

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

**Neuromodulation durch Constraint-induced  
movement therapy bei kongenitalem Hirninfarkt –  
eine Studie mittels  
transkranieller Magnetstimulation**

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

**vorgelegt von:  
Nina Wagner  
aus Hamburg  
2008**

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Heinen  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Rujescu-Balcu  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. M. Strupp  
Prof. Dr. med. J. Büttner-Ennever
- Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. S. Berweck  
Dr. med. V. Brodbeck
- Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,  
FACR
- Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2008

Inhaltsverzeichnis	I
	Seite
<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>I</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>V</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>VII</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>VIII</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Begriffserklärungen.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Das Plastizitätspotenzial des zentralen Nervensystems.....	1
1.1.2 Neuromodulation.....	2
1.1.3 Korticale Reorganisation nach kongenitalem Hirnfarkt.....	3
<b>1.2 Transkranielle Magnetstimulation zur Abbildung         kortikaler Reorganisation und Neuromodulation .....</b>	<b>5</b>
1.2.1 Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation .....	5
1.2.2 Untersuchungsparameter der transkraniellen Magnetstimulation zur Abbildung kortikaler Reorganisation und Neuromodulation.....	7
1.2.2.1 Motorische Schwelle .....	7
1.2.2.2 Intrakortikale Fazilitierung und Inhibition .....	8
1.2.2.3 Amplitude des motorisch evozierten Potenzials.....	10
<b>1.3 Neuromodulation mittels Constraint-induced         movement therapy .....</b>	<b>11</b>

1.3.1	Evaluation der Funktionsveränderung der paretischen Hand durch die Constraint-induced movement therapy .....	13
<b>1.4</b>	<b>Fragestellung .....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>PROBANDEN, MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2</b>	<b>Patientenrekrutierung.....</b>	<b>20</b>
<b>2.3</b>	<b>Studienablauf .....</b>	<b>21</b>
<b>2.4</b>	<b>Transkranielle Magnetstimulation .....</b>	<b>21</b>
2.4.1	Stimulations- und Aufnahmegeräte .....	21
2.4.2	Untersuchungsablauf der transkraniellen Magnetstimulation .....	23
2.4.3	Datenerfassung und –auswertung .....	26
<b>2.5</b>	<b>Constraint-induced movement therapy .....</b>	<b>28</b>
2.5.1	Durchführung der Constraint-induced movement therapy .....	28
2.5.2	Evaluation der Constraint-induced movement therapy .....	30
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>35</b>
<b>3.1</b>	<b>Reorganisation nach kongenitalem Hirninfarkt.....</b>	<b>35</b>
3.1.1	Kortikospinale Organisation.....	35
3.1.2	Motorische Schwelle .....	36
3.1.3	Intrakortikale Inhibition und Fazilitierung .....	37

<b>3.2</b>	<b>Neuromodulation nach kongenitalem Hirninfarkt .....</b>	<b>42</b>
3.2.1	Motorische Schwelle .....	42
3.2.2	Intrakortikale Inhibition und Fazilitierung .....	43
3.2.3	Amplitude des motorisch evozierten Potenzials.....	43
<b>3.3</b>	<b>Modifikation einer Constraint-induced movement therapy für Kinder und Jugendliche .....</b>	<b>47</b>
3.3.1	Funktionelle Veränderungen der paretischen Hand durch die Constraint-induced movement therapy.....	48
<b>3.4</b>	<b>Zusammenfassende Bewertung der neurophysiologischen Parameter und der klinisch messbaren Veränderungen .....</b>	<b>51</b>
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>52</b>
<b>4.1</b>	<b>Die motorische Schwelle der läsionalen Hemisphäre ist nach kongenitalem Hirninfarkt erhöht und verändert sich unter einer Constraint-induced movement therapy nicht .....</b>	<b>52</b>
<b>4.2</b>	<b>Die intrakortikale Inhibition der läsionalen Hemisphäre ist nach kongenitalem Hirninfarkt reduziert und verändert sich unter einer Constraint-induced movement therapy nicht .....</b>	<b>54</b>
<b>4.3</b>	<b>Die Exzitabilität der läsionalen Hemisphäre – abgebildet durch die Amplitude des motorisch evozierten Potenzials – nimmt unter CIMT zu.....</b>	<b>59</b>
<b>4.4</b>	<b>Die Constraint-induced movement therapy führt zu einer Funktionsverbesserung der uni- und bimanuellen Funktion der paretischen Hand .....</b>	<b>61</b>
<b>4.5</b>	<b>Untersuchung mittels transkranieller Magnetstimulation bei Kindern und Jugendlichen mit kongenitalem Hirninfarkt – methodische Spezifika .....</b>	<b>62</b>

<b>4.6</b>	<b>Erfolgreiche Durchführung einer Constraint-induced movement therapy bei Kindern und Jugendlichen.....</b>	<b>64</b>
<b>4.7</b>	<b>Resümee der Studie und Ausblick .....</b>	<b>66</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>69</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>X</b>
	<b>ANHANGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>XXI</b>
	<b>DANK.....</b>	<b>XLIV</b>
	<b>PUBLIKATIONEN .....</b>	<b>XLV</b>
	<b>CURRICULUM VITAE .....</b>	<b>XLVII</b>

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1:	Koronare Rekonstruktionen T1-gewichteter 3D MRT aller Patienten .....	20
Abbildung 2:	Therapiehandschuh von beiden Seiten sowie Armschlinge zur Bewegungsrestriktion während der CIMT .....	29
Abbildung 3:	Schematische Darstellung der kortikospinalen Organisation nach frühkindlichen Hirnschädigungen .....	35
Abbildung 4:	Vergleich der MT über der läsionalen und kontraläsionalen Hemisphäre sowie der MT der ipsilateralen Repräsentation aller elf Patienten prä CIMT .....	37
Abbildung 5:	Beispielhafte MEP Konfiguration des Paired Pulse Paradigmas beider Hemisphären eines unilateral organisierten Patienten vor der CIMT .....	39
Abbildung 6:	ICI und ICF Kurven im Verhältnis zum unkonditionierten MEP für die Gesamtgruppe prä CIMT und post CIMT .....	41
Abbildung 7:	Vergleich der MT vor und nach der CIMT über der läsionalen und kontraläsionalen Hemisphäre (kontralaterale und ipsilaterale Repräsentation) aller elf Patienten .....	42
Abbildung 8:	Veränderung der MEP Amplitude (PtP) prä/post CIMT der sieben unilateral organisierten Patienten .....	45

Abbildung 9:	Veränderung der MEP Amplitude (PtP) prä/post CIMT der vier bilateral organisierten Patienten.....	46
Abbildung 10:	Signifikante Verringerung der Zeit zur Durchführung des WMFT im Vergleich prä zu post Therapie.....	49
Abbildung 11:	Signifikante Verbesserung der Bewegungsqualität (QOM) post CIMT im Vergleich zu prä CIMT .....	50
Abbildung 12:	Verbesserung des Einsatzes der paretischen Hand post CIMT: signifikante Punktezunahme im AHA.....	51



**TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1:	Demographische- und klinische Daten der untersuchten Patienten.....	19
Tabelle 2:	Zeiten der Gruppen- und Einzeltherapie sowie die Handschuhtragezeiten während der CIMT.....	29
Tabelle 3:	MT prä und post CIMT für die läSIONALE und kontraläSIONALE Hemisphäre .....	36
Tabelle 4:	MEP Amplitude prä/post CIMT für jede Repräsentation und jeden Patienten.....	44
Tabelle 5:	WMFT und AHA Ergebnisse vor und nach der CIMT .....	48

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

AHA	Assisting Hand Assessment
CIMT	Constraint-induced movement therapy
CS	Subthreshold conditioning stimulus, unterschwelliger konditionierender Stimulus
FA	Functional Ability, Funktionale Fähigkeit
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FPB	Musculus flexor pollicis brevis
ICI	Intrakortikale Inhibition
ICF	Intrakortikale Fazilitierung
ISI	Interstimulusintervall
LTP	Long-term potentiation
M1	Primär motorischer Kortex
MACS	Manual Ability Classification System
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
MT	Motorthreshold, motorische Schwelle
PP	Paired Pulse TMS
PtP	Peak to Peak Amplitude
QOM	Quality of Movement, Bewegungsqualität
SO	Stimulatoroutput, Stimulationsstärke in %
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TS	Suprathreshold test stimulus, überschwelliger Teststimulus
WMFT	Wolf Motor Function Test

# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Begriffserklärungen**

### **1.1.1 Das Plastizitätspotenzial des zentralen Nervensystems**

Plastizität bezeichnet die Fähigkeit des zentralen Nervensystems, sich während des gesamten Lebens schnell und dynamisch zu adaptieren. Dies bezieht sich sowohl auf Lernprozesse während der Entwicklung oder im späteren Erwachsenenleben als auch auf die Wiederherstellung von Funktionen nach Schädigungen des peripheren oder zentralen Nervensystems (Schlaganfall, Amputationen etc.). Das Plastizitätspotenzial des Gehirns wird also nicht erst durch pathologische Ursachen aktiviert. Vielmehr ist das Gehirn bis zu einem gewissen Grad ständig lernfähig (Pascual-Leone et al., 1999). Die zugrunde liegenden zellulären Mechanismen sind noch nicht vollständig geklärt, man geht jedoch davon aus, dass unterschiedliche Mechanismen bei verschiedenen Phänomenen wirken (Hallett, 2001). Wichtige Prozesse dabei sind: erstens die Änderung des Gleichgewichtes von Exzitation und Inhibition. Dieser Vorgang kann schnell eintreten, da Neurone und ihre Verbindungen über eine größere anatomische Region verteilt sind als die Größe ihres normalerweise vorherrschenden funktionalen Einflussbereichs ausmacht. So werden z.B. einige Bereiche durch tonische Inhibition kontrolliert. Beim plötzlichen Wegfall kann der Einflussbereich schnell vergrößert bzw. „demaskiert“ werden (Jacobs und Donoghue, 1991). Ein zweiter Prozess wird als „Long-term potentiation (LTP)“ oder „Long-term depression“ bezeichnet und beschreibt die Verstärkung oder Schwächung bereits existierender synaptischer Verbindungen (Hess et al., 1996). Drittens spielt die Änderung der neuronalen Membranexzitabilität (Halter et al., 1995) eine Rolle. Ein vierter Prozess beinhaltet

anatomische Veränderungen, wie das neue Sprossen dendritischer Verbindungen und Axone sowie die Bildung neuer Synapsen (Toni et al., 1999).

### **1.1.2 Neuromodulation**

Es existieren verschiedene Ansätze, eine Neuromodulation am geschädigten ZNS zu erzielen. Beispielsweise kann Neuromodulation durch motorisches Training erzielt werden. Dabei ist Plastizität eine wichtige Voraussetzung für das motorische Lernen (Karni et al., 1995). Bei Anwendung einiger Plastizitätsprinzipien ist es möglich, die spontane Genesung nach Hirnschädigungen zu unterstützen und dadurch zu verbessern. So ist der Gebrauch einer Extremität für die Beibehaltung bzw. Erlangung der kortikalen Repräsentation essentiell. Wird die paretische obere Extremität nach einem Schlaganfall nicht trainiert, kann die kortikale Repräsentation durch den Nichtgebrauch in ihrer Größe abnehmen (Hallett, 2001). Taub und Kollegen haben durch die Anwendung dieses Prinzips eine Therapieform entwickelt, die als „Constraint-induced movement therapy (CIMT)“ (übersetzt: „durch Restriktion induzierte Bewegungstherapie“) bezeichnet wird. Bei dieser neurorehabilitativen Therapie wird der Gebrauch der paretischen Hand dadurch gefördert, dass die Bewegung der nicht-paretischen Hand durch eine Restriktionsschiene unterdrückt wird (Bauder et al., 2001; Taub et al., 1993).

Des Weiteren kann Neuromodulation durch eine selektive Plexusanästhesie in Kombination mit motorischem Training erzielt werden. Diese iatrogene temporäre Deafferenzierung von dem paretischen Körperteil nahe gelegenen Muskeln führt zur „Invasion“ angrenzender kortikaler Repräsentationsareale in das deafferenzierte Gehirnareal sowie zu einer Erhöhung der kortikalen Exzitabilität von Muskeln, die dem deafferenzierten Körperabschnitt benachbart liegen (Elbert et al., 2003). Es resultiert eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse motorischen Trainings (Ziemann et al., 2001). Zum anderen kann die kortikale

Exzitabilität durch die Einnahme von Medikamenten (beispielsweise Methylphenidat) direkt beeinflusst werden (Ilic et al., 2003). Bisher fehlen jedoch Studien bei Kindern und Jugendlichen, die die neurophysiologischen Auswirkungen dieser Therapiemöglichkeiten hinreichend untersuchen.

### **1.1.3 Kortikale Reorganisation nach kongenitalem Hirninfarkt**

Ein vor der Geburt erworbener Schlaganfall mit Beteiligung des Motorkortex unterbricht einen vorgegebenen Entwicklungsprozess und beeinträchtigt das motorische System am Beginn seiner funktionellen Ausbildung. Seit dem Beginn des letzten Jahrhunderts wird angenommen, dass die kompensatorischen Mechanismen nach einer frühen Hirnschädigung denen nach späterer Schädigung von gleichem Ausmaß überlegen sind (Kennard Prinzip) (Kennard, 1936). Es ist allerdings bisher weitgehend unklar, welche unterschiedlichen Plastizitätsmechanismen zu Grunde liegen, welche Entwicklungsstadien entscheidend sind und für welche Läsionsarten dieses Prinzip zutrifft.

Die kortikale Reorganisation nach einseitiger pränatal und perinatal erworbener Hirnschädigung kann von dem Muster der physiologischen kontralateralen kortikospinalen Organisation abweichen. Staudt et al. wiesen nach, dass abhängig vom Zeitpunkt der Hirnschädigung drei verschiedene Reorganisationstypen vorliegen: erstens Patienten mit erhaltenen kontralateralen Repräsentationen von der betroffenen Hemisphäre zur paretischen Hand, zweitens Patienten mit reorganisierten ipsilateralen Repräsentationen von der kontraläsionalen Hemisphäre zur paretischen Hand und drittens Patienten mit erhaltenen ipsilateralen und zusätzlichen kontralateralen Repräsentationen. Von der kontraläsionalen Hemisphäre verlaufen weiterhin kontralaterale Bahnen zur nicht-paretischen Hand (Abbildung 3) (Staudt et al., 2004).

Dieses Phänomen lässt sich dadurch erklären, dass beide Seiten des Motorkortex in der embryologischen Entwicklung ipsilaterale und kontralaterale

kortikospinale Repräsentationen zu beiden Körperseiten besitzen. Im Laufe der physiologischen Entwicklung werden die ipsilateralen Repräsentationen in ihrer neuronalen Aktivität „abgeschaltet“ (Eyre et al., 2001). Es wird angenommen, dass das Potenzial der ipsilateralen Repräsentationen bei einer Schädigung der kontralateralen Bahnen kompensatorisch zu wirken, im Laufe der Schwangerschaft abnimmt. So sind –abhängig vom Zeitpunkt der Schädigung– nur bei einigen Patienten mit kongenital erworbener Hirnschädigung schnellleitende ipsilaterale Repräsentationen mit niedriger motorischer Schwelle (motorthreshold, MT) nachweisbar (Staudt et al., 2004).

Nicht nur der Entwicklungszustand zum Zeitpunkt der Schädigung kann beeinflussen, ob ipsilaterale Repräsentationen aktiv sind, sondern auch die Lokalisation und Größe der Schädigung sowie ihre strukturellen Eigenschaften (Staudt et al., 2002; Thickbroom et al., 2001).

Durch Studien mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) gibt es erste Erkenntnisse, wie sich das Gehirn des Erwachsenen nach unilateralem Schlaganfall mit Beteiligung des Motorkortex verändert (Butefisch et al., 2003; Cicinelli et al., 1997; Pennisi et al., 2002; Traversa et al., 2000). Die Veränderungen nach kongenitalem Schlaganfall sind bisher jedoch wenig erforscht. Es ist anzunehmen, dass möglicherweise Unterschiede zu erwachsenen Schlaganfallpatienten bestehen und, dass diese durch die unterschiedliche Entwicklungsstufe zum Zeitpunkt der Schädigung des Gehirns verursacht sein könnten.

Im Folgenden wird der Begriff „läsionale Hemisphäre“ für die Hemisphäre verwendet, in der das Infarktgeschehen stattgefunden hat. Die entgegengesetzte Hemisphäre wird als „kontraläsional“ bezeichnet, da nicht angenommen werden kann, dass sie von den Folgen des Schlaganfalls völlig unbeeinflusst geblieben ist. Die Hände der Patienten werden als „paretisch“ und „nicht-paretisch“ bezeichnet.

## **1.2 Transkranielle Magnetstimulation zur Abbildung kortikaler Reorganisation und Neuromodulation**

Die TMS wird unter anderem dazu eingesetzt, die kortikale Organisation bzw. interhemisphärele Differenz nach einseitigen Schädigungen des Motorkortex von Erwachsenen zu untersuchen (Ilic und Ziemann, 2005; Pennisi et al., 2002; Traversa et al., 2000; Ward, 2004; Ward, 2005). Einige Studien wurden auch bei jungen Patienten mit kongenitaler Hemiparese durch Schlaganfall durchgeführt (Carr et al., 1993; Eyre et al., 2001; Staudt et al., 2002). Ergebnisse von TMS Studien bei Schlaganfallpatienten zeigen, dass sich frühe Exzitabilitätsveränderungen direkt nach dem Ereignis von denen, die Monate später eintreten, unterscheiden (Cicinelli et al., 1997; Manganotti et al., 2002; Shimizu et al., 2002). Dies deutet darauf hin, dass akute Veränderungen dazu dienen, die Läsion zu minimieren, wohingegen spätere Veränderungen im Laufe des Genesungsprozesses eher die Demaskierung und Verstärkung von bereits existierenden neuronalen Verbindungen oder die Bildung neuer Strukturen beinhalten (Pascual-Leone et al., 2005). Des Weiteren wird die TMS eingesetzt, um eine Neuromodulation bei Gesunden (Caramia et al., 2000; Hayashi et al., 2002; Muellbacher et al., 2001) sowie bei Patienten nach Hirnschädigung (Liepert et al., 1998) nachzuweisen.

### **1.2.1 Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation**

Die TMS wurde in ihrer heute verwendeten Form 1985 von Anthony Barker (University of Sheffield, Großbritannien) entwickelt (Barker et al., 1985). Sie ist eine nicht-invasive, sichere und praktisch schmerzfreie Methode zur Untersuchung des zentralen und peripheren kortikospinalen Systems (Merton und Morton, 1980). Mithilfe der TMS können der Motorkortex, das Rückenmark, die Hirnnerven sowie die peripheren Nerven in ihrer Integrität untersucht werden.

Die TMS basiert auf dem 1831 von Michael Faraday entdeckten Prinzip der elektromagnetischen Induktion (Faraday, 1831; Kobayashi und Pascual-Leone, 2003). Bei der in dieser Arbeit verwendeten Untersuchung der zentralen motorischen Bahnen wird eine Magnetspule über dem motorischen Kortex des Probanden platziert. Diese Magnetspule enthält eine Kupferdrahtspule, durch die der in einem Kondensator gespeicherte Strom einer Stromstärke von mehreren tausend Ampere innerhalb weniger  $\mu$ -Sekunden entladen wird. Mittels elektromagnetischer Induktion entsteht ein zirkulär um die Spulenwindungen angeordnetes 1,5 bis 2 Tesla starkes Magnetfeld. Dieses induziert wiederum ein parallel zur Magnetspule verlaufendes elektrisches Feld, das entgegengesetzt zur Stromrichtung in der Magnetspule ausgerichtet ist (Meyer et al., 1991; Meyer et al., 1992; Roth et al., 1991; Rothwell, 1997). Bei Applikation über dem Areal des motorischen Kortex kann dieses elektrische Feld Aktionspotenziale in Axonen von Interneuronen der oberflächlichen Schichten des Kortex auslösen und dadurch transsynaptisch zu einer Depolarisation von Pyramidenzellen führen (Meyer et al., 1991; Rossini et al., 1994). Die ausgelösten Aktionspotenziale werden über den Tractus corticospinalis, die sogenannte Pyramidenbahn fortgeleitet. Nach Umschaltung auf spinale Alpha Motoneurone kann am Zielmuskel elektromyographisch über Oberflächen-Elektroden ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) als Muskelantwort abgeleitet werden (Edgley et al., 1990; Hess et al., 1987).

Der Tractus corticospinalis und der Tractus corticonuclearis werden als Pyramidenbahn bezeichnet und dienen im Zusammenspiel mit anderen Strukturen der willkürlichen motorischen Versorgung der kontralateralen Körperseite. Die Pyramidenbahn entspringt dem Gyrus praecentralis, der auch Motorkortex oder primär somatomotorische Rinde genannt wird (Creutzfeldt, 1983, S.241). Der Gyrus praecentralis liegt im Frontallappen des Großhirns und enthält eine somatotop gegliederte Repräsentation von Körperbewegungen, vor allem der distalen Extremitätenabschnitte und der Kopffregion (Penfield und Boldrey, 1937). Er nimmt die Area 4 nach Brodman ein (Brodman, 1909).



Der primär motorische Kortex unterscheidet sich von anderen Kortexabschnitten dadurch, dass er sogenannte Betz-Riesenzellen enthält (Henatsch, 1976). Dies sind große Pyramidenbahnzellen, die monosynaptische Verbindungen zu den Muskeln der kontralateralen Hand herstellen (Edgley et al., 1990). Durch TMS über dem primär motorischen Kortex werden vor allem die Betz-Pyramidenzellen transsynaptisch stimuliert (Claßen, 2005).

Die Größe und der Fokus des Magnetfeldes hängen von der Form der Spule ab. Eine Rundspule erzeugt ein größeres Magnetfeld, das vor allem für die bihemisphärische Stimulation eingesetzt wird und der Untersuchung der zentralmotorischen Latenzen dient (Meyer, 2002; Rossini und Rossi, 1998). Mithilfe der in dieser Arbeit verwendeten „Achterspule“ ist eine relativ fokale Stimulation möglich, die zu einem detaillierten „Mapping“ der kortikalen Repräsentation verwendet werden kann (Thickbroom und Mastaglia, 2002).

## **1.2.2 Untersuchungsparameter der transkraniellen Magnetstimulation zur Abbildung kortikaler Reorganisation und Neuromodulation**

### **1.2.2.1 Motorische Schwelle**

Die MT ist definiert als die niedrigste Stimulationsintensität, bei der 50% der abgegebenen TMS Pulse bei Reizung über dem motorischen Kortex eine Antwort im Zielmuskel hervorrufen, die eine festgelegte Amplitude (meist  $>50\mu\text{V}$ ) aufweisen (Rossini et al., 1994).

Die MT spiegelt die neuronale Membranexzitabilität des Motorkortex wieder. Sie ist abhängig von kortiko-kortikalen und/oder thalamo-kortikalen Axonen die durch die TMS erregt werden sowie von deren exzitatorischen synaptischen Kontakten mit kortikospinalen Neuronen (Ziemann, 2003). Es ist bekannt, dass die MT durch  $\text{Na}^+$ -kanalabhängige Mechanismen beeinflusst wird. So erhöhen

Antiepileptika mit Na<sup>+</sup>- und Ca<sup>+</sup>-kanalblockierender Eigenschaft die MT, während Medikamente, die auf der Ebene der Neurotransmitter wirken, die MT nicht beeinflussen (Boroojerdi, 2002; Ziemann, 2003; Ziemann et al., 1996b).

Die MT ist interindividuell sehr unterschiedlich. Eine erhöhte MT wird zum Beispiel im Kindesalter beobachtet. Dafür wird eine kortikale Mindererregbarkeit oder eine verzögerte Summation am spinalen Motoneuron verantwortlich gemacht (Mall et al., 2004b). Auch bei erwachsenen Patienten nach Schlaganfall ist eine erhöhte MT über der läSIONalen Hemisphäre ein häufig beobachtetes Phänomen (Butler et al., 2005; Pennisi et al., 2002; Thickbroom et al., 2001). Diese MT Erhöhung scheint durch eine neuromodulatorische Therapie nicht beeinflussbar zu sein (Liepert et al., 2000a; Liepert et al., 2001), da sie wahrscheinlich Ausdruck der Läsion selbst ist (Butler et al., 2005; Byrnes et al., 2001; Pennisi et al., 2002).

#### **1.2.2.2 Intrakortikale Fazilitierung und Inhibition**

Mithilfe der Doppelpulsstimulation (Paired Pulse, PP) können die intrakortikale Inhibition (ICI) und die intrakortikale Fazilitierung (ICF) gemessen werden. Dabei wird ein unterschwelliger konditionierender Stimulus (subthreshold conditioning stimulus, CS) gefolgt von einem überschwelligen Teststimulus (suprathreshold test stimulus, TS) nach einem variablen Interstimulusintervall (ISI) abgegeben (Kujirai et al., 1993). Der CS führt bei einer Stimulationsintensität von 80% der MT weder zu einem im Zielmuskel ableitbaren Potenzial noch zu einer Exzitabilitätsänderung der Motoneurone des Rückenmarkes (keine Veränderung der H-Reflexe) (Kujirai et al., 1993; Ziemann, 1999; Ziemann et al., 1996c). Die nach dem TS erfolgende Veränderung der MEP Amplitude wird deshalb durch supraspinale, intrakortikale Mechanismen erklärt (Di Lazzaro et al., 1998; Nakamura et al., 1997). Bei einem ISI von 2-4ms findet bei gesunden Erwachsenen eine ICI statt: Die auf den TS folgende MEP Amplitude ist im Vergleich zu einem TS ohne CS kleiner. Im Gegensatz dazu findet bei einem ISI mit einer Dauer von mindestens 6ms eine

Fazilitierung des MEP statt (Kujirai et al., 1993; Rothwell, 1999; Ziemann et al., 1996b).

Die Ausprägung der ICI und ICF variiert nicht nur in Abhängigkeit von der Dauer des ISI, sondern auch in Abhängigkeit von der Amplitude des TS (Kobayashi und Pascual-Leone, 2003). Maximale inhibitorische Effekte werden bei kurzem ISI (1-5ms) und einem CS, der 60-80% der Ruhe MT (Kujirai et al., 1993; Schäfer et al., 1997) oder 90% der aktiven MT (Ziemann et al., 1996c) beträgt, erreicht.

Man nimmt an, dass die bei kurzen ISI zu beobachtende ICI die Aktivität GABAerger Interneurone widerspiegelt, die inhibitorischen Einfluss auf kortikospinale Neurone ausüben. So erhöhen GABA<sub>A</sub> Rezeptor Agonisten und Anti-Glutamaterge Medikamente die ICI. Im Gegensatz dazu soll die bei längeren ISI stattfindende ICF die Aktivierung glutamaterger Interneurone aufzeigen, da GABA<sub>A</sub> Rezeptor Agonisten und Anti-Glutamaterge Medikamente die ICF erniedrigen (Ziemann et al., 1998; Ziemann et al., 1996a; Ziemann et al., 1996b).

Die Fähigkeit der ICI ist altersabhängig. Sie ist bei Kindern weniger ausgebildet als bei Erwachsenen (Mall et al., 2004a), was auf einen Maturationsprozess intrakortikaler GABAerger Interneurone hinweist (Mall et al., 2004a; Chugani et al., 2001). Die verminderte ICI im Kindesalter könnte zu einer erhöhten neuronalen Plastizität beitragen und somit motorische Lernvorgänge fördern (Mall et al., 2004a; Mall et al., 2004b).

Zur ICI und ICF bei Patienten mit prä- oder perinatal erworbenem Schlaganfall liegen bislang keine Daten in der Literatur vor. In experimentellen Studien wurde festgestellt, dass Läsionen des primär motorischen Kortex bei Ratten von einer Herabregulierung der GABAergen Inhibition (Buchkremer-Ratzmann und Witte, 1997) sowie von einer Zunahme der NMDA Rezeptor abhängigen Exzitabilität (Mittmann et al., 1998) und einer Fazilitierung von LTP im periläsionalen Gebiet gefolgt werden (Hagemann et al., 1998). Wahrscheinlich ist das System der horizontalen Verbindungen innerhalb der oberflächlichen Schichten des primär

motorischen Kortex das Substrat für diese auf die Läsion folgenden Veränderungen (Jacobs und Donoghue, 1991). Es wird angenommen, dass dieselben Verbindungen die inhibitorischen und exzitatorischen Effekte des CS beim PP Paradigma hervorrufen (Ziemann et al., 1996c). Deshalb wird dieses Paradigma oftmals verwendet, um Plastizität bei erwachsenen Schlaganfallpatienten zu untersuchen (Butefisch et al., 2003; Shimizu et al., 2002).

### **1.2.2.3 Amplitude des motorisch evozierten Potenzials**

Die MEP Amplitude reflektiert die Integrität der kortikospinalen Bahnen, die Exzitabilität des Motorkortex und der Nervenbahnen sowie die Nervenleitung entlang peripherer Nerven bis zum Muskel. Bei abnormen MEP kann auf eine Dysfunktion entlang der Pyramidenbahn zurückgeschlossen werden. Allerdings weisen auch gesunde Erwachsene eine interindividuelle Variabilität der Größe, Konfiguration und Latenz des MEP auf (Kobayashi und Pascual-Leone, 2003). So verändern sich die MEP Amplituden teilweise sogar von einem Stimulus zum nächsten (Britton et al., 1991; Kiers et al., 1993). Die Amplitudenvariabilität des MEP ist wahrscheinlich durch temporale und spinale Summationsvorgänge (Kobayashi und Pascual-Leone, 2003) oder durch eine leicht fluktuierende Erregbarkeit der beteiligten Neurone erklärbar. Diese Variabilität nimmt mit zunehmender Reizstärke ab und ist geringer beim Gebrauch großer Reizspulen (Kiers et al., 1993).

Wie die MT so verändert sich auch die Amplitude des MEP in den ersten Lebensjahren. Während die MT mit der Entwicklung immer weiter abnimmt, nimmt die Amplitude des MEP zu (Mall et al., 2004b).

