

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

**Abteilung für pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie
Leiter: Professor Dr. med. Florian Heinen**

**DIE ANISOTROPIE TRANSCALLOSER BAHNEN – EIN POTENTIELLER
SURROGATMARKER FÜR MOTORISCHE ENTWICKLUNG?**

DISSERTATION

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

**vorgelegt von
Teresa Fuchs
aus
Wolfratshausen
2011**

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

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Florian Heinen

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Peter A. Winkler

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Stefan Milz

Priv. Doz. Dr. Berend Feddersen

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:**

Dr. med. Inga Körte

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung:

17.02.2011

Inhalt

Abkürzungen.....	6
1 Einleitung.....	7
1.1 <i>Spiegelbildliche Mitbewegungen</i>	8
1.1.1 Definition	8
1.1.2 Theorien zur Entstehung von spiegelbildlichen Mitbewegungen.....	11
1.2 <i>Transcranielle Magnetstimulation</i>	15
1.2.1 Grundlagen der transcraniellen Magnetstimulation.....	16
1.2.2 TMS-Untersuchungsparameter bei Kindern.....	18
1.2.3 Exzitatorische TMS Parameter	19
1.2.4 Inhibitorische TMS Parameter.....	23
1.2.5 Inhibitorische TMS Parameter: Untersuchungen bei kranken Kindern..	27
1.3 <i>MR-Diffusionstensorbildgebung</i>	29
1.3.1 Corpus Callosum – strukturelle Eigenschaften.....	29
1.3.2 Konventionelle MRT Studien am Corpus Callosum	31
1.3.3 Die Methode der Diffusionstensorbildgebung [100, 101].....	32
1.3.4 Veränderungen der DTI im Entwicklungsverlauf	34
1.3.5 Weitere Anwendungsgebiete der DTI	35
1.4 <i>Unsere Idee</i>	36
2 Material und Methoden.....	38
2.1 <i>Probanden</i>	38
2.1.1 Kollektive.....	38
2.1.2 Rekrutierung	39
2.1.3 Aufklärung und Einverständnis	39
2.1.4 Ethikvotum.....	39
2.2 <i>Handmotorik</i>	39
2.2.1 Klinische Untersuchung spiegelbildlicher Mitbewegungen.....	40
2.2.2 Apparative Untersuchung spiegelbildlicher Mitbewegungen.....	42
2.2.3 Statistische Auswertung.....	48

2.3	<i>Neuronavigierte transkranielle Magnetstimulation</i>	49
2.3.1	Stimulations- und Aufnahmegeräte der TMS	49
2.3.2	Neuronavigation	50
2.3.3	Datenaufnahme.....	53
2.3.4	Auswertung des EMGs.....	57
2.3.5	Statistische Analyse.....	59
2.4	<i>MR-Diffusionstensorbildgebung</i>	60
2.4.1	Datenaufnahme.....	60
2.4.2	Datenauswertung.....	61
3	Ergebnis	66
3.1	<i>Handmotorik</i>	66
3.1.1	Klinische Befunde	66
3.1.2	Ergebnisse der apparativen Untersuchung	68
3.2	<i>Transcranielle Magnetstimulation</i>	74
3.2.1	Motorische Schwelle	74
3.2.2	Vergleich der iSP Parameter über die drei Altersgruppen	75
3.3	<i>MR-Diffusionstensorbildgebung</i>	83
3.3.1	Ergebnisse der fraktionierten Anisotropie.....	83
3.3.2	Ergebnisse der relativen Anisotropie	87
3.4	<i>Korrelationsanalyse zwischen Handmotorik, TMS und DTI</i>	88
3.4.1	Korrelation über die einzelnen Probandengruppen	89
3.4.2	Korrelation über alle Probandengruppen	89
3.4.3	Graphische Darstellung der Korrelationen iSP – FA III.....	90
4	Diskussion	95
4.1	<i>Handmotorik</i>	95
4.1.1	Diskussion der Methode.....	95
4.1.2	Abnahme spiegelbildlicher Mitbewegungen bis zum Jugendlichenalter	96
4.1.3	Einflüsse von höherem Kraftaufwand auf die Mitbewegungen.....	97
4.1.4	Einflüsse höherer Frequenz der Kraftwechsel auf die Mitbewegungen	.97
4.1.5	Unterschiede im Ergebnis: dominante / nicht-dominante Hand aktiv	...98
4.2	<i>Neuronavigierte transkranielle Magnetstimulation</i>	100

4.2.1	Diskussion der Methode	100
4.2.2	Abnahme der motorischen Schwelle bis ins Erwachsenenalter.....	101
4.2.3	Auslösbarkeit der iSP.....	102
4.2.4	Abnahme der iSP Latenz bis ins Erwachsenenalter.....	102
4.2.5	Zunahme der iSP Dauer bis ins Erwachsenenalter	103
4.2.6	Zunahme der nArea der iSP bis ins Erwachsenenalter	103
4.2.7	Vergleich der Ergebnisse: dominante / nicht-dominante Hemisphäre .	104
4.3	<i>MR-Diffusionstensorbildung</i>	105
4.3.1	Diskussion der Methode	105
4.3.2	FA in Area I - V des Corpus Callosum im Entwicklungsverlauf	106
4.3.3	Spezielle Betrachtung: Area III und gesamtes Corpus Callosum.....	107
4.4	<i>Korrelationsanalyse über die drei Untersuchungsmethoden</i>	109
4.4.1	Grundlagen und Ideen dieser Korrelation.....	109
4.4.2	Korrelation zwischen Handmotorik und iSP	109
4.4.3	Korrelation zwischen Handmotorik und FA III.....	111
4.4.4	Korrelation zwischen iSP und FA III	113
4.5	<i>Zwischenfazit und Ausblick</i>	115
5	Zusammenfassung	117
6	Literaturverzeichnis	119
7	Anhang	128
7.1	<i>Verzeichnisse</i>	128
7.1.1	Abbildungsverzeichnis.....	128
7.1.2	Tabellenverzeichnis	132
7.2	<i>Tabellarische Übersicht über alle Probanden</i>	132
7.3	<i>Aufklärungsschreiben</i>	132
7.4	<i>Untersuchungsprotokolle</i>	136
7.4.1	Handmotorik	136
7.4.2	TMS Protokoll	141
7.5	<i>Curriculum Vitae</i>	142
7.6	<i>Dank</i>	144

Abkürzungen

ADC	apparent diffusion coefficient (Diffusionskoeffizient)
AMT	active motor threshold (motorische Schwelle unter Muskelanspannung)
CC	Corpus Callosum
CSP	cortical silent period (kortikale Innervationsstille)
DTI	diffusion tensor imaging (Diffusionstensorbildgebung)
DWI	diffusion weighted imaging
EMG	Elektromyogramm
FA	fraktionierte Anisotropie
FDI	first dorsal interosseus I (Musculus interosseus dorsalis I)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
IHI	interhemisphärische Inhibition
iMEP	ipsilaterales motorisch evoziertes Potential
iSP	ipsilateral silent period (ipsilaterale Innervationsstille)
KML	kortikomuskuläre Leitungszeit
MCD	mean consecutive difference (mittlere Differenz von Datenpunkten)
MEP	motorisch evoziertes Potential
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
PML	Peripher-motorische Leitungszeit
RMT	resting motor threshold (motorische Schwelle unter Muskelentspannung)
ROI	region(s) of interest (Region(nen) von Interesse)
RA	relative Anisotropie
SQ	Spiegelquotient
TMS	transkranielle Magnetstimulation
ZML	zentralmotorische Leitungszeit

1 Einleitung

Was wissen wir über motorische Entwicklung bei Kindern? Wie können wir diese nicht nur in Form von Beschreibung, sondern auch in vom Untersucher unabhängigen Zahlen und Fakten abbilden? Gibt es einen „Surrogatmarker“ für motorische Entwicklung, der uns hilft, mögliche Defizite schnell und klar einzuschätzen?

Das Corpus Callosum stellt eine Schlüsselstruktur für die Entwicklung der Handmotorik dar. Daher wollen wir uns in dieser Arbeit neben einer computergestützten Untersuchung spiegelbildlicher Mitbewegungen zwei weitere Methoden zunutze machen, die die Reifung des Corpus Callosum abbilden: neurophysiologisch untersuchen wir mithilfe der transcraniellen Magnetstimulation (TMS) die inhibitorische Kompetenz des Gehirns - vermittelt über das Corpus Callosum - und strukturell dient uns die MR-Diffusionstensorabbildung zur Darstellung der Anisotropie transcallosaler Bahnen.

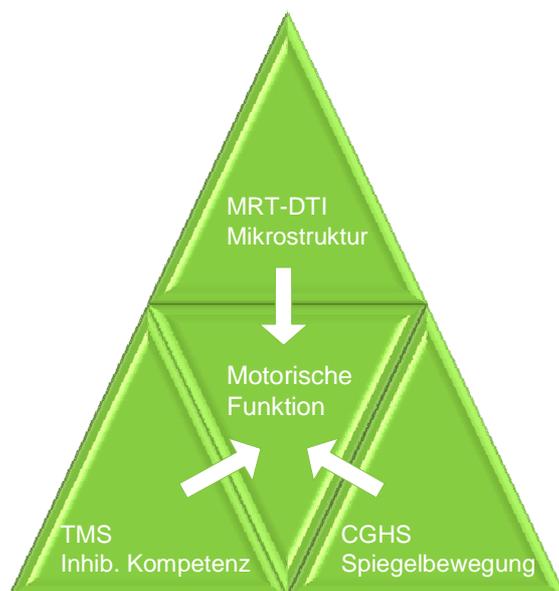


Abbildung 1: Darstellung der drei Methoden zur Untersuchung motorischer Funktion im Entwicklungsverlauf; CGHS = computergestütztes Handmotoriksetting

Die folgenden Kapitel geben einen Überblick über die drei Methoden und bisherige Forschungsergebnisse.

