}_{im} + \beta_{9,10} \text{jahr}_{il} \text{zeitpunkt}_{im} + \beta_{11} (t_{ik} - 2) \text{jahr}_{il} \\
 & \quad + \beta_{12,13} \text{lesion}_{ik} \text{jahr}_{il} \text{zeitpunkt}_{im} \\
 & \quad + b_{0i} + b_{1i} \text{zeitpunkt}_{il}, \quad i = 1, \dots, 16, j = 1, 2, k = 1, 2, l = 1, 2, m = 1, \dots, 3
 \end{aligned}$$

Der Index i bezieht sich auf die 16 Kinder, der Index j auf die beiden Interstimulusintervalle 2ms und 3ms, der Index k auf die beiden Zustände der Gehirnhälften (keine Läsion, Läsion), der Index l auf die beiden Kohorten von Kindern in den Jahren 2005 und 2006 und der Index m auf die 3 Zeitpunkte prä, post und Follow-Up.

Es wurden das Interstimulusintervall, der Schädigungszustand der Hemisphäre, das Jahr und der Zeitpunkt der Beobachtung sowie die Wechselwirkungseffekte zwischen Schädigungszustand und Kohorte, Schädigungszustand und Zeitpunkt, Kohorte und Zeitpunkt und Interstimulusintervall und Kohorte sowie die 3-fache Wechselwirkung zwischen Schädigungszustand, Kohorte und Zeitpunkt als feste Effekte in das Modell aufgenommen (und der allgemeine Achsenabschnitt). Das Interstimulusintervall wurde bei 2 ms zentriert, so dass der Achsenabschnitt (Intercept) den Messwert bei dem Interstimulusintervall von 2ms beschreibt. Zusätzlich wurden zufällige Effekte (Intercept, Zeitpunkt) für die einzelnen Kinder modelliert.

Damit ergeben sich folgende Schätzwerte mit 95%-Konfidenzintervall für die einzelnen Terme:

Feste Effekte:

	Coef	lower	est.	upper
(Intercept)	β_0	-1.9087	-1.3965	-0.8843
(time	β_1	0.2522	0.3668	0.4815)
lesionlesion	β_2	0.7691	0.9658	1.1624
zeitpost	β_4	-0.7940	-0.1998	0.3944
lesionlesion:zeitpost	β_7	-0.2905	-0.0133	0.2640
zeitFU	β_5	-0.3950	0.0397	0.4744
lesionlesion:zeitFU	β_8	-0.4967	-0.2118	0.0731
jahr2006	β_3	-0.4756	0.2714	1.0183
lesionlesion:jahr2006	β_6	-1.4488	-1.2136	-0.9783
jahr2006:zeitpost	β_9	-0.6861	0.0923	0.8707
jahr2006:zeitFU	β_{10}	-0.4697	0.0943	0.6582
time:jahr2006	β_{11}	-0.4724	-0.3362	-0.2000
lesionlesion:jahr2006:zeitpost	β_{12}	0.3525	0.6845	1.0166
lesionlesion:jahr2006:zeitFU	β_{13}	-0.0866	0.2502	0.5871

Zufällige Effekte (Standardabweichungen):

Level: subject

	lower	est.	upper
sd((Intercept))	0.4056	0.6119	0.9231
sd(zeitpost)	0.4604	0.7009	1.0670
sd(zeitFU)	0.3148	0.4845	0.7457
cor((Intercept),zeitpost)	-0.7755	-0.4293	0.1153
cor((Intercept),zeitFU)	-0.9009	-0.7034	-0.2642
cor(zeitpost,zeitFU)	0.1342	0.6345	0.8770

Für die Reststreuung der Residuen ergibt sich: 0.7754 0.7972 0.8196

Schlecht vorhergesagt werden: cf, dm, hj und uv.

Fazilitierung 2005 vs. 2006

Es wurde folgendes Modell angepasst:

$$\begin{aligned}
 & E(\log(\text{measurement}_{ij}) | b_i) \\
 & = \beta_0 + \beta_1(t_{ij} - 2) + \beta_2 \text{lesion}_{ik} + \beta_{3,4} \text{zeitpunkt}_{il} + \beta_5 \text{jahr}_{im} \\
 & \quad + \beta_{7,8} \text{lesion}_{ik} \text{zeitpunkt}_{il} + \beta_6 \text{lesion}_{ik} \text{jahr}_{im} + \beta_{9,10} \text{zeitpunkt}_{il} \text{jahr}_{im} + \beta_{11}(t_{ik} - 2) \text{lesion}_{ik} \\
 & \quad + \beta_{12,13} \text{lesion}_{ik} \text{zeitpunkt}_{il} \text{jahr}_{im} \\
 & \quad + b_{0i} + b_{li} \text{zeitpunkt}_{il}, \quad i = 1, \dots, 16, j = 1, 2, k = 1, 2, l = 1, \dots, 3, m = 1, 2
 \end{aligned}$$

Der Index i bezieht sich auf die 16 Kinder, der Index j auf die beiden Interstimulusintervalle 2ms und 3ms, der Index k auf die beiden Zustände der Gehirnhälften (keine Läsion, Läsion), der Index l auf die 3 Zeitpunkte prä, post und Follow-Up und der Index m auf die beiden Kohorten von Kindern in den Jahren 2005 und 2006.