Die MEP Amplitude ist ein oft verwendetes Maß, um die neuroplastischen Mechanismen bzw. Veränderungen des primär motorischen Kortex (M1) während des motorischen Lernens zu erfassen (Muellbacher et al., 2002; Ziemann et al., 2001). Die M1 spielt eine Hauptrolle bei der Aneignung übungsabhängiger motorischer Fähigkeiten. Diese Form der M1-Plastizität wird durch intrakortikale

Interneurone vermittelt und kann als M1-Exzitabilität mittels TMS sichtbar gemacht werden (Sanes und Donoghue, 2000). Es konnte gezeigt werden, dass die MEP Amplitude durch einfaches motorisches Training sowohl bei Gesunden (Caramia et al., 2000; Hayashi et al., 2002; Muellbacher et al., 2001) als auch bei Patienten mit chronischem Schlaganfall (Liepert et al., 1998) zunimmt.

Zwei Hauptmechanismen werden für die funktionellen Veränderungen während des motorischen Lernens in intrakortikalen Interneuronen verantwortlich gemacht. Erstens die Regulation durch GABAerge Interneurone während weniger Minuten („Moment-to-moment plasticity“), was wiederum als Voraussetzung für zweitens die Aktivitätsverstärkung bereits existierender synaptischer Verbindungen (LTP) gilt. Die LTP repräsentiert die neuroplastischen Mechanismen, die für erfolgreiches motorisches Lernen verantwortlich sind (Sanes und Donoghue, 2000).

### **1.3 Neuromodulation mittels Constraint-induced movement therapy**

Die CIMT basiert auf dem Prinzip des „learned non-use“ und wurde von Taub et al. (University of Alabama, Birmingham) entwickelt, um die Funktion der paretischen oberen Extremität bei Patienten mit Hemiparese durch Apoplex oder traumatisch bedingte Hirnverletzungen zu verbessern.

Taub und Kollegen begannen bereits 1958 mit ihren Forschungen durch Tierversuche. Sie entdeckten, dass Affen mit einer deafferenzierten Extremität diese wegen des mangelnden sensorischen Inputs sowie der negativen Lernerfahrung (z.B. das Bewegungsziel wird nicht erreicht, es treten Schmerzen oder Spastik auf) nicht mehr gebrauchen. Daraus resultiert eine Verhaltensunterdrückung, die als „learned non-use“ bezeichnet wird. Dieser Nichtgebrauch der betroffenen Extremität wird zusätzlich dadurch verstärkt, dass die Bewegungen der gesunden Extremität mit der Zeit immer besser und schneller

werden, d.h. Bewegungen mit dem gesunden Arm führen zum Erfolg und werden dadurch belohnt. Erst nach Restriktion der Bewegung der gesunden Extremität durch eine Schlinge oder einen Handschuh sowie der Anwendung von Verhaltenstechniken zum Training der deafferenzierten Extremität, wird dieser Teufelskreis durchbrochen. Der neu erlernte Einsatz der paretischen oberen Extremität bleibt allerdings nur dann stabil, wenn die Restriktionsschlinge an der gesunden Extremität über einen Zeitraum von mindestens einer Woche getragen wird (Bauder et al., 2001, S.20-23; Knapp et al., 1958; Knapp et al., 1963; Taub, 1976; Taub, 1977; Taub, 1980).

Ein Einsatz der neu erlernten Bewegungen der deafferenzierten bzw. paretischen Extremität außerhalb der Trainingssituation wird durch die Anwendung eines Shapingparadigmas erzielt. Beim Shaping wird ein zu erlernender Bewegungsablauf in Teilbewegungen unterteilt. Diese werden nacheinander eingeübt, um dann schrittweise wieder zu dem Gesamtbewegungsmuster zusammengesetzt zu werden (Angermeier et al., 1994; Morgan, 1974). Die gelernte Verhaltensunterdrückung wird durch die Shapingtechnik zusammen mit der Immobilisation der gesunden Extremität außer Kraft gesetzt. Dieses Therapieverfahren wird als CIMT bezeichnet (Taub et al., 1994; Taub et al., 1993). Es werden für mehrere Stunden täglich an mindestens zwölf aufeinander folgenden Tagen individuell abgestimmte Bewegungen mit dem betroffenen Arm eingeübt und die Restriktionsschiene zu 90% der Tageszeit getragen.

Bei der Durchführung der Shapingaufgaben wird systematisch vorgegangen, d.h., dass am Anfang einfache Bewegungen geübt werden, deren Komplexizität im Laufe der Therapie gesteigert werden. Optimalerweise sollte immer am Grenzbereich dessen gearbeitet werden, was die Patienten können. Sowohl eine Überforderung als auch eine Unterforderung sollte vermieden werden. Äußerst wichtig ist außerdem eine ständige positive Verstärkung durch den Therapeuten, indem dieser dem Patienten rückmeldet, welche Bewegungen er auf welche Weise gut ausgeführt hat (Bauder et al., 2001, S.24-25).

### **1.3.1 Evaluation der Funktionsveränderung der paretischen Hand durch die Constraint-induced movement therapy**

Um die Handfunktion vor und nach Therapie auf unterschiedlichen Ebenen wie zum Beispiel der Bewegungsqualität (Quality of Movement, QOM), dem Gebrauch der paretischen Hand während bimanueller Tätigkeiten oder der Zeitdauer der Bewegungsausführung beurteilen zu können, erhielten die Patienten eine Reihe verschiedener Testungen. Dazu gehörten unter anderem der Assisting Hand Assessment (AHA) zur Beurteilung der bimanuellen Handfunktion (Krumlinde-Sundholm und Eliasson, 2003) und der Wolf Motor Function Test (WMFT) zur Bestimmung der Funktionsfähigkeit und der Qualität einer Bewegung (Morris et al., 2001).

#### **Wolf Motor Function Test**

Die Originalversion des WMFT wurde 1989 von Wolf et al. (Emory University School of Medicine, Atlanta) als Emory Motor Test entwickelt, um die Zeit zu messen, die ein Patient mit Hemiparese durch Schlaganfall oder traumatisch bedingte Hirnverletzung vor und nach physiotherapeutischer Intervention braucht, um Alltagstätigkeiten mit beiden Armen auszuführen (Wolf et al., 1989).

Der WMFT wurde von Taub et al. (University of Alabama, Birmingham) modifiziert und in zahlreichen Studien eingesetzt, um die Effektivität der CIMT zu evaluieren. Mithilfe der modifizierten Version des WMFT werden die Funktionale Fähigkeit (Functional Ability, FA) als auch die QOM der proximalen und distalen Muskelbewegungen der oberen Extremität bei Patienten mit chronischem und subchronischem Schlaganfall untersucht (Bauder et al., 2001, S.36; Morris et al., 2001; Taub et al., 1993).

Der WMFT liefert wichtige Informationen darüber, bei welchen Bewegungen die Patienten Schwierigkeiten haben. Dadurch kann bereits nach Durchführung des

Tests eine erste Auswahl von Shapingaufgaben für die CIMT getroffen werden (Bauder et al., 2001, S.37).

Der WMFT ist ein Funktionstest mit hoher Reliabilität, Konsistenz, Stabilität und Sensitivität für die Änderungen der Funktionsfähigkeit des paretischen Armes. Er ist sowohl für den täglichen klinischen Alltag als auch für Forschungszwecke ein einfach anzuwendendes Instrument (Morris et al., 2001). Auch die Validität des WMFT ist gesichert (Wolf et al., 2001).

### **Assisting Hand Assessment**

Der AHA wurde von Krumlinde-Sundholm und Eliasson (Karolinska Institut Stockholm) entwickelt und 2003 in seiner Reliabilität und Validität überprüft. Mithilfe des AHA kann die Fähigkeit, mit der ein Kind mit einseitiger Parese seine betroffene Hand während bimanueller Tätigkeiten einsetzt, beurteilt werden. Der standardisierte Test ist ursprünglich konzipiert für Kinder im Alter von 18 Monaten bis 5 Jahren (erweiterte, aber noch nicht validierte Version bis 12 Jahre) mit einseitiger Zerebralparese oder durch die Geburt bedingter Plexus brachialis Parese. Der AHA ist eine semi-strukturierte Spielsituation von 10-15 min Dauer, während der 22 verschiedene Gegenstand-spezifische Handfunktionen auf einer vier Punkte Skala bewertet werden. Die Ergebnissumme variiert zwischen 0-100 Punkten. Je höher dabei die Punktzahl, desto besser kann die paretische Hand während bimanueller Tätigkeiten als assistierende Hand eingesetzt werden.

Obwohl die Patienten in dieser Studie wesentlich älter als die eigentliche Zielgruppe waren, wurde der AHA bewusst ausgewählt, da er bisher das einzige Instrument darstellt mit dem die betroffene Hand in ihrer Funktion als assistierende Hand beurteilt werden kann. In dieser Studie wurde die 2004 überarbeitete Version des AHA verwendet (Krumlinde-Sundholm und Eliasson, 2003; Krumlinde-Sundholm et al., 2005).



## 1.4 Fragestellung

Therapeutische Effekte einer CIMT sind in ersten Studien sowohl für Erwachsene (Mark und Taub, 2002; Miltner et al., 1999) als auch für Kinder (Eliasson et al., 2003b; Eliasson et al., 2005; Naylor und Bower, 2005; Taub et al., 2004) belegt. Die Auswirkungen spiegeln sich in einer signifikanten Verbesserung der Bewegungsfähigkeit der paretischen Hand sowie in einem schnellen Eintritt dieser Wirkung wieder. Für den Effekt wird der wiederholte Gebrauch der paretischen Extremität für mehrere Stunden täglich über einen Zeitraum von mehreren Tagen bzw. Wochen verantwortlich gemacht. Auf diese Weise wird sowohl der zuvor erlernte Nichtgebrauch der paretischen Extremität rückgängig gemacht als auch eine langfristig fortbestehende kortikale Reorganisation in Gang gesetzt (Taub et al., 2006).

Die neurophysiologischen Effekte der CIMT wurden allerdings erst für Erwachsene ansatzweise untersucht (Liepert et al., 2000a; Liepert et al., 2004a; Liepert et al., 1998; Liepert et al., 2001). Diese Arbeit untersucht die Veränderungen der kortikalen Exzitabilität als Maß für kortikale Plastizität im Rahmen der Aneignung neuer (motorischer) Fertigkeiten durch die CIMT bei Kindern und Jugendlichen mit kongenitaler Hemiparese durch einen prä- oder perinatal erworbenen Infarkt im Stromgebiet der Arteria cerebri media. Ein dafür geeignetes und auch im Kindesalter anwendbares Instrument (Garvey et al., 2001) ist mit der TMS vorhanden.

Folgende Fragestellungen werden untersucht:

1. Wie verhält sich die MT der läSIONalen Hemisphäre im Vergleich zur MT der kontraläsionalen Hemisphäre vor und nach der CIMT?
2. Ein vorausgehender unterschwelliger CS führt bei einem gesunden Erwachsenen in Abhängigkeit des zeitlichen Abstandes zum eigentlichen überschwelligem TS zu einer Abnahme (ISI < 5 ms) oder zu einer Fazilitierung

(ISI 6-10ms) des MEP (Kujirai et al., 1993). Sind ICI und ICF bei Patienten mit kongenitalem Schlaganfall sowohl in der läsionalen als auch in der kontraläsionalen Hemisphäre verändert?

3. Es wird postuliert, dass motorisches Training zu einer Disinhibition führt und damit die MEP Amplitude sowohl bei kurzen als auch bei langen ISI nach Therapie steigt. Wie verändert sich der Zustand (ICI, ICF) in der läsionalen und kontraläsionalen Hemisphäre durch motorisches Training?
4. Die MEP Amplitude ist ein Maß für die kortikale Exzitabilität. Sie nimmt bei Gesunden durch motorisches Training zu (Caramia et al., 2000; Hayashi et al., 2002; Muellbacher et al., 2001). Nimmt die MEP Amplitude nach Stimulation über der läsionalen Hemisphäre bei Patienten mit kongenitaler Hirnschädigung nach zwölfjährigem Training der paretischen Hand zu? Welche Veränderungen sind in der kontraläsionalen Hemisphäre sichtbar?
5. Welche Modifikationen einer CIMT sind bei Kindern und Jugendlichen erforderlich?
6. Die Auswirkungen einer CIMT auf die Funktion der paretischen Hand können mithilfe des WMFT (Morris et al., 1997; Wolf et al., 2001; Wolf et al., 2005) und des AHA Tests (Krumlinde-Sundholm und Eliasson, 2003; Krumlinde-Sundholm et al., 2005) untersucht werden. Verbessert sich die Handfunktion durch die CIMT?

## **2 PROBANDEN, MATERIAL UND METHODEN**

Diese Studie ist Teil eines Gemeinschaftsprojektes der drei Universitätskinderkliniken Freiburg, Tübingen und München, welches von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert wurde. 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).

Das Gemeinschaftsprojekt beinhaltete verschiedene Arbeitsgruppen zu den Themen: TMS, funktionelle Kernspintomographie (fMRT), Magnetenzephalographie, neurologische Untersuchung sowie zu unterschiedlichen Handfunktionstestungen (Anhang 3). Die Arbeitsgruppen führten jeweils vor und im Anschluss einer zwölf-tägigen CIMT ihre Testungen an den 11 Probanden durch. Diese Arbeit beschäftigt sich aufgrund der Restriktionen bezüglich des Umfangs dieser Arbeit sowie für das Gesamtverständnis nur mit den Inhalten und Ergebnisse der TMS Arbeitsgruppe. Des Weiteren werden zwei Handfunktionstests (AHA und WMFT) vorgestellt, um den direkten Effekt der Therapie auf die Handfunktion zu verdeutlichen und den Zusammenhang der motorischen Funktionsfähigkeit mit den TMS Ergebnissen aufzuzeigen. Die Ergebnisse der fMRT wurden gesondert publiziert (Juenger et al., 2007).

### **2.1 Patientenkollektiv**

Es nahmen insgesamt elf Patienten im Alter von 10 Jahre, 1 Monat bis 30 Jahre, 10 Monate (Mittelwert 15 Jahre, 9 Monate) an der Studie teil, davon waren sechs Probanden weiblich. Es handelte sich um Patienten mit einer kongenitalen Hemiparese aufgrund eines prä- oder perinatal erworbenen ischämischen kortiko-subkortikalen Infarktes im Stromgebiet der Arteria cerebri media. Der Reorganisationstyp der kortikospinalen Bahn zur paretischen Hand war entweder

kontralateral oder bilateral (siehe 3.1.1, Abbildung 3)(Staudt et al., 2004). Dies wurde vor Einschluss in die Studie durch eine TMS Untersuchung bestätigt. Das Patientenkollektiv war in Bezug auf die Schädigung im Gehirn (Abbildung 1), den Reorganisationstyp sowie den Schweregrad der Parese (Manual Ability Classification System, MACS-Level: I–III (Eliasson et al.)) möglichst homogen (Tabelle 1).

Zu den Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie gehörte, dass der Infarkt streng einseitig in der Kernspintomographie nachweisbar sein musste und dass somit eine Hemiparese bei den Probanden vorlag. Außerdem musste das Infarktgeschehen entweder intrauterin oder in den ersten vier Lebenswochen stattgefunden haben. In der TMS mussten bei jeweils einseitiger Reizung des Kortex mit der „Achterspule“ reproduzierbare kontralaterale oder bilaterale MEP am Musculus flexor pollicis brevis (FPB) abgeleitet werden können. Weitere Voraussetzungen waren ein Alter von mindestens 10 Jahren sowie ein ausreichendes Kooperationsvermögen. Die Probanden mussten in der Lage sein, sich über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde zu konzentrieren, Aufforderungen adäquat nachzukommen und an einer ganztägigen Therapie teilzunehmen. Des Weiteren musste zur Durchführung der CIMT an der paretischen Hand ein MACS-Level von I–III (Eliasson et al.) vorliegen sowie die Fähigkeit, mit dieser Hand einen Gegenstand zu umschließen und zuzudrücken. Wichtig war auch eine ausreichende Motivation der Patienten selbst, an der Therapie teilzunehmen.

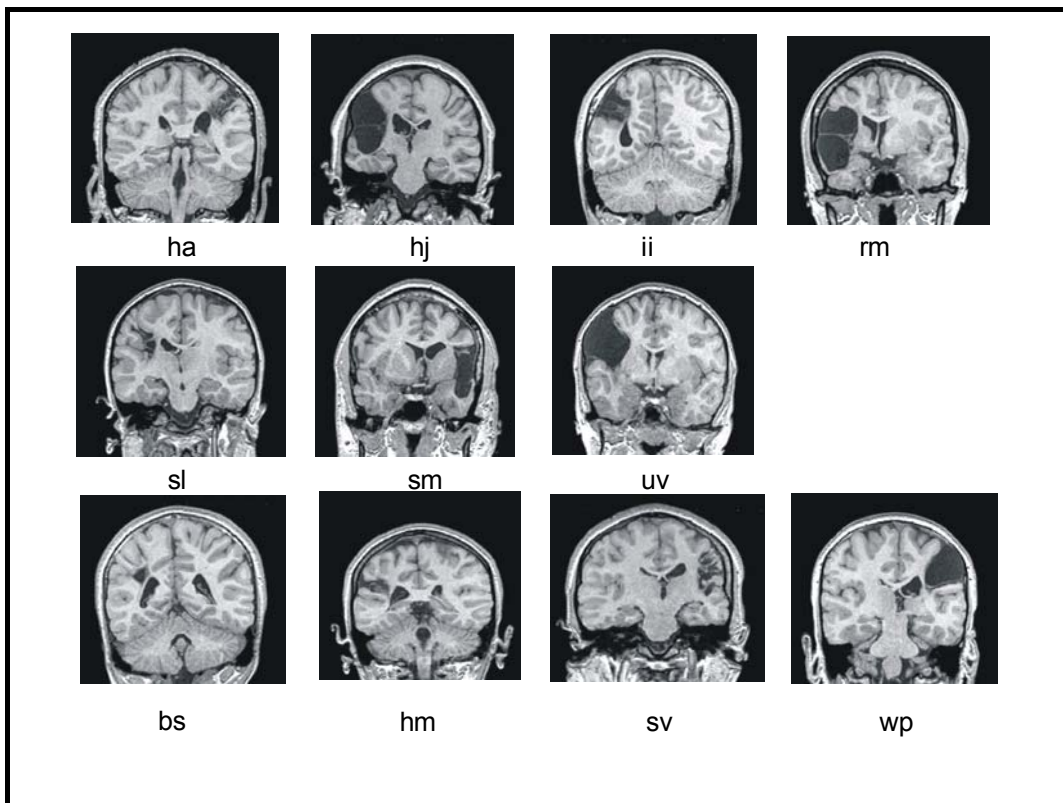
**Tabelle 1: Demographische- und klinische Daten der untersuchten Patienten**

Patient	Geschlecht	Alter	Läsions- seite	MRT Befund	Infarkt- größe	Organi- sation	Hand- funktion (MACS)
ha	m	20,6	re	K-S, F-P	klein	unilateral	1
hj	w	19,1	li	K-S-F-P-T+B	groß	unilateral	2
ii	m	12,9	li	K-S-P	mittel	unilateral	2
rm	w	16,8	li	K-S F-P-T+B+T	groß	unilateral	2
sl	w	11,2	li	K-S F-P+B	klein	unilateral	1
sm	m	30,10	re	F-P-T+B+T	groß	unilateral	2
uv	w	10,1	li	K-S F-P	groß	unilateral	2
bs	m	12,10	li	K-S F-P	klein	bilateral	2
hm	w	12,2	li	K-S F-P+B+T	mittel	bilateral	3
sv	w	16,11	re	K-S F-P-T+B	mittel	bilateral	2
wp	m	11,11	re	K-S-F-P+B	groß	bilateral	2

m=männlich; w=weiblich; Altersangaben in Jahren, Monaten; re=rechts; li=links; K-S=kortiko-subkortikal; K-S-P=kortiko-subkortikal-parietal; F-P=fronto-parietal; F-P-T=fronto-parietal-temporal; +B=Beteiligung der Basalganglien; +T=Beteiligung des Thalamus; MACS (Eliasson et al.)=Manual Ability Classification System (Werte von 1-5 geben einen ansteigenden Einschränkungsgangrad der paretischen Hand an). Die unilateral (oben) und bilateral (unten) organisierten Patienten sind getrennt voneinander dargestellt.

Ausschlusskriterien waren das Auftreten epileptischer Anfälle in den letzten zwei Jahren, eine Behandlung mit Botulinumtoxin innerhalb der letzten drei Monate, die Einnahme von Medikamenten, die auf das zentrale Nervensystem wirken (Antiepileptika etc.), Metallimplantate im Körper des Patienten (Zahnsperre, Prothese, Schrittmacher etc.) und das Vorliegen einer Schwangerschaft.

Befunde der Magnetresonanztomographie sowie Ergebnisse einer TMS Einzelpulsstimulation der Patienten rm, hj, ha and sm wurden bereits zu einem früheren Zeitpunkt publiziert (Staudt et al., 2004).



**Abbildung 1: Koronare Rekonstruktionen T1-gewichteter 3D MRT aller Patienten**  
 Angegeben ist die Patientenkodierung; obere zwei Reihen=unilateral organisierte Patienten, untere Reihe=bilateral organisierte Patienten. Befundbeschreibung siehe Tabelle 2.

## 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. Die Patientenrekrutierung in der Ludwig-Maximilians-Universität München erfolgte mithilfe der elektronischen Patientendatei des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, über welches nach den Diagnosen wie z.B. infantile Zerebralparese, Hemiplegie und Hemiparese gesucht wurde. Von den so gefunden Patienten wurden diejenigen postalisch benachrichtigt, deren aktuelles Alter zwischen 10-20 Jahren lag (Anhang 1). Dies waren 349 Patienten. Zusätzlich wurden niedergelassene Kinderärzte, Physio- und Ergotherapeuten im Münchener Großraum sowie der Bayerische Landesverband

für Körperbehinderte angeschrieben. In diesem Anschreiben wurden die Patienten bereits über die Risiken und Kontraindikationen der Studie aufgeklärt.

In einem weiteren Schritt überprüften wir bei denjenigen Patienten, die sich für die Studie interessierten, anamnestisch mithilfe eines Fragebogens (Anhang 1) und mithilfe von Telefonaten die Ein- und Ausschlusskriterien. Lagen zunächst keine Ausschlusskriterien oder Kontraindikationen für die Teilnahme vor, stellten sich die Patienten in der Ambulanz vor, wo sie internistisch und neurologisch untersucht wurden, ein MRT des Schädels sowie eine TMS Untersuchung erhielten. Nur wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren und der Patient bzw. die Erziehungsberechtigten das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben hatten (Anhang 2), erfolgte der endgültige Einschluss des Patienten.

## **2.3 Studienablauf**

Die Patienten erhielten an einem Wochenende in der Kinderklinik Tübingen folgende Untersuchungen: TMS, funktionelle Kernspintomographie (fMRT), Magnetenzephalographie, eine neurologischen Untersuchung und diverse Handfunktionstests (Anhang 3).

Direkt im Anschluss an das erste Untersuchungswochenende fand eine zwölf-tägige stationäre CIMT statt. Nach Abschluss dieser ganztägigen Therapie erfolgte erneut ein Untersuchungswochenende in demselben zeitlichen Ablauf wie zuvor in Tübingen.

## **2.4 Transkranielle Magnetstimulation**

### **2.4.1 Stimations- und Aufnahmegeräte**

Die TMS Untersuchungen wurden durch zwei Untersuchungsgruppen (München und Freiburg) durchgeführt. Die Stimulation des Kortex erfolgte mit dem

Magnetstimulator MagPro X100 (Medtronic Functional Diagnostics, Denmark) bzw. einem MagStim 200 Stimulator kombiniert mit einem BiStim Modul (Magstim; Withland, Wales, Großbritannien). Diese Stimulatoren waren mit einer fokalen „Achterspule“ (Durchmesser 7 cm) verbunden und erzeugten einen biphasischen Stromimpuls sowie ein Magnetfeld von 2 Tesla. Der Stimulatoroutput (SO) konnte in 1% Schritten mit einer Bandbreite von 0-100% reguliert werden. Die Magnetstimulatoren wurden durch die Software Signal für Windows Version 2 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) getriggert. Diese Software diente zusätzlich der Datenerfassung und Datenauswertung.

Als Verstärkergerät 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 MEP wurden mithilfe von selbstklebenden Oberflächenelektroden der Firma Neuroline (Typ 700 10-J) abgeleitet. Nach der Entfettung der Haut wurde die aktive Oberflächenelektrode über dem Muskelbauch des FPB angebracht. Die nicht-aktive Referenzelektrode befand sich über dem Daumengrundgelenk. Die Umrisse der beiden Elektroden wurden auf der Haut der Patienten mit einem wasserfesten Stift umrandet. Diese Markierungen wurden täglich erneuert. Auf diese Art konnten beim zweiten Messwochenende nach Ablauf der Therapie die Ableitungselektroden wieder an dieselben Stellen geklebt werden. Die Elektroden wurden während der Ableitung zusätzlich mit Fixomull stretch® (Ref No. 09084-00) befestigt. Die Zwei-Kanal-Aufzeichnung erfolgte zeitgleich bilateral mit einem Bandpassfilter von 5 kHz. Die Erdungselektrode wurde ebenfalls nach Hautreinigung mit Elektrodencreme (GE Medical Systems Information Technologies) zur Herabsetzung des Hautwiderstandes palmarseitig auf einem Unterarm angebracht und mit Fixomull stretch® festgeklebt. Die Signale wurden zur späteren Analyse auf der Festplatte des Computers sowie auf CD-Rom gespeichert.



## **2.4.2 Untersuchungsablauf der transkraniellen Magnetstimulation**

Der Patient saß in einer aufrechten Position auf einem bequemen Stuhl mit Rückenlehne. Ihm wurde der Untersuchungsablauf erneut erklärt und darauf hingewiesen, dass die Untersuchung jederzeit abgebrochen und auch wieder fortgesetzt werden kann. Auf dem Schoß des Patienten befand sich ein halbmondförmiges Kissen, auf dem die Hände mit den Handflächen nach oben gelegt wurden. Dadurch waren sowohl die Arme als auch die Hände in einer entspannten Position, die eine Relaxierung des Zielmuskels ermöglichten. Der Untersucher stand hinter dem Patienten und positionierte die „Achterspule“ tangential zur Kopfhaut mit ihrem Zentrum präauricular über dem primären motorischen Kortex, der das Areal für die kontralaterale Hand repräsentiert. Die TMS Stimulationen wurden getriggert durch die Signal Software mit einem Intervall von 3-5 Sekunden zwischen den Stimuli abgegeben. Wurde eine Spulentemperatur von 35°C überschritten, tauschten wir die Spule durch eine baugleiche Spule aus.

Der Untersuchungsablauf wurde für jedes Untersuchungsparadigma erst über der gesunden Hemisphäre (für die kontralaterale und wenn vorhanden auch für die ipsilaterale Repräsentation, Abbildung 3) durchgeführt. Danach folgte die Untersuchung für die Läsionsseite. Die EMG Aktivität wurde 100ms vor jedem TMS Impuls aufgezeichnet. Die Patienten wurden gebeten, die Hände so gut wie möglich entspannt zu halten. Durchgänge mit einer Voraktivierung des Zielmuskels vor dem eigentlichen Stimulus wurden “offline” verworfen, da die Voraktivierung die MEP Amplitude fazilitiert (Hess et al., 1986). Der gesamte Untersuchungsablauf (Anlage 4: Untersuchungsprotokoll) umfasste:

### **1.) Die „Hotspot“-Detektion**

Mit einer Stimulationsstärke, die sicher über der individuellen Reizschwelle lag, wurde durch langsames Bewegen der Spule über dem primär motorischen Kortex

das Repräsentationsareal des FPB aufgesucht. Der Punkt wurde mit einem wasserfesten Stift auf der Kopfhaut markiert, mit einem zusätzlichen Pfeil der die Richtung des Spulengriffes anzeigte.

## **2.) Die Bestimmung der motorischen Schwelle in Ruhe**

Die MT ist definiert als diejenige Stimulationsintensität, bei der 50% der Reize am Zielmuskel ein MEP mit einer Amplitude von mindestens  $50\mu\text{V}$  auslösen (Rossini et al., 1994). Zur MT Bestimmung wurde die Spulenposition auf dem zuvor bestimmten „Hotspot“ konstant gehalten. Sobald die MEP Amplitude bei mindestens 6 von 10 Stimuli gleicher Stärke mehr als  $50\mu\text{V}$  betrug, wurde der SO in 1% Schritten reduziert. Die MT wurde auf dem Untersuchungsprotokoll notiert. Nach Durchführung der CIMT wurde am zweiten Untersuchungswochenende die MT erneut bestimmt.

## **3.) Die „Hotspot“-Reevaluierung**

Mit der festgestellten Stimulationsintensität für die MT wurde durch minimale Veränderungen der Spulenposition untersucht, ob eine optimalere Spulenposition als die initial bestimmte vorhanden war. Die Markierung wurde gegebenenfalls korrigiert. Zusätzlich wurde der „Hotspot“ vermessen und seine Position für das folgende Untersuchungswochenende auf dem Untersuchungsprotokoll notiert. Dazu wurde eine Linie vom Nasion zum Inion ossis occipitalis auf der Kopfhaut markiert. Eine zweite Linie wurde von der einen Ohrspitze zur anderen gezogen. Nun wurde mit einem Zentimetermaß ausgemessen in welchem Abstand sich der „Hotspot“ zu diesen Linien befand. Zusätzlich wurde der „Hotspot“ während der stationären CIMT täglich nachgezeichnet.

#### **4.) Die Aufnahme von zehn motorisch evozierten Potenzialen mit einer Amplitude von 200-500 $\mu$ V**

Es wurde die Stimulationstärke ermittelt, mit der MEP mit einer Amplitude von 200-500 $\mu$ V über dem „Hotspot“ abgeleitet werden konnten. Dazu wurde mit einer Stimulationstärke begonnen, die der MT entsprach. Diese Reizstärke wurde kontinuierlich erst in 5%, dann in 1% Schritten (SO) erhöht, bis die gewünschte MEP Größe erreicht war. Nun wurden 10 MEP in Folge aufgenommen und für die spätere Analyse gespeichert. Um eine Vergleichbarkeit der MEP Amplitude prä und post CIMT gewährleisten zu können, wurden am zweiten Untersuchungswochenende die zehn MEP mit demselben SO abgeleitet.

#### **5.) Die Bestimmung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung**

Zur Messung der ICI und ICF wurde das PP Paradigma verwendet (Kujirai et al., 1993). Der CS war mit 80% der MT unter-schwellig, während der darauf folgende TS 20% über der individuellen MT lag und damit überschwellig war. Die Doppelpulse unterschieden sich dadurch voneinander, dass sie in unterschiedlichen Zeitabständen aufeinander folgten. Als ISI wurden 2ms, 2,5ms, 3ms, 4ms, 5ms, 10ms und 20ms gewählt.

In einer randomisierten Reihenfolge triggerte die Signal Software den Magnetstimulator. Dabei wurden jeweils zehn Impulse für jedes ISI abgegeben. Die Zeit zwischen den Stimuli betrug drei Sekunden. Zusätzlich wurden zehn un-konditionierte Impulse mit einem SO von 20% über der MT als un-konditionierte TS abgegeben.

Bei der TMS Untersuchung nach Therapie wurde das PP Paradigma schwellenadaptiert durchgeführt, d.h., dass erneut die Stimulationsstärken von 80% SO der MT für den CS und von 120% SO für den TS gewählt wurden.

### 2.4.3 Datenerfassung und –auswertung

Zu beiden Messzeitpunkten wurden im TMS Untersuchungsprotokoll (Anhang 4) für jeden Patienten die individuelle MT sowie der Organisationstyp erhoben. Der SO, mit dem die 10 MEP mit einer Amplitude von 200-500  $\mu$ V abgeleitet wurden, wurde ebenfalls festgehalten. Die 10 abgeleiteten MEP zur Bestimmung der MEP Amplitude wurden für eine spätere Analyse gespeichert. Für die Auswertung der ICI/ICF wurde im Untersuchungsprotokoll der SO für den CS (80% der MT) sowie für den TS (120 % der MT) dokumentiert. Für jede Repräsentation wurden die 10 MEP für das betreffende ISI in einer randomisierten Reihenfolge gespeichert. Hierdurch standen die Daten auch weiterhin für spätere Analysen bereit.

Zur Datenauswertung wurden die MEP, bei denen eine Voraktivierung des Zielmuskels sichtbar war, von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Mithilfe der Signal Software wurden bei allen abgeleiteten MEP zur Berechnung der Peak to Peak (PtP) Amplitude Cursor gesetzt und die zwei größten Ausschläge gegensätzlicher Polarität gemessen (Rossini et al., 1994). Diese Werte dienten nun der weiteren statistischen Analyse mittels des Programmes SPSS für Windows. Verwendet wurde der nicht parametrische Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für abhängige Stichproben. Da das Vorhandensein einer zusätzlichen ipsilateralen Repräsentation einen Einfluss auf die MEP Größe sowie die ICI und ICF haben könnte, wurden die Ergebnisse der Patienten mit einer unilateralen und einer bilateralen kortikalen Organisation zusätzlich getrennt voneinander analysiert. Bei den vier bilateral organisierten Patienten können wegen der geringen Patientenzahl keine stichhaltigen statistischen Aussagen getroffen werden. Folgende Analysen wurden durchgeführt:

- für die motorische Schwelle:
  - ein Vergleich der MT zwischen der läSIONalen und der kontraläSIONalen Hemisphäre in Bezug auf die Patientengruppe vor Therapie (siehe 3.1.2) und

- die Veränderungen durch die Therapie jeweils für die läSIONALE und kontraläsIONALE Hemisphäre (siehe 3.2.1).
- für die intrakortikale Inhibition und Fazilitierung:
  - Es wurde zunächst die relative MEP Amplitude des konditionierten MEP im Verhältnis zur Amplitude des unkonditionierten MEP für jedes ISI errechnet. Hierfür wurde der Durchschnitt der zehn MEP für jedes ISI im Verhältnis zum Mittelwert des unkonditionierten Stimulus gesetzt (Kujirai et al., 1993). Dieses Vorgehen erfolgte jeweils für die kontralaterale Repräsentation der läSIONALEN sowie der kontraläsIONALEN Hemisphären für jedes ISI mittels der Daten vor und nach Therapie (siehe 3.1.3 und 3.2.2 sowie Abbildung 6)
  - ein Vergleich beider Hemisphären für jedes ISI jeweils vor und nach Therapie in Bezug auf die Patientengruppe (Abbildung 6) sowie
  - ein Vergleich der Daten vor und nach Therapie für die Patientengruppe für jeweils jedes ISI und jede Repräsentation zur Darstellung der Veränderungen durch die Therapie (Anhang 8: Tabelle 7).
- für die Amplitude des motorisch evozierten Potenzials:
  - Für die Gruppenauswertung wurde mithilfe des Programms Excel zunächst der Mittelwert der 10 MEP Amplituden für jeden Patienten und jede Repräsentation vor und nach Therapie errechnet. Mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes erfolgte aus diesen Daten die Einschätzung der Amplitudenveränderung der jeweiligen Repräsentation durch die Therapie hinsichtlich ihrer Signifikanz (siehe 3.2.3).
  - Mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes wurden die Daten der 10 MEP für jeden einzelnen Patienten und für jede Repräsentation hinsichtlich möglicher Veränderungen durch die Therapie in Bezug auf ihre Signifikanz geprüft (Tabelle 4).

- für die Auswertung des Wolf Motor Function Tests und des Assisting Hand Assessments (siehe 3.3.1):
  - ein Vergleich der Einzelergebnisse für jeden Patienten vor und nach Therapie (Tabelle 5) sowie
  - mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests die Einschätzung der Veränderungen durch die Therapie für die Gesamtgruppe hinsichtlich ihrer Signifikanz (Tabelle 5 sowie Abbildungen 10-12).

Zur graphischen Darstellung wurde jeweils der Boxplot verwendet. Der Überprüfung der formulierten Fragestellungen wurde generell ein Alpha-Niveau von .05 zugrunde gelegt, wobei die Fragestellungen zweiseitig getestet wurden. Eine Auswertung selbiger in dieser Arbeit verwendeter Daten erfolgte anderweitig mittels gemischt linearer Modelle, welche vergleichbare Ergebnisse lieferten (Berweck, 2008).

## **2.5 Constraint-induced movement therapy**

### **2.5.1 Durchführung der Constraint-induced movement therapy**

Die stationäre CIMT begann direkt im Anschluss an das erste Untersuchungswochenende in der Evangelischen Akademie Bad Boll und basierte auf den Kriterien von Taub (Taub et al., 2002). Der individuell angepasste Therapiehandschuh für die nicht-paretische Hand bestand aus Jeansstoff, der an seiner Palmarfläche aus hartem, nicht biegbarem Kunstleder verstärkt war (Abbildung 2). Dadurch wurde die Finger- und Handbewegung vollständig verhindert. Unterstützt wurde der Effekt des Handschuhs teilweise durch eine Armschlinge (Dreieckstuch), die die gesamte Armbewegung einschränkte (Abbildung 2). Der Handschuh wurde abgesehen von wenigen Ausnahmen an

zwölf aufeinander folgenden Tagen jeweils von 9 bis 19 Uhr getragen. Von den Handschuhtragezeiten ausgenommen waren eine halbstündige Mittagspause sowie die körperliche Hygiene.



**Abbildung 2:** Therapiehandschuh von beiden Seiten sowie Armschlinge zur Bewegungsrestriktion während der CIMT

Jeder Patient erhielt täglich zwei Zeitstunden Einzeltherapie bei speziell ausgebildeten Physio- und Ergotherapeuten. In der restlichen Zeit fanden Gruppenaktivitäten statt, um die gegenseitige Motivation zu fördern sowie gemeinsam Alltagsaktivitäten zu üben. Die Handschuhtragezeiten sowie die Anzahl der Therapiestunden sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

**Tabelle 2:** Zeiten der Gruppen- und Einzeltherapie sowie die Handschuhtragezeiten während der CIMT

Tag	Einzeltherapie	Gruppentherapie	Handschuhtragezeit
1	1h	9- 18.30 Uhr	9- 18.30 Uhr
2.-5.	2h	9- 18.30 Uhr	9- 18.30 Uhr
6	1h	9- 18.30 Uhr	9- 18.30 Uhr
7	keine	9- 18.30 Uhr	9- 12.30 Uhr
8.-11.	2h	9- 18.30 Uhr	9- 18.30 Uhr
12	1h	9- 12.30 Uhr	9- 18.30 Uhr

Angegeben sind die Anzahl der Einzeltherapiestunden (h), die Uhrzeiten der Gruppentherapie sowie der Handschuhtragezeiten pro Tag.

Hauptbestandteil der Einzeltherapie waren auf die individuellen Fähigkeiten und Therapieziele zugeschnittene Shapingaufgaben. Die Therapieziele wurden von den Patienten, den Eltern, dem behandelnden Arzt sowie den Therapeuten vor Beginn

der CIMT als Goal-Attainment Scale sowie durch einen Fragebogen festgelegt. Die Shapingaufgaben wurden mit mehreren Wiederholungen (meist sieben) auf Zeit durchgeführt. Ziel war es dabei für den Patienten, die Zeit zur Durchführung einer Aufgabe zu verkürzen sowie den Bewegungsablauf so präzise wie möglich auszuführen. Von großer Bedeutung war, dass die Therapeuten durch positive Verstärkung die Patienten motivierten und ein ständiges Feedback ihres Lernerfolges spiegelten.

Während der Gruppentherapie wurden die Patienten von speziell für die CIMT geschulten Physiotherapeuten, Physiotherapieschülern und Erziehern betreut, so dass zeitweise sogar eine eins-zu-eins-Betreuung gewährleistet werden konnte. Das Hauptelement der Gruppentherapie bildete die so genannte „forced use“, d.h. dass gelernt werden sollte, die paretische Hand im Alltag verstärkt einzusetzen. Dies wurde durch Mal- und Bastelaktivitäten sowie durch spielerische Aktivitäten, wie zum Beispiel Ballspiele, Kegeln und Brettspiele erreicht.

## **2.5.2 Evaluation der Constraint-induced movement therapy**

### **Wolf Motor Function Test**

#### **Durchführung**

Der Patient saß gerade auf einem Stuhl mit der Hüfte zum Stuhlrücken und den Füßen auf dem Boden. Die Hände ruhten meist im Schoß. Der Stuhl befand sich für jede der 16 Aufgaben in einem vorgeschrieben Abstand zum Tisch. Punkte auf dem Boden zeigten die Stuhlposition an.

Vor Beginn jeder Aufgabe erläuterte der Untersucher die Bewegungsausführung und machte die Aufgabe dreimal vor. Der Start der Aufgaben wurde mit „Los“ angezeigt und die Zeit zur Durchführung gestoppt. Der Patient sollte die Aufgabe so schnell wie möglich ausführen. Konnte eine Aufgabe



nicht durchgeführt werden, konnte sie nach erfolglosem Versuch abgebrochen werden.

Der Untersucher bewertete nach jeder Aufgabe die QOM der paretischen oberen Extremität auf dem Untersuchungsbogen und trug die Zeit für die Aufgabenausführung ein. Zusätzlich wurde die Durchführung des WMFT für spätere Ratings auf Video aufgezeichnet. Die Kamera wurde entweder so positioniert, dass sie vor dem Patienten stand oder dass dessen Profil zu sehen war (bei Greifbewegungen).

Der WMFT beinhaltet (basierend auf dem Modell von Bauder et al., 2001, S.79-86) die Durchführung von 16 Teilaufgaben, die der Bewertung der QOM des paretischen Armes diene und die Zeit maß, in der die Bewegungen ausgeführt werden (Anhang 5). Auf die Bewertung der FA konnte deshalb verzichtet werden, da eine sehr hohe Korrelation ( $r < 1$ ) zwischen den Skalen für die QOM und die FA besteht (Bauder et al., 2001, S.37; Morris et al., 1997). Folgende Teilbewegungen sollten ausgeführt werden:

- 1.) die Abduktion der Schulter. Der Unterarm sollte durch Schulterabduktion erst seitlich auf den flachen Tisch und dann seitlich auf eine auf dem Tisch befindliche Kiste gelegt werden.
- 2.) die Streckung des Ellenbogens. Der Ellenbogen sollte zu Beginn zur Seite und danach mit einem 0,5 kg schweren Gewicht über eine 40 cm entfernte Linie gestreckt werden.
- 3.) die Anteversion der Schulter. Die Hand sollte zunächst nach vorne auf den Tisch und dann nach vorne auf die auf dem Tisch stehende Kiste gelegt werden.
- 4.) die Beugung des Ellenbogengelenkes. Es sollte ein 0,5 kg schweres auf dem Tisch liegendes Gewicht umfasst und zu sich herangeholt werden.
- 5.) die Greifbewegung der Hand sowie die Stabilisierung durch den Arm. Der Patient sollte eine Dose auf eine Box legen, einen Bleistift mit den ersten drei Fingern hochheben, eine Büroklammer mit dem Pinzettengriff auf die Box legen, Mühlesteine stapeln, drei Karten mit dem Pinzettengriff seitlich umdrehen, eine Dose aufdrehen, einen Korb auf die Box heben sowie einen Schlüssel drehen.

### **Auswertung**

Die QOM wurde auf einer Skala von 0 (keine Bewegung) bis 5 (normale Bewegung) Punkten bewertet. Dabei wurden die Punkte wie folgt verteilt (Bauder et al., 2001, S.78):

- 0= keine Bewegung
- 1= Teilbewegung, aber es sind Bewegungssynergismen vorhanden, oder es ist keine Koordination zwischen verschiedenen Teilen des Armes vorhanden, oder gewichtstragende Aktivitäten sind nicht möglich
- 2 = die Bewegung wird vollendet, aber Beeinflussung durch Synergismen, oder Bewegungsbegleitung durch kompensatorische Bewegungen des Rumpfes, Kopfes oder der gesunden oberen Extremität, oder fehlende proximale Kontrolle, oder fehlende feinmotorische Fähigkeit, oder sehr langsame Bewegungskonzeption, oder minimale Fähigkeit, gewichtstragende Aktivitäten auszuführen
- 3 = etwas isolierte Bewegung, aber Beeinflussung durch Synergismen, oder Bewegung mit wenig Synergismen, aber langsame Durchführung, oder mäßige Inkoordination und Mangel an Genauigkeit, oder Schwierigkeiten bei der Durchführung gewichtstragender Aktivitäten, oder Vorhandensein primitiver Greifmuster
- 4 = die Bewegung ist im Vergleich zur gesunden Extremität fast normal, aber geringfügig langsamer, oder Mangel an präziser Bewegungskoordination, oder Fähigkeit, gewichtstragende Aktivität auszuführen, aber mit leichtem, Zögern bzw. leichter Schwierigkeit
- 5 = normale Bewegung im Vergleich zur gesunden Extremität: flüssige und koordinierte Aktivität, normale Bewegungsgeschwindigkeit

Für jede Aufgabe wurde ein Punktwert verteilt und die Gesamtpunktzahl durch Addition der Einzelwerte ermittelt. Für die Auswertung des WMFT war von großer Bedeutung, dass derselbe Physiotherapeut anhand der Videodokumentation

den Test vor und nach der CIMT beurteilte. Außerdem durfte der auswertende Therapeut nicht an der Durchführung der Therapie beteiligt gewesen sein, um eine objektive Beurteilung sicher zu stellen. Das Gesamtergebnis wurde mittels SPSS für Windows der statistischen Analyse unterzogen. Dabei wurde berechnet wie sich die Zeit zur Durchführung sowie die QOM durch die CIMT für die paretische Hand veränderte.

### **Assisting Hand Assessment**

#### **Durchführung**

Der AHA ist konzipiert als eine semistrukturierte Spielsituation von 10-15 min Dauer. Die Durchführung des Tests wurde in einer standardisierten Vorgehensweise zur späteren Auswertung videodokumentiert. Verwendet wurde die English research version 4.1 des AHA.

In einem Koffer befanden sich verschiedene Spielsachen, die zum spontanen Spiel, vor allem beider Hände anregen sollten. Der Therapeut bot dem Patienten die Spielsachen nacheinander an und ermutigte ihn, das Spielzeug zu benutzen. Dabei gab der Therapeut keine Bewegungsmuster vor, sondern beobachtet den spontanen Umgang des Patienten mit den Gegenständen. Der Patient konnte es ablehnen, bestimmte Gegenstände zu benutzen, ohne dass sich dies auf die Testbewertung auswirkte. Wichtig war nur die Qualität, mit der der Patient generell seine paretische Hand bzw. seinen Arm einsetzte (Krumlinde-Sundholm und Eliasson, 2003).

#### **Auswertung**

Nach der Testdurchführung wurde der AHA mittels der Videodokumentation beurteilt. Anhand von 22 verschiedenen Bewegungsaspekten wurde auf einem standardisierten Untersuchungsbogen (Anhang 6) die Fähigkeiten des paretischen Armes als assistierender Arm bzw. Hand während der bimanuellen Tätigkeiten auf

einer Skala von 1 (kein Einsatz des paretischen Armes) bis 4 (normaler Einsatz des paretischen Armes) Punkten bewertet. Folgende Bewegungsfähigkeiten des paretischen Armes als assistierender Arm während bimanueller Aktivitäten wurden dabei eingeschätzt: die Fähigkeit,

- sich Objekten zu nähern, diese zu erreichen, festzuhalten und wieder hinzulegen,
- Objekte zu stabilisieren z.B. durch Drücken des Gegenstandes an den Körper oder auf einen Tisch,
- Bewegungen zu initiieren und auszuführen,
- eine Strategie zur Bewegungsausführung zu wählen und diese an die Erfordernisse anzupassen,
- Gegenstände durch einen festen Griff zu stabilisieren,
- die assistierende Hand zu benutzen, wenn man sich einem Objekt nähert,
- einer flüssigen Bewegungskoordination zwischen beiden Armen/Händen,
- der Fingerbewegungen (Fingerflexion, -extension, Daumen öffnen),
- einen Gegenstand sicher zu umgreifen, ihn ggf. mit der Hand neu zu umfassen und den Griff wieder loszulassen,
- eines aufeinander abgestimmten Bewegungsflusses beider Hände/Arme während bimanueller Tätigkeiten,
- die Kraft richtig einzusetzen und zu dosieren,
- den Ober- und Unterarm zu bewegen,
- der Variation der Greifbewegung,
- Objekte richtig zu positionieren sowie
- der In-Hand-Manipulation.

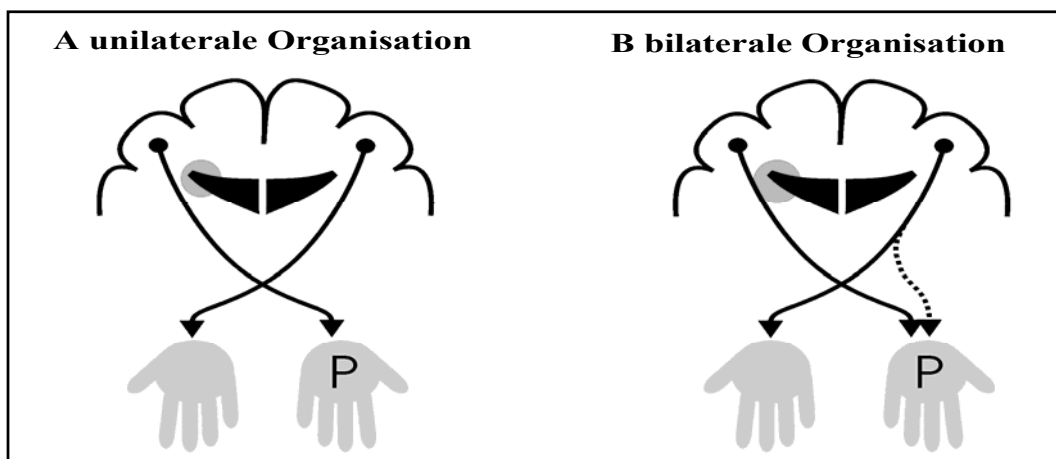
Wie bei der Auswertung des WMFT, so war auch bei der Auswertung des AHA von großer Bedeutung, dass derselbe Therapeut den Test vor und nach Therapie beurteilte und während der CIMT nicht mitbeteiligt war. Die Gesamtpunktzahl wurde durch Addition der Einzelpunktwerte ermittelt. Diese Ergebnisse dienten der weiteren statistischen Auswertung mittels SPSS für Windows, wobei berechnet wurde wie sich der Einsatz der paretischen Hand durch die CIMT veränderte.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Reorganisation nach kongenitalem Hirninfarkt

##### 3.1.1 Kortikospinale Organisation

Sieben Patienten zeigten in der TMS einen unilateralen Organisationstyp, d.h. dass sowohl bei Reizung des läsionalen als auch des kontraläsionalen Motorkortex am jeweils kontralateralen Zielmuskel ein MEP abgeleitet werden konnte. Vier Patienten wiesen eine bilaterale Organisation auf mit zusätzlichen ipsilateralen Repräsentationen von der kontraläsionalen Hemisphäre zur paretischen Hand (Abbildung 3).



**Abbildung 3: Schematische Darstellung der kortikospinalen Organisation nach frühkindlichen Hirnschädigungen**

Sieben Patienten wiesen eine unilaterale Organisation (A) auf mit kontralateraler Repräsentation sowohl der paretischen (P) als auch der nicht-paretischen Hand. Vier Patienten besaßen eine bilaterale kortikale Organisation (B) mit zusätzlichen ipsilateralen Repräsentationen von der kontraläsionalen Hemisphäre zur paretischen Hand (verändert übernommen aus Staudt et al., 2002).

Über der kontraläsionalen Hemisphäre befand sich der „Hotspot“ für die ipsilaterale Repräsentation in allen Fällen ca. 2 cm entfernt vom „Hotspot“ für die kontralaterale Repräsentation.

### 3.1.2 Motorische Schwelle

Die MT Werte der läsionalen und kontraläsionalen Hemisphäre (kontralaterale und wenn vorhanden auch die ipsilaterale Repräsentation) aller elf Patienten prä und post CIMT sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

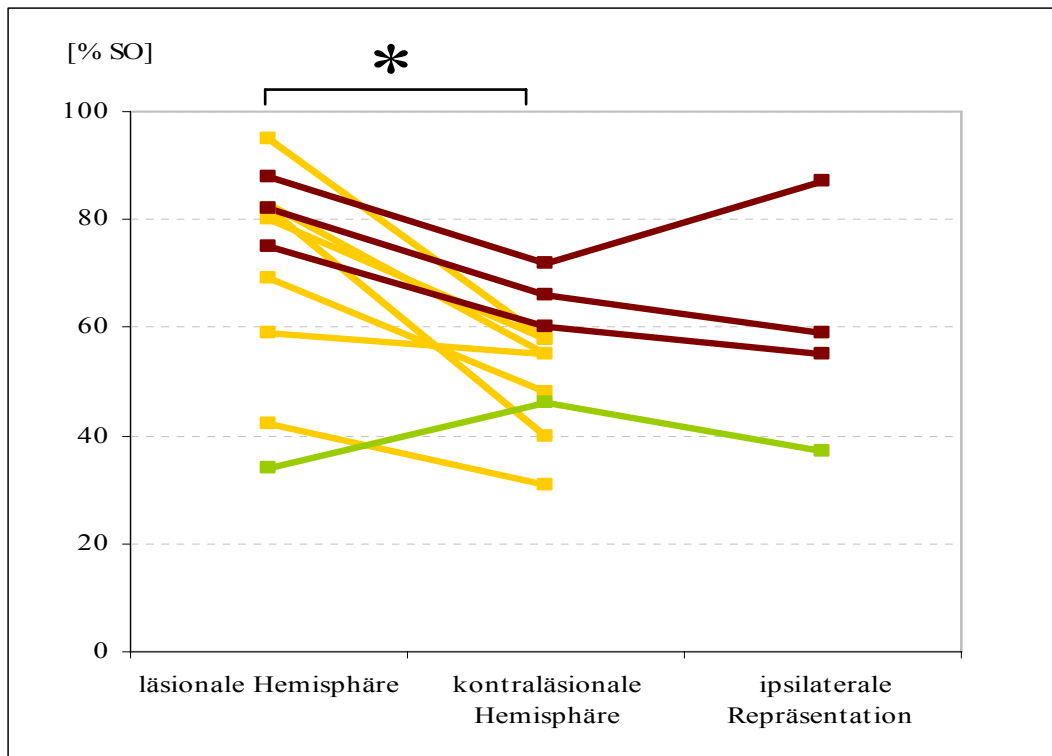
**Tabelle 3: MT prä und post CIMT für die läsionale und kontraläsionale Hemisphäre**

Patient	MT [% Stimulatoroutput]					
	prä CIMT			post CIMT		
	läsionale Hemisphäre	kontraläsionale Hemisphäre		läsionale Hemisphäre	kontraläsionale Hemisphäre	
		kontralateral	ipsilateral		kontralateral	ipsilateral
ha	82	40	-	71	43	-
hj	59	55	-	55	55	-
ii	95	58	-	95	68	-
rm	69	48	-	68	47	-
sl	83	55	-	77	63	-
sm	42	31	-	46	34	-
uv	80	58	-	75	63	-
bs	88	72	87	96	65	87
hm	34	46	37	35	52	35
sv	75	60	55	-	48	48
wp	82	66	59	76	54	55

Dargestellt ist die MT für jede Repräsentation und jeden Patienten, sowohl prä (links) als auch post (rechts) CIMT. Die unilateral (oben) und bilateral (unten) organisierten Patienten sind getrennt voneinander aufgeführt. Anmerkung: post CIMT war bei Patient sv die MT über der läsionalen Hemisphäre nicht mehr nachweisbar.

Die MT der läsionalen Hemisphäre war im Gruppenergebnis signifikant ( $p=0,008$ ) höher als die der kontralateralen Repräsentation der kontraläsionalen Hemisphäre (Abbildung 4).

Bei den vier Patienten mit bilateralem Organisationstyp war die MT der läsionalen Hemisphäre im Vergleich zur MT der ipsilateralen Repräsentation bei drei Patienten höher (Tabelle 3, Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Vergleich der MT über der läsionalen und kontraläsionalen Hemisphäre sowie der MT der ipsilateralen Repräsentation aller elf Patienten prä CIMT. Sowohl die unilateral organisierten Patienten (gelb) als auch die bilateral organisierten Patienten (braun) wiesen über der läsionalen Hemisphäre eine signifikant ( $*=p<0,05$ ) höhere MT auf als über der kontraläsionalen Hemisphäre (kontralaterale Repräsentation). Ein bilateral organisierter Patient (grün) stellte eine Ausnahme dar, da er im Gegensatz dazu über der läsionalen Hemisphäre eine im Vergleich zur kontraläsionalen Hemisphäre niedrigere MT besaß. Dieser Patient verfügte über eine polysynaptische Propagation.

### 3.1.3 Intrakortikale Inhibition und Fazilitierung

#### Ausschluss von Daten

Nur wenige MEP konnten wegen einer Voraktivierung des Zielmuskels nicht verwertet werden. Die minimale Zahl gemittelter Frames einer Kondition bestand aus mindestens sechs auswertbaren MEP.

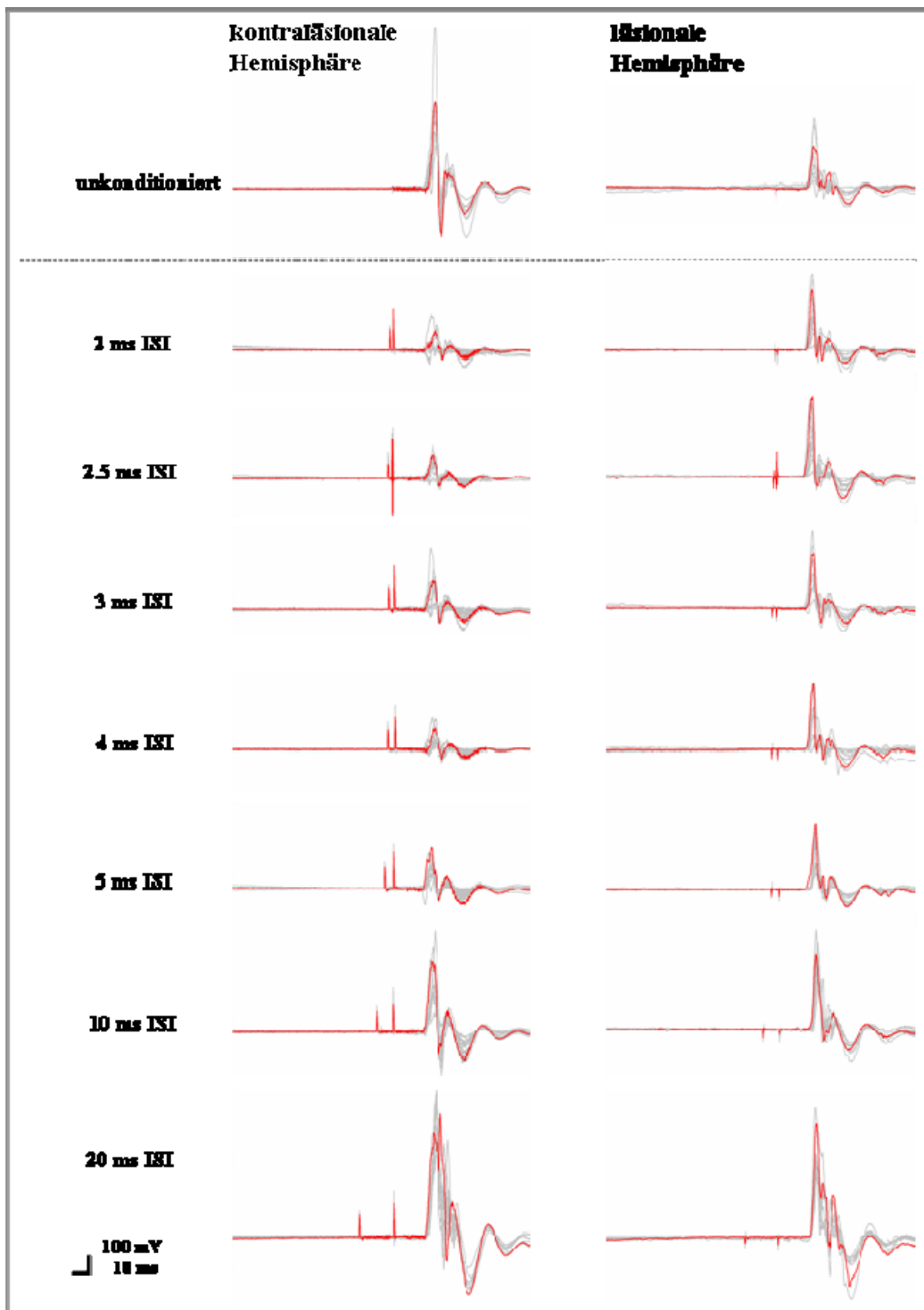
In zwei begründeten Fällen wurden Patienten von der ICI und ICF Analyse ausgeschlossen um die Homogenität der Gruppe zu wahren. Die zentralmotorischen Latenzen von Patient hm (bilateral organisiert) waren für beide Repräsentationen zur paretischen Hand verlängert, was auf eine polysynaptische Propagation hindeutet. Daraus resultierende Auswirkungen auf die ICI und ICF können nicht ausgeschlossen werden. Zusätzlich wurde Patient ii (unilateral organisiert) aufgrund einer MT der läSIONalen Hemisphäre von 95% SO und deshalb nicht möglicher überschwelliger Stimulation (TS betrug statt 120% der MT nur 105%) von der ICI und ICF Analyse ausgeschlossen.

Bei einem weiteren Patienten (bs) wurde über der läSIONalen Hemisphäre eine MT von 88% SO ermittelt, so dass die Intensität des TS statt 120% nur 113% der MT betrug. Trotzdem entschieden wir uns dazu, den Patienten in die Auswertung einzuschließen, da die verwendete Intensität auf jeden Fall überschwellig war.

### **Veranschaulichung des Paired Pulse Paradigmas zur Abbildung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung**

Zur Veranschaulichung der Methode ist in Abbildung 5 ein repräsentatives Kurvenbeispiel der gemittelten MEP Amplituden eines unilateral organisierten Patienten (sl) zu sehen, um den unterschiedlichen Effekt des CS auf die MEP Größe in der läSIONalen und kontraläSIONalen Hemisphäre zu demonstrieren. Die kontraläSIONale Hemisphäre zeigte eine Inhibition der MEP Amplitude bei  $ISI < 5ms$ , während mit zunehmenden ISI die MEP Amplitude größer wurde als die des unconditionierten MEP. In der läSIONalen Hemisphäre fehlte dieser inhibitorische Effekt der kurzen ISI.



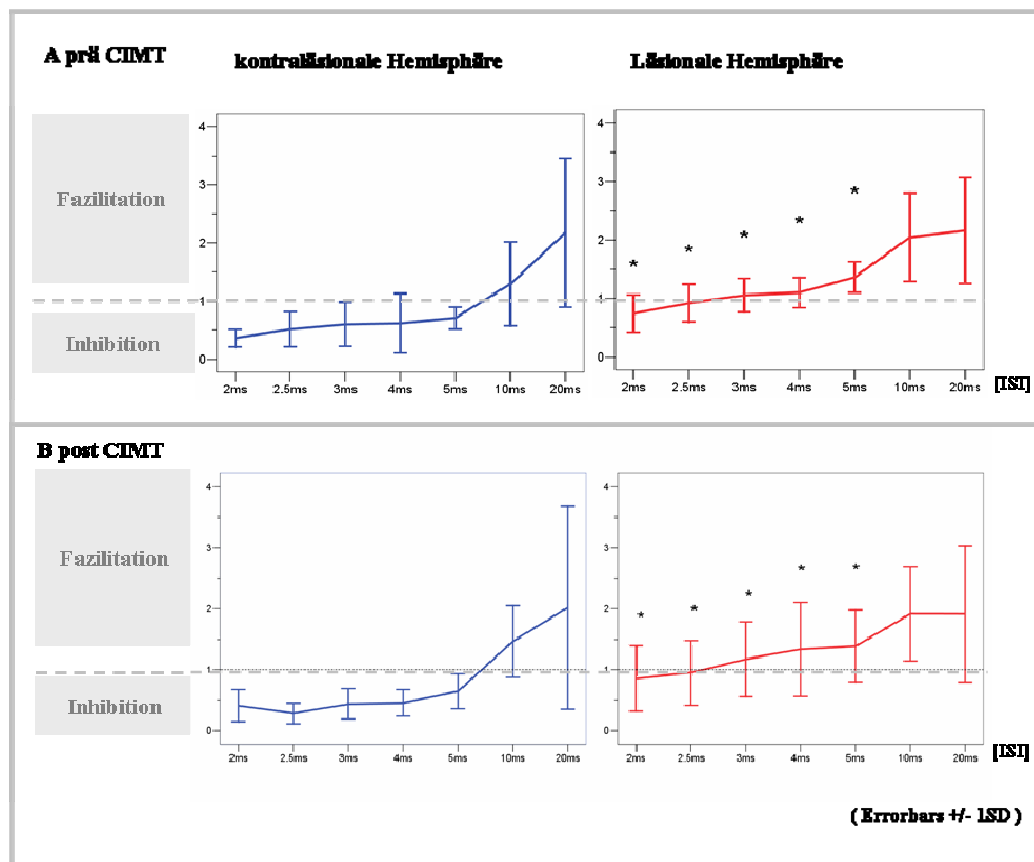


**Abbildung 5:** Beispielhafte MEP Konfiguration des Paired Pulse Paradigmas beider Hemisphären eines unilateral organisierten Patienten (sl) vor der CIMT  
 Die MEP Amplituden sind bei ISI von 2 bis 4ms über der kontraläsionalen Hemisphäre kleiner als das unkonditionierte MEP. Über der läsionalen Hemisphäre ist dieser inhibitorische Effekt nicht zu sehen.

### **Intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung nach kongenitalem Hirninfarkt**

Bezogen auf die Gesamtgruppe konnte für die läSIONALE Hemisphäre für ISI 3-5ms keine Inhibition, wohl aber eine Fazilitierung bei ISI 10-20ms beobachtet werden. Die Stimulation der kontraläsionalen Hemisphäre führte für die kontralaterale Repräsentation zu einer Inhibition des MEP bei ISI 2-5ms sowie zu einer Fazilitierung bei ISI 10-20ms (Abbildung 6, Anhang 7: Abbildungen 13-14.1, Anhang 8: Tabelle 6.1). Für die ipsilaterale Repräsentation war bei ISI 2-2,5ms keine ICI vorhanden. Bei ISI 5-20 ms konnte eine ICF beobachtet werden (Anhang 7: Abbildung 14.2, Anhang 8: Tabelle 6.1).

Im Vergleich beider Hemisphären konnte für die Gesamtgruppe bei ISI 2ms ( $p=0,008$ ), 2,5ms ( $p=0,028$ ), 3ms ( $p=0,038$ ), 4ms ( $p=0,038$ ) und 5ms ( $p=0,008$ ) ein signifikanter Unterschied der ICI zwischen der läSIONALEN und der kontraläsionalen Hemisphäre gesehen werden (Abbildung 6, Anhang 8: Tabelle 6.1). Dabei zeigte die läSIONALE Hemisphäre eine relative Disinhibition im Vergleich zur kontraläsionalen Hemisphäre. Die drei bilateral organisierten Patienten wiesen eine ähnliche Tendenz auf, allerdings konnten durch die geringe Patientenzahl keine Signifikanzen errechnet werden (Anhang 7: Abbildung 14.1).



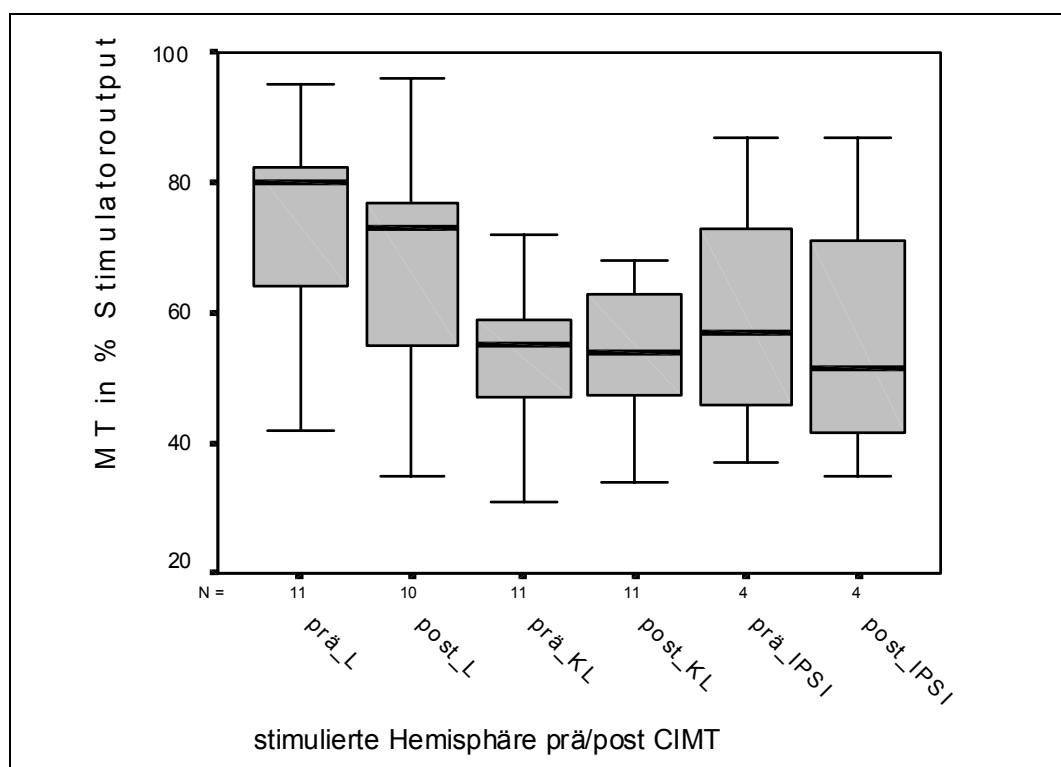
**Abbildung 6: ICI und ICF Kurven im Verhältnis zum unconditionierten MEP für die Gesamtgruppe (n=9) prä CIMT (A) und post CIMT (B)**

Die y-Achse zeigt die relative Amplitude des unconditionierten MEP im Verhältnis zur Amplitude des conditionierten MEP für jedes ISI (x-Achse). Die grau gestrichelte Linie bei „1“ entspricht der Amplitude des unconditionierten MEP. Werte <1 zeigen eine ICI an, während Werte >1 einer ICF entsprechen. Die horizontalen Balken entsprechen der mittleren Standardabweichung. Links zu sehen sind die Ergebnisse nach Stimulation über der kontralateralen Hemisphäre (kontralaterale Repräsentation) mit dem Nachweis einer ICI (ISI 2-5ms) sowie einer ICF (ISI 10-20ms) prä CIMT (oben) und post CIMT (unten). Rechts ist die läSIONale Hemisphäre dargestellt, für die bei ISI 3-5ms prä CIMT (oben) und post CIMT (unten) keine ICI nachgewiesen werden konnte. Zwischen den beiden Hemisphären bestehen signifikante (\*= $p < 0,05$ ) Unterschiede bei ISI 2-5ms (abgebildet in den rechten Kurven über der läSIONalen Hemisphäre). Post CIMT (B=untere Schaubilder) keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu prä CIMT (A=obere Schaubilder).

## 3.2 Neuromodulation nach kongenitalem Hirninfarkt

### 3.2.1 Motorische Schwelle

Die MT veränderte sich für alle drei Repräsentationen nicht signifikant durch die CIMT (Abbildung 7).



**Abbildung 7: Vergleich der MT vor und nach der CIMT über der läSIONalen und kontraläSIONalen Hemisphäre (kontralaterale und ipsilaterale Repräsentation) aller elf Patienten**

Es sind keine signifikanten Veränderungen durch die CIMT sichtbar. Prä L/post L=Stimulation der läSIONalen Hemisphäre prä/post CIMT, prä KL/post KL=Stimulation der kontralateralen Repräsentation der kontraläSIONalen Hemisphäre prä/post CIMT, prä IPSI/post IPSI=Stimulation der ipsilateralen Repräsentation prä/post CIMT.

### **3.2.2 Intrakortikale Inhibition und Fazilitierung**

Im Vergleich zur Untersuchung vor der Therapie konnten nach der CIMT keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. Erneut konnte für die Gesamtgruppe für die läSIONALE Hemisphäre bei ISI 3-5ms keine Inhibition, ab ISI>5-20ms wohl aber eine Fazilitierung beobachtet werden (Abbildung 6, Anhang 8: Tabelle 7).

Die Stimulation der kontraläsionalen Hemisphäre führte, wie auch prä CIMT, für die kontralaterale Repräsentation zu einer Inhibition des MEP bei ISI 2-5ms sowie zu einer Fazilitierung bei ISI 10-20ms. Für die ipsilaterale Repräsentation ist die MEP Amplitude für die Gruppe bei allen ISI gesunken (Anhang 7: Abbildung 14.2, Anhang 8: Tabelle 7). Bei Betrachtung der einzelnen Patienten wird allerdings ein inhomogenes Ergebnis für die ipsilaterale Repräsentation deutlich (Anhang 8: Tabellen 8.1-8.2).

### **3.2.3 Amplitude des motorisch evozierten Potenzials**

Die gemittelten MEP Amplituden aller Patienten sowohl prä als auch post CIMT sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

**Tabelle 4: MEP Amplitude prä/post CIMT für jede Repräsentation und jeden Patienten**

Patient	Prä L	Post L	%	p	Prä KL	Post KL	%	p	Prä IPSI	Post IPSI	%	p
ha	0.3506	0.8177	233	*	0.5487	0.7288	133					
hj	0.7929	3.1631	479	*	0.7410	0.3837	52	*				
ii	0.1922	0.5223	272	*	1.1819	0.5938	50					
rm	0.3572	0.2222	62	*	0.4093	0.4790	117					
sl	0.2787	0.4038	145		0.2748	0.1056	38	*				
sm	0.1575	1.3137	834	*	0.5040	0.2942	58					
uv	0.7008	1.6171	231	*	0.3563	0.8347	234					
bs	0.2532	0.1384	55		0.3764	0.6761	180	*	0.1200	0.1415	118	*
hm	1.5425	0.2146	14	*	1.2661	2.0100	159		0.6470	0.7910	122	
sv					2.7990	2.0215	72	*	0.5764	1.3071	227	*
wp	0.7293	0.28548	39	*	0.4343	1.2081	278		0.3665	0.0870	24	*

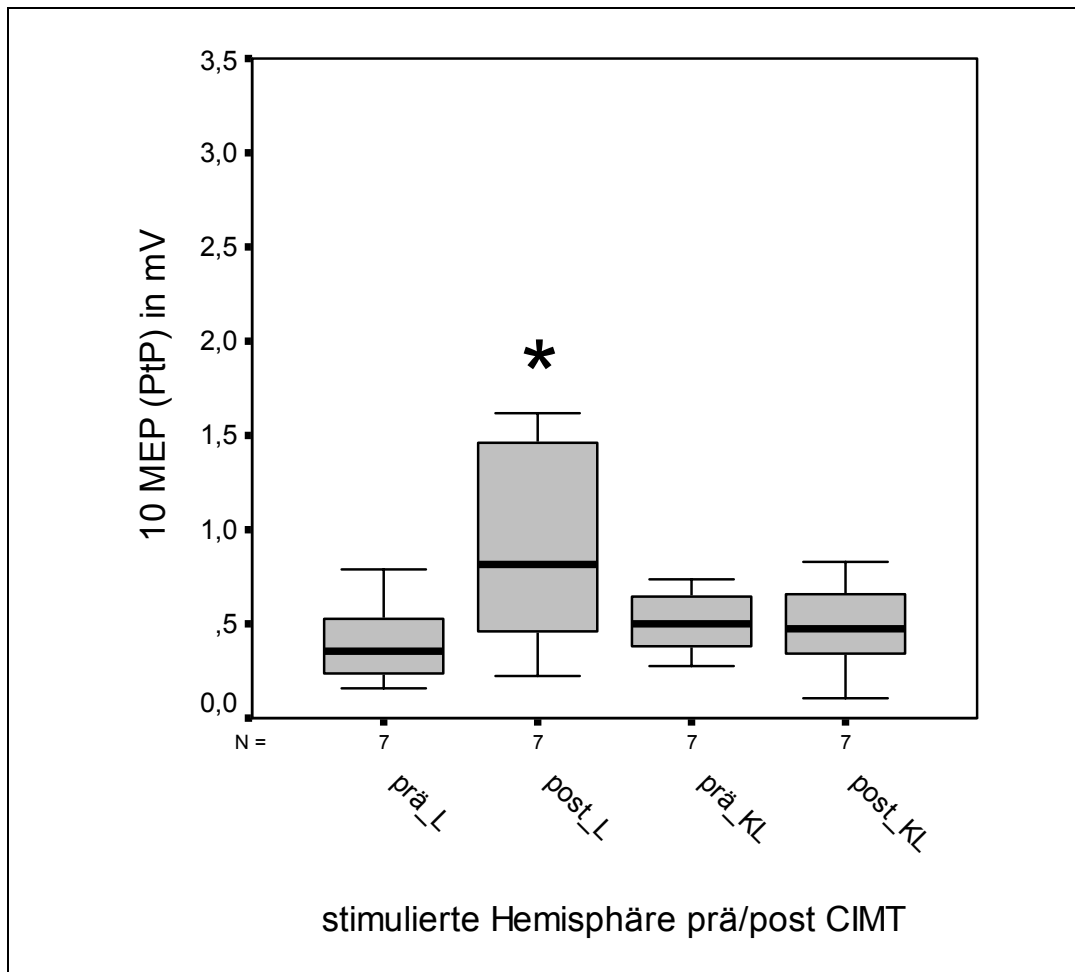
Angegeben ist jeweils der Mittelwert der MEP Amplitude (PtP in mV) der 10 MEP für jeden Patienten und jede stimulierte Repräsentation; außerdem die MEP Amplitudenveränderung in Prozent post CIMT im Vergleich zu prä CIMT. Sechs der unilateral organisierten Patienten zeigten post CIMT eine signifikante ( $*=p<0,05$ ) Zunahme der MEP Amplitude bei Stimulation über der läSIONalen Hemisphäre (L). Zwei bilateral organisierte Patienten wiesen post CIMT eine signifikante MEP Amplitudenzunahme der ipsilateralen Repräsentation (IPSI) auf. Prä L/post L=Stimulation der läSIONalen Hemisphäre prä/post CIMT, prä KL/post KL=Stimulation der kontralateralen Repräsentation der kontraläSIONalen Hemisphäre prä/post CIMT, prä IPSI/post IPSI=Stimulation der ipsilateralen Repräsentation prä/post CIMT. Anmerkung: prä CIMT konnte bei Patient sv die MEP Amplitudengröße aufgrund von Artefakten nicht ausgewertet werden. Post CIMT war bei demselben Patienten die MT über der läSIONalen Hemisphäre nicht mehr nachweisbar.

### Ausschluss von Daten

Bei der Gruppenanalyse der MEP Amplitudengröße hätte Patient hm streng genommen ausgeschlossen werden müssen, da unklar ist, welchen Einfluss eine polysynaptische Bahn auf die MEP Größe hat. Allerdings änderte sich das Auswertungsergebnis durch Ausschluss von hm nicht. Deshalb wurde hm in die hier dargestellte Auswertung eingeschlossen.

### Auswertung der sieben unilateral organisierten Patienten

Bei Betrachtung der unilateral organisierten Patienten war ein signifikanter ( $p=0,043$ ) Anstieg der MEP Amplitude der LäSIONsseite nach CIMT zu beobachten. Die MEP Amplitude der kontraläSIONalen Hemisphäre veränderte sich nicht signifikant ( $p=0,499$ ) (Abbildung 8).

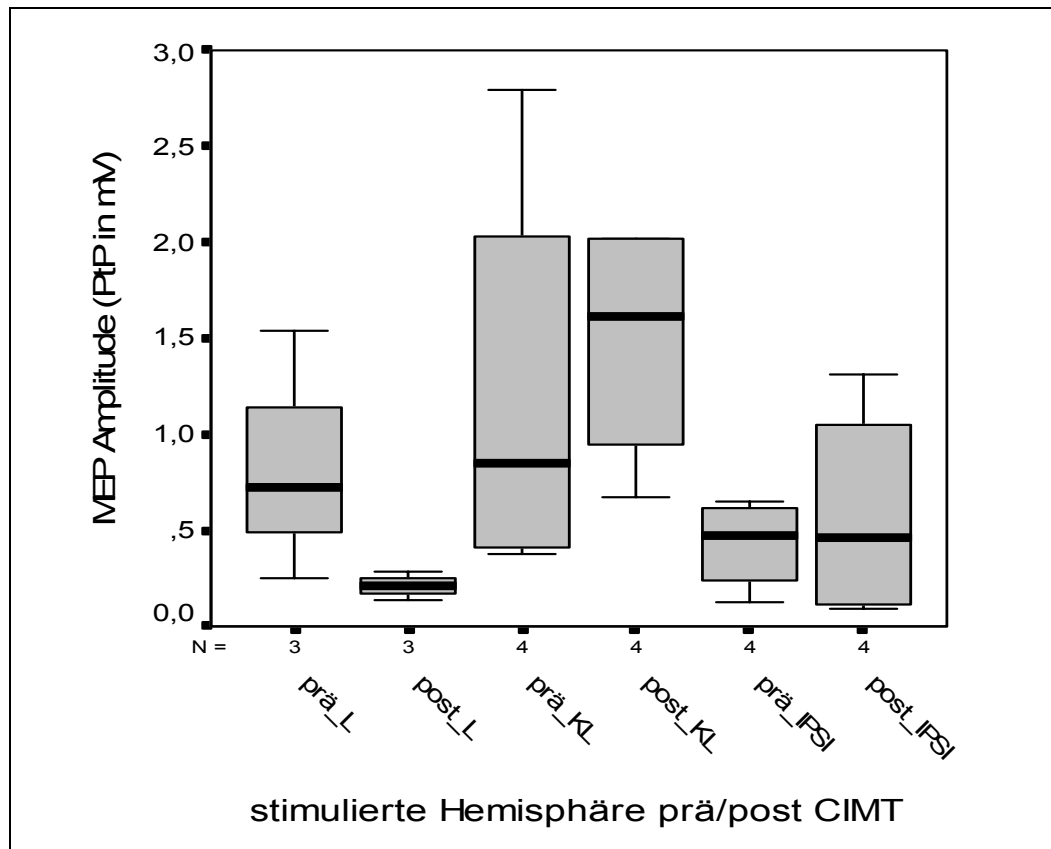


**Abbildung 8:** Veränderung der MEP Amplitude (PtP) prä/post CIMT der sieben unilateral organisierten Patienten

Die Patienten zeigten im Gruppenergebnis eine signifikante ( $*=p<0,05$ ) MEP Amplitudenzunahme bei Stimulation über der läsionalen Hemisphäre (L), während sich die Exzitabilität der kontraläsionalen Hemisphäre (KL) nicht veränderte. Prä L/post L=Stimulation der läsionalen Hemisphäre prä/post CIMT, prä KL/post KL=Stimulation der kontralateralen Repräsentation der kontraläsionalen Hemisphäre prä/post CIMT.

### Auswertung der vier bilateral organisierten Patienten

Die Analyse der bilateral organisierten Patienten ergab für die kontraläsionale Hemisphäre einen Anstieg der MEP Amplitude der ipsilateralen und der kontralateralen Repräsentation bei drei Patienten. Im Gegensatz dazu sank die MEP Amplitude der Läsionsseite bei drei Patienten ab (Tabelle 4, Abbildung 9).



**Abbildung 9: Veränderung der MEP Amplitude (PtP) prä/post CIMT der vier bilateral organisierten Patienten**

Post CIMT wurde bei jeweils drei Patienten über der läsionalen Hemisphäre (L) eine MEP Amplitudenabnahme beobachtet, während die MEP Amplitude über der kontraläsionalen Hemisphäre sowohl für die kontralaterale (KL) als auch für die ipsilaterale (IPSI) Repräsentation abnahm. Prä L/post L=Stimulation der läsionalen Hemisphäre prä/post CIMT, prä KL/post KL=Stimulation der kontralateralen Repräsentation der kontraläsionalen Hemisphäre prä/post CIMT, prä IPSI/post IPSI=Stimulation der ipsilateralen Repräsentation prä/post CIMT. Anmerkung: Für Prä L und Post L ist n=3, da prä CIMT die MEP eines Patienten (sv) wegen einer Vorinnervation des Zielmuskels nicht ausgewertet werden konnten. Post L konnte bei denselben Patienten die Repräsentation der Läsionsseite nicht mehr nachgewiesen werden. Für die kontraläsionale Hemisphäre sowie die ipsilaterale Repräsentation sind alle bilateral organisierten Patienten (n=4) dargestellt.



### **3.3 Modifikation einer Constraint-induced movement therapy für Kinder und Jugendliche**

Alle Patienten führten die Therapie vollständig zu Ende. Der Therapiehandschuh wurde durchweg getragen. Abgesehen von einer Ausnahme akzeptierten alle Patienten die temporäre zusätzliche Restriktion der gesamten Armbewegung durch das Dreieckstuch. Die Teilnahme an den Einzel- und Gruppentherapien fand mit größter Motivation seitens der Patienten, aber auch der Therapeuten statt. Dies äußerte sich darin, dass die Patienten mit Vorfreude zu den Einzeltherapien erschienen und ausgenommen einiger Ermüdungserscheinungen, wie Muskelkater meist ohne Pausen ihre Shapingaufgaben übten. Einige Patienten teilten sogar die Bereitschaft mit, mehr als zwei Stunden Einzeltherapie täglich absolvieren zu wollen. Die Therapeuten entwickelten mit viel Kreativität abwechslungsreiche und auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten angepasste Shapingaufgaben.

Trotz der relativ großen Altersspanne (10 bis 30 Jahre) und des unterschiedlichen Grades der körperlichen Einschränkungen harmonierte die Gruppe sehr gut miteinander. So waren gerade zu Beginn und Ende der Therapie viel Verständnis für die Schwächen des anderen sowie gegenseitige Motivation vorhanden.

Nach den ersten vier bis fünf Tagen waren einige Patienten von der Intensität der Therapie erschöpft. Auch das anfangs große Zusammengehörigkeitsgefühl wurde durch Auseinandersetzungen zwischen einzelnen Teilnehmern etwas beeinträchtigt. Nachdem am Wochenende neben der Therapie auch Zeit zur Erholung angeboten wurde, stiegen sowohl die Motivation sowie das Gruppengefühl wieder, so dass insgesamt von einem positiven Therapieverlauf gesprochen werden kann.

### 3.3.1 Funktionelle Veränderungen der paretischen Hand durch die Constraint-induced movement therapy

Bei allen Patienten wurde vor und nach der CIMT der WMFT sowie der AHA durchgeführt und anhand der Videodokumentation von Physiotherapeuten beurteilt. Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse dieser Tests vor und nach der CIMT für alle Patienten.

**Tabelle 5: WMFT und AHA Ergebnisse vor und nach der CIMT**

Patient	WMFT Zeit (MW in sec) prä/post CIMT	WMFT Zeitverän- derung (%)	WMFT QOM Punktzahl prä/post CIMT	WMFT QOM Verän- derung (%)	AHA (Punkt- zahl in %) prä/post	AHA Verän- derung (%)
ha	1,57 / 1,41	-10	4,40 / 4,93	12	89 / 89	0
hj	1,76 / 1,61	-9	3,60 / 3,93	9	77 / 82	6
ii	2,18 / 2,16	-1	3,53 / 4,13	17	73 / 79	8
rm	1,31 / 1,03	-21	3,87 / 4,20	9	86 / 86	0
sl	1,63 / 1,51	-7	4,07 / 4,40	8	88 / 95	8
sm	2,00 / 1,57	-22	2,47 / 2,80	13	53 / 58	9
uv	1,28 / 0,91	-29	4,20 / 4,80	14	86 / 97	13
bs	3,00 / 3,37	12	2,40 / 3,00	25	56 / 67	20
hm	3,82 / 3,78	-1	2,07 / 2,13	3	42 / 55	31
sv	1,61 / 1,49	-7	2,67 / 3,33	25	70 / 71	1
wp	2,28 / 2,00	-12	3,33 / 3,93	18	71 / 76	7
MW (STD)	2,04 ( $\pm$ 0,77)/ 1,89 ( $\pm$ 0,91)	-10	3,33 ( $\pm$ 0,80)/ 3,78 ( $\pm$ 0,87)	14	71,91 ( $\pm$ 15,76)/ 77,73 ( $\pm$ 13,98)	9
p-Wert	0,036		0,003		0,007	

Dargestellt sind zum einen die individuellen Ergebnisse (oben) des WMFT: die Zeit (in sec) zur Durchführung prä/post CIMT sowie die Zeitabnahme in Prozent, die Bewegungsqualität (Punktzahl der QOM) prä/post CIMT sowie die Punktezunahme in Prozent. Außerdem sind die individuellen Ergebnisse (oben) des AHA aufgeführt: die Punktzahl in Prozent prä/post CIMT sowie die Punktezunahme in Prozent. Angegeben sind der Mittelwert (MW) des Gruppenergebnisses mit der Standardabweichung (STD) sowie der p-Wert. Grau unterlegte Felder=signifikante ( $p < 0,05$ ) Veränderung durch die CIMT. Die unilateral (oben) und bilateral (unten) organisierten Patienten sind getrennt voneinander aufgelistet.

#### Wolf Motor Function Test

Zehn Patienten führten die Aufgaben des WMFT nach der CIMT schneller durch als vorher. Bei einem Patienten (bs) nahm die Zeit zur Durchführung zu (Tabelle 5). Die Gruppe erzielte insgesamt eine signifikante ( $p=0,036$ ) Zeitabnahme (Abbildung 10).

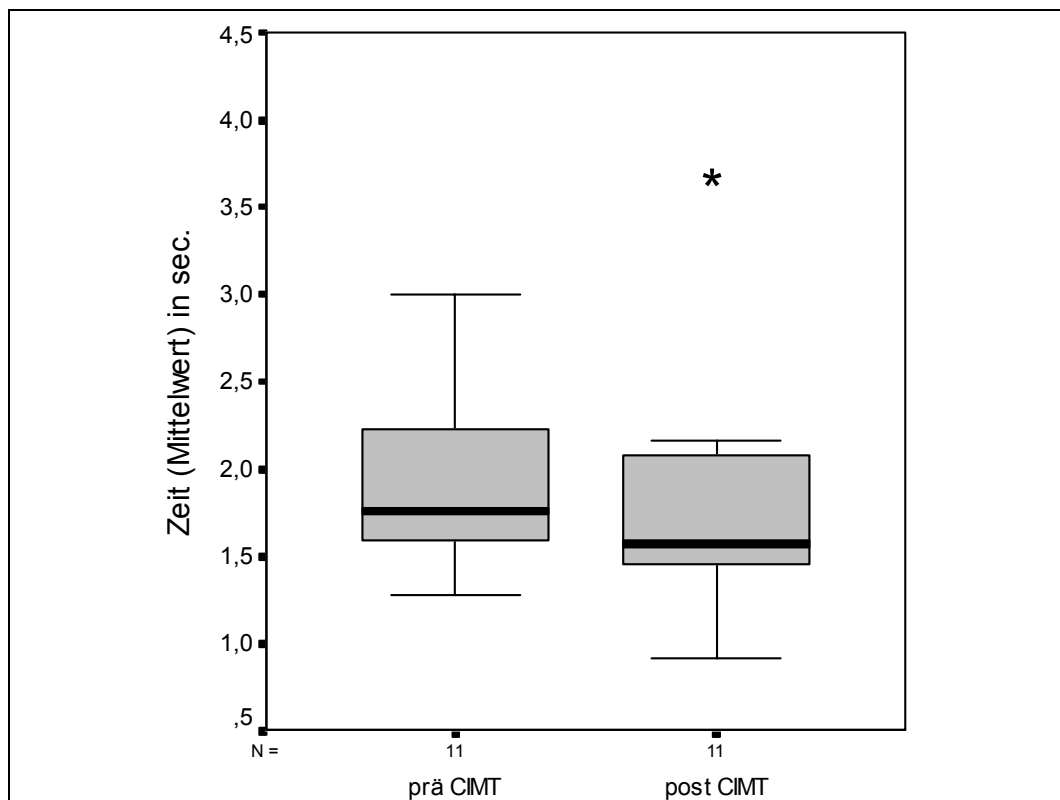


Abbildung 10: Signifikante (\*= $p < 0,05$ ) Verringerung der Zeit zur Durchführung des WMFT im Vergleich prä (links) zu post (rechts) Therapie.

Die Qualität, mit der die Aufgaben des WMFT bewältigt wurden, verbesserte sich bei allen elf Patienten (Tabelle 5), für die Gesamtgruppe signifikant ( $p = 0,003$ ) (Abbildung 11).

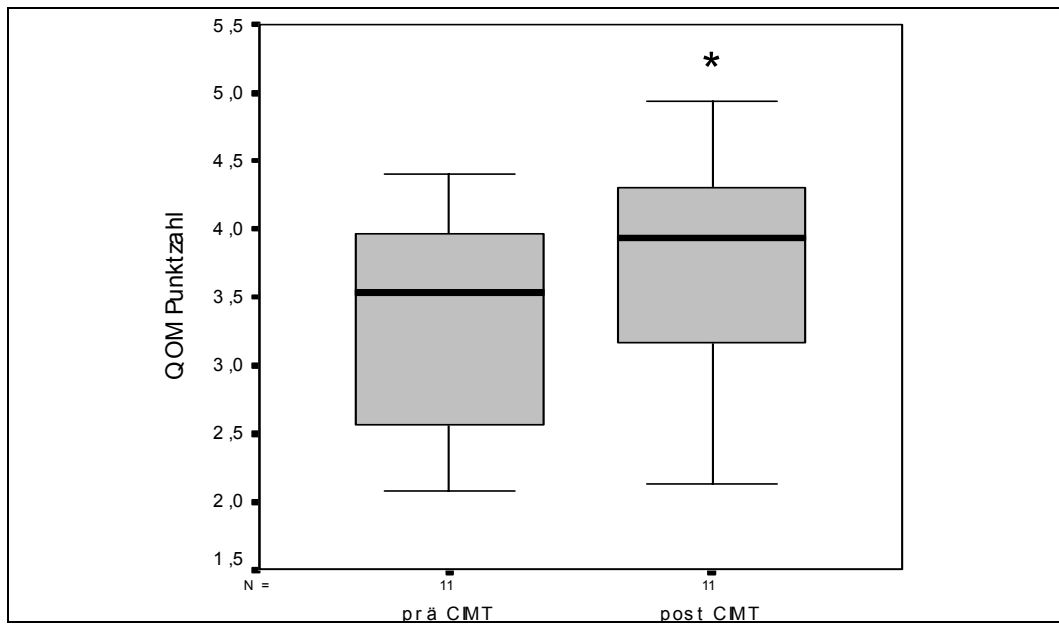
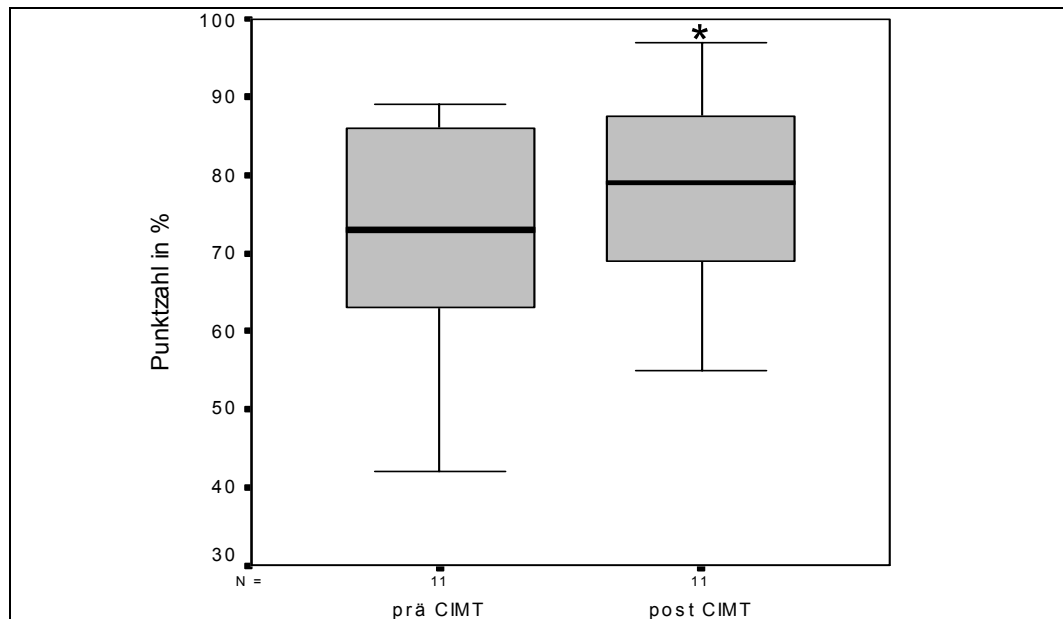


Abbildung 11: Signifikante (\*= $p < 0,05$ ) Verbesserung der Bewegungsqualität (QOM) post CMT (rechts) im Vergleich zu prä CMT (links).

### Assisting Hand Assessment

Insgesamt erzielte die Gruppe eine signifikante ( $p=0,007$ ) Punktezunahme im AHA (Abbildung 12). Bei neun Patienten wurde eine Verbesserung beobachtet, während das Ergebnis bei zwei Patienten konstant blieb (Tabelle 5).



**Abbildung 12: Verbesserung des Einsatzes der paretischen Hand post CIMT (rechts): signifikante (\*= $p < 0,05$ ) Punktezunahme im AHA**

### **3.4 Zusammenfassende Bewertung der neurophysiologischen Parameter und der klinisch messbaren Veränderungen**

Mithilfe des TMS Parameters der MEP Amplitudengröße sowie der Handfunktionstests (WMFT, AHA) konnten neuromodulatorische Effekte der CIMT abgebildet werden. Im Gegensatz dazu zeigten die TMS Parameter MT und ICI/ICF keine Veränderungen durch die CIMT, sondern eine bereits vor der Therapie bestehende und nach der Therapie unverändert nachweisbare interhemisphärele Differenz.

## **4. DISKUSSION**

### **4.1 Die motorische Schwelle der läsionalen Hemisphäre ist nach kongenitalem Hirninfarkt erhöht und verändert sich unter einer Constraint-induced movement therapy nicht**

#### **Erhöhte motorische Schwelle der läsionalen Hemisphäre im Vergleich zur kontraläsionalen Hemisphäre**

Bei unseren Patienten war prä CIMT die MT der Läsionsseite im Vergleich zur kontralateralen Repräsentation der kontraläsionalen Hemisphäre im Gruppenergebnis signifikant höher (Abbildung 4). Dies lässt auf eine erniedrigte Exzitabilität des läsionalen Motorkortex schließen. Eine erhöhte MT der läsionalen Hemisphäre ist auch bei erwachsenen Schlaganfallpatienten ein häufig beobachtetes Phänomen (Butler et al., 2005; Pennisi et al., 2002; Thickbroom et al., 2001).

Die MT spiegelt zwar die neuronale Membranexzitabilität des Motorkortex wieder (Ziemann, 2003), allerdings muss eine Änderung der MT nicht unbedingt eine Änderung auf Membranebene bedeuten. Die auf der Läsionsseite erhöhte MT könnte ebenfalls eine direkte Konsequenz der strukturellen Schädigung durch den Schlaganfall sein (Butler et al., 2005; Byrnes et al., 2001; Pennisi et al., 2002). Durch einen Schaden der kortikospinalen Bahnen sinkt auch die Anzahl der kortikalen Axone, die durch das Magnetfeld erregt wird. Um über der läsionalen Hemisphäre durch das Magnetfeld ein peripheres Muskelpotenzial ableiten zu können, muss der Magnetstimulus deshalb ein größeres Areal umfassen, um genügend intrakortikale Neurone, die auf Pyramidenzellen projizieren, zu

erreichen und somit ein Summationspotenzial am  $\alpha$ -Motoneuron auszulösen. Daraus kann man schließen, dass nur mit einem höheren SO MEP am Zielmuskel der paretischen Hand abgeleitet werden können.

Bei Betrachtung der vier bilateral organisierten Patienten prä CIMT konnte beobachtet werden, dass die MT der Läsionsseite im Vergleich zu den beiden Repräsentationen der kontraläsionalen Hemisphäre erhöht war (Tabelle 3). Dies lässt auch bei diesen Patienten auf eine erniedrigte Exzitabilität der Läsionsseite schließen. Wahrscheinlich hängt die erhöhte MT der Läsionsseite am ehesten mit der Läsion selbst zusammen als mit dem wenigen Gebrauch der nicht-paretischen Hand. In diesem Fall wäre zu erwarten, dass die MT der ipsilateralen Repräsentation gegenüber der Repräsentation der nicht-paretischen Hand ebenfalls deutlich erhöht wäre. Außerdem lässt dieses Ergebnis die Vermutung zu, dass die ipsilaterale Repräsentation die aktivere Efferenz für die paretische Hand darstellt, da die kontralaterale Repräsentation der Läsionsseite eine höhere MT aufwies und demnach schwieriger erregbar war. Thickbroom und Kollegen fanden ebenfalls heraus, dass die ipsilaterale Repräsentation bei Patienten mit frühen Hirnschädigungen eine niedrigere MT aufweist im Vergleich zur kontralateralen Innervation der paretischen Hand. Durch zusätzliche fMRT Ergebnisse kamen sie zu dem Ergebnis, dass die kontralaterale Repräsentation der läsionalen Hemisphäre als dominantere Afferenz der paretischen Hand anzusehen ist, da sie einen höheren kinästhetischen Input erhielt, während die ipsilaterale Repräsentation die dominantere Efferenz ist (Thickbroom et al., 2001).

### **Konstant gebliebene motorische Schwelle beider Hemisphären nach motorischem Training**

Post CIMT konnten weder für die unilateral noch für die bilateral organisierten Patienten signifikante Veränderungen der MT für die drei verschiedenen Repräsentationen ermittelt werden (Abbildung 4). Liepert et. al untersuchten 13 erwachsene Patienten mit chronischem Schlaganfall sowie 9 Patienten mit

subakutem Schlaganfall vor und nach CIMT bzw. Shapingtherapie. Die MT änderte sich nicht signifikant durch die Intervention (Liepert et al., 2000a; Liepert et al., 2001). Die nach einem Schlaganfall erhöhte MT ist, wie bereits erwähnt, wahrscheinlich Ausdruck der Läsion selbst (Butler et al., 2005; Byrnes et al., 2001; Pennisi et al., 2002). Da die Läsion jedoch von der CIMT nicht beeinflusst wird, verändert sich auch die MT durch die Therapie nicht.

## **4.2 Die intrakortikale Inhibition der läSIONalen Hemisphäre ist nach kongenitalem Hirninfarkt reduziert und verändert sich unter einer Constraint-induced movement therapy nicht**

### **Reduzierte intrakortikale Inhibition der läSIONalen Hemisphäre**

In der kontraläsionalen Hemisphäre war, wie bei gesunden Probanden auch, sowohl eine ICI als auch eine ICF bei der Gesamtgruppe prä CIMT sichtbar. Im Gegensatz dazu war die ICI über der Läsionsseite herabgesetzt (Abbildung 6). Diese ICI Reduktion der läSIONalen Hemisphäre wurde auch bei erwachsenen Schlaganfallpatienten berichtet (Cicinelli et al., 2003; Liepert et al., 2004b; Manganotti et al., 2002).

ICI/ICF Ergebnisse erwachsener Schlaganfallpatienten zeigen, dass sich die Exzitabilität in den ersten Wochen nach dem Ereignis bis zum chronischen Stadium verändert (Cicinelli et al., 1997; Manganotti et al., 2002; Shimizu et al., 2002). Direkt nach dem Ereignis ist die ICI nicht nur in der Läsionsseite, sondern auch in der kontraläsionalen Hemisphäre reduziert. Im chronischen Stadium des Schlaganfalls normalisiert sich jedoch die ICI der kontraläsionalen Hemisphäre wieder, während die ICI der Läsionsseite reduziert bleibt (Butefisch et al., 2003; Liepert et al., 2000b; Manganotti et al., 2002; Shimizu et al., 2002). Dies weist



darauf hin, dass akute Veränderungen nach dem Schlaganfall dazu dienen, die Läsion zu minimieren und von Langzeitveränderungen unterschieden werden müssen, die der Wiederherstellung von Funktionen dienen (Pascual-Leone et al., 2005).

Die Patienten dieser Studie wurden auch im chronischen Stadium untersucht und zeigen dieselbe interhemisphäre Asymmetrie in Bezug auf die ICI wie erwachsene Schlaganfallpatienten. Bisher wurde bei Kindern mit kongenital erworbenem Schlaganfall, die jünger als 10 Jahre alt waren, die ICI und ICF noch nicht untersucht. Deshalb kann nur vermutet werden, dass das ICI Niveau zum Zeitpunkt der Schädigung in beiden Hemisphären herabgesetzt war, da dies bei gesunden Kindern bis zum Alter von 10 Jahren der Fall ist (Mall et al., 2004a). Es scheint, dass bei den Patienten trotz des frühen unilateralen Schlaganfalls das inhibitorische Netzwerk in der kontraläsionalen Hemisphäre entwicklungsfähig war und ein „physiologisches“ ICI Niveau erreicht wurde. Im Gegensatz dazu bildete sich eine ICI in der läsionalen Hemisphäre nicht aus.

Bei erwachsenen Schlaganfallpatienten wurde eine Schädigung der interhemisphären Verbindungen für die akuten ICI Veränderungen verantwortlich gemacht (Murase et al., 2004; Pascual-Leone et al., 2005; Shimizu et al., 2002; Ziemann, 2005). Diese Schädigung soll akut nach dem Ereignis zu einer Disinhibition beider Hemisphären führen. Bisher haben wir jedoch noch keine Kenntnisse über akute Veränderungen nach kongenitalem Schlaganfall. Es ist aber eher unwahrscheinlich, dass interhemisphäre inhibitorische Verbindungen eine entscheidende Rolle im akuten Stadium spielen, da diese Verbindungen funktionell nicht vor dem Vorschulalter ausgebildet sind (Garvey et al., 2003; Heinen et al., 1998b). Deshalb scheint die Situation vor dem Schlaganfall bei Kindern anders zu sein als bei Erwachsenen. Trotzdem ist akut nach dem Schlaganfall in beiden Altersgruppen die ICI reduziert, zum einen durch eine interhemisphäre Disinhibition (Erwachsene) und andererseits durch eine noch nicht entwickelte ICI (Kinder). Die kontraläsionale Hemisphäre kann sich jedoch wieder erholen (Erwachsene) bzw. „normal“ entwickeln (Kinder), während

sich die läsionale Hemisphäre vom Schlaganfall nicht erholt (Erwachsene) bzw. sich ein normales ICI Niveau nicht ausbilden kann (Kinder).

Für beide Altersgruppen bleibt es weiterhin unklar, warum das Inhibitionsniveau der läsionalen Hemisphäre im chronischen Stadium des Schlaganfalls erniedrigt bleibt. Es wird angenommen, dass eine reduzierte ICI durch einen herabgesetzten somatosensorischen „Input“ verursacht sein könnte (Liepert et al., 2005; Zanette et al., 2004). Es konnte sowohl bei Tieren als auch bei Menschen gezeigt werden, dass ein veränderter peripherer sensorischer Zustand zu kortikalen Veränderungen auf interneuronaler Ebene führt (Hamdy et al., 1998; Kimberley et al., 2004; Knott et al., 2002; Wu et al., 2005).

Ein weiteres Argument für die reduzierte ICI bei unseren Patienten könnte sein, dass ein persistierender funktioneller Defekt im intrakortikalen inhibitorischen GABAergen System innerhalb des M1 hervorgerufen durch den Apoplex vorliegt (Cicinelli et al., 2003). Es ist möglich, dass GABAerge Neurone sehr sensitiv auf eine Ischämie reagieren (Hallett, 2001). In diesem Fall wäre die ICI Reduktion Ausdruck der Läsion.

Andererseits könnte die reduzierte ICI einen kompensatorischen Mechanismus widerspiegeln. Bei erwachsenen Schlaganfallpatienten wird vermutet, dass eine verminderte GABA Aktivität das kortikale Plastizitätspotenzial erhöht und dadurch zu einer besseren Wiedererlangung der motorischen Funktionen führt (Liepert et al., 2000b; Liepert et al., 2000c; Manganotti et al., 2002; Shimizu et al., 2002). Deshalb könnte es sein, dass die ICI in der läsionalen Hemisphäre auch bei unseren Patienten dauerhaft vermindert ist und einen zum Hirninfarkt des Erwachsenen vergleichbaren Kompensationsmechanismus darstellt.

Ein anderer kompensatorischer Mechanismus wird anhand der Modifizierung des PP Paradigmas mit variablen konditionierenden Stimuli von 20 bis 100% der individuellen MT deutlich. Dies führte zu der Hypothese, dass eine reduzierte ICI nicht unbedingt eine verminderte Inhibition widerspiegelt, sondern auch eine Konsequenz einer erhöhten Fazilitation sein könnte (Butefisch et al., 2003; MacKinnon et al., 2005). Nach der Meinung dieser Autoren könnte bei den von

ihnen untersuchten Patienten eher eine verminderte Schwelle zur Aktivierung der fazilitierenden neuronalen Kreise als eine erhöhte Schwelle für inhibitorische Verbindungen die Ursache für den reduzierten inhibitorischen Effekt des konditionierenden Stimulus sein.

Unsere Ergebnisse könnten in diesem Sinne interpretiert werden und eine Verschiebung in Richtung einer erhöhten Fazilitierung auf interneuroner Ebene aufzeigen. Die Tatsache, dass die MT bei unseren Patienten auf der Läsionsseite im Vergleich zur kontraläsionalen Hemisphäre signifikant erhöht war, deutet auf eine erniedrigte Exzitabilität des verbleibenden Motorkortex der läSIONalen Hemisphäre hin. Dieses Ergebnis wurde, wie bereits erwähnt, auch bei erwachsenen Schlaganfallpatienten berichtet und ist möglicherweise die direkte Konsequenz der strukturellen Schädigung durch den Schlaganfall (Butler et al., 2005; Byrnes et al., 2001; Pennisi et al., 2002). Die erniedrigte Exzitabilität könnte zu einer intrakortikalen Disinhibition in der läSIONalen Hemisphäre führen, um einen maximalen efferenten „Output“ zu erzielen.

Trotz der Unterschiede im Entwicklungszustand zum Zeitpunkt der Schädigung bei erwachsenen und kongenitalen Schlaganfallpatienten, scheinen die ICI und ICF Veränderungen spät nach dem Ereignis ähnlich zu sein. Die Neuroplastizitätsmechanismen nach strukturellen Schädigungen in diesen unterschiedlichen Lebensaltern scheinen deshalb gar nicht so unterschiedlich zu sein, wie bisher angenommen.

### **Unveränderte intrakortikale Inhibition und Fazilitierung beider Hemisphären durch motorisches Training**

Nach der CIMT konnten für die Läsionsseite in Bezug auf die ICI und ICF keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden (Abbildung 6, Anhang 7: Abbildungen 13-14.1, Anhang 8: Tabelle7). Bei gesunden Erwachsenen führt motorisches Training zu einer Disinhibition. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass motorisches Training zu einer Reduktion der GABAergen Aktivität und damit

zu einer Exzitabilitätszunahme führt. Deshalb wird eine ICI Abnahme beobachtet (Liepert et al., 2004b). Verglichen mit unseren Patienten könnte dies bedeuten, dass eine weitere Disinhibition gar nicht mehr möglich war. Die GABAerge Aktivität war bereits prä CIMT bzw. seit dem Hirninfarkt in der läSIONalen Hemisphäre vermindert: entweder durch einen persistierenden funktionellen Defekt im intrakortikalen inhibitorischen GABAergen System oder als kompensatorischer Plastizitätsmechanismus (s.o.). Eine weitere Verminderung der GABAergen Aktivität war deshalb nicht mehr möglich. Somit ist es eine logische Konsequenz, dass auf der Läsionsseite nach CIMT keine ICI Veränderung sichtbar war.

Auch in der kontraläsionalen Hemisphäre konnten post CIMT keine Veränderungen für die kontralaterale Repräsentation beobachtet werden (Abbildung 6, Anhang 7: Abbildungen 13-14.1, Anhang 8: Tabelle 7). Dieses Ergebnis passt zusammen mit der konstant gebliebenen MEP Amplitude nach Therapie. Da die nicht-paretische Hand nicht trainiert wurde, ist auch eine Exzitabilitätsveränderung unwahrscheinlich.

Zusätzlich untersuchten wir die ICI und ICF der ipsilateralen Repräsentation für die paretische Hand. Aufgrund der Abbildung 14.2 (Anhang 7) könnte man annehmen, dass post CIMT eine verstärkte ICI der ipsilateralen Repräsentation vorlag. Verlässliche Aussagen oder Interpretationen sind aufgrund der geringen Patientenzahl allerdings nicht möglich.

### **4.3 Die Exzitabilität der läSIONalen Hemisphäre – abgebildet durch die Amplitude des motorisch evozierten Potenzials – nimmt unter CIMT zu**

#### **Exzitabilitätszunahme der läSIONalen Hemisphäre durch Neuromodulation**

Bei den sieben unilateral organisierten Patienten zeigte sich post CIMT ein signifikanter Anstieg der kortikalen Exzitabilität der M1 der Läsionsseite (Abbildung 8). Diese Exzitabilitätszunahme ging einher mit einer Verbesserung der Funktion der paretischen Hand (gemessen mit dem WMFT und AHA, Abbildungen 10-12).

Eine Neuromodulation der M1 konnte bereits in zahlreichen Studien bei gesunden Erwachsenen deutlich gemacht werden (Muellbacher et al., 2001; Ziemann et al., 2001). In diesen Studien zeigte sich repetitives Training als erfolgreiche Strategie, um die Funktion einzelner Muskeln zu verbessern und neuronale Plastizitätsmechanismen der M1 zu induzieren. Diese konnten wiederum durch TMS sichtbar gemacht werden, beispielsweise durch eine Zunahme der kortikalen Exzitabilität. Neuroplastische Veränderungen der läSIONalen M1 sowie Verbesserungen der Handfunktion nach therapeutischer Intervention wurden auch bei erwachsenen Patienten mit subakutem (Liepert et al., 2001) sowie mit chronischem (Koski et al., 2004; Liepert et al., 2000a; Wittenberg et al., 2003) Schlaganfall berichtet.

Im Gegensatz dazu wurde die Effektivität der CIMT bei Kindern mit Hemiparese erst in Bezug auf Veränderungen der Handfunktion und des Verhaltens gezeigt (Gordon et al., 2005; Taub et al., 2004). Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass die kongenital geschädigte M1 ähnliche kortikale Plastizitätsmechanismen aufweist, wie die geschädigte M1 bei erwachsenen Schlaganfallpatienten. Dies ist vor allem deshalb verwunderlich, da unsere Patienten weder auf eine normale kortikale Entwicklung des ZNS noch auf ein

motorisches Lernen mithilfe einer gesunden M1 zurückgreifen konnten. Zusammen mit einer verbesserten motorischen Funktion repräsentiert die Exzitabilitätszunahme neuronale Plastizität, was eine Voraussetzung für erfolgreiches motorisches Lernen darstellt (Sanes und Donoghue, 2000; Ziemann et al., 2001).

Die vorliegende Studie liefert einen Beitrag zum Verständnis, welche neurobiologischen Mechanismen für die Verbesserung der motorischen Funktion und damit auch für neuronale Plastizität verantwortlich sind. Die MEP Größe ist ein sensitiver Parameter, um Änderungen der synaptischen Neurotransmission über eine Kette von verschiedenen exzitatorischen Interneuronen abzubilden. Die MEP Amplitude wird durch inhibitorische (GABA) und exzitatorische (Glutamat) Neurotransmitter sowie durch Neuromodulatoren (Dopamin, Norepinephrin, Serotonin, Acetylcholin) beeinflusst, während die MT konstant bleibt (Ziemann, 2003). Die MEP Größe bildet die Exzitabilität des kortikospinalen Systems als Ganzes ab, einschließlich der kortikomotorischen Neurone und der spinalen Motoneurone. Deshalb tragen sowohl kortikale, subkortikale und spinale Mechanismen zur MEP Amplitudenzunahme bei (Ziemann et al., 2001). Die hier beobachtete, an der MEP Erhöhung zu sehende Exzitabilitätszunahme, könnte demnach auf einer verbesserten exzitatorischen synaptischen Signaltransmission, also einer Aktivitätsverstärkung bereits existierender synaptischer Verbindungen (LTP) beruhen (Sanes und Donoghue, 2000).

### **Keine Exzitabilitätsänderungen in der kontraläsionalen Hemisphäre durch motorisches Training der paretischen Hand**

In der kontraläsionalen Hemisphäre konnte nach der CIMT keine signifikante Exzitabilitätsveränderung beobachtet werden (Abbildung 8). Ein ähnliches Ergebnis wurde bei erwachsenen Schlaganfallpatienten im subakuten Stadium nach forced use Therapie gezeigt (Liepert et al., 2001). Es scheint eine logische Konsequenz zu sein, dass sich die Exzitabilität der kontraläsionalen Hemisphäre

nicht veränderte, da die nicht-paretische Hand durch die CIMT nicht trainiert wurde. Es konnte sogar in einer Studie gezeigt werden, dass bei erwachsenen Schlaganfallpatienten im chronischen Stadium eine zweiwöchige Bewegungsrestriktion der gesunden Extremität während einer CIMT zu einer Exzitabilitätsabnahme der kontraläsionalen M1 führte (Liepert et al., 1998).

Bei den bilateral organisierten Patienten scheinen nach der CIMT ähnliche Veränderungen für die ipsilaterale Repräsentation der paretischen Hand wie für die Läsionsseite der unilateral organisierten Patienten stattgefunden zu haben. So wies die ipsilaterale Repräsentation bei drei der bilateral organisierten Patienten eine Exzitabilitätszunahme auf, während die Exzitabilität der Läsionsseite sank (Abbildung 9, Tabelle 4). Zusätzlich zeigten die Patienten eine Verbesserung der Funktion der paretischen Hand. Diese Ergebnisse liefern Hinweise darauf, dass die ipsilaterale Repräsentation durch die CIMT beeinflusst wurde. Dies steht im Einklang mit der Annahme von Thickbroom, dass die ipsilaterale Repräsentation bei Patienten mit frühkindlichen Hirnschädigungen einen dominanten Stellenwert einnimmt (Thickbroom et al., 2001).

#### **4.4 Die Constraint-induced movement therapy führt zu einer Funktionsverbesserung der uni- und bimanuellen Funktion der paretischen Hand**

##### **Zunahme von Bewegungsqualität und Schnelligkeit der paretischen Hand**

Nach der CIMT nahm die Zeit zur Durchführung der Aufgaben des WMFT signifikant ab (Abbildung 10), während die QOM (Abbildung 11) signifikant zunahm. Diese Ergebnisse bilden eine Verbesserung der Handfunktion durch die CIMT ab. Es konnte somit gezeigt werden, dass bei unseren Patienten eine Neuromodulation möglich war. Außerdem erwies sich die CIMT auch bei Kindern

als eine erfolgreiche Therapie, vor allem, da der WMFT ein reliables (Morris et al., 2001) und valides (Wolf et al., 2001) Instrument in Rehabilitationsstudien mit chronischen Schlaganfallpatienten ist. Der WMFT wurde bereits in über 20 Studien verwendet, die den Erfolg einer CIMT evaluierten (Wolf et al., 2005).

### **Vermehrter Einsatz der paretischen Hand während bimanueller Tätigkeiten**

Post CIMT konnte eine signifikante Punktezunahme im AHA beobachtet werden (Abbildung 12). Dies lässt darauf schließen, dass die Patienten nach der „unimanuellen“ Therapie ihre paretische Hand während bimanueller Tätigkeiten vermehrt verwendeten. Da es im Alltag eine große Rolle spielt, beide Hände einsetzen zu können, ist dieser Effekt der CIMT für die Patienten relevant.

Ähnliche Erfahrungen machten Eliasson et al. nach einer modifizierten CIMT. Sie konnten bei 21 Kindern im Alter von 18 Monaten bis 4 Jahren anhand des AHA eine Verbesserung des bimanuellen Handgebrauchs nachweisen (Eliasson et al., 2005). Insofern bestätigen unsere Ergebnisse diesen positiven Effekt der Therapie.

## **4.5 Untersuchung mittels transkranieller Magnetstimulation bei Kindern und Jugendlichen mit kongenitalem Hirninfarkt – methodische Spezifika**

Trotz einer hohen Anzahl an Stimuli (200-250) und meist sehr hoher Stimulationsintensitäten (bedingt durch die erhöhte MT) war es bei allen Patienten möglich, das umfangreiche und langwierige TMS Untersuchungsprogramm (Dauer 90-120 min) durchzuführen. Die TMS erwies sich als tolerabel, nebenwirkungsfrei und sicher, was die Ergebnisse andere Arbeitsgruppen bestätigt (Garvey und Gilbert, 2004; Garvey et al., 2001; Heinen et al., 1998a; Heinen et al.,



1997; Koh und Eyre, 1988) und aufzeigt, dass umfassende TMS Untersuchungen im Kindesalter realisierbar sind.

Die Grenzen der Methode lagen zum einen darin, dass mittels der Interpretation der TMS Ergebnisse nur ein Ausschnitt aus dem efferenten motorischen System sowie der inhibitorischen und exzitatorischen kortikalen Organisation abgebildet werden kann. Die genauen anatomischen, physiologischen und biochemischen Substrate können mit der Methode nicht direkt erfasst werden (Heinen, 1999, S.58). Deshalb wurde bei der vorliegenden Studie eine Methodenkombination aus TMS und fMRT gewählt, was allerdings nicht der Gegenstand dieser Arbeit ist.

Ein weiteres Problem lag bei Patienten mit einem durch die Spastik erhöhten Muskeltonus teilweise in der Schwierigkeit der Relaxation. Deshalb wurde die Voraktivierung des Zielmuskels anhand des Elektromyogramms während der gesamten Untersuchung visuell überprüft. Den Patienten wurde diese visuelle Kontrolle des Muskeltonus erläutert, so dass sie selbst ihren Relaxationszustand beobachten konnten. Bei einer unwillkürlichen Anspannung des Zielmuskels erhielten die Patienten in einer entspannten Atmosphäre genügend Zeit und Ruhe, um eine Relaxation eventuell doch noch zu erzielen. Die voraktivierten MEP wurden nicht zur späteren Analyse herangezogen (s.o.).

Während der „Hotspot“-Bestimmung und folgenden TMS Untersuchung bestand die Möglichkeit, dass die Spulenposition nicht exakt im selben Winkel auf demselben Punkt gehalten wurde, da keine Hilfsmittel zur Fixation der Spule oder des Kopfes verwendet wurden. Diese Unschärfe wurde durch größtmögliche Konzentration und Ruhe während des Untersuchungsdurchganges sowie durch das Einzeichnen und Vermessen des „Hotspots“ auf der Kopfhaut der Patienten minimiert. Hier stellt die 3D Neuronavigation möglicherweise eine Optimierung für zukünftige Untersuchungen dar, da die Konstanz der Stimulationslokalisation damit sichergestellt wird.

## **4.6 Erfolgreiche Durchführung einer Constraint-induced movement therapy bei Kindern und Jugendlichen**

Die in Pilotstudien gewonnenen Erfahrungen der CIMT bei Kindern führten dazu, dass die von Taub ursprünglich entwickelte Therapie mit der damit einhergehenden kompletten Restriktion adaptiert wurde an das Alter, das Aufmerksamkeitsvermögen, die Motivation sowie an die individuelle Tolerabilität von Kindern. Dadurch konnte kein negativer Effekt auf den Therapieerfolg gesehen werden (Eliasson et al., 2003a; Eliasson et al., 2005; Karman et al., 2003; Naylor und Bower, 2005). Die von uns durchgeführte CIMT war deshalb auf die Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen angepasst und orientierte sich am Stand dessen, was nach derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen für eine erfolgreiche CIMT bei Kindern und Jugendlichen wichtig ist.

Einerseits scheint die Motivation zur Teilnahme eine große Rolle zu spielen (Eliasson et al., 2003a). Deshalb wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die motiviert waren. Um die Motivation und Freude an der Therapie stets aufrecht zu erhalten, waren einerseits eine kontinuierliche Ermutigung (Karman et al., 2003) durch die Therapeuten, vor allem während der Shapingtherapie sowie spielerische Aktivitäten (Eliasson et al., 2005) wichtig. Dies setzten wir besonders während der „Forced use“ in der Gruppentherapie ein. Die Patienten konnten die Aktivitäten teilweise mitbestimmen bzw. aus einem Angebot auswählen. Die große Compliance unsere Patienten erklären wir uns durch die genannten Faktoren.

Außerdem wurde die Therapie als Gruppenintervention durchgeführt (Eliasson et al., 2003a), was die Möglichkeit zum Austausch von Problemen und Strategien ihrer Bewältigung sowie die gegenseitige Unterstützung beinhaltet. Dies scheint für Menschen mit einer körperlichen Beeinträchtigung wichtig zu sein (Sköld et al., 2004). Die Patienten waren froh, Gleichaltrige mit ähnlichen Problemen kennen zu lernen und unterstützen sich gegenseitig. Sie sprachen von sich aus über ihre körperliche Beeinträchtigung und deren Ursache.

Eine weitere Grundvoraussetzung für den Therapieerfolg scheint die Einschätzung der Ausgangsposition in Bezug auf die Bewegungsfähigkeit sowie eine darauf zugeschnittene realistische Formulierung der Therapieziele zu sein. Die Patienten unserer Studie waren im Alter zwischen 10-30 Jahren und in der Lage, ihre Therapieziele in Zusammenarbeit mit den Eltern und Therapeuten zu formulieren. Die von den Patienten und Therapeuten ständig beobachtete Funktionsverbesserung führte zu Erfolgserlebnissen, so dass das Bewusstsein der Einschränkungen der paretischen Hand, wie von einigen Kritikern angenommen (Hart, 2005), nicht dominierte.

In der vorliegenden Studie kamen die Patienten fast durchgehend mit der Therapie und der damit verbundenen Restriktion der gesunden Extremität gut zurecht. Dies lag sicherlich an den bereits genannten Faktoren (Gruppentherapie, Erfolgserlebnisse, Motivation und Freude an der Therapie) sowie an dem ansprechenden Restriktionshandschuh (Abbildung 2), der zu den Mahlzeiten und für die Körperhygiene entfernt werden konnte. Für die wenigen Frustrationsmomente wäre eine professionelle psychologische Betreuung eventuell sinnvoll gewesen. Insgesamt führten jedoch alle elf Patienten die Therapie vollständig und mit hoher Compliance durch.

Die CIMT unterschied sich somit zwar in einigen Punkten von der von Taub ursprünglich konzipierten Therapie (Taub, 1980; Taub et al., 1993). Allerdings scheint sich dies nicht negativ auf den Therapieerfolg ausgewirkt zu haben, wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen. Alle Patienten profitierten klinisch von der CIMT, was sich in einer Verbesserung der Bewegungsfähigkeit der paretischen Hand zeigte. Wir stellten fest, dass die CIMT für Kinder und Jugendliche gut durchführbar ist.

Die neurobiologischen Effekte der CIMT sind bei Kindern noch nicht hinreichend untersucht. In diesem Zusammenhang ist es auch wichtig zu klären, welche Kinder in Bezug auf Alter, Läsionstyp, Handfunktion, Motivation etc. von der CIMT am meisten profitieren. So könnte beispielsweise der Läsionstyp, der eine kongenitale Hemiparese verursacht, ein Kriterium für das durch die CIMT

herbeigeführte motorische Ergebnis sein. Deshalb sollte stets ein homogenes Patientenkollektiv herangezogen werden. Eliasson et al. führten eine CIMT mit Kindern durch, die sie nach dem Läsionstyp einteilten (1. Gehirnfehlbildungen, 2. periventriculäre Läsionen, 3. kortikale/subkortikale Läsionen, 4. nicht progressive postnatale Gehirnverletzungen). Es konnte nicht gezeigt werden, dass Patienten mit einem bestimmten Läsionstyp von der CIMT mehr profitierten, auch wenn Kinder mit kortikalen/subkortikalen Läsionen einen etwas größeren Erfolg zeigten als Kinder mit periventriculären Läsionen, da diese Patientengruppe im Einschränkungsgang oft stärker betroffen ist. Allerdings sollte man nicht vergessen, dass auch kleine motorische Veränderungen für den Alltag der Patienten und ihrer Familie sehr bedeutungsvoll sein können (Eliasson et al., 2005). Für die von uns untersuchte Gruppe mit kortiko-subkortikalem Infarkt konnten erstmalig neurophysiologische Grundlagen für die Verbesserung unter Therapie erarbeitet werden. Es wäre interessant zu erfahren, ob die Ergebnisse in den TMS Parametern bei Patienten mit einem anderen Läsionstyp zu dem hier vorgestellten Kollektiv differieren.

#### **4.7 Resümee der Studie und Ausblick**

Mithilfe der MEP Amplitudenzunahme post CIMT war die Demonstration eines Exzitabilitätsanstiegs möglich. Es erscheint daher sinnvoll, den TMS Untersuchungsparameter der MEP Amplitude auch in weiteren Plastizitätsstudien einzusetzen.

Wir stellten fest, dass bei Patienten mit kongenitaler Hirnschädigung Jahre nach dem Ereignis in der läsionalen Hemisphäre einerseits eine im Vergleich zur kontraläsionalen Hemisphäre erhöhte MT sowie andererseits eine reduzierte ICI gefunden werden kann. Im Gegensatz dazu war die ICI der kontraläsionalen Hemisphäre normal. Dasselbe Ergebnis lässt sich auch bei erwachsenen Schlaganfallpatienten im chronischen Stadium beobachten. Auch wenn zwischen

Neugeborenen und Erwachsenen Unterschiede im Entwicklungsgrad des Gehirns in Bezug auf die Synaptogenese sowie die Verbindungen innerhalb der grauen Substanz bestehen (Zecevic et al., 1989) scheint dies nicht ausschlaggebend für die adaptiven Fähigkeiten nach dem Schlaganfall zu sein, jedenfalls nicht zu einem Ausmaß, das wir mittels TMS erfassen können.

Es könnte sein, dass der Zeitpunkt der Schädigung unserer Patientengruppe „zu spät“ war, um Plastizitätsunterschiede zu erwachsenen Schlaganfallpatienten deutlich zu machen. Untersuchungen von Patienten mit zu einem früheren Zeitpunkt erworbenen Schädigungen könnten möglicherweise Unterschiede aufzeigen. Transkallosale interhemisphäre Interaktionen sind wahrscheinlich ein Hauptunterschied zwischen dem erwachsenen und kindlichen Gehirn und könnten eine wichtige Rolle bei der Reorganisation nach Schädigungen spielen. Paradigmen, wie die „ipsilaterale silent period“, die die Funktion des Corpus callosum misst, sollten in folgenden Studien integriert werden, um die Aspekte der frühen Gehirnentwicklung und der daraus resultierenden pathophysiologischen Konsequenzen des frühen Schlaganfalls weiter zu erforschen.

Es sind weitere Studien wertvoll, um die Fragen zu klären, welche Kinder in Bezug auf Alter, Läsionstyp, Handfunktion, Motivation etc. von der CIMT am meisten profitieren und welche Form der CIMT Durchführung (Therapiedauer, Form der Restriktion etc.) für Kinder am ehesten geeignet ist. Es sollte auch geklärt werden, welchen neurobiologischen Grundlagen mögliche Unterschiede zu Grunde liegen.

Des Weiteren erscheint es sinnvoll, die Auswirkungen weiterer neuromodulatorische Therapieformen bei Kindern mit kongenitaler Hirnschädigung zu untersuchen. Dazu gehört einerseits die iatrogene temporäre Deafferenzierung von dem paretischen Körperteil nahe gelegenen Muskeln durch eine selektive Plexusanästhesie in Kombination mit motorischem Training (Elbert et al., 2003) sowie andererseits die Beeinflussung der kortikalen Exzitabilität durch die Einnahme von Medikamenten (beispielsweise Methylphenidat (Ilic et

al., 2003)). Beide Ansätze scheinen für die Pädiatrie anwendbar und aussichtsreich zu sein.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Wir untersuchten 11 Patienten (Alter 10 bis 30 Jahren; Mittelwert 16 Jahre) mit kongenitaler Hemiparese aufgrund eines prä- oder perinatal erworbenen kortiko-subkortikalen Infarktes im Stromgebiet der Arteria cerebri media und kontralateralem Reorganisationstyp vor und nach einer zwölf-tägigen CIMT.

In der läSIONalen Hemisphäre wurde prä CIMT im Vergleich zur kontraläSIONalen Hemisphäre eine erhöhte MT ( $p=0,008$ ) beobachtet. Diese Exzitabilitätsverminderung könnte auf einer strukturellen Schädigung der läSIONalen M1 beruhen. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass die MT von der Therapie unbeeinflusst blieb. Im Gegensatz dazu führte die CIMT zu einer Zunahme der MEP Amplitude in der läSIONalen M1 ( $p=0,043$ ). Dieser Exzitabilitätsanstieg könnte kortikale interneuronale Plastizitätsmechanismen, wie LTP widerspiegeln.

Prä CIMT wurde in der läSIONalen Hemisphäre bei ISI 2ms ( $p=0,008$ ), 2,5ms ( $p=0,028$ ) und 3ms ( $p=0,038$ ) eine reduzierte ICI und bei 4ms ( $p=0,038$ ) und 5ms ( $p=0,008$ ) eine Fazilitierung im Vergleich zu einer normalen ICI und ICF in der kontraläSIONalen Hemisphäre ermittelt. Die reduzierte ICI könnte durch eine Verschiebung in Richtung einer erhöhten exzitatorischen interneuronalen Aktivität verursacht worden sein, um eine maximale motorische Funktion zu erreichen. Die ICI und ICF änderten sich deshalb möglicherweise auch durch die CIMT nicht, da die GABAerge Aktivität bereits seit Eintritt des Schlaganfalls vermindert war, was ein Ausdruck der Kompensation nach Hirninfarkt darstellt.

Alle Patienten führten die CIMT vollständig durch und wiesen eine verbesserte Funktion der paretischen Hand im WMFT (QOM  $p=0,003$ ; Zeit  $p=0,036$ ) und AHA ( $p=0,007$ ) nach Therapie auf.

Die Ergebnisse zeigen, dass Reorganisations- und Kompensationsmechanismen nach einem kongenitalen Hirninfarkt denen von erwachsenen Schlaganfallpatienten ähnlich sind, obwohl das ZNS zum Zeitpunkt der Schädigung noch nicht vollständig entwickelt war. Eine Neuromodulation vergleichbar zu erwachsenen Patienten in der chronischen Phase nach Hirninfarkt war möglich und mittels TMS abbildbar.

**LITERATURVERZEICHNIS**

- Angermeier, W.F., Bednorz, P., Hursh, S.R.C.C.N., Dinsmoor, J.A., Elder, S.T., Elsmore, T.F., Galbicka, G., Hoerster, W., Lashley, J.K., Raslear, T.G., Redmon, W.K. und Staddon, J.E.R. (1994). Operantes Lernen. Methoden, Ergebnisse, Anwendung. Ein Handbuch. Reinhardt: München.
- Awiszus, F. (2003). TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol.* 56: 13-23.
- Barker, A.T., Jalinous, R. und Freeston, I.L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1: 1106-1107.
- Bauder, H., Taub, E. und Miltner, W. (2001). Behandlung motorischer Störungen nach Schlaganfall. Hogrefe- Verlag für Psychologie: Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.
- Berweck, S., Walther, M., Brodbeck, V., Wagner, N., Körte, I., Henschel, V., Jünger, H., Staudt, M., Mall, V.: Abnormal motor cortex excitability in congenital stroke. *Pediatr Res,* 2008 Jan;63(1):84-8.
- Borojerd, B. (2002). Pharmacologic influences on TMS effects. *J Clin Neurophysiol.* 19(4): 255-271.
- Britton, T.C., Meyer, B.U. und Benecke, R. (1991). Variability of cortically evoked motor responses in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 81: 186-194.
- Brodman, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. J.A.Barth: Leipzig.
- Buchkremer-Ratzmann, I. und Witte, O.W. (1997). Extended brain disinhibition following small photothrombotic lesions in rat frontal cortex. *Neuroreport.* 8: 519-522.
- Butefisch, C.M., Netz, J., Wessling, M., Seitz, R.J. und Homberg, V. (2003). Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain.* 126(Pt 2): 470-481.
- Butler, A.J., Kahn, S., Wolf, S.L. und Weiss, P. (2005). Finger extensor variability in TMS parameters among chronic stroke patients. *J Neuroengineering Rehabil.* 2: 10.
- Byrnes, M.L., Thickbroom, G.W., Phillips, B.A. und Mastaglia, F.L. (2001). Long-term changes in motor cortical organisation after recovery from subcortical stroke. *Brain Res.* 889(1-2): 278-287.
- Caramia, M.D., Scalise, R., Gordon, H.J., Michalewski, A. und Starr, A. (2000). Delayed facilitation of motor cortex excitability following repetitive finger movements. *Clin. Neurophysiol.* 111: 1654-1660.
- Carr, L.J., Harrison, L.M., Evans, A.L. und Stephens, J.A. (1993). Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain.* 116(5): 1223-1247.



- Chugani, D.C., Muzik, O., Juhasz, C., Janisse, J.J., Ager, J., Chugani, H.T (2001). Postnatal maturation of GABAA receptors measured with positron emission tomography. *Ann Neurol.* 49:618-626.
- Cicinelli, P., Pasqualetti, P., Zaccagnini, M., Traversa, R., Oliveri, M. und Rossini, P.M. (2003). Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study. *Stroke.* 34(11): 2653-2658.
- Cicinelli, P., Traversa, R. und Rossini, P.M. (1997). Post-stroke reorganization of brain motor output to the hand: a 2-4 month follow-up with focal magnetic transcranial stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 105(6): 438-450.
- Claßen, J. (2005). Magnetisch evozierte motorische Potenziale (MEP). In B. Helmut und J. North (Hrsg.), *Evozierte Potenziale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie Methodik und klinische Anwendungen.* 1. Auflage. S. 66-79. Thieme Verlag: Stuttgart, New York.
- Cramer, S.C. und Bastings, E.P. (2000). Mapping clinically relevant plasticity after stroke. (Review). *Neuropharmacology.* 39: 842-851.
- Creutzfeldt, O.D. (1983). *Cortex cerebri. Leistung, strukturelle und funktionelle Organisation der Hirnrinde.* Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York.
- Di Lazzaro, V., Restuccia, D., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P. und Rothwell, J.C. (1998). Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res.* 119(2): 265-268.
- Edgley, S.A., Eyre, J.A., Lemon, R.N. und Miller, S. (1990). Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the sclap in the macaque monkey. *Journal of Physiology.* 425: 301-320.
- Elbert, T., Rockstroh, B., Bulach, D., Meinzer, M. und Taub, E. (2003). New developments in stroke rehabilitation based on behavioral and neuroscientific principles: constraint-induced therapy. *Nervenarzt.* 74: 334-342.
- Eliasson, A.C., Bonnier, B. und Krumlinde-Sundholm, L. (2003a). Clinical experience of constraint-induced movement therapie in adolescents with hemiplegic cerebral palsy- a day camp model. *Dev Med Child Neurol.* 45: 357-360.
- Eliasson, A.C., Bonnier, B. und Krumlinde-Sundholm, L. (2003b). Experience of forced use of upper extremity in adolescents with hemiplegic cerebral palsy: a day camp model. *Dev Med Child Neurol.* 45: 357-359.
- Eliasson, A.C., Krumlinde-Sundholm, L., Shaw, K. und Wang, C. (2005). Effects of constraint-induced movement therapy in young children with hemiplegic cerebral palsy: an adapted model. *Dev Med Child Neurol.* 47: 266-275.
- Eliasson, A.C., Rösblad, B., Beckung, E., Arner, M., Öhrwall, A.M. und Rosenbaum, P. Development and reliability of a system to classify hand

- function in children with cerebral palsy: Manual Ability Classification System (MACS). in Print.
- Eyre, J.A., Taylor, J.P., Villagra, F. und al., e. (2001). Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology*. 57: 1543-1554.
- Faraday, M. (1831). Effects on the production of electricity from magnetism. In L.P. Williams (Hrsg.), *Michael Faraday*. 1965. 531 Seiten. Basic Books (Chapman Hall): New York.
- Garvey, M.A. und Gilbert, D.L. (2004). Transcranial magnetic stimulation in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 8(1): 7-19.
- Garvey, M.A., Kaczinski, K.J., Becker, D.A. und Bartko, J.J. (2001). Subjective reactions of children to single-pulse transcranial magnetic stimulation. *J Child Neurol*. 16: 891-894.
- Garvey, M.A., Ziemann, U., Bartko, J.J., Denckla, M.B., Barker, C.A. und Wassermann, E.M. (2003). Cortical correlates of neuromotor development in healthy children. *Clin Neurophysiol*. 114(9): 1662-1670.
- Gordon, A.M., Charles, J. und Wolf, S.L. (2005). Methods of constraint-induced movement therapy for children with hemiplegic cerebral palsy: development of a child-friendly intervention for improving upper-extremity function. *Arch Phys Med Rehabil*. Apr;86(4): 837-844.
- Hagemann, G., Redecker, C., Neumann-Haefelin, T., Freund, H. und Witte, O.W. (1998). Increased long-term potentiation in the surround of experimentally induced focal cortical infarction. *Ann Neurol*. 44: 255-258.
- Hallett, M. (2001). Plasticity of human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Res Reviews*. 36: 169-174.
- Halter, J.A., Carp, J.S. und Wolpaw, J.R. (1995). Operantly conditioned motoneuron plasticity: possible role of sodium channels. *J. Neurophysiol*. 73: 867-871.
- Hamdy, S., Rothwell, J.C., Aziz, Q., Singh, K.D. und Thompson, D.G. (1998). Long-term reorganization of human motor cortex driven by short-term sensory stimulation. *Nat Neurosci*. 1(1): 64-68.
- Hart, H. (2005). Can constraint therapy be developmentally appropriate and child-friendly? *Dev Med Child Neurol*. 47: 363-363.
- Hayashi, S., Hasegawa, Y. und Kasai, T. (2002). Transcranial magnetic stimulation study of plastic changes of human motor cortex after repetitive simple muscle contractions. *Percept. Mot. Skills*. 95: 699-705.
- Heinen, F. (1999). *Transkranielle Magnetstimulation im Kindesalter - Charakteristika des corticospinalen Systems bei normaler und pathologischer Handmotorik*. Habilitationsschrift. Freiburg im Breisgau: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau.
- Heinen, F., Glocker, F.X., Fietzeck, U., Meyer, B.U., Lücking, C.H. und Korinthenberg, R. (1998a). Absence of transcallosal inhibition following focal magnetic stimulation in pre-school children. *Ann Neurol*. 43: 608-612.

- Heinen, F., Glocker, F.X., Fietzek, U., Meyer, B.U., Lucking, C.H. und Korinthenberg, R. (1998b). Absence of transcallosal inhibition following focal magnetic stimulation in preschool children. *Ann Neurol.* 43(5): 608-612.
- Heinen, F., Petersen, H., Fietzeck, U., Mall, V., Schulte-Mönting, J. und Korinthenberg, R. (1997). Transcranial magnetic stimulation in patients with Rett Syndrome: preliminary results. *European Child and Adolescent Psychiatry.* 6: 61-63.
- Henatsch, H.D. (1976). Cerebrale Regulation der Sensomotorik. In J. Haase, H.D. Henatsch, R. Jung, P. Strata und U. Thoden (Hrsg.), *Sensomotorik.* Urban und Schwarzenberg: München.
- Hess, C.W., Mills, K.R. und Murray, N.M. (1986). Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neurosci Lett.* 71: 235-240.
- Hess, C.W., Mills, K.R. und Murray, N.M.F. (1987). Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *Journal of Physiology.* 388: 397-419.
- Hess, G., Aizenmann, C.D. und Donoghue, J.P. (1996). Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/ III horizontal connectives of the rat motor cortex. *J. Neurophysiol.* 75: 1765-1778.
- Ilic, T.V., Korchounov, A. und Ziemann, U. (2003). Methylphenidate facilitates and disinhibits the motor cortex in intact humans. *Neuroreport.* 14: 773-776.
- Ilic, T.V. und Ziemann, U. (2005). Exploring motor cortical plasticity using transcranial magnetic stimulation in humans. *Ann N Y Acad Sci.* 1048: 175-184.
- Jacobs, K.M. und Donoghue, J.P. (1991). Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science.* 251(4996): 944-947.
- Juenger, H., Linder-Lucht, M., Walther, M., Berweck, S., Mall, V. und Staudt, M. (2007). Cortical neuromodulation by constraint-induced movement therapy in congenital hemiparesis: a fMRI study. *Neuropediatrics Jun.* 38(3): 130-6.
- Karman, N., Maryles, M.A., Baker, R.W., Simpser, E. und Berger-Gross, P. (2003). Constraint-induced movement therapy for hemiplegic children with acquired brain injuries. *J Head Trauma Rehabil.* 18(3): 259-267.
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R., Ungerleider, L.G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature.* 14;377(6545): 155-158.
- Kennard, M.A. (1936). Age and other factors in motor recovery from precentral lesions in monkeys. *Am J Physiol.* 115: 137-146.
- Kiers, L., Cros, D., Chiappa, K.H. und Fang, J. (1993). Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 89: 415-423.

- Kimberley, T.J., Lewis, S.M., Auerbach, E.J., Dorsey, L.L., Lojovich, J.M. und Carey, J.R. (2004). Electrical stimulation driving functional improvements and cortical changes in subjects with stroke. *Exp Brain Res.* 154(4): 450-460.
- Knapp, H.D., Taub, E. und Berman, A.J. (1958). Effect of deafferentation on a conditioned avoidance response. *Science.* 128: 824-843.
- Knapp, H.D., Taub, E. und Berman, A.J. (1963). Movements in monkeys with deafferented forelimbs. *Exp Neurol.* 7: 305-315.
- Knott, G.W., Quairiaux, C., Genoud, C. und Welker, E. (2002). Formation of dendritic spines with GABAergic synapses induced by whisker stimulation in adult mice. *Neuron.* 34(2): 265-273.
- Kobayashi, M. und Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology.* 2: 145-156.
- Koh, T.H. und Eyre, J.A. (1988). Maturation of corticospinal tracts assessed by electromagnetic stimulation of the motor cortex. *Arch Dis Child.* 63: 1347-1352.
- Koski, L., Mernar, T.J. und Dobkin, B.H. (2004). Immediate and long-term changes in corticomotor output in response to rehabilitation: correlation with functional improvements in chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 18: 230-249.
- Krumlinde-Sundholm, L. und Eliasson, A.C. (2003). Development of the Assisting Hand Assessment: a rasch-built measure intended for children with unilateral upper limb impairment. *Scand J Occup Ther.* 10: 16-26.
- Krumlinde-Sundholm, L., Holmefur, M. und Eliasson, A.C. (2005). Assisting Hand Assessment Manual, English research version 4.1. Stockholm: Karolinska Institutet, Neuropediatric Research Unit, Astrid Lindgren Children's Hospital.
- Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P. und Marsden, C.D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 471: 501-519.
- Liepert, J., Bauder, H., Miltner, W.H.R., Taub, E. und Weiller, C. (2000a). Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke.* 31: 1210-1216.
- Liepert, J., Hamzei, F. und Weiller, C. (2000b). Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve.* 23(11): 1761-1763.
- Liepert, J., Hamzei, F. und Weiller, C. (2004a). Lesion-induced and training-induced brain reorganization. *Restorative Neurology and Neuroscience.* 22: 269-277.
- Liepert, J., Miltner, W.H.R., Bauder, H., Sommer, M., Dettmers, C., Taub, E. und Weiller, C. (1998). Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neuroscience Letters.* 250: 5-8.

- Liepert, J., Restemeyer, C., Munchau, A. und Weiller, C. (2005). Motor cortex excitability after thalamic infarction. *Clin Neurophysiol.* 116(7): 1621-1627.
- Liepert, J., Storch, P., Fritsch, A. und Weiller, C. (2000c). Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin Neurophysiol.* 111(4): 671-676.
- Liepert, J., Uhde, I., Gräf, S., Leidner, O. und Weiller, C. (2001). Motor cortex plasticity during forced-use therapy in stroke patients: a preliminary study. 2001. 248: 315-321.
- Liepert, J., Weiss, T., Meissner, W., Steinrucke, K. und Weiller, C. (2004b). Exercise-induced changes of motor excitability with and without sensory block. *Brain Res.* 1003(1-2): 68-76.
- MacKinnon, C.D., Gilley, E.A., Weis-McNulty, A. und Simuni, T. (2005). Pathways mediating abnormal intracortical inhibition in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 58(4): 516-524.
- Maegaki, Y., Maeoka, Y., Ishii, S., Shiota, M., Takeuchi, A., Yoshino, K. und et.al. (1997). Mechanisms of central motor reorganization in pediatric hemiplegic patients. *Neuropediatrics.* 28: 168-174.
- Mall, V., Berweck, S., Fietzek, U.M., Glocker, F.X., Oberhuber, U., Walther, M., Schessl, J., Schulte-Monting, J., Korinthenberg, R. und Heinen, F. (2004a). Low level of intracortical inhibition in children shown by transcranial magnetic stimulation. *Neuropediatrics.* 35(2): 120-125.
- Mall, V., Berweck, S. und Heinen, F. (2004b). Transkranielle Magnetstimulation im Kindesalter. *Klin Neurophysiol.* 35: 45-50.
- Manganotti, P., Patuzzo, S., Cortese, F., Palermo, A., Smania, N. und Fiaschi, A. (2002). Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol.* 113(6): 936-943.
- Mark, V.W. und Taub, E. (2002). Constraint-induced movement therapy for chronic stroke hemiparesis and other disabilities. *Restorative Neurology and Neuroscience.* 22: 317-336.
- Merton, P.A. und Morton, H.B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature.* 285: 227.
- Meyer, B.U. (2002). Introduction to diagnostic strategies of magnetic stimulation. In A. Pascual-Leone, N. Davey, J. Rothwell, E. Wassermann und B. Puri (Hrsg.), *Handbook of transcranial magnetic stimulation.* S. 177-184. Arnold: London.
- Meyer, B.U., Britton, T.C., Klotten, H., Steinmetz, H. und Benecke, R. (1991). Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 81: 38-46.
- Meyer, B.U., Müller, K., Hömberg, V., Diehl, R. und Beckers, G. (1992). Physiologische Grundlagen. In B.U. Meyer (Hrsg.), *Magnetstimulation des Nervensystems.* 1. Auflage. S.75-140. Springer: Berlin.
- Miltner, W.H.R., Bauder, H., Sommer, M., Dettmers, C. und Taub, E. (1999). Effects of Constraint-induced movement therapy on Patients With Chronic Motor Deficits After Stroke. A Replication. *Stroke.* 30: 586-592.

- Mittmann, T., Qü, M., Zilles, K. und Luthmann, H.J. (1998). Long-term cellular dysfunction after focal cerebral ischemia: in vitro analyses. *Neuroscience*. 85: 15-27.
- Morgan, W.G. (1974). The shaping game: a teaching technique. *Behavior Therapy*. 5: 271-272.
- Morris, D.M., Crago, J.E., DeLuca, S.C., Pidikiti, R.D. und Taub, E. (1997). Constraint-induced (CI) movement therapy for motor recovery after stroke. *NeuroRehabilitation*. 9: 29-43.
- Morris, D.M., Uswatte, G., Crago, J.E., Cook III, E.W. und Taub, E. (2001). The reliability of the Wolf Motor Function Test for assessing upper extremity function after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 82: 750-755.
- Muellbacher, W., Richards, C., Ziemann, U., Wittenberg, G., Wetz, D., Boroojerdi, B., Cohen, L. und Hallett, M. (2002). Improving hand function in chronic stroke. *Arch Neurol*. 59(8): 1278-1282.
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., Cohen, L. und Hallett, M. (2001). Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res*. 136: 431-438.
- Muller, K., Kass-Iliyya, F. und Reitz, M. (1997). Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol*. 42(5): 705-711.
- Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R. und Cohen, L.G. (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*. 55(3): 400-409.
- Nakamura, H., Kitagawa, H., Kawaguchi, Y. und Tsuji, H. (1997). Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol*. 498 ( Pt 3): 817-823.
- Naylor, C.E. und Bower, E. (2005). Modified constraint-induced movement therapy for young children with hemiplegic cerebral palsy: a pilot study. *Dev Med Child Neurol*. 47: 365-369.
- Nezu, A., Kimura, S., Takeshita, S. und Tanaka, M. (1999). Functional recovery in hemiplegic cerebral palsy: ipsilateral electromyographic responses to focal transcranial magnetic stimulation. *Brain Dev*. 21(3): 162-165.
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F. und Merabet, L.B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*. 28: 377-401.
- Pascual-Leone, A., Tarazona, F., Keenan, J., Tormos, J.M., Hamilton, R. und Catala, M.D. (1999). Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. *Neuropsychologia*. 37(2): 207-217.
- Penfield, W. und Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*. 60: 389-443.
- Pennisi, G., Alagona, G., Rapisarda, G., Nicoletti, F., Costanzo, E., Ferri, R., Malaguarnera, M. und Bella, R. (2002). Transcranial magnetic stimulation after pure motor stroke. *Clin Neurophysiol*. 113(10): 1536-1543.

- Ragazzoni, A., Cincotta, M., Borgheresi, A., Zaccara, G. und Ziemann, U. (2002). Congenital hemiparesis: different functional reorganization of somatosensory and motor pathways. *Clin Neurophysiol.* 113(8): 1273-1278.
- Rossini, P.M., Barker, A.T., Beradelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco, R.Q. und et.al. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical applications: report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 91: 79-92.
- Rossini, P.M. und Rossi, S. (1998). Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 106: 180-194.
- Roth, B.J., Cohen, L.G. und Hallett, M. (1991). The electrical field induced during magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 43: 268-278.
- Rothwell, J.C. (1997). Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods.* 74(2): 113-122.
- Rothwell, J.C. (1999). Paired-pulse investigations of short-latency intracortical facilitation using TMS in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 51: 113-119.
- Sanes, J.N. und Donoghue, J.P. (2000). Plasticity and primary motor cortex.(Review). *Annu Rev Neurosci.* 23: 393-415.
- Schäfer, M., Biesecker, J.C., Schulze-Bonhage, A. und Ferbert, A. (1997). Transcranial magnetic double stimulation: influence of the intensity of the conditioning stimulus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 105: 462-469.
- Shimizu, T., Hosaki, A., Hino, T., Sato, M., Komori, T., Hirai, S. und Rossini, P.M. (2002). Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain.* 125(Pt 8): 1896-1907.
- Sköld, A., Josephsson, S. und Eliasson, A.C. (2004). Performing bimanual activities: The experiences of young persons with hemiplegic cerebral palsy. *American Journal of Occupational Therapy.* 58: 416-425.
- Staudt, M., Gerloff, C., Grodd, W., Holthausen, H., Niemann, G. und Krägeloh-Mann, I. (2004). Reorganization in congenital hemiparesis acquired at different gestational ages. *Ann Neurol.* 56: 854-863.
- Staudt, M., Grodd, W., Gerloff, C., Erb, M., Stitz, J. und Krägeloh-Mann, I. (2002). Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. *Brain.* 125(Pt 10): 2222-2237.
- Taub, E. (1976). Motor behavior following deafferentation in the developing and motorically mature monkey. In R. Herman, S. Grillner, H.J. Ralston, P.S.G. Stein und D. Stuart (Hrsg.), *Neural control of locomotion.* 675-705. Plenum Press: New York.
- Taub, E. (1977). Movement in nonhuman primates deprived of somatosensory feedback. *Exercise and Sports Sciences Reviews.* 4: 335-374.

- Taub, E. (1980). Somatosensory deafferentation research with monkeys. Implications for rehabilitation medicine. In L.P. Ince (Hrsg.), Behavioral psychology in rehabilitation medicine: clinical applications. 371-401. Williams & Wilkins: New York.
- Taub, E., Crago, J.E., Burgio, L.D., Groomes, T.E., Cook III, E.W., DeLuca, S.C. und Miller, N.E. (1994). An operant approach to rehabilitation medicine: overcoming learned nonuse by shaping. *Journal of the experimental analysis of behavior*. 61(2): 281-293.
- Taub, E., Landesman Ramey, S., DeLuca, S. und Echols, K. (2004). Efficacy of Constraint-induced movement therapy for children with cerebral palsy with asymmetric motor impairment. *Pediatrics*. 113(2): 305-312.
- Taub, E., Uswatte, G., King, D.K., Morris, D., Crago, J.E., Chatterjee, A. (2006). A placebo-controlled trial of Constraint-induced movement therapy for upper extremity after stroke. 37;1045-1049.
- Taub, E., Miller, N.E., Novack, T.A., Cook III, E.W., Fleming, W.C., Nepomuceno, C.S., Connell, J.S. und Crago, J.E. (1993). Technique to improve chronic motor deficits after stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 74: 347-354.
- Taub, E., Uswatte, G. und Elbert, T. (2002). New treatments in Neurorehabilitation founded on basic research. *Nature*. 3: 228-236.
- Thickbroom, G.W., Byrnes, M.L., Archer, S.A., Nagarajan, L. und Mastaglia, F.L. (2001). Differences in sensory and motor cortical organization following brain injury early in life. *Ann Neurol*. 49(3): 320-327.
- Thickbroom, G.W. und Mastaglia, F.L. (2002). Mapping studies. In A. Pascual-Leone, N. Davey, J. Rothwell, E. Wassermann und B. Puri (Hrsg.), *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. S. 177-184. Arnold: London.
- Toni, N., Buchs, P.A., Nikonenko, I., Bron, C.R. und Muller, D. (1999). LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature*. 402: 421-425.
- Traversa, R., Cicinelli, P., Oliveri, M., Giuseppina Palmieri, M., Filippi, M.M., Pasqualetti, P. und Rossini, P.M. (2000). Neurophysiological follow-up of motor cortical output in stroke patients. *Clin Neurophysiol*. 111(9): 1695-1703.
- Turton, A., Wroe, S., Trepte, N., Fraser, C. und Lemon, R.N. (1996). Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 101: 316-328.
- Ward, N.S. (2004). Functional reorganization of the cerebral motor system after stroke. *Curr Opin Neurol*. 17(6): 725-730.
- Ward, N.S. (2005). Neural plasticity and recovery of function. *Prog Brain Res*. 150: 527-535.
- Watson, S.R.D. und Colebatch, J.G. (1997). Pathophysiology of congenital mirror movements. *J Clin Neurosci*. 4: 69-74.



- Wittenberg, G.F., Chen, R., Ishii, K. und et.al. (2003). Constraint-induced movement therapy in stroke: magnetic-stimulation motor maps and cerebral activation. *Neurorehabil Neural Repair*. 17(1): 48-57.
- Wolf, S.L., Catlin, P.A., Ellis, M., Archer, A.L., Morgan, B. und Piacentino, A. (2001). Assessing Wolf Motor Function Test as outcome measure for research in patients after stroke. *Stroke*. 32: 1635-1629.
- Wolf, S.L., Lecraw, D.E., Barton, L.A. und Jann, B.B. (1989). Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. *Exp Neurol*. 104: 125-132.
- Wolf, S.L., Thompson, P.A., Morris, D.M., Rose, D.K., Winstein, C.J., Taub, E., Giuliani, C. und Pearson, S.L. (2005). The EXCITE Trial: Attributes of the Wolf Motor Function Test in Patients with Subacute Stroke. *Neurorehabilitation and Neuronal Repair*. 19(3): 194-205.
- Wu, C.W., van Gelderen, P., Hanakawa, T., Yaseen, Z. und Cohen, L.G. (2005). Enduring representational plasticity after somatosensory stimulation. *Neuroimage*. 27(4): 872-884.
- Zanette, G., Manganotti, P., Fiaschi, A. und Tamburin, S. (2004). Modulation of motor cortex excitability after upper limb immobilization. *Clin Neurophysiol*. 115(6): 1264-1275.
- Zecevic, N., Bourgeois, J.P. und Rakic, P. (1989). Changes in synaptic density in motor cortex of rhesus monkey during fetal and postnatal life. *Brain Res Dev Brain Res*. 50(1): 11-32.
- Ziemann, U. (1999). Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 51: 127-136.
- Ziemann, U. (2003). Pharmacology of TMS. *Suppl Clin Neurophysiol*. 56: 226-231.
- Ziemann, U. (2005). Improving disability in stroke with RTMS. *Lancet Neurol*. 4(8): 454-455.
- Ziemann, U., Chen, R., Cohen, L.G. und Hallett, M. (1998). Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology*. 51: 1320-1324.
- Ziemann, U., Ishii, K., Borgheresi, A., Yaseen, Z., Battaglia, F., Hallett, M., Cincotta, M. und Wassermann, E.M. (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., Lonnecker, S., Steinhoff, B.J. und Paulus, W. (1996a). The effect of lorazepam on the motor cortex excitability in man. *Exp Brain Res*. 109: 127-135.
- Ziemann, U., Lonnecker, S., Steinhoff, B.J. und Paulus, W. (1996b). Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*. 40(3): 367-378.

- Ziemann, U., Muellbacher, W., Hallett, M. und Cohen, L.G. (2001). Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain*. 124: 1171-1181.
- Ziemann, U., Rothwell, J.C. und Ridding, M.C. (1996c). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol*. 496 ( Pt 3): 873-881.

**ANHANGSVERZEICHNIS**

Anhang 1:	Patientenanschreiben .....	XXII
Anhang 2:	Einverständniserklärung .....	XXXI
Anhang 3:	Stundenplan für die Untersuchungswochenenden.....	XXXII
Anhang 4:	Untersuchungsprotokoll der transkraniellen Magnetstimulation .....	XXXIII
Anhang 5:	Protokoll des Wolf Motor Function Tests .....	XXXIV
Anhang 6:	Protokoll des Assisting Hand Assessments .....	XXXV
Anhang 7:	ICI/ICF Kurven im Verhältnis zum unkonditionierten MEP (unilateral und bialteral organisierte Patienten) .....	XXXVII
Anhang 8:	Statistik der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung.....	XL
Anhang 9:	Deskriptive Statistik der MEP Amplitudengröße.....	XLII
Anhang 10:	Deskriptive Statistik des Wolf Motor Function Tests und des Assisting Hand Assessments.....	XLIII

## **Anhang 1: Patientenanschreiben**

Liebe Eltern, liebe Patienten

Wir kontaktieren Sie, da ihr Kind in unserer Klinik bereits einmal in Behandlung war und dabei u.a. die Diagnose einer Hemiparese (Halbseitenstörung) festgehalten wurde.

Um neue Therapien für Kinder mit spastischer Hemiparese weiterzuentwickeln haben die Universitätskinderkliniken München, Tübingen und Freiburg ein gemeinsames Forschungsprojekt initiiert. Diese für Kinder mit spastischer Hemiparese in ihrer Art in Deutschland einmalige Studie wird von der Deutschen Forschungsgesellschaft auf Grund ihrer Bedeutung für Kinder und Jugendliche mit Halbseitenlähmung finanziell unterstützt.

Wir möchten gerne Ihrem Kind/Ihnen die Teilnahme an dieser Studie anbieten. Bei der sog. „Constraint-induced Movement Therapy“ (CIMT) handelt es sich um ein intensives krankengymnastisches Training über mehrere Stunden am Tag mit dem Ziel, eine nachhaltige funktionelle Verbesserung der gelähmten Hand zu erreichen. Im Rahmen dieser Studie wird die Therapie über 14 Tage im Rahmen eines Camps durchgeführt. Der Effekt wird nicht nur mittels funktioneller Tests gemessen, sondern Auch mit modernen Untersuchungsverfahren festgehalten.

Wir bitten Sie, das beigelegte Informationsschreiben, dass Sie über alle Details im Einzelnen informiert, durchzulesen.

Wenn Interesse besteht, dass Ihr Kind an diesem Camp teilnimmt, faxen oder senden Sie uns bitte den beiliegenden Fragebogen an uns zurück.

## Fragebogen

Wir bitten Sie, vorab untenstehend Fragen zu beantworten, die uns helfen, die Halbseitenstörung Ihres Kindes richtig einzuordnen.

Mein Kind hat eine Halbseitenstörung.	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, rechte Körperseite betroffen <input type="checkbox"/> Ja, linke Körperseite betroffen	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Aus bisher durchgeführten Untersuchungen ist zu erkennen, dass die Ursache der Halbseitenstörung auf einen Infarkt, d.h. den Verschluss eines Blutgefäßes zurückzuführen ist.	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Der Infarkt ist bereits entweder in der Schwangerschaft oder spätestens 4 Wochen nach der Geburt des Kindes aufgetreten.	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Bei meinem Kind ist zur Klärung dieser Fragen eine Computertomographie oder eine Kernspintomographie durchgeführt worden.	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Mein Kind muss Medikamente gegen Epilepsie (Krampfanfälle) einnehmen.	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Bei meinem Kind ist eine Therapie mit Botulinumtoxin für Muskeln des Armes oder der Hand innerhalb der nächsten 3 Monate geplant.	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Wenn Ihr Kind eine feinmotorische Aufgabe mit der gesunden Hand ausführt, bewegt sich die betroffene Hand deutlich mit?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Mit der betroffenen Hand kann (ggf. Auch mühsam) eine einfache Greifübung durchgeführt werden (Aufheben eines Gegenstandes).	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Ich wünsche die Teilnahme meines Kindes an diesem Camp und möchte gerne zu einem Informations- und Erstuntersuchungstermin in München eingeladen werden.	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht
Prinzipiell besteht Interesse an diesem Camp, eine Teilnahme ist aber zu diesem Termin nicht möglich.	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Weiß ich nicht

## **Aufklärungsbogen für Eltern**

Sehr geehrte Eltern,

herzlichen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie „Kortikale Neuromodulation bei Kindern mit kongenitaler spastischer Hemiparese“!

Falls Sie sich für eine Teilnahme entscheiden, werden zu Beginn der Studie Ihnen und Ihrem Kind die einzelnen Untersuchungs- und Behandlungsschritte, sowie die damit verbundenen Risiken, in einem persönlichen Gespräch erläutert werden. Um Sie und Ihr Kind auf dieses Gespräch möglichst gut vorzubereiten, wollen wir Ihnen auf den folgenden Seiten die wichtigsten Punkte schon vorab schriftlich darlegen. Bitte lesen Sie diese Informationen genau durch, und bringen Sie diese Unterlagen dann zum Aufklärungsgespräch nach Tübingen mit!

### **1. Beschreibung und Ziel der Studie**

Die Beeinträchtigung der Handfunktion ist ein häufiges Problem bei Kindern mit einer angeborenen (= kongenitalen) Halbseitenlähmung (= Hemiparese) und führt oft zu vermindertem Einsatz der betroffenen Hand im Alltag. Durch herkömmliche krankengymnastische Behandlung kann die Beweglichkeit der Hand erhalten bleiben, funktionelle Verbesserungen können jedoch in manchen Fällen nur sehr schwierig erreicht werden.

In der vorliegenden Studie soll ein neues, vielversprechendes Behandlungsverfahren, die sogenannte „Constraint Induced Movement Therapy“ eingesetzt werden. Darunter versteht man die Kombination einer funktionell orientierten krankengymnastischen Behandlung der betroffenen Hand mit einem Therapiehandschuh für die gesunde Hand. Durch diesen Handschuh (eine Art unförmigen Fäustling ohne Daumen) wird der gesunden Hand vorübergehend die Möglichkeit zum Greifen genommen. Auf diese Weise wird der Patient „gezwungen“, seine betroffene Hand vermehrt einzusetzen. Dadurch kann langfristig eine bessere Einbindung der betroffenen Hand im Alltag erreicht werden.

Wissenschaftliche Untersuchungen haben dieses Verfahren für Erwachsene mit Halbseitenlähmung als Folge eines Schlaganfalls als sehr erfolgreich bestätigt. Ein Ziel dieser Studie ist die Übertragung dieser sehr positiven Erfahrungen aus der Erwachsenenmedizin in das Kindesalter.

Der Therapiehandschuh soll über 14 Tage, jeweils tagsüber für mehrere Stunden täglich, getragen werden. Während dieser Zeit wird in Einzel- und Gruppentherapien eine intensive Übungsbehandlung der betroffenen Hand durchgeführt. Diese Therapien werden in einer Art „Schullandheimaufenthalt“ durchgeführt werden, für das wir entsprechende Räumlichkeiten in der Evangelischen Akademie in Bad Boll reserviert haben. Die Studie wird den letzten beiden Wochen vor den Sommerferien, d.h. 16.07.-31.07.2005 (Anreise nach Tübingen am 15.7.2005) stattfinden. Die Anreise wird am Abend des 15.07.2005 auf die Station C4 Ost der Universitätskinderklinik Tübingen sein. Die Wochenenden 16./17.07 und 30./31.07.2005 werden zum Zwecke der Durchführung der Vor- bzw. Nachuntersuchungen auf dieser Station verbracht werden, die in dieser Zeit für unser Therapie-Camp reserviert sein wird. Der Transfer von Tübingen nach Bad Boll wird von uns organisiert und finanziert werden. Der Abschluss einer Wegeversicherung für den gesamten Zeitraum ist vorgesehen.

Für diese Studie wird eine Teilnehmerzahl von 10-15 Personen im Alter von 10-20 Jahren angestrebt. Prinzipiell können die Kinder/ Jugendlichen von den Eltern begleitet werden. Zusätzlich werden sich Betreuer um die Gruppe kümmern, so dass eine Teilnahme Auch ohne die Eltern möglich ist.

Die Kinder/ Jugendlichen werden von langjährig erfahrenen und spezifisch ausgebildeten Physiotherapeutinnen und Ergotherapeutinnen der Universitätskliniken München, Freiburg und Tübingen betreut.

Im Rahmen der finanziellen Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft kann ein großer Teil der Kosten des Camps für Ihr Kind / Sie durch uns übernommen werden. Die täglich stattfindenden Therapien sind kostenfrei! Für Unterkunft und Verpflegung müssen wir eine Unkostenbeteiligung erheben, die jedoch sozial ausgewogen sein wird und sich in der Größenordnung von ca. 300 € (50% der Übernachtungs- und Verpflegungskosten bei Vollpension) bewegen wird.

Vor Beginn des Handfunktionstrainings werden ausführliche Voruntersuchungen erfolgen. Diese Voruntersuchungen sind notwendig, um den therapeutischen Effekt der Therapie besser verstehen zu können.

Diese Untersuchungen beinhalten zum einen eine funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) des Gehirns, die auch dann durchgeführt werden wird, wenn bei Ihrem Kind bereits eine andere Bildgebung des Kopfes stattgefunden hat. Diese Untersuchung beinhaltet keine Strahlenbelastung, verlangt jedoch das Ruhigliegen Ihres Kindes für ca. 20-30 min.

Vor Beginn und nach dem Handfunktionstraining (nach 2 Wochen, nach 3 und nach 6 Monaten) wird eine so genannte transkranielle Magnetstimulation (TMS) durchgeführt. Hierbei wird mit einem Magnetimpuls über dem Kopf die Leitfähigkeit der Nervenbahnen vom Kopf zu den kleinen Handmuskeln untersucht. Es handelt es sich hierbei um eine auch bei Kindern routinemäßig eingesetzte Untersuchungsmethode, die keine Schmerzen verursacht und bei der keine Nebenwirkungen bekannt sind. Die Untersuchung dauert etwa 20 – 30 Minuten.

## **2. Mögliche Risiken**

### **2.1. Risiken durch die „Constraint Induced Movement Therapy“**

Die krankengymnastischen Übungsbehandlungen in Kombination mit einem Therapiehandschuh stellen ein risikoarmes Therapieverfahren dar.



Beachtet werden sollte allerdings, dass die allgemeine Koordination durch das zeitweise Ausschalten der gesunden Hand möglicherweise beeinträchtigt werden kann. Dieses kann theoretisch die Verletzungsgefahr im Alltag während des Tragens des Therapiehandschuhs erhöhen (z.B. häufigeres Stürzen). Dabei ist bei solchen Stürzen von keiner besonders großen Verletzungsgefahr auszugehen, nachdem die gesunde Hand ja weiterhin zum Abfangen / Abstützen, wenn Auch nicht zum Greifen, eingesetzt werden kann.

Sollten Sie den Therapiehandschuh nicht tolerieren, so kann die Therapie jederzeit abgebrochen werden.

## **2.2. Risiken durch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) des Gehirns**

Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) wird in dieser Studie die Aktivität des Gehirns während Bewegungen der betroffenen (paretischen) Hand gemessen. Diese Messungen finden in einem Magnetresonanztomographen statt, wie er Auch für die Bildgebung des Gehirns in der diagnostischen Routine eingesetzt wird. Eine direkte Beeinträchtigung durch die verwendeten Magnetfelder ist nicht bekannt. Zu erwähnen ist lediglich eine gewisse Lärmbelästigung durch das Gerät, sowie das mögliche Auftreten von Platzangst während der Untersuchung. Sollten Ihrem Kind diese beiden Faktoren zu starkes Unbehagen bereiten, wird die Untersuchung selbstverständlich abgebrochen. Sie können während der Untersuchungen bei Ihrem Kind verweilen. Eine langsame Eingewöhnung an die Untersuchungssituation sowie der Einsatz von Kopfhörern führt jedoch in den allermeisten Fällen zu einer guten Akzeptanz der Untersuchung.

Die Untersuchung ist insofern risikobehaftet, als die verwendeten Magnetfelder elektrische und elektronische Geräte in ihrer Funktion beeinträchtigen können, und auf bestimmte metallische Gegenstände eine erhebliche Kraftwirkung ausüben und dadurch zu Verletzungen führen können. Deshalb dürfen Patienten mit implantierten elektrischen oder elektronischen Geräten (z.B. Herzschrittmacher)

oder metallischen Gegenständen (z.B. bei Operationen eingebrachte Schrauben, Gefäßclips) nicht untersucht werden. Metallhaltige Zahnfüllungen sind hingegen kein Problem. Beachtet werden muss weiterhin, dass sich Auch am Körper oder in der Kleidung der Patienten keine elektrischen (z.B. Uhren), elektronischen / magnetischen (z.B. Scheckkarten) oder metallischen Teile (z.B. Taschenmesser, Schlüssel, Haarspangen) befinden dürfen. Gleiches gilt für alle Personen, die mit dem Patienten in den MR-Raum gehen (Eltern, Personal).

### **2.3. Untersuchung mittels transkranieller Magnetstimulation**

Mit diesem Untersuchungsverfahren können Unterschiede in den Hirnteilen, die für die Bewegungssteuerung der Hand verantwortlich sind, vor und nach einer motorischen

Übungsphase erfasst werden.

Mit einem magnetischen Impuls wird die Nervenleitung vom Gehirn zu Handmuskeln untersucht. Schwere Nebenwirkungen dieser Untersuchungsmethode sind nicht bekannt; selten werden während der Untersuchung Empfindlichkeitsstörungen wie ein brennendes Gefühl an der Kopfhaut, Kribbeln der Kopfhaut oder in der untersuchten Hand oder leichte Kopfschmerzen berichtet, die aber immer nur kurz anhielten und keiner weiteren Behandlung bedurften. Theoretisch lässt sich ein epileptischer Anfall durch diese Untersuchungsmethode auslösen, hierzu müssten jedoch viele Impulse (über 50) über sehr kurze Zeit (wenige Sekunden) gegeben werden. Die im Rahmen dieser Untersuchung eingesetzten Geräte geben lediglich einen einzelnen oder einen gedoppelten Impuls maximal alle 3 - 5 Sekunden ab. Eine schnellere Impulsfolge (repetitive Stimulation) ist im Rahmen dieser Studie nicht vorgesehen.

Aufgrund ähnlich starker Magnetfelder wie in der MRT kann die TMS Störungen elektrischer, elektronischer oder metallischer Geräte und Gegenstände hervorrufen. Es gelten die gleichen Einschränkungen wie oben bei der MRT beschrieben.

### **3. Ausschlusskriterien**

Sollten sich elektrische, elektronische oder metallische Materialien im Körper Ihres Kindes befinden, wenden Sie sich bitte umgehend an den Studienarzt. Möglicherweise kann Ihr Kind dann an der Studie nicht teilnehmen.

Ebenfalls ausgeschlossen von einer Studienteilnahme werden Kinder, die Medikamente gegen Epilepsie einnehmen müssen, oder bei denen schon einmal eine Injektion von Botulinum-Toxin (ein Mittel gegen Spastik) in Muskeln des Arms oder der Hand vorgenommen wurde.

### **4. Möglicher Nutzen**

Die krankengymnastische Behandlung in Kombination mit einem Therapiehandschuh gilt als äußerst vielversprechendes Therapieverfahren bei Kindern mit angeborener spastischer Hemiparese zur Verbesserung der Handfunktion. Durch ein individuell abgestimmtes Trainingsprogramm hoffen wir, einen verbesserten Gebrauch der betroffenen Hand bei Alltagstätigkeiten zu erreichen. Zusätzlich erfahren wir mehr über die im Gehirn ablaufenden Vorgänge im Rahmen einer solchen krankengymnastischen Übungsbehandlung. Ziel ist dabei, auf Grund dieser Erkenntnisse Therapien für Kinder mit spastischen Bewegungsstörungen zu optimieren bzw. neu zu entwickeln.

### **5. Vertraulichkeit und Datenschutz**

Die erhobenen und aufgezeichneten Daten werden ausschließlich anonymisiert, d.h. ohne Angabe des Patientennamen, wissenschaftlich ausgewertet. Die Daten befinden sich in abschließbaren Räumen. Eine elektronische Datenspeicherung erfolgt nur in anonymisierter Form. Auch der Austausch von Daten mit den anderen beteiligten Universitätskliniken (München, Freiburg) wird in anonymisierter Form erfolgen.

**6. Ihr Recht, Fragen zu stellen und Ihr Kind von der Studie zurückzuziehen**

Sie können jederzeit Fragen zum Ablauf und bekannten Risiken der Studie stellen. Falls Sie Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Arzt, der für die Studie verantwortlich ist. Sie können jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen. Die zukünftige Behandlung Ihres Kindes wird dadurch in keiner Weise beeinträchtigt. Auch Ihr Arzt kann Ihr Kind jederzeit von der Studie zurückziehen, falls es nach seinem fachlichen Ermessen im Interesse Ihres Kindes liegt.

**7. Freiwillige Teilnahme**

Die Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig. Falls Sie oder Ihr Kind eine Teilnahme an dieser Studie verweigern, haben Sie keinerlei Nachteile oder Einbußen von Ansprüchen zu befürchten. Die Behandlung Ihres Kindes wird durch diese Entscheidung in keiner Weise beeinträchtigt. Sie können Auch jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre bereits geleistete Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen Nachteile daraus entstehen.

**8. Weitere Informationen**

Für diese Studie liegt die Zustimmung einer unabhängigen Ethik-Kommission vor. Die Studie ist bei den zuständigen Überwachungsbehörden angemeldet.

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!**

**Sie erhalten eine Kopie dieses Informationsblattes und der Einwilligungserklärung.**





## Anhang 4:    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  $\mu$ V**

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

**Paired Pulse Untersuchung (fokale Spule)**

Konditionierender Stimulus	A - 20%	_____
Test-Stimulus	A + 20%	_____
	√	MEP $\mu$ V
<b>randomisiert</b>		
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"/>	

## Anhang 5: Protokoll des Wolf Motor Function Tests

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

Aufgabe	Zeit (in Sek.)	Qualität
<b>SEITLICH</b>		
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
<b>FRONTAL</b>		
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: \_\_\_\_\_



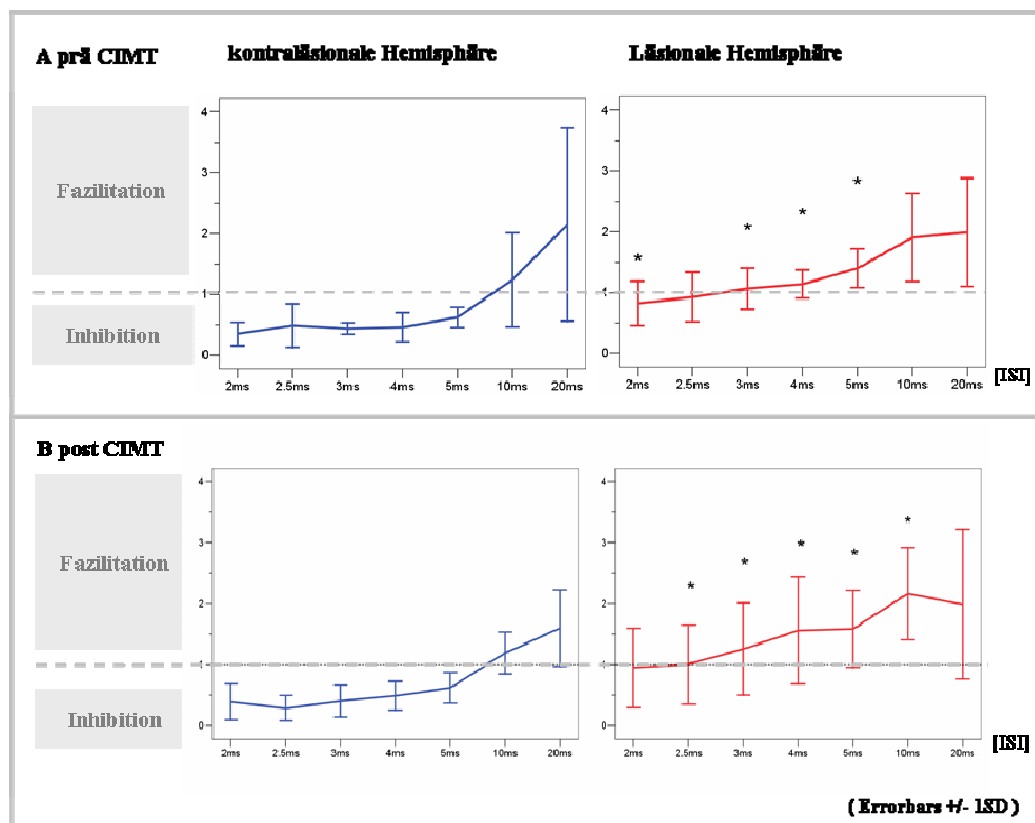
## Anhang 6: Protokoll des Assisting Hand Assessments

Name	Hemiparese
Untersuchungsdatum	andere Diagnosen
Geburtsdatum	Untersucher
Alter	

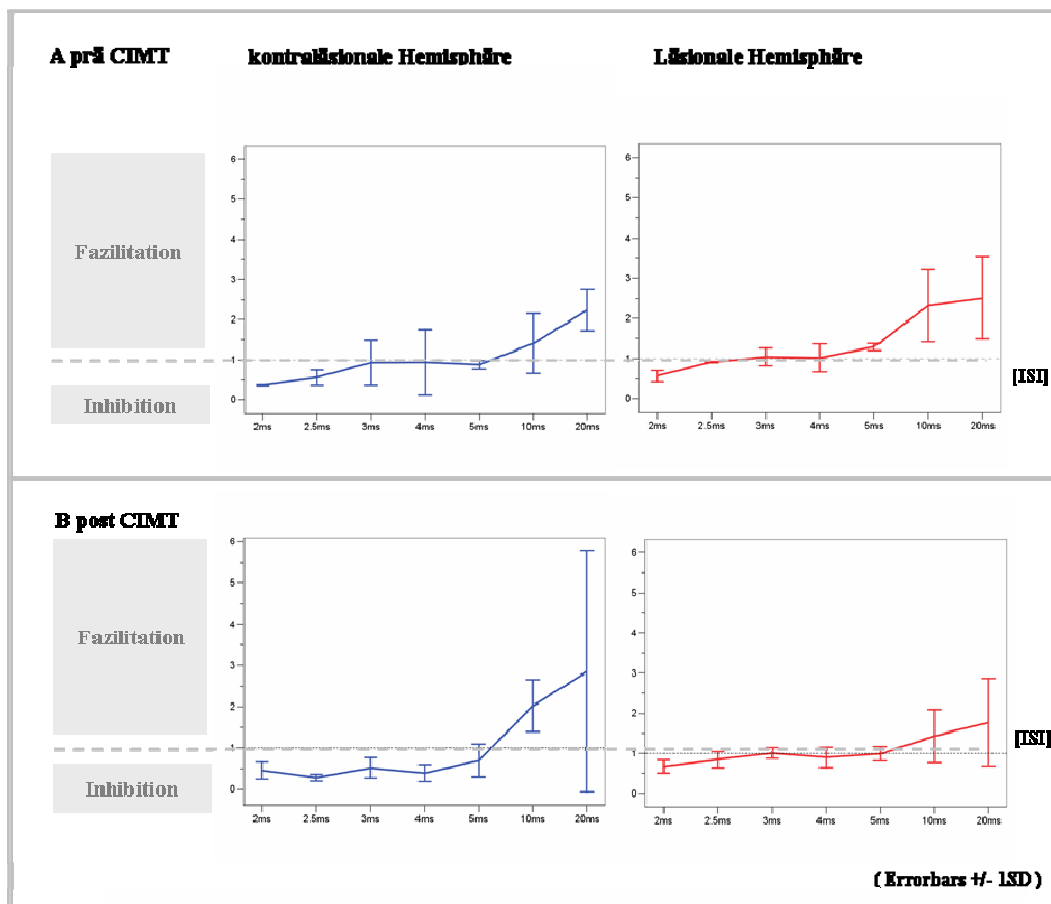
	Score	Notes
<b>Approaches objects</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Initiates use</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Chooses assisting hand when closer to objects</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Stabilizes by weight or support</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Reaches</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Moves upper arm</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Moves forearm</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Grasps</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Holds</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Stabilizes by grip</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Readjusts grip</b>	1	
	2	
	3	
	4	

<b>Varies type of grasp</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Releases</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Puts down</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Moves fingers</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Calibrates</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Manipulates</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Coordinates</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Orients objects</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Proceeds</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Changes strategy</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Flow in bimanual task performance</b>	1	
	2	
	3	
	4	
<b>Sum score</b>		
<b>Scaled score</b>		
<b>Comments</b>		

## Anhang 7: ICI/ICF Kurven im Verhältnis zum unconditionierten MEP (unilateral und bilateral organisierte Patienten)



**Abbildung 13: ICI und ICF Kurven im Verhältnis zum unconditionierten MEP der unilateral organisierten Patienten (n=6) prä CIMT (A) und post CIMT (B)**  
 Die y-Achse zeigt die relative Amplitude des unconditionierten MEP im Verhältnis zur Amplitude des conditionierten MEP für jedes ISI (x-Achse). Die grau gestrichelte Linie bei „1“ entspricht der Amplitude des unconditionierten MEP. Werte <1 zeigen eine ICI an, während Werte >1 einer ICF entsprechen. Die horizontalen Balken entsprechen der mittleren Standardabweichung. Links zu sehen sind die Ergebnisse nach Stimulation über der kontraläsionalen Hemisphäre (kontralaterale Repräsentation) mit dem Nachweis einer ICI (ISI 2-5ms) sowie einer ICF (ISI 10-20ms) prä CIMT (oben) und post CIMT (unten). Rechts ist die läSIONALE Hemisphäre dargestellt, für die bei ISI 3-5ms keine ICI nachgewiesen werden konnte. Zwischen den beiden Hemisphären bestehen signifikante (\*= $p < 0,05$ ) Unterschiede: prä CIMT (oben) bei ISI von 2 und 3-5ms sowie post CIMT (unten) bei ISI 2-10ms (abgebildet in den rechten Kurven über der läSIONALEN Hemisphäre).



**Abbildung 14.1: ICI und ICF Kurven im Verhältnis zum unconditionierten MEP der bilateral organisierten Patienten (n=3) prä CIMT (A) und post CIMT (B)**

Die y-Achse zeigt die relative Amplitude des unconditionierten MEP im Verhältnis zur Amplitude des konditionierten MEP für jedes ISI (x-Achse). Die grau gestrichelte Linie bei „1“ entspricht der Amplitude des unconditionierten MEP. Werte  $<1$  zeigen eine ICI an, während Werte  $>1$  einer ICF entsprechen. Die horizontalen Balken entsprechen der mittleren Standardabweichung. Links zu sehen sind die Ergebnisse nach Stimulation über der kontralateralen Hemisphäre (kontralaterale Repräsentation) mit dem Nachweis einer ICI sowie einer ICF prä CIMT (oben) und post CIMT (unten). Rechts ist die läSIONale Hemisphäre dargestellt, für die prä CIMT (oben) bei ISI 3-5ms keine ICI nachgewiesen werden konnte. Post CIMT (unten) konnte über der läSIONsseite bei ISI 2-2,5ms und ISI 4-5ms eine ICI beobachtet werden.



## **Anhang 8: Statistik der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung**

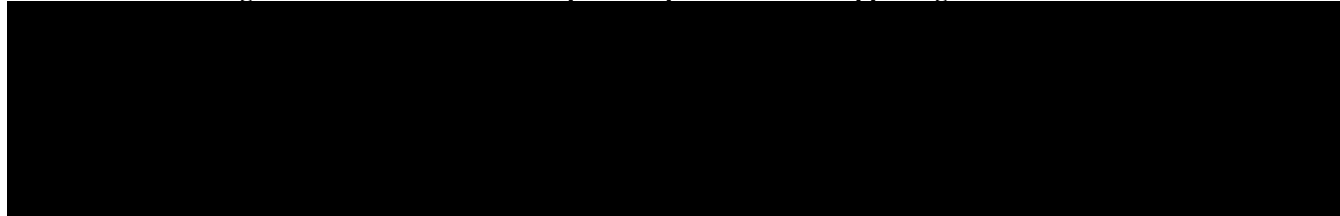
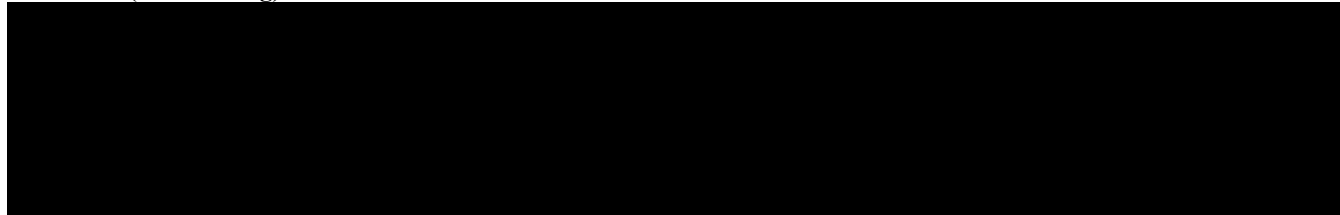
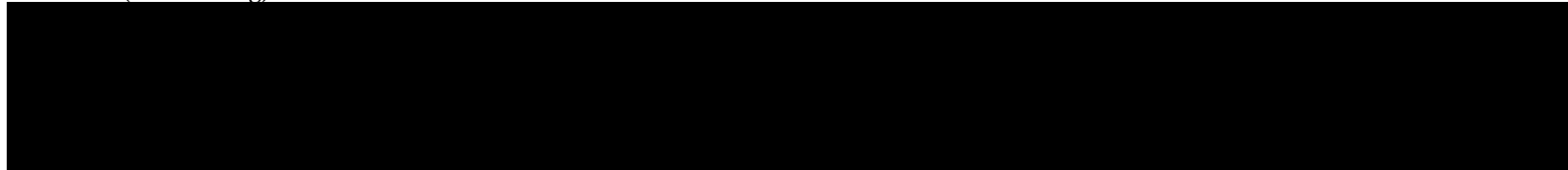
**Tabelle 6.1: ICI und ICF Gruppenergebnisse prä CIMT: Vergleich zwischen der kontraläsionalen und der läsionalen Hemisphäre**

The content of this table is redacted with a solid black rectangle.

**Tabelle 6.2: ICI und ICF Gruppenergebnisse post CIMT: Vergleich zwischen der kontraläsionalen und der läsionalen Hemisphäre**

The content of this table is redacted with a solid black rectangle.

Gruppenergebnisse der ICI und ICF: Verglichen wird für jede der drei Gruppen jeweils die kontraläsionale Hemisphäre mit der läsionalen Hemisphäre; prä CIMT Tabelle 6.1 und post CIMT Tabelle 6.2. Die angegebenen Werte für jedes Interstimulusintervall (ISI) sind Mittelwerte der MEP-Amplituden (PtP) im Verhältnis zum unconditionierten MEP. KL=kontraläsionale Hemisphäre, L=läsionale Hemisphäre, Ipsi=ipsilaterale Repräsentation, grau unterlegte Felder=signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied zwischen der läsionalen und kontraläsionalen Hemisphäre.

**Tabelle 7: Vergleich zwischen der ICI/ICF prä und post CIMT: Gruppenergebnisse**A large black rectangular redaction box covering the entire content of the first table.**Tabelle 7: (Fortsetzung)**A large black rectangular redaction box covering the entire content of the second table.**Tabelle 7: (Fortsetzung)**A large black rectangular redaction box covering the entire content of the third table.

Gruppenergebnisse der ICI und ICF: Die angegebenen Werte für jedes Interstimulusintervall (ISI) sind Mittelwerte der Gruppen-MEP-Amplituden (PtP) im Verhältnis zum unconditionierten MEP. Aufgezählt sind die Gruppenergebnisse aller, der unilateral und der bilateral organisierten Patienten. KL=kontraläsionale Hemisphäre, L=läsionale Hemisphäre, Ipsi= ipsilaterale Repräsentation, grau unterlegte Felder=signifikanter ( $p < 0,05$ ) Unterschied zwischen prä und post Therapie für die jeweilige Hemisphäre.

**Tabelle 8.1: ICI und ICF Einzelergebnisse prä CIMT: Vergleich zwischen der kontraläsionalen und der läsionalen Hemisphäre**

Patient	MEP Amplituden für jedes ISI (im Verhältnis zum unconditionierten MEP)																																																	
	2ms					2.5ms					3ms					4ms					5ms					10ms					20ms																			
unilateral	KL	L	p	ipsi	p	KL	L	p	ipsi	p	KL	L	p	ipsi	p	KL	L	p	ipsi	p	KL	L	p	ipsi	p	KL	L	p	ipsi	p	KL	L	p	ipsi	p	KL	L	p	ipsi	p										
ha	0,31	0,89	0,006			0,32	1,17	0,003			0,42	1,36	0,004			0,61	1,05	0,033			0,71	1,87	0,008			0,89	3,28	0,003			0,80	3,45	0,003																	
hj	0,48	0,95	0,169			0,25	0,72	0,017			0,36	0,73	0,037			0,46	1,09	0,013			0,62	1,18	0,017			2,23	1,34	0,009			1,93	1,41	0,074																	
rm	0,15	0,34	0,016			0,20	0,38	0,004			0,57	0,59	0,657			0,36	0,87	0,003			0,80	1,06	0,075			1,62	1,78	0,286			1,89	1,90	0,790																	
sl	0,30	1,29	0,003			0,30	1,46	0,003			0,35	1,40	0,003			0,24	0,99	0,016			0,32	1,37	0,003			0,75	2,03	0,007			1,48	2,63	0,006																	
sm	0,66	1,04	0,017			0,78	1,19	0,091			0,55	1,27	0,008			0,85	1,37	0,013			0,60	1,21	0,003			1,79	1,47	0,110			1,53	1,48	0,953																	
uv	0,19	0,43	0,047			1,08	0,64	0,110			0,38	1,03	0,017			0,24	1,47	0,009			0,68	1,70	0,012			0,15	1,54	0,005			5,28	1,07	0,008																	
ii	1,89	1,71	0,441			0,64	1,69	0,374			1,18	4,48	0,066			2,57	1,35	0,214			3,73	1,18	0,007			3,53	3,95	0,767			2,30	3,99	0,260																	
<b>bilateral</b>																																																		
bs	0,39	0,49	0,328	1,13	0,003	0,44	0,93	0,003	1,35	0,005	1,45	1,29	0,594	1,08	0,131	0,45	0,63	0,722	1,22	0,009	0,82	1,33	0,424	1,22	0,182	2,14	2,50	0,534	1,89	0,477	1,94	2,70	0,093	3,12	0,074															
sv	0,36	0,48	0,374	1,52	0,008	0,78	0,89	0,674	1,42	0,139	0,99	0,90	0,721	1,04	0,721	1,88	1,30	0,050	0,77	0,011	1,01	1,35	0,203	0,88	0,445	1,43	3,13	0,012	1,04	0,037	2,82	3,45	0,214	0,92	0,007															
wp	0,37	0,73	0,059	0,59	0,169	0,46	0,92	0,110	0,28	0,859	0,35	0,93	0,007	0,65	0,241	0,48	1,12	0,005	0,76	0,074	0,81	1,19	0,017	0,89	0,721	0,65	1,35	0,007	1,67	0,017	2,00	1,43	0,008	2,65	0,139															
hm	0,31	1,84	0,011	0,98	0,015	0,06	1,66	0,015	0,34	0,008	0,19	2,15	0,008	1,06	0,037	0,52	2,04	0,008	1,04	0,799	0,78	0,76	0,959	0,81	0,575	1,81	2,98	0,241	0,46	0,008	1,66	1,00	0,038	0,45	0,011															

**Tabelle 8.2: ICI und ICF Einzelergebnisse post CIMT: Vergleich zwischen der kontraläsionalen und der läsionalen Hemisphäre**

Patient	MEP Amplituden für jedes ISI (im Verhältnis zum unconditionierten MEP)																																																	
	2ms					2.5ms					3ms					4ms					5ms					10ms					20ms																			
unilateral	KL	L	p	ipsi	p	KL	L	p	ipsi	p	KL	L	p	ipsi	p	KL	L	p	ipsi	p	KL	L	p	ipsi	p	KL	L	p	ipsi	p	KL	L	p	ipsi	p	KL	L	p	ipsi	p										
ha	0,66	0,61	0,657			0,28	0,91	0,003			0,57	0,99	0,004			0,80	0,89	0,424			1,04	1,41	0,004			1,45	1,84	0,003			1,33	1,89	0,003																	
hj	0,38	0,64	0,333			0,11	0,47	0,007			0,12	0,53	0,009			0,33	0,73	0,017			0,34	1,33	0,007			1,55	1,56	0,878			1,55	0,93	0,009																	
rm	0,05	0,03	0,013			0,09	0,05	0,003			0,08	0,28	0,062			0,33	0,77	0,050			0,42	1,16	0,010			0,71	1,60	0,013			0,82	1,13	0,374																	
sl	0,80	1,85	0,091			0,40	1,76	0,004			0,64	1,92	0,016			0,70	2,14	0,008			0,64	1,11	0,075			0,83	3,60	0,004			2,30	4,29	0,033																	
sm	0,36	1,29	0,003			0,21	1,28	0,003			0,30	1,99	0,003			0,57	2,08	0,003			0,54	1,71	0,003			1,27	2,22	0,003			1,19	2,25	0,004																	
uv	0,09	1,28	0,005			0,64	1,54	0,074			0,69	1,83	0,059			0,21	2,76	0,005			0,73	2,81	0,007			1,34	2,16	0,285			2,41	1,42	0,086																	
ii	0,73	1,27	0,208			0,40	0,80	0,139			1,33	1,18	0,515			2,22	0,38	0,012			2,03	0,74	0,028			3,40	0,99	0,017			2,02	1,16	0,260																	
<b>bilateral</b>																																																		
bs	0,22	0,49	0,050	0,45	0,041	0,36	0,86	0,004	0,63	0,062	0,48	1,14	0,009	0,65	0,285	0,38	0,83	0,003	0,79	0,003	0,60	1,15	0,016	0,68	0,657	1,63	2,07	0,050	1,11	0,050	0,93	3,01	0,003	1,45	0,016															
sv	0,60	0,72	0,074	0,15	0,009	0,21	0,63	0,005	0,08	0,021	0,78	0,87	0,646	0,48	0,203	0,19	0,69	0,005	0,19	0,799	0,36	0,81	0,008	0,30	0,646	2,75	0,75	0,013	2,35	0,721	6,21	0,94	0,028	2,68	0,59															
wp	0,55	0,81	0,139	0,69	0,678	0,27	1,04	0,005	0,45	0,508	0,29	1,01	0,005	0,33	0,241	0,60	1,17	0,009	1,11	0,575	1,13	1,01	0,878	0,77	0,074	1,68	1,47	0,285	1,04	0,009	1,42	1,37	0,721	1,64	0,799															
hm	0,30	0,82	0,208	0,60	0,484	0,24	1,00	0,013	0,36	0,386	1,06	1,92	0,959	0,56	0,114	0,52	0,58	0,575	0,48	0,959	0,93	1,24	0,114	0,37	0,005	2,22	1,63	0,386	0,43	0,005	2,66	0,63	0,009	0,26	0,005															

Individuelle Ergebnisse der ICI und ICF: Die angegebenen Werte für jedes Interstimulusintervall (ISI) sind Mittelwerte der individuellen MEP (PtP) Amplituden im Verhältnis zum unconditionierten MEP. Die Ergebnisse aller elf Patienten sind aufgezählt, einschließlich der von der Gruppenanalyse ausgeschlossenen Patienten (hm und ii). Unilateral (oben) und bilateral (unten) organisierte Patienten sind getrennt voneinander dargestellt. KL=kontraläsionale Hemisphäre, L=läsionale Hemisphäre, Ipsi=ipsilaterale Repräsentation, grau unterlegte Felder=signifikanter (p<0,05) Unterschied zwischen der läsionalen und kontraläsionalen Hemisphäre bzw. zwischen der ipsilateralen Repräsentation und der kontraläsionalen Hemisphäre.



## Anhang 9: Deskriptive Statistik der MEP Amplitudengröße

**Tabelle 9.1: Statistik der MEP Amplitudengröße im Vergleich prä zu post CIMT aller elf Patienten**

Projektion	N	Mittelwert	STD	Minimum	Maximum
prä L	10	0.5355	0.4239	0.1575	1.5425
post L	10	0.8698	0.9475	0.1384	3.1631
prä KL	11	0.8083	0.7383	0.2748	2.7990
post KL	11	0.8487	0.6462	0.1056	2.0215

**Tabelle 9.2: Statistik der MEP Amplitudengröße im Vergleich prä zu post CIMT der sieben unilateral organisierten Patienten**

Projektion	N	Mittelwert	STD	Minimum	Maximum
prä L	7	0.4043	0.2469	0.1575	0.7929
post L	7	1.1514	1.0181	0.2222	3.1631
prä KL	7	0.5737	0.3074	0.2748	1.1819
post KL	7	0.4886	0.2530	0.1056	0.8347

**Tabelle 9.3: Statistik der MEP Amplitudengröße im Vergleich prä zu post CIMT der vier bilateral organisierten Patienten**

Projektion	N	Mittelwert	STD	Minimum	Maximum
prä L	3	0.8417	0.6520	0.2532	1.5425
post L	3	0.2128	0.0735	0.1384	0.2855
prä KL	4	1.2189	1.1291	0.3764	2.7990
post KL	4	1.4789	0.6569	0.6761	2.0215
prä IPSI	4	0.4275	0.2371	0.1200	0.6470
post IPSI	4	0.5816	0.5798	0.0870	1.3071

Angaben sind jeweils die Patientenanzahl (n), der Mittelwert, die Standardabweichung (STD) sowie das Minimum und Maximum der MEP Amplitudengröße (PtP) der zehn MEP prä und post CIMT. Prä L/post L=läsionale Hemisphäre prä/post CIMT, prä KL/post KL=kontraläsionale Hemisphäre prä/post CIMT, prä IPSI/post IPSI=ipsilaterale Repräsentation prä/post CIMT.

## Anhang 10: Deskriptive Statistik des Wolf Motor Function Tests und des Assisting Hand Assessments

**Tabelle 10.1: Statistik für das Gruppenergebnis des WMFT (Zeit in sec.)**

	N	Mittelwert	STD	Minimum	Maximum
prä CIMT	11	2.04	0.77	1.28	3.82
post CIMT	11	1.89	0.91	0.91	3.78

**Tabelle 10.2: Statistik für das Gruppenergebnis des WMFT (QOM in Punkten)**

	N	Mittelwert	STD	Minimum	Maximum
prä CIMT	11	3.33	0.80	2.07	4.40
post CIMT	11	3.78	0.87	2.13	4.93

**Tabelle 10.3: Statistik für das Gruppenergebnis des AHA (Punkte in Prozent)**

	N	Mittelwert	STD	Minimum	Maximum
prä CIMT	11	71.91	15.76	42	89
post CIMT	11	77.73	13.98	55	97

Angegeben ist jeweils die Patientenzahl (n=11), der Mittelwert, die Standardabweichung (STD) sowie die minimale und maximale Zeit (in sek.) zur Durchführung des WMFT (Tabelle 11.1) bzw. der Punktwert der Bewegungsqualität (QOM) des WMFT (Tabelle 11.2) sowie die Punkte des AHA (Tabelle 11.3) prä und post CIMT.

**DANK**

Herrn Professor Dr. Florian Heinen gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas, sein motivierendes und positives Auftreten sowie die vielseitige Förderung im Rahmen der Abfassung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Herrn PD Dr. Steffen Berweck möchte ich ebenfalls für die kontinuierliche Unterstützung, Motivation und Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten, für das Vertrauen sowie für den „roten Faden“ (brevity is beautiful!) danken.

Frau Dr. Verena Brodbeck gebührt mein Dank für ihre Begeisterung und Freude während der TMS Untersuchungen und Auswertungen sowie bei der Interpretation der Ergebnisse. Ihre Hilfe und Anregungen bei der Erstellung dieser Arbeit waren unersetzlich.

Außerdem empfand ich die Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. Martin Staudt, Herrn Dr. Hendrik Jünger, Herrn PD Dr. Volker Mall, Herrn Dr. Michael Walther und Frau Dr. Michaela Linda-Lucht stets als sehr angenehm und konstruktiv. Gleiches gilt für Ute Breuer, Jan Schäfer, Stefanie Oswald, Ulla Michaelis, Christa Raabe und Sabine Ney im Hinblick auf die Einführung in die Constraint-induced movement therapy und die große Freude während des Camps. Schließlich gilt mein besonderer Dank den Kindern und Jugendlichen, die dieses Projekt durch ihre Teilnahme ermöglicht und uns überdies durch ihre Motivation und Freude während der Therapie sehr beeindruckt haben.

Andreas Hauser danke ich für die fachkundige Hilfe bei den Fragen bezüglich der Formatierung, ohne die diese Arbeit in dieser Form nicht existieren würde sowie Eva Hoster für die geduldige Beantwortung der statistischen Fragen.

Meinen Eltern danke ich recht herzlich für die Ermöglichung des München-Aufenthaltes und der damit zusammenhängenden Promotion. Meiner Familie und meinem langjährigen Lebensgefährten Gordon Müller-Seitz gebührt mein besonderer Dank für die Unterstützung und Motivation während der Erstellung dieser Arbeit.

**PUBLIKATIONEN****Manuskripte:**

Steffen Berweck, Michael Walther, Verena Brodbeck, Nina Wagner, Inga Körte, Volkmar Henschel, Hendrik Jünger, Martin Staudt, Volker Mall: Abnormal motor cortex excitability in congenital stroke. *Pediatric Research*, 2008 Jan;63(1):84-8.

**Wissenschaftliche Kurzfassungen:**

Michael Walther, Hendrik Jünger, Verena Brodbeck, Nina Wagner, Nicola Kuhnke, Martin Staudt, Steffen Berweck, Volker Mall: Constraint-Induced Movement Therapy induces neuroplastic changes in Congenital Hemiparesis: an fMRI and TMS study. (Voranfrage bei *Annals of Neurology* positiv beschieden)

Nicola Kuhnke, Steffen Berweck, Michael Walther, Vera Landes, Tanja Hadyk, Nina Wagner, Martin Staudt, Volker Mall: Intrakortikale Inhibition bei Patienten mit kongenitaler spastischer Hemiparese. (Poster, 51. Jahrestagung der Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung, München 2007, 33. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Passau 2007)

Steffen Berweck, Nicola Kuhnke, Michael Walther, Tanja Hadyk, Vera Landes, Nina Wagner, Martin Staudt, Volker Mall: Constraint-Induced Movement Therapy bei Kongenitaler Hemiparese mit unterschiedlicher kortikospinaler Reorganisation: Eine TMS Studie. (Poster, 51. Jahrestagung der Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung, München 2007)

Verena Brodbeck, Michael Walther, Nina Wagner, Martin Staudt, Volker Mall, Steffen Berweck: Reduced Intracortical Inhibition in the cortical representation of the paretic hand after pre or perinatal stroke. (Poster, 10th International Child Neurology Congress, Montreal/Canada 2006)

Steffen Berweck, Verena Brodbeck, Michael Walther, Nina Wagner, Martin Staudt, Volker Mall: Intracortical Inhibition and Facilitation before and after Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) in congenital hemiparesis. (Poster, 18. Jahrestagung der European Academy of Childhood Disability, Barcelona/Spanien 2006)

Steffen Berweck, Verena Brodbeck, Michael Walther, Nina Wagner, Martin Staudt, Volker Mall: Intrakortikale Inhibition und Fazilitierung nach kongenitalem Schlaganfall. (Poster, 50. Jahrestagung der Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung, Bad Nauheim 2006)

Nicola Kuhnke, Steffen Berweck, Michael Walther, Verena Brodbeck, Vera Landes, Tanja Hadyk, Nina Wagner, Hendrik Jünger, Martin Staudt, Volker Mall: Intracortical Inhibition in patients suffering from congenital hemiparesis. (Vortrag, 19. Jahrestagung der European Academy of Childhood Disability, Groningen/Niederlande 2007)

Steffen Berweck, Verena Brodbeck, Michael Walther, Nina Wagner, Martin Staudt, Volker Mall: Intracortical Inhibition und Facilitation after congenital stroke. (Poster, 60. Jahrestagung der American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine, Boston/USA 2006)

Steffen Berweck, Nicola Kuhnke, Michael Walther, Tanja Hadyk, Vera Landes, Nina Wagner, Martin Staudt, Volker Mall: Constraint-Induced Movement Therapy bei Kongenitaler Hemiparese mit unterschiedlicher kortikospinaler Reorganisation: Eine TMS Studie. (Vortrag, 33. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Passau 2007)

## CURRICULUM VITAE

### Zur Person

---

Name	<b>Nina Wagner</b>
Geburtsdatum/-ort	<b>07.08.1979/Hamburg</b>

### Ausbildung

---

08/1992-07/1999	<b>Gymnasium Meckelfeld</b> , Niedersachsen Abitur
04/2000- 05/2007	<b>Universität Witten/Herdecke</b> , Witten Medizinstudium
09/2003- 12/2003	<b>Universiteit Maastricht sowie Akademisch Ziekenhuis Maastricht</b> , Maastricht/Niederlande Auslandssemester mit klinischer Ausbildung
05/2005- 03/2006	<b>Dr. von Haunersches Kinderspital</b> der Ludwig-Maximilians-Universität, München Promotion bei Prof. Dr. med. F. Heinen im Zentrum für Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie

### Praktisches Jahr

---

04/2006- 07/2006	<b>Pädiatrische Abteilung des Klinikums Barmen</b> , Wuppertal, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Witten/Herdecke
08/2006- 11/2006	<b>Innere Abteilung des Evangelischen Krankenhauses</b> , Witten, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Witten/Herdecke
12/2006- 02/2007	<b>Chirurgische Abteilung des Frere Hospital</b> , East London/Südafrika, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Kapstadt

### Tätigkeiten als Assistenzärztin

---

09/2007– 10/2007	<b>Fachklinik Hohenstücken</b> , Neurologisches Rehabilitationszentrum für Kinder und Jugendliche (Dr. med. M. Köhler), Brandenburg a.d. Havel
Seit 10/2007	<b>Charité, Campus Virchow Klinikum, Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin</b> , Klinik für Pädiatrie m.S. Neurologie (Prof. Dr. med. C. Hübner), Berlin