1.1 Spiegelbildliche Mitbewegungen

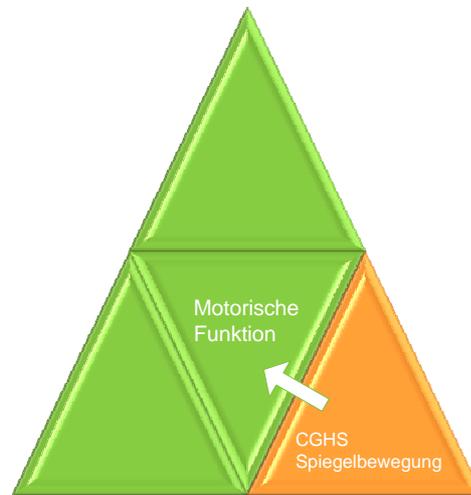


Abbildung 2: spiegelbildliche Mitbewegungen

1.1.1 Definition

Als spiegelbildliche Mitbewegungen werden unwillkürliche Bewegungen bezeichnet, die in den homologen Muskeln kontralateral zur Willkürbewegung auftreten. Oft wird auch von assoziierten Bewegungen gesprochen, das sind ebenfalls unwillkürliche Bewegungen, die allerdings nicht strikt auf die homologen Muskeln der Gegenseite beschränkt sind.

1.1.1.1 Physiologische spiegelbildliche Mitbewegungen

Bereits vor 45 Jahren führten Abercrombie et al. eine Untersuchung durch, bei der die Probanden unimanuell eine Aufgabe mit wiederholtem Fingeranheben durchführten. Dabei stellten sie bei 6-jährigen Kindern eine deutlich größere Aktivität der nicht willkürlich bewegten Hand als bei 9-jährigen fest [1]. 1967 untersuchten Cohen et al. eine Gruppe 6- bis 16-jähriger Kinder und konnten zeigen, dass die Intensität der spiegelbildlichen Mitbewegungen altersabhängig abnimmt [2].

Seither wurden spiegelbildliche Mitbewegungen durch klinische Untersuchung, mit Elektromyogramm (EMG) oder Kraftaufnehmern genauer untersucht. Verschiedene klinische Tests haben sich zur Untersuchung der Mitbewegungen etabliert: Townen et. al

prüfen die Diadochokinese und Finger-Daumen Test [3]. Im Rahmen der „Züricher Neuromotorik“ werden acht Untertests durchgeführt: repetitive, alternierende und sequentielle Bewegungen von Hand, Fuss und Fingern, Diadochokinese, Steckbrett, Stressgaits und dynamische Balance [4, 5].

Man findet sie vorrangig in den distalen Muskeln der oberen Extremität [6, 7]. Nach bisherigen Erkenntnissen ist der Grad an spiegelbildlicher Mitaktivität Ausdruck der Reifung des Nervensystems, da sie bis zu einem Alter von 10 Jahren bei Gesunden regelmäßig auftritt, ihre Intensität aber mit steigendem Alter abnimmt [8-10]. In einigen Studien ist bereits erwiesen, dass assoziierte Bewegungen bei jungen Erwachsenen ein Minimum erreichen und so bei Alltagstätigkeiten und meist auch in der klinischen Untersuchung nicht mehr auffallen. Erst bei apparativen Untersuchungen - wie dem Drücken von Kraftaufnehmern mit einer Hand während die andere Hand ruhig halten soll - fällt auf, dass sie nicht gänzlich verschwinden [9, 11-13]. Bei ansteigendem Schwierigkeitsgrad der auszuführenden Aufgaben steigt die Intensität der Mitbewegungen auch bei Erwachsenen an. Ein solcher Anstieg wurde aber nicht nur bei komplexeren Aufgaben, sondern auch bei Müdigkeit, Ablenkung und bei verminderter Aufnahmefähigkeit gefunden [12, 14-16]. Ab einem Alter von 55 Jahren steigt die Aktivität der Mitbewegungen auch bei weniger komplexen Aufgaben erneut an [12, 13]. Untersuchungen zum Unterschied der physiologischen Mitbewegungen zwischen Rechts- und Linkshändern ergeben uneinheitliche Ergebnisse: Uttner et al. konnten 1997 zeigen, dass Kraftamplituden, durchschnittliche Kraftlevel und die Frequenz bei schnellen Kraftwechseln unabhängig von Händigkeit und der verwendeten Hand (dominant/nicht dominant) waren. Außerdem zeigte die Intensität der spiegelbildlichen Mitbewegungen keinen signifikanten Unterschied zwischen Rechts- und Linkshändern. Mehrmals wurde allerdings eine stärkere spiegelbildliche Mitaktivität gefunden, wenn die nicht-dominante Hand aktiv Bewegungen ausführen musste [17, 18].

Dieses Phänomen war bei Rechtshändern deutlicher als bei Linkshändern. Ein Grund dafür kann sein, dass Linkshänder einen stärkeren interhemispheriellen Transfer und eine weniger ausgeprägte Lateralisierung als Rechtshänder haben [19]. Unter Lateralisierung des Gehirns versteht man die neuroanatomische Ungleichheit und die funktionale Spezialisierung der Großhirnhemisphären. Rechtshänder weisen für Handbewegungen also eine deutliche Dominanz der linken Hemisphäre auf [18].

Ergebnisse der funktionellen MRT stützen diese Aussage: bei Rechtshändern ist die ipsilaterale Aktivität des Motorkortex signifikant stärker bei Bewegungen der nicht dominanten als der dominanten Hand. Bei Linkshändern ist dagegen kein eindeutiger Aktivitätsunterschied zu erkennen [20]. Um eine homogene Probandengruppe zu erzielen und damit die Basis für einen validen Vergleich zu schaffen, gehen in unsere Studie nur rechtshändige Probanden ein.

1.1.1.2 Pathologische spiegelbildliche Mitbewegungen

Neben den physiologischen Mitbewegungen gibt es auch eine Reihe von pathologischen Ursachen für dieses Phänomen, wobei der Übergang oft fließend ist: die Spiegelaktivität persistiert dabei über die physiologische Norm hinaus (auch kongenitale Spiegelaktivität genannt [21]), und zwar entweder mit oder ohne relevante neurologische Erkrankung [6].

Sind keine neurologischen Auffälligkeiten erkennbar, spricht man von einer sporadischen oder familiären Ursache, meist autosomal dominant vererbt [22, 23]. Aber auch Erkrankungen wie eine frühkindliche Hirnschädigung mit retardierter cerebraler Entwicklung [1, 24], das Klippel-Feil Syndrom (zervikale Blockwirbelbildung) [25] oder das Kallmann Syndrom (hypogonadotropher Hypogonadismus und Hyposmie) [26] können zu persistierenden spiegelbildlichen Mitbewegungen führen.

Eine derartige Bewegungsstörung beschreibt schon eine Fallschilderung eines Matrosen, der nicht auf Schiffstauen klettern konnte [27]. Die benötigten gegenläufigen Bewegungen, bei der eine Hand das Tau greift während es die andere Hand loslässt, sind bei ausgeprägten Spiegelbewegungen nicht möglich, es treten immer gleichläufige Bewegungen auf.

Einige Erkrankungen weisen erstmals im späteren Alter spiegelbildliche Mitbewegungen auf und werden so zu den erworbenen Ursachen gerechnet. Dazu zählen Patienten mit Morbus Parkinson [28], Chorea Huntington [29], Schizophrenie [30] und nach Schlaganfall [31].

1.1.2 Theorien zur Entstehung von spiegelbildlichen Mitbewegungen

Es gibt bisher zwar eine ganze Reihe von Erklärungsversuchen für die Entstehung von spiegelbildlichen Mitbewegungen, doch ist der genaue Pathomechanismus letztlich noch unklar. Daher werden hier zwei derzeit führende Ansätze zur Entstehung von spiegelbildlichen Mitbewegungen genauer ausgeführt.

1.1.2.1 Theorie der ipsilateralen Aktivierung:

Eyre et al. 2001 [32] konnten zeigen, dass es bei Neugeborenen und Kindern bis 3 Jahren nach TMS des Motorkortex neben der kontralateralen auch zu einer ipsilateralen Muskelantwort kam. Bei Neugeborenen konnten ipsi- und kontralaterale Muskeleigenpotentiale (MEPs) mit ähnlichen Schwellenintensitäten und Amplituden ausgelöst werden. Allerdings war die Latenz bis zum ipsilateralen MEP (iMEP) kürzer und es trat seltener auf als das kontralaterale. Der Grund dafür könnte sein, dass bei gleicher maximaler Leitungsgeschwindigkeit nur eine kürzere Strecke zurückgelegt werden muss. Bereits im Alter von 15 Monaten waren die iMEPs seltener feststellbar, ihre Amplitude signifikant kleiner und ihre Latenz länger als die der kontralateralen. Eyre folgerte, dass die ipsilateralen Bahnen in den ersten 15 - 18 Lebensmonaten zum Teil „verschwinden“.

Müller et al. 1997 [33] untersuchten 50 Kinder zwischen 3 und 11 Jahren mit TMS und konnten bei 32 von ihnen ein iMEP auslösen. Die iMEPs hatten eine 10 -12 ms längere Latenz als die kontralateralen MEPs. Die Zeitdifferenz deckt sich mit der Zeitspanne, die zur Überschreitung des Corpus Callosum benötigt wird. Das heißt, der Stimulus könnte über das Corpus Callosum zur Erregung des Motorkortex der Gegenseite und von dort zur Aktivierung der kortikospinalen Bahn führen und so ein iMEP auslösen. Allerdings erwartete man dann mit steigendem Alter, also besserer Myelinisierung, eine Abnahme dieser Übertragungszeit. Dazu kam es jedoch nicht und im Alter von 10 Jahren konnten auch hier keine iMEPs mehr ausgelöst werden. Daraus folgerte Müller et al., dass das iMEP am ehesten über langsam leitende ipsilaterale Bahnen entsteht. Diese Bahnen würden im Lauf der Entwicklung bei einem gleichzeitigen Anstieg der transcallosalen Inhibitionsfähigkeit „verschwinden“ [33].

Eine mögliche Ursache für spiegelbildliche Mitbewegungen könnten also persistierende kortikospinale Bahnen sein, die vom aktiven Motorkortex ausgehend zur ipsilateralen Seite ziehen und dort eine motorische Erregung im Sinne von assoziierten Bewegungen auslösen. Es ist nach der Theorie der ipsilateralen Aktivierung vorstellbar, dass entweder eigene, persistierende ipsilaterale Bahnen - vom Motorkortex ausgehend - zur ipsilateralen Erregung führen (Abbildung 3A), oder aber Fasern von den kreuzenden kortikospinalen Bahnen nach ipsilateral abzweigen (Abbildung 3B) [34].

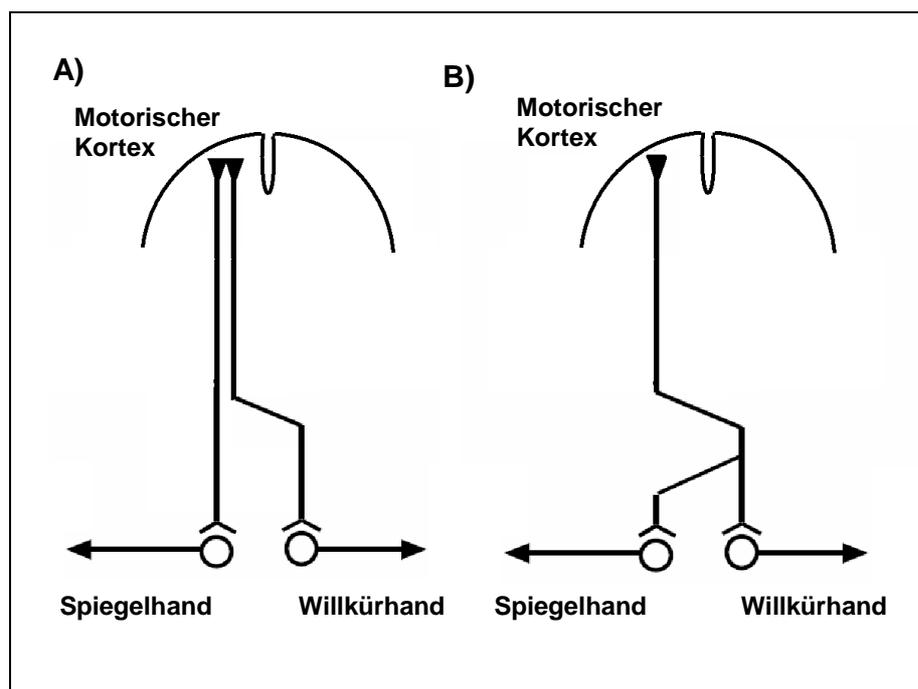


Abbildung 3: Theorie der ipsilateralen Aktivierung

Allerdings ist die Menge der physiologisch nach ipsilateral ziehenden Bahnen gering, es wird geschätzt, dass ca 10% der Bahnen ungekreuzt als ipsilaterale Projektionen fungieren. Diese sind eher für proximale und axiale Muskeln verantwortlich und stellen oligo- oder polysynaptische Verbindungen dar [35]. Damit ist ihre Leitungsgeschwindigkeit im Vergleich zu den direkten monosynaptischen kontralateralen Verbindungen langsamer [32].

Bei den Ursachen für die pathologisch persistierenden spiegelbildlichen Mitbewegungen vermutet man, dass Fasern von den kreuzenden kortikospinalen Bahnen nach ipsilateral abzweigen. Das können entweder Fasern sein, die auf Höhe der

Medulla oblongata nicht gekreuzt haben und dann nach ipsilateral ziehen, wie es zum Beispiel beim Kallmann-Syndrom berichtet wird [26]. Oder aber es sind von der kortikospinalen kreuzenden Bahn abgehende Fasern, die falsch gekreuzt haben und so ipsilaterale und kontralaterale Muskeln innervieren können, wie man es beim Klippel-Feil-Syndrom beobachtet [25]. Bei kongenitalen spiegelbildlichen Mitbewegungen wurde in mehreren Studien mit TMS gezeigt, dass sich bei Stimulation einer Hemisphäre die Latenz von kontralateralem und ipsilateralem MEP nicht unterscheidet. [36, 37]. Daraus kann man ableiten, dass die Aktivität der Willkürhand und die der Spiegelhand bei diesem Phänomen vom gleichen motorischen Zentrum aus gesteuert werden.

1.1.2.2 Theorie der bilateralen Aktivierung

Bei diesem Ansatz wird angenommen, dass die Aktivierung des Motorkortex durch die Willkürbewegung kontralateral zur aktiven Hemisphäre auch zu einer Aktivierung der entsprechenden Region ipsilateral zur Willkürbewegung führt - vermittelt über die interhemispheralen Bahnen des Corpus Callosum (Abbildung 4) [34].

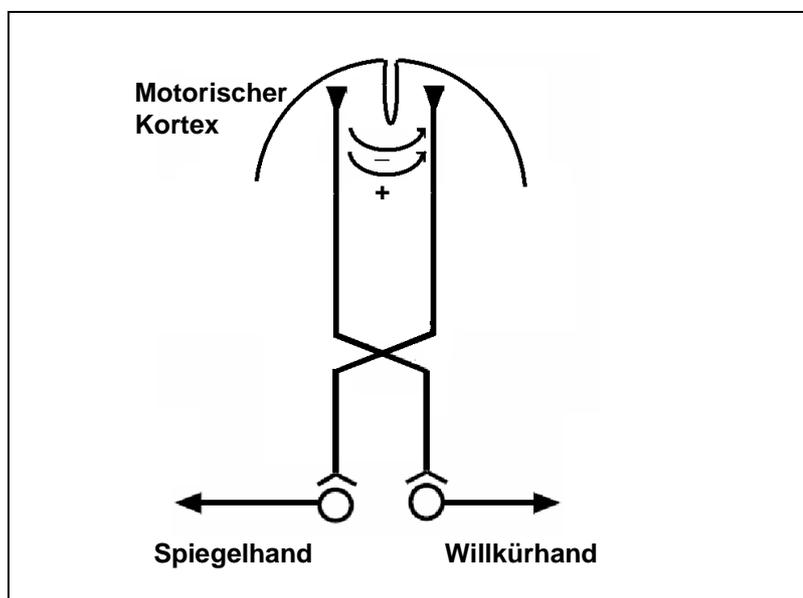


Abbildung 4: Theorie der bilateralen Aktivierung („-“: durch verminderte Inhibition; „+“: durch verstärkte Fazilitierung).

Zu Beginn der motorischen Aktivierung kommt es zu einer transcallosal vermittelten Fazilitierung der Gegenseite [38, 39]. Sobald die Stärke oder die Ausdehnung der Aktivierung zunimmt, geht die initiale Fazilitierung in eine Inhibition - vermittelt über das Corpus Callosum - über [38-40]. So wird eine störende bilaterale Aktivität bei komplexen Aufgaben verhindert.

Gegen diese Theorie spricht, dass bei initialer Fazilitierung entsprechend der transcallosalen Leitungszeit bis zum Auftreten von spiegelbildlichen Mitbewegungen mindestens 10 ms vergehen müssten - assoziierte Bewegungen können jedoch gleichzeitig mit der Willkürbewegung auftreten [9]. Das spricht dafür, dass es vor der eigentlichen unilateralen motorischen Aktion zu einer zeitgleichen bilateralen Fazilitierung der motorischen Kortices kommen könnte [34]. Bestätigt wird diese Annahme durch Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Positronenemissionstomographie (PET), die eine Erregung beider motorischer Kortices bei unimanuellen Fingerbewegungen zeigen [41, 42]. Dazu passt auch, dass Mayer et al. 1995 feststellen konnten, dass die Fazilitierung im Gegensatz zur Inhibition sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Agenesie des Corpus Callosum gleich stark war [43].

Bei stärkerer Beanspruchung vermutet man, dass die transcallosale Inhibition erneut von einer Fazilitierung abgelöst wird [44]. Dies ist eine mögliche Erklärung für den Anstieg von spiegelbildlichen Mitbewegungen bei Erwachsenen zum Beispiel bei hoher Kraftanstrengung, Müdigkeit oder Ablenkung. Der Grund wäre dann eine stärkere Fazilitierung durch die erhöhte Kraftanstrengung oder zumindest eine verminderte Inhibition aufgrund von Ermüdung über interhemispherale Fasern des Corpus Callosum [16].

Damit sind zwei Ursachen für spiegelbildliche Mitbewegungen denkbar: zum einen könnte ein Mangel an interhemispheraler Inhibition zu einer andauernden initialen Fazilitierung führen, zum anderen kann es bei komplexen Aufgaben zu einer erneuten Fazilitierung kommen.

Bei Kindern ist die mikrostrukturelle Myelinisierung des Nervensystems noch nicht abgeschlossen [45]. Davon betroffen ist auch das Corpus Callosum, das mit zunehmender Myelinisierung eine deutlich schnellere Signalübertragung zulässt.

Darüber hinaus werden die Axone so optimal gegenseitig isoliert, was zusätzlich den interhemispheralen Transfer verbessert [9]. Mit ansteigendem Alter und Myelinisierung kommt es also zu einer verbesserten interhemispheralen Signaltransduktion, das heißt auch zu einem Anstieg der transcallosalen Inhibitionsfähigkeit und damit zur Abnahme von spiegelbildlichen Mitbewegungen. Für die Entwicklung von feinmotorischen Fähigkeiten ist dies von enormer Bedeutung.

Im Gegenzug dazu vermutet man eine degenerative Demyelinisierung des Corpus Callosum im Alter. Daraus resultiert die Abnahme der transcallosalen Inhibition und damit eine erneute Zunahme spiegelbildlicher Mitbewegungen [12, 14]. Die Stärke der spiegelbildlichen Mitbewegungen korreliert also mit der Fähigkeit zur transcallosalen Inhibition.

1.2 Transcranielle Magnetstimulation

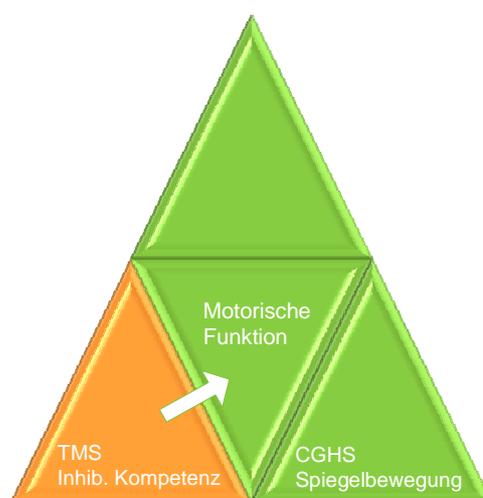


Abbildung 5: Transcranielle Magnetstimulation

Seit dem 19. Jahrhundert gilt das Interesse von Neurophysiologen und Neurologen der elektrischen Hirnstimulation, um die Entwicklung kortikaler Funktionen zu erforschen. Der „Homunculus“ wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts von Sherrington und Penfield entwickelt, durch Hirnstimulationsstudien konnten sie diese Landkarte des motorischen

Kortex erstellen [46]. Da klinische Möglichkeiten zur Erforschung der Reifung des Gehirns eingeschränkt waren, galt es, eine klinisch praktikable Methode zu finden, die die schmerzhafte elektrische Stimulation ersetzen konnte. 1985 wurde von Anthony Barker die transkranielle Magnetstimulation erstmals als Methode beschrieben [47]. Der Vorteil besteht darin, dass bei dieser Methode der durch ein Magnetfeld induzierte Stromfluss Haut und Schädelknochen durchdringt, ohne dabei Schmerzfasern zu reizen, und seine Wirkung erst in tieferen Hirnschichten entwickelt.

1.2.1 Grundlagen der transcraniellen Magnetstimulation

1.2.1.1 Allgemeine Erklärungen zur Methode

Das Prinzip der TMS beruht auf der von Faraday 1838 entdeckten elektromagnetischen Induktion. Eine Magnetspule wird über dem Motorkortex des Probanden platziert. Durch sie fließt elektrischer Strom von bis zu 10 000 Ampere und erzeugt so ein starkes, transientes Magnetfeld, das senkrecht zur Windungsrichtung der Magnetspule verläuft. Im darunter liegenden Gewebe wird dann wiederum ein elektrischer Strom induziert, der parallel zur Magnetspule verläuft, dessen Stromrichtung aber entgegengesetzt zu der der Magnetspule ist [48, 49].

Im Kortex löst das elektrische Feld Aktionspotentiale in kortikalen Interneuronen aus, die transsynaptisch die Betz'schen Riesenpyramidenzellen erregen. Diese liegen in der Area IV (nach Brodmann) des motorischen Kortex. Über den Tractus cortikospinalis werden die Aktionspotentiale weitergeleitet und auf spinale Alpha-Motoneurone umgeschaltet. Die Weiterleitung von den Axonen der Pyramidenzellen zum spinalen Alpha Motoneuron erfolgt überwiegend monosynaptisch. Dabei innervieren mehrere Pyramidenzellen ein Motoneuron, aber zugleich steht eine Pyramidenzelle auch mit mehreren Motoneuronen in Verbindung. Mithilfe eines Elektromyogramms kann am Zielmuskel ein MEP abgeleitet werden [48-50].

Stimuliert man den Kortex mit einer höheren Stimulationsintensität, wirkt der Stimulus weniger fokal, es werden so mehr Interneurone erregt, die wiederum zu einer stärkeren Erregung der Pyramidenzelle führen. Damit werden auch mehr motorische Einheiten rekrutiert und es vergrößert sich die Amplitude des abgeleiteten MEPs. Auch die Form der Magnetspule spielt eine Rolle bei der Fokalität des Magnetfeldes: während eine

Rundspule größere Areale wenig fokal stimuliert, kann die Doppelspule aufgrund ihrer Geometrie die Kortexoberfläche sehr viel fokaler erregen [51] (s. Abbildung 6).

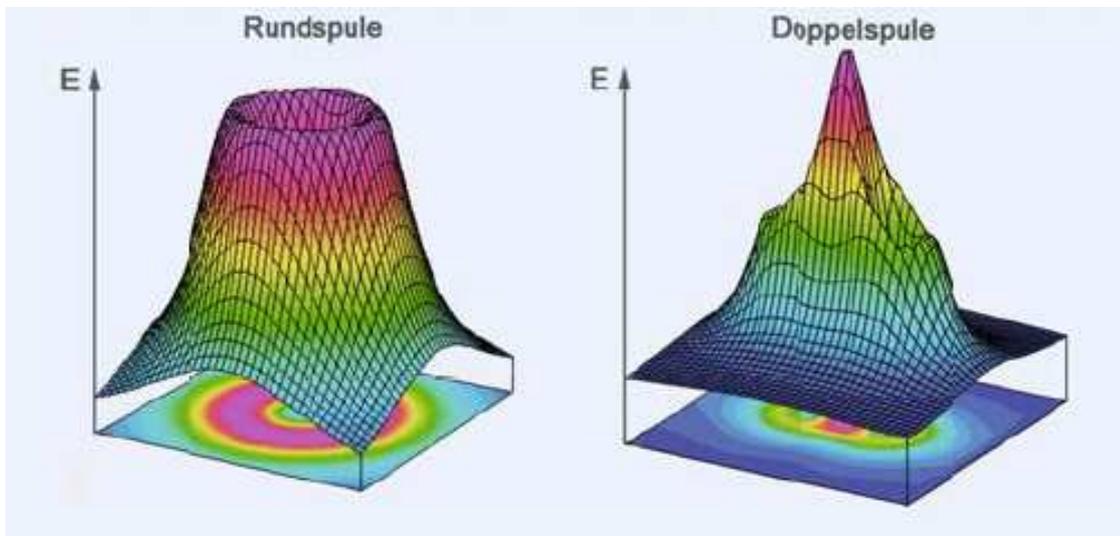


Abbildung 6: Darstellung der Verteilung des elektrisch induzierten Feldes durch Rund- bzw. Doppelspule (Abbildung aus: *Das TMS Buch*, 2007, Springer Medizin Verlag, S. 24)

1.2.1.2 Neuronavigation

Um den Ort der maximalen Muskelantwort auf dem Kortex schnell und sicher zu finden kann man die konventionelle TMS durch eine Neuronavigation erweitern [52]. Dabei dient eine vorher angefertigte MRT Aufnahme des Gehirns des jeweiligen Probanden als Grundlage für eine dreidimensionale Oberflächenrekonstruktion des Gehirns. Diese wird mit den Daten des Probanden zu Beginn der Untersuchung abgeglichen und bietet so die Möglichkeit, die Spule zeitgleich auf dem Motorkortex zu bewegen und die Stimulation nach anatomischen Landmarken wie dem Handknob zu beginnen [53]. Bei dieser Methode wird dann mithilfe eines dreidimensionalen Fadenkreuzes der gefundene „Hotspot“ zur Auslösung des MEPs gekennzeichnet. So kann garantiert werden, dass die Spulenposition während der gesamten Messung nicht mehr verändert wird. Das Ergebnis wird valider und weit weniger untersucherabhängig.

1.2.1.3 Besonderheiten und Risiken bei Kindern

Die TMS ist eine schmerz- und risikoarme Untersuchungsmethode. So ist sie auch für Kinder geeignet und wird von diesen gut toleriert [54-56]. Garvey et al. 2001 entwickelten einen Fragebogen für Kinder, in dem deren subjektive Erfahrung mit TMS erfasst wurde. Von 38 durchschnittlich 10 Jahre alten Kindern, die an der TMS Untersuchung teilnahmen, gaben 34 an, dass sie diese wiederholen würden. Auf einer Skala von 0-10 (sehr schlimm = 0, sehr angenehm = 10) erreichte die TMS Untersuchung einen Wert von 6,13. Außerdem sollte die Untersuchung in eine Reihenfolge mit anderen Tätigkeiten gebracht werden. Sie wurde angenehmer als eine lange Autofahrt oder ein Besuch beim Zahnarzt, aber unangenehmer als ein Geburtstagsfest empfunden.

Die größten Risiken einer TMS Untersuchung mit Einzel- oder Doppelpulsen sind die Auslösung eines Krampfanfalls und Hörstörungen. In 28 klinischen Studien mit 850 untersuchten Kindern, die sich einer TMS Untersuchung stellten, wurde von keinem Krampfanfall berichtet [56]. Bei Erwachsenen sind in der Literatur bisher vier Fälle publiziert, allerdings litten die betroffenen Probanden unter schweren Vorerkrankungen (Schlaganfall, Epilepsie, Multiple Sklerose) [54]. In einer Tierstudie mit Kaninchen konnte nach Einzelpulsstimulation ein Hörverlust festgestellt werden [57]. Das konnte allerdings weder bei Erwachsenen nach vielen tausend Einzelimpulsen [58] noch bei Kindern [59] belegt werden.

1.2.2 TMS-Untersuchungsparameter bei Kindern

Die Reifung des kindlichen Gehirns besteht in den ersten zwei Lebensjahren vor allem in einer Überproduktion von Synapsen. Erst dann kommt es aktivitätsabhängig zur Verfeinerung der neuronalen Verbindungen bis zum Jugendalter [60]. Die Myelinisierung des corticospinalen Trakts ist bis zum Ende des zweiten Lebensjahres fast abgeschlossen, die der intracortikalen Strukturen und des Corpus Callosum dauert dagegen noch bis ins frühe Erwachsenenalter [61]. Erregbarkeit, Leitungseigenschaften und Interaktion zwischen den Hemisphären können mithilfe verschiedener TMS Parameter überprüft werden. Einen Überblick soll die folgende Abbildung geben, ehe auf die für unsere Studie relevanten Parameter im Einzelnen eingegangen wird.

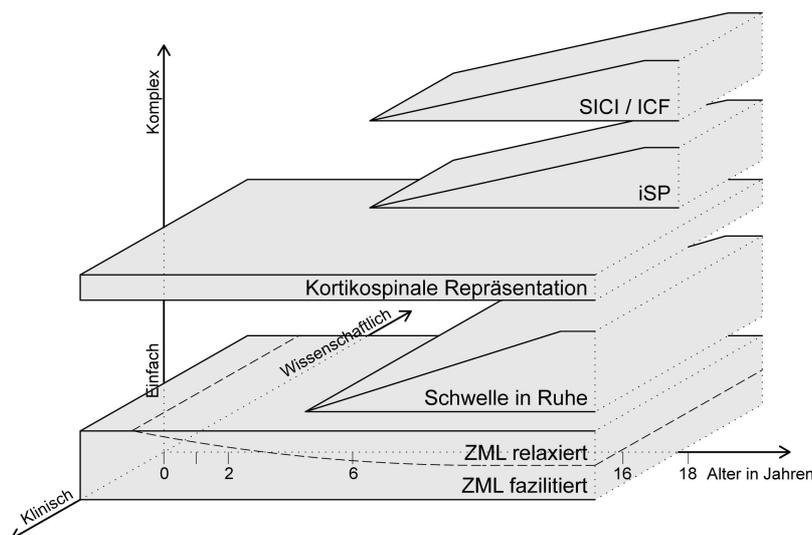


Abbildung 7: Übersicht über die wichtigsten TMS Parameter. Die x-Achse zeigt das Alter, ab dem die jeweilige Untersuchung durchführbar ist. ZML zentralmotorische Leitungszeit; SICI intracortikale Hemmung; ICF intracortikale Fazilitierung; iSP ipsilaterale kortikale Innervationsstille. (Abbildung aus: *Das TMS Buch*, 2007, Springer Medizin Verlag, S 141)

1.2.3 Exzitatorische TMS Parameter

1.2.3.1 Motorische Schwelle

Die motorische Schwelle ist definiert als die niedrigste Stimulationsintensität, bei der 50% der abgegebenen TMS Pulse über dem motorischen Kortex eine Antwort im Zielmuskel hervorrufen, die eine Amplitude von $>50\mu\text{V}$ aufweist [62]. Man unterscheidet zwischen der so genannten Ruheschwelle (RMT), bei der der Zielmuskel entspannt ist, und der aktiven motorischen Schwelle bei aktiviertem Zielmuskel (AMT). Die motorische Schwelle bildet die Erregbarkeit der Membranen kortikaler Interneurone, kortikospinaler Motoneurone und neuromuskulärer Verbindungen ab [63]. Es konnte gezeigt werden, dass Medikamente, die die spannungsabhängigen Natrium- und Calciumkanäle beeinflussen, die motorische Schwelle verändern können. Das bestätigt die Theorie, dass sie die Membranexzitabilität kortikospinaler Neurone abbildet [64]. Kinder haben höhere motorische Schwellen als Erwachsene, erst im

Jugendlichenalter nähern sich vor allem durch zunehmende Myelinisierung die Schwellen erwachsenengleichen Werten an (Abbildung 8) [54, 61, 65].

Die AMT ist in jedem Alter kleiner als die RMT, so kann durch die verbesserte Bahnung bei Vorinnervation sogar bei Neugeborenen [32] mit maximaler Stimulationsstärke von 100% eine Muskelantwort ausgelöst werden. Es ist aber durchaus möglich, dass bei nicht fazilitiertem Zielmuskel bei Kindern unter sechs Jahren bei 100%-iger Stimulationsstärke keine Muskelantwort abgeleitet werden kann [66, 67]. Allerdings gibt es auch Arbeiten, in denen bereits ab einem Alter von 2 Jahren mithilfe der TMS MEPs ohne Vorinnervation sicher ausgelöst werden konnten [65, 68].

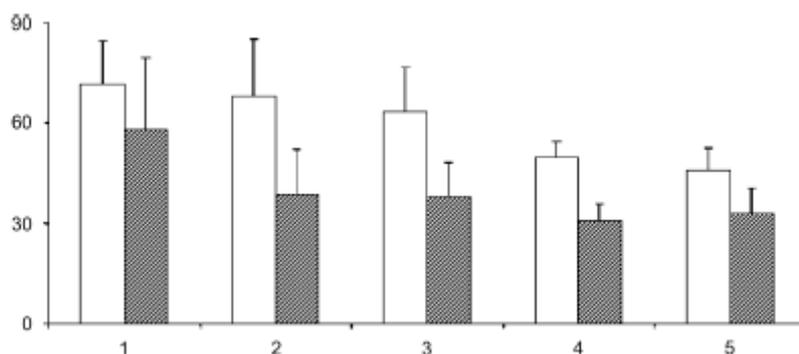


Abbildung 8: Altersabhängige Veränderungen der MEP-Schwelle in Ruhe und bei Vorinnervation; x-Achse: Altersgruppen: 1 = 6-7J, 2 = 8-9J, 3 = 10-11J, 4 = 12-13J, 5 = Erwachsene (modifiziert nach Garvey et al. 2004 Eur J Paediatr Neurol;8:7-19)

Die MEP-Schwelle ist bei erwachsenen Rechtshändern im dominanten Motorkortex geringer als im nicht-dominanten [69], das Ausmaß der Asymmetrie steht im Verhältnis zur Ausprägung der Dominanz einer Hand [70]. Bei Kindern konnten Garvey et al. 2003 dieses Phänomen bestätigen [71]. Bei jungen Erwachsenen wurden durchschnittlich Schwellenunterschiede von 5% (minimal - 10% und maximal + 15%) zwischen den Hemisphären gefunden [70]. Größere Schwellenunterschiede können damit einen wichtigen Hinweis auf eine einseitige Dysfunktion der kortikospinalen Erregbarkeit geben [72].

Nicht vergessen werden darf dabei, dass die MEP-Schwelle keine feste Größe darstellt. Sie ist eher eine Momentaufnahme der kortikalen Erregbarkeit [73] und ändert sich daher sogar im Tagesverlauf.

1.2.3.2 Zentralmotorische Leitungszeit

Als Zentralmotorische Leitungszeit (ZML) wird die minimale Latenz vom Stimulationszeitpunkt des motorischen Kortex bis zur Erregung des peripheren motorischen Neurons bezeichnet. Sie ist ein wichtiger Parameter zur Abschätzung der Integrität schnellleitender Axone des kortikospinalen Trakts. Man berechnet die ZML aus der Differenz der kortikomuskulären Leitungszeit (KML) und der peripheren motorischen Leitungszeit (PML): $ZML = KML - PML$ (Abbildung 9). Man benötigt also neben der transcraniellen Magnetstimulation, die die KML liefert, die Stimulation des peripheren Motoneurons zur Bestimmung der PML.

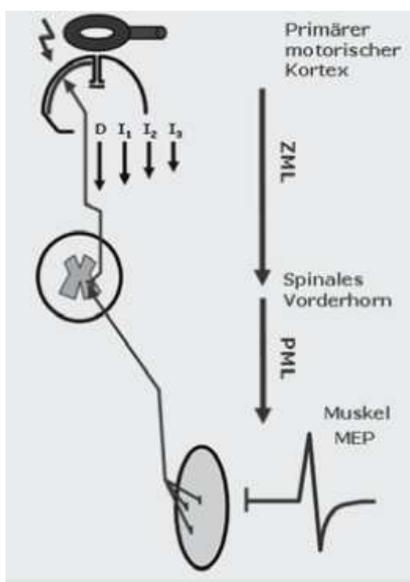


Abbildung 9: Physiologie der magnetischen Kortexstimulation
(aus Siebner/Ziemann: das TMS Buch S.74)

Die ZML zeigt einen altersabhängigen Reifungsverlauf, der durch zunehmende Myelinisierung und einen Anstieg des Faserdurchmessers zustande kommen könnte [68]. Sie bildet aber nicht nur die Leitungszeit entlang der Axone ab, sondern auch die Zeit, die für transsynaptische Erregungsförderung und Depolarisation benötigt wird [74].

Die ZML unter Vorinnervation des abzuleitenden Muskels ist im Vergleich zu Messungen bei ruhendem Muskel in allen Altersgruppen signifikant kürzer. Im Alter

von 3-5 Jahren erreicht die ZML unter Fazilitierung erwachsenengleiche Werte [75]. Bei ruhendem Muskel dauert es dagegen bis zum frühen Erwachsenenalter, ehe die Werte denen der Erwachsenen entsprechen [61]. Der Latenzunterschied zwischen der Stimulation bei ruhendem Muskel und bei Vorinnervation wird als Latenzsprung bezeichnet und ist bei Kindern 4 mal größer als bei Erwachsenen [75]. Man vermutet, dass die Ursache für den Latenzsprung bei Erwachsenen eine transsynaptische Aktivierung von Motoneuronen durch Interneurone und die Rekrutierung schnellerer pyramidaler Neurone bei stärkerer Vorinnervation darstellt [76]. Auch eine stärkere Synchronisation der absteigenden Impulse vom Motorcortex bei gleichzeitigem Anstieg der rekrutierten Einheiten unter Fazilitierung wird diskutiert [62].

Über die Ursachen für die Abnahme des Latenzsprungs vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter kann bisher nur spekuliert werden, dabei werden die Reifung von Neuronen und Synapsen im Motorkortex [75] wie auch die Membraneigenschaften der Synapsen eine Rolle spielen [74].

1.2.3.3 MEP Amplitude

Die MEP Amplitude kann verwendet werden, um die Erregbarkeit kortikaler und spinaler Neurone genauer zu untersuchen. Allerdings kann man durch die MEP Amplitude allein nicht zwischen Veränderungen der kortikalen, subkortikalen und spinalen Erregbarkeit unterscheiden [46].

Bei Stimulationsintensitäten, die 10% oder mehr über der motorischen Schwelle liegen, kann eine klare Reifungsdynamik gesehen werden: bis zu einem Alter von 10 Jahren bleibt die MEP Amplitude weitgehend konstant. Danach steigt sie zunehmend an bis sie im frühen Erwachsenenalter ihre volle Ausprägung erreicht, allerdings variieren die Werte stark [65]. Darüber hinaus steigt sie mit zunehmender Stimulationsintensität und unter Vorinnervation des Zielmuskels, da dann mehr motorische Einheiten eines Muskels rekrutiert werden [50].

1.2.4 Inhibitorische TMS Parameter

1.2.4.1 Ipsi- und kontralaterale kortikale Innervationsstille (Silent Period)

Mithilfe der TMS können auch inhibitorische Effekte des motorischen Kortex untersucht werden. Man bezeichnet eine absolute oder relative Unterdrückung der EMG Aktivität nach Stimulation eines Kortex als „silent period“. Dabei wird unterschieden, ob diese silent period kontralateral (cortical silent period: CSP) oder ipsilateral (ipsilateral silent period: iSP) zur stimulierten Hemisphäre auftritt.

Die CSP tritt bei vorinnerviertem Zielmuskel kontralateral zum stimulierten Kortex direkt nach dem MEP auf. Mit zunehmender Stimulationsstärke steigt auch die Dauer der CSP an [43, 76]. Man nimmt an, dass der frühe Anteil der CSP durch spinale inhibitorische Mechanismen und der späte vor allem durch kortikospinale inhibitorische Bahnen vermittelt wird [77, 78].

Die iSP wird stets am vorinnervierten Zielmuskel abgeleitet. Durch den Magnetimpuls werden cortikospinale und transcallosale Neurone erregt. Während die cortikospinalen Neurone das MEP kontralateral zum Stimulus auslösen, aktivieren die transcallosalen Neurone inhibitorische Interneurone der kontralateralen Seite. Diese Inhibition hemmt die cortikospinale Bahn der Gegenseite und führt am ipsilateral zum Stimulationsort gelegenen Muskel zur vorübergehenden Suppression des EMG Signals (Abbildung 10), [79]. Für die transcallosale Vermittlung der iSP spricht, dass die zeitliche Verzögerung bis zum Auftreten der iSP der Leitungszeit des Corpus Callosum (ca. 10 msek.) entspricht [80].

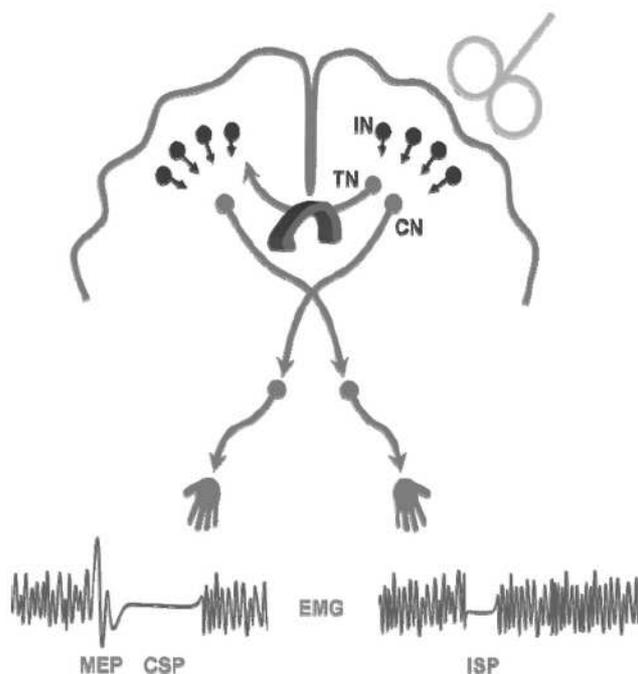


Abbildung 10: Kortikale und ipsilaterale silent period; TN Transcallosales Neuron; CN Kortikospinales Neuron; IN Interneuron; MEP Motorisch evoziertes Potential; CSP Corticale Silent Period; iSP ipsilaterale Silent Period (aus: Koerte et al. 2009 Invest Radiol; 44: 279-284)

Man kann davon ausgehen, dass die iSP die Reifung kortikaler inhibitorischer Neurone und die Myelinisierung des Corpus Callosum widerspiegelt [43, 61]. Außerdem kann man bei Patienten mit einer cerebrovaskulären Läsion, die zwar den kortikospinalen Trakt betrifft aber das Corpus Callosum verschont, ebenfalls noch eine iSP auslösen [81]. Bei Patienten mit Agenesien des Corpus Callosum kann dagegen keine oder nur eine sehr schwache iSP ausgelöst werden [43].

Bereits bekannt ist, dass die iSP bei Vorschulkindern noch nicht auftritt und erst bei 6- bis 7-jährigen Kindern regelmäßig ausgelöst werden kann [82]. Im weiteren Reifungsverlauf nimmt die Dauer der iSP bis zum Jugendlichenalter weiter zu und ihre Latenz ab (Abbildung 11) [71]. Neben Dauer und Latenz der iSP kann die „nArea_iSP“ als Parameter zur Bestimmung des Ausmaßes der iSP gemessen werden. [83].

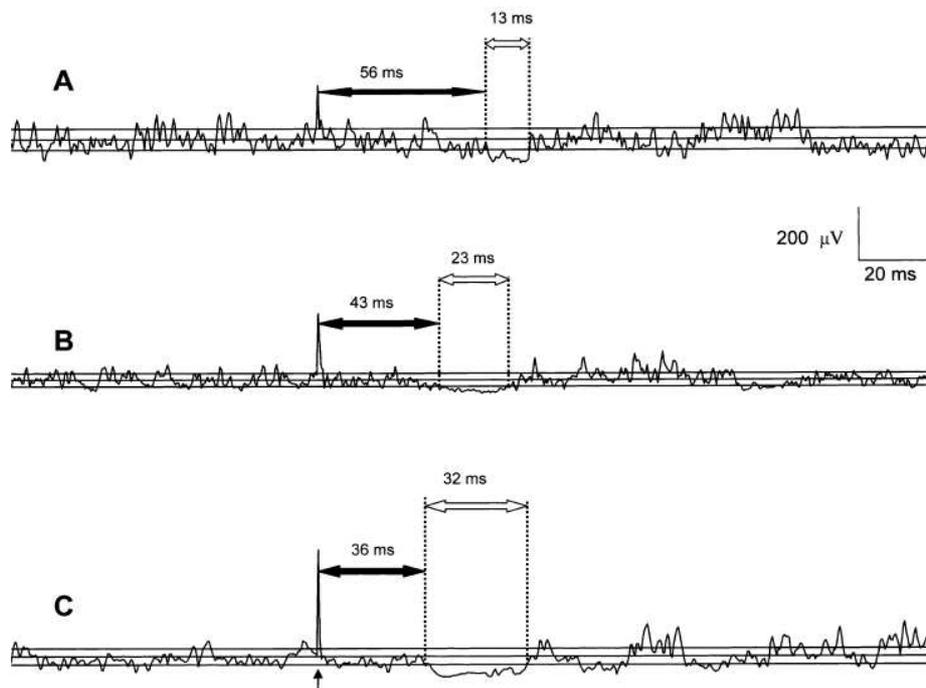


Abbildung 11: Entwicklungsverlauf der iSP bei einem 7j (A), 12j (B) und 22j (C) Probanden: der schwarze vertikale Pfeil zeigt die Latenz, der helle Pfeil die Dauer der iSP. Jede Kurve besteht aus 10 überlagerten Einzelversuchen. (aus Garvey et al. 2003, *Clin Neurophysiol*, 114; 1662-1670).

Garvey et al. 2003 vermuteten, dass das klinische Korrelat der iSP spiegelbildliche Mitbewegungen sind, die durch bilaterale Aktivierung des motorischen Kortex entstehen, aber im Laufe der Entwicklung durch die Reifung der intrakortikalen Inhibitionsfähigkeit unterdrückt werden können. Allerdings ist es Garvey nicht gelungen, eine statistische Beziehung zwischen spiegelbildlichen Mitbewegungen und der iSP herzustellen. Zusätzlich zu spiegelbildlichen Mitbewegungen wurde auch die Geschwindigkeit von repetitivem Klopfen eines Fingers auf der Unterlage untersucht. Hier konnte man eine altersabhängige Zunahme der Geschwindigkeit, jedoch keinen klaren statistischen Zusammenhang mit der iSP ausmachen. Zwar korrelierte die Geschwindigkeit der rechten Hand mit der iSP Latenz bei Stimulation der rechten Hemisphäre, aber es gab keine Beziehung zwischen der linken Hand und Dauer oder Latenz der iSP bei Stimulation der linken Hemisphäre [71]. Für weiterführende Untersuchungen wurde eine objektive Messung spiegelbildlicher Mitbewegungen zum Vergleich mit der iSP gefordert.

Bei der Reifung der iSP zeigt sich ein Seitenunterschied. Bei 6-jährigen Kindern ergab die Stimulation der dominanten Hemisphäre häufiger eine iSP als die der nicht dominanten. Waren auf beiden Seiten iSPs ableitbar, war die Dauer der dominanten iSP kürzer als die der nicht-dominanten [71].

Das entspricht einer kürzeren CSP der dominanten kleinen Handmuskeln verglichen mit der nicht-dominanten Seite. Dies wurde sowohl bei Erwachsenen [84] als auch bei Kindern [71] bestätigt. Es könnte sich um eine Asymmetrie der Erregbarkeit der kortikalen Inhibitionsmechanismen, die für die CSP verantwortlich sind, handeln [84].

Bereits mehrfach bestätigt ist, dass im Gegensatz zur CSP Dauer die iSP Dauer nicht mit zunehmender Stimulationsstärke ansteigt [38, 43, 71].

1.2.4.2 Interhemisphärische Inhibition

Neben der Bestimmung der iSP kann die interhemisphärische Inhibition (IHI) mithilfe einer Doppelstimulation - wie von Ferbert et al. 1992 eingesetzt - untersucht werden [38]. Dabei wird zuerst ein so genannter konditionierender Stimulus über dem Motorkortex ipsilateral zum abzuleitenden Muskel abgegeben. Nach einem bestimmten Interstimulusintervall wird kontralateral zum abzuleitenden Muskel der Teststimulus erzeugt. Der konditionierende Stimulus führt zur Inhibition der Gegenseite und hat so eine hemmende Wirkung auf den folgenden Teststimulus, was sich als niedrigere Amplitude der Muskelantwort im EMG darstellt.

Es gibt klare Hinweise, dass sowohl die iSP [43] als auch die IHI [38] transcallosal vermittelt sind. In einer Studie mit Patienten, deren Entwicklung des Corpus Callosum gestört war, wurde keine oder nur eine verspätete ipsilaterale Hemmung der Muskelaktivität gefunden [43].

Bei einer Untersuchung von durchschnittlich 21,5-jährigen Pianisten, die bereits im Kindesalter intensiv mit dem Klavier üben begannen, zeigte sich eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verminderte transcallosale Inhibition. MEP Schwelle, Latenz und Amplitude waren dagegen gleich [85]. In einer MRT Studie mit professionellen Musikern konnte gezeigt werden, dass der vordere Teil des Corpus Callosum bei den Musikern dicker ist [86]. Diese Unterschiede könnten durch das intensive Training

zustande kommen oder aber ein genetisches Merkmal darstellen, das zu einer besonderen Begabung führt ein Musikinstrument zu spielen [85].

Ein Unterschied zwischen iSP und IHI besteht darin, dass die iSP eine Unterbrechung der Aktivität des vorinnervierten Muskels darstellt, während die IHI die Inhibition der Aktivität des kortikospinalen Systems durch einen Teststimulus widerspiegelt. Trotz einiger Gemeinsamkeiten kann man nicht unbedingt davon ausgehen, dass iSP und IHI durch dieselben Mechanismen vermittelt werden. Vielmehr könnten verschiedene Neuronenpopulationen im ipsilateralen Motorkortex iSP und IHI vermitteln, möglicherweise über verschiedene Bahnen des Corpus Callosum [87]. Bisher existieren nur wenige Daten zur IHI bei Kindern aber es zeigt sich, dass sie - ähnlich der iSP - ab dem Vorschulalter graduell zunimmt [88].

1.2.5 Inhibitorische TMS Parameter: Untersuchungen bei kranken Kindern

Bisher gibt es kaum Studien, die die inhibitorischen TMS Parameter bei kranken Kindern untersuchen. Die wenigen Erkenntnisse, die daraus resultieren, sollen hier dargestellt werden:

1.2.5.1 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Ein Symptom des ADHS ist eine motorische Überaktivität – als Ergebnis einer übermäßigen Aktivierung oder aber einer defekten Inhibition im motorischen Kortex. Das motorische Verhalten bei ADHS ist qualitativ ähnlich wie bei gesunden Kindern, aber deutlich stärker ausgeprägt. Beispielsweise zeigen sich bei ADHS typischerweise überschießende Bewegungen, die ähnlich den physiologischen spiegelbildlichen Mitbewegungen sind, die bei Kindern im Entwicklungsverlauf auftreten. Allerdings sind diese bei ADHS relativ zum Alter stärker ausgeprägt und verschwinden nicht im späten Jugendlichenalter [89]. Es konnte gezeigt werden, dass das Volumen des Corpus Callosum bei Patienten mit ADHS im Vergleich zu Gesunden geringer ist, was auf eine Störung der Fasern des Corpus Callosum hinweisen könnte, die die transcallosale Inhibition vermitteln [90].

Eine TMS Untersuchung mit Einzelpulsen konnte signifikant höhere iSP Latenzen und eine verringerte iSP Dauer bei Kindern mit ADHS nachweisen [91]. Garvey et al. 2005 stellten fest, dass es bei gesunden Kindern im Entwicklungsverlauf zu einer Abnahme

der iSP Latenz kam, die bei Kindern mit ADHS signifikant schwächer ausgeprägt war. Außerdem konnte bei Gesunden eine Korrelation zwischen der iSP Latenz und schnellen Fingerbewegungen im Altersverlauf hergestellt werden: gleichzeitig mit der Abnahme der iSP Latenz kam es zu einer Zunahme der Geschwindigkeit bei den Fingerbewegungen. Dagegen war bei Kindern mit ADHS nur eine geringe Zunahme der schnellen Fingerbewegungen und keine Änderung der Latenz beobachtet worden [92]. In einer Medikamentenstudie mit Methylphenidat konnte unter Medikation ein Anstieg der iSP Dauer und eine Abnahme ihrer Latenz nachgewiesen werden [93].

1.2.5.2 Infantile Zerebralparese

Kinder mit infantiler Zerebralparese, deren Ursache meist die periventriculäre Leukomalazie ist, zeigen häufig strukturelle Veränderungen des Corpus Callosum. Heinen et al. 1999 untersuchten Jugendliche mit infantiler Zerebralparese mithilfe der TMS mit dem Ergebnis, dass bei keinem der Patienten eine iSP auftrat. Der Grund könnte eine Läsion des Corpus Callosum sein, wie sie bei der infantilen Zerebralparese häufig auftritt. Allerdings zeigten auch zwei Patienten eine normale Struktur des Corpus Callosum im MRT, und trotzdem trat keine iSP auf. Strukturelle Störungen allein können daher nicht Ursache dieses Phänomens sein. Bei der spastischen Paraplegie konnte im Gegensatz dazu - wie bei Gesunden - immer eine iSP ausgelöst werden.

1.3 MR-Diffusionstensorbildgebung

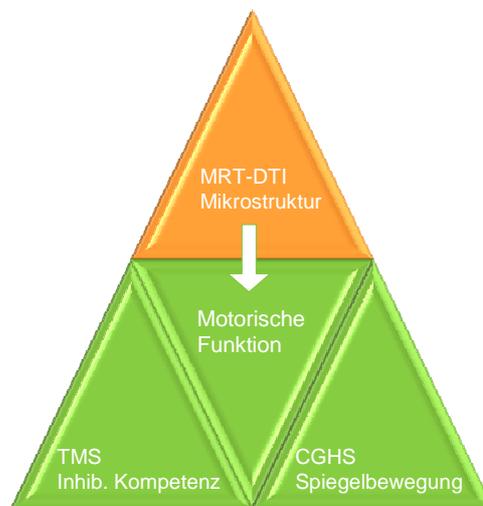


Abbildung 12: MR - Diffusionstensorbildgebung

Zusätzlich zur Untersuchung der spiegelbildlichen Mitbewegungen und der Transcraniellen Magnetstimulation wird das Corpus Callosum mithilfe der Diffusionstensorbildgebung (diffusion tensor imaging = DTI) dargestellt. Die DTI ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren der MRT, das die Möglichkeit bietet, anhand der gemessenen Diffusionseigenschaften von Wassermolekülen in einem Bildvoxel (1x1x1mm) die Orientierung der Nervenfasern zu bestimmen und damit den Verlauf von Nervenfaserverbindungen zu rekonstruieren.

1.3.1 Corpus Callosum – strukturelle Eigenschaften

Als größte interhemispherale Verbindung des Gehirns, bestehend aus annähernd 180 Millionen meist myelinisierten Axonen, verbindet das Corpus Callosum die homologen Regionen der linken und rechten Hemisphäre [94]. Die anatomische Unterteilung in Genu, Rostrum, Truncus und Splenium ist nur schwer möglich, da es keine eindeutigen anatomischen Orientierungspunkte für diese Einteilung gibt. Daher wurden bereits mehrere geometrische Schemata erstellt, um das Corpus Callosum zu unterteilen. Das bekannteste und am weitesten verbreitete wurde von Witelson 1989 vorgeschlagen [95]. Es basiert auf der Unterteilung in fünf vertikale Segmente abhängig von der anterior-

posterior Ausdehnung des Corpus Callosum (Abbildung 13). Allerdings basiert dieses Schema auf der Grundlage von Untersuchungen an nicht-menschlichen Primaten.

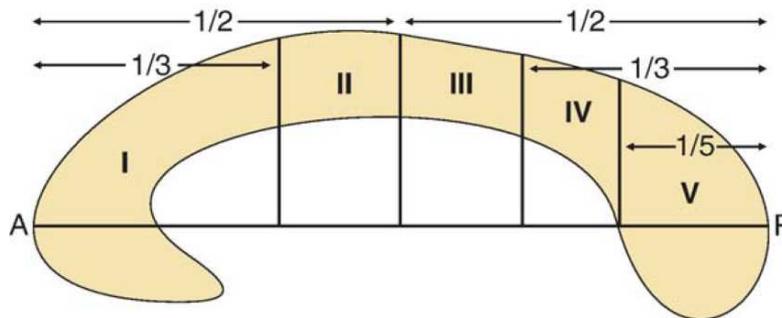


Abbildung 13: Unterteilung des Corpus Callosum in 7 Regionen nach Witelson 1989. A = anterior, P = posterior

- (I) Anteriores Drittel: präfrontal, prämotorisch und supplementär motorischer Kortex
- (II) Anteriores Mittelstück: Motorischer Kortex
- (III) Posteriore Mittelstück: Somatosensibler, posterior parietaler Kortex
- (IV) Isthmus: posterior parietaler und superior temporaler Kortex
- (V) Splenium: okzipitaler, inferior temporaler Kortex

Hofer et al. 2006 untersuchten das Corpus Callosum erneut beim Menschen mithilfe der DTI Traktographie [96]. Diese Methode ermöglicht es, die Bahnen des Corpus Callosum bis in beide Kortexhemisphären nachzuverfolgen. Entsprechend den kortikalen Projektionen konnten die Fasern so den verschiedenen Kortexregionen zugeordnet werden. Dabei entstand eine vom Witelson-Schema abweichende Unterteilung. Der größte Unterschied ist, dass motorische Fasern das Corpus Callosum in einem weiter posterior gelegenen Bereich, der Area III, kreuzen. Wir verwenden bei der Auswertung unserer DTI Daten dieses neuere, dem menschlichen Gehirn besser entsprechende Schema (Abbildung 14), das bereits in weiteren Arbeiten bestätigt wurde [97].

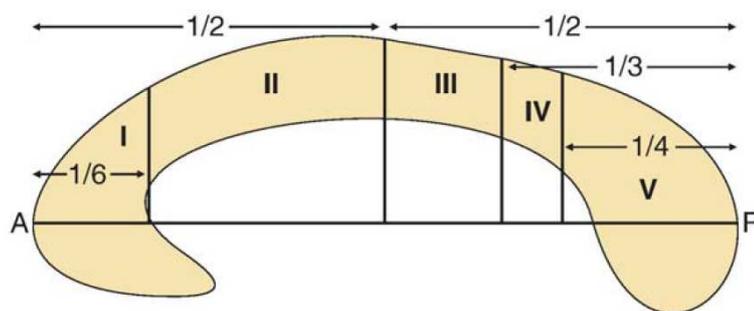


Abbildung 14: Neues Schema nach Hofer und Frahm aus Hofer et al. 2006, *Neuroimage* 32. A = anterior, P= posterior

- (I) Präfrontale Region
- (II) prämotorische und supplementärmotorische Region
- (III) motorische Region
- (IV) sensorische Region
- (V) parietale, temporale und okzipitale Region

Aboitz et al. 1992 führten mikroskopische Untersuchungen zur Darstellung der Faserdichte in den einzelnen Teilen des Corpus Callosum durch [98]. Die größte Anzahl an Fasern mit einem dünnen Durchmesser fand sich vor allem im anterioren Teil des Corpus Callosum, fiel im posterioren Mittelteil deutlich ab um im Splenium wieder zuzunehmen. Im Gegensatz dazu zeigten Fasern mit einem dicken Durchmesser genau das entgegengesetzte Verteilungsmuster mit einem deutlichen Maximum der Faseranzahl im posterioren Mittelteil. Insgesamt fiel die Faserdichte vom Genu zum posterioren Mittelteil, um in Richtung Splenium zuzunehmen und in der posterioren Region des Spleniums wieder abzunehmen.

1.3.2 Konventionelle MRT Studien am Corpus Callosum

Mit der konventionellen Magnetresonanztomographie wurde bereits in mehreren Studien die Morphologie des Corpus Callosum im Verhältnis zu Alter, Geschlecht und verschiedenen Erkrankungen erforscht. Allen et al. 1991 untersuchten in einer großzahligen Studie gesunde Probanden im Alter von 2 - 61 Jahren und konnten eine Zunahme der Fläche des Corpus Callosum bis zum 15. Lebensjahr und eine Abnahme ab dem Erwachsenenalter feststellen [99]. Eine andere Studie dagegen zeigte eine Zunahme der Fläche bis ins dritte Lebensjahrzehnt [100]. Auch regionale Unterschiede in der Entwicklung wurden untersucht: Giedd et al. 1999 fanden bei einer Gruppe von

4-bis 18-jährigen Probanden, dass es zu einer altersabhängigen Zunahme der Größe des Corpus Callosum im posterioren Bereich - und dort vor allem im Splenium - kam. Das könnte auf einen anterior-posterior Gradienten in der Entwicklung des Corpus Callosum hindeuten, wobei die anterioren Bereiche früher erwachsenengleiche Größe annehmen [101]. Unterstützt wird diese Hypothese durch eine weitere Untersuchung, mit dem Ergebnis einer altersabhängigen Flächenzunahme des posterioren Anteils bei 6- bis 15-Jährigen zeigte [102].

Allerdings sind der konventionellen Bildgebung auch Grenzen gesetzt. Zwar können Entwicklungstrends der makroskopischen Hirnstruktur von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter dargestellt werden, aber über mikrostrukturelle Veränderungen des Corpus Callosum kann so keine Aussage gemacht werden. Hier bietet die Diffusionstensorbildgebung die Möglichkeit, Informationen über die Mikrostruktur der weißen Substanz zu erhalten [103, 104].

1.3.3 Die Methode der Diffusionstensorbildgebung [105, 106]

Abhängig von der Umgebung haben Wassermoleküle unterschiedliche Diffusionseigenschaften. Nach der Brownschen Molekularbewegung befinden sich Moleküle in einer Flüssigkeit aufgrund ihrer temperaturabhängigen kinetischen Eigenschaften in ständiger Bewegung. Man kann dabei nicht vorhersagen, in welche Richtung oder wie weit ein einzelnes Molekül diffundiert, betrachtet man allerdings viele Moleküle gleichzeitig so wird klar, dass sie durchschnittlich in alle Richtungen gleich schnell diffundieren. Dieses Phänomen, eine richtungsunabhängige, isotrope Diffusion, findet beispielsweise in den Liquorräumen statt. In den Axonen und Nervenzellen der weißen Substanz werden die Moleküle aufgrund von intra- und extrazellulären Strukturen wie Zellmembranen und Myelinscheiden an der isotropen Diffusion gehindert. So beobachtet man eine Diffusionsvorzugsrichtung der Moleküle abhängig von Aufbau, Ausrichtung und molekularer Zusammensetzung der zellulären Elemente. Die molekulare Bewegung findet schneller in Längs- als in Querrichtung der Axone statt, weil die Möglichkeit zur Diffusion vor allem senkrecht zum Axon eingeschränkt ist. Man spricht dann von der richtungsabhängigen, anisotropen Diffusion. Je kleiner die Möglichkeiten zur Diffusion sind, desto größer ist also die Anisotropie, die bei der DTI erfasst wird (Abbildung 15).

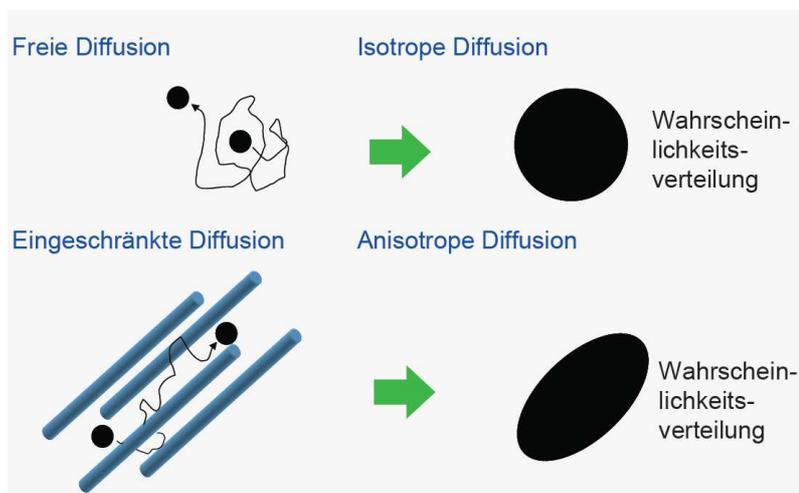


Abbildung 15: Isotrope und Anisotrope Diffusion: schematische Darstellung

Als Vorläufermethode der DTI wurde bereits 1986 von Le Bihan et al. die diffusionsgewichtete Bildgebung (diffusion weighted imaging: DWI) eingeführt [107]. Bei dieser Methode werden zwei Aufnahmen pro Schicht angefertigt, die erste, nicht diffusionsgewichtete Aufnahme und dann eine zweite unter Zuschaltung eines weiteren Gradienten. Die Signalauslöschung ist umso stärker je weiter sich die Wassermoleküle in der Zeit zwischen den Aufnahmen von ihrem Ursprungsort entfernt haben. So kommt es beispielsweise im Liquor aufgrund der isotropen Diffusion zu einer sehr hohen Signalauslöschung, das Bild erscheint dunkel. In der weißen Substanz dagegen kommt es wegen der eingeschränkten Diffusion der Moleküle zu einer geringeren Signalauslöschung und das Bild erscheint hell. Um diese Signalabnahme zu messen wird der scheinbare Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient ADC) berechnet. Allerdings enthält dieser nur wenig Information über die Diffusionsrichtung. Heute die DWI vor allem zum frühen Ischämienachweis in der Infarktdiagnostik Anwendung.

1994 wurde dann von Basser et al. die DTI eingeführt. Dabei werden pro Schicht neben der ersten, nicht diffusionsgewichteten Aufnahme sechs weitere Aufnahmen angefertigt, bei denen jeweils ein zusätzlicher Gradient in einer bestimmten Richtung geschaltet

wird. So erhält