Es wurden das Interstimulusintervall, der Schädigungszustand der Hemisphäre, der Zeitpunkt und das Jahr der Beobachtung sowie die Wechselwirkungseffekte zwischen Schädigungszustand und Zeitpunkt, Schädigungszustand und Kohorte, Zeitpunkt und Kohorte und Interstimulusintervall und Schädigungszustand sowie die 3-fache Wechselwirkung zwischen Schädigungszustand, Zeitpunkt und Kohorte als feste Effekte in das Modell aufgenommen (und der allgemeine Achsenabschnitt). Das Interstimulusintervall wurde bei 20 ms zentriert, so dass der Achsenabschnitt (Intercept) den Messwert bei dem Interstimulusintervall von 20 ms beschreibt. Zusätzlich wurden zufällige Effekte (Intercept, Läsion) für die einzelnen Kinder modelliert.

Damit ergeben sich folgende Schätzwerte mit 95%-Konfidenzintervall für die einzelnen Terme:

Feste Effekte:

	Coef	lower	est.	upper
(Intercept)	β_0	0.0969	0.2755	0.6478
(time	β_1	0.0185	0.0264	0.0343)
(time:lesionlesion	β_{11}	-0.0375	-0.0263	-0.0152)
lesionlesion	β_2	-0.1699	0.2908	0.7515
zeitpost	β_3	-0.1994	-0.0218	0.1558
lesionlesion:zeitpost	β_6	-0.2992	-0.0478	0.2036
zeitFU	β_4	-0.0752	0.1024	0.2799
lesionlesion:zeitFU	β_7	-0.9442	-0.6857	-0.4272
jahr2006	β_5	-0.0260	0.5122	1.0505
lesionlesion;jahr2006	β_8	-0.7889	-0.1927	0.4035
zeitpost;jahr2006	β_9	-0.4702	-0.2581	-0.0461
zeitFU;jahr2006	β_{10}	-0.2627	-0.0517	0.1592
lesionlesion:zeitpost;jahr2006	β_{12}	0.4235	0.7236	1.0237

9. Anhang

lesionlesion:zeitFU;jahr2006 β_{13} 0.3237 0.6283 0.9329

Zufällige Effekte (Standardabweichungen):

Level: subject

	lower	est.	upper
sd((Intercept))	0.2879	0.4351	0.6575
sd(lesionlesion)	0.3466	0.5261	0.7986
cor((Intercept),lesionlesion)	-0.6777	-0.2349	0.3328

Für die Reststreuung der Residuen ergibt sich : 0.7006 0.7202 0.7403

Schlecht vorhergesagt werden: dm und rs.

9.6 Therapiezielfestlegung

Ziele der CIMT-Therapie

VOR- ZUNAME: _____

Selbstständig Be- / Entkleiden




Schuhe Binden	<input type="radio"/>
Hose anziehen	<input type="radio"/>
Knöpfen	<input type="radio"/>
Anderes ☒: _____	<input type="radio"/>
☒ _____	<input type="radio"/>






Essen

Mit Messer und Gabel essen	<input type="radio"/>
Mit Messer schneiden	<input type="radio"/>
Brot selbständig schmieren	<input type="radio"/>
Selbständig Trinken	<input type="radio"/>
Selbständig in ein Glas einschenken/ Flasche aufdrehen	<input type="radio"/>
Anderes ☒: _____	<input type="radio"/>
☒ _____	<input type="radio"/>

Ziele der CIMT-Therapie

VOR- ZUNAME: _____

Berufliches/Schule	
Mit Schere selbständig ausschneiden	<input type="radio"/>
Seiten einzeln umblättern	<input type="radio"/>
Anderes  : _____	<input type="radio"/>
 _____	<input type="radio"/>
 _____	<input type="radio"/>

Alltag/ Sport/ Freizeit /Sonstiges	
 _____	<input type="radio"/>
 _____	<input type="radio"/>
 _____	<input type="radio"/>
 _____	<input type="radio"/>
 _____	<input type="radio"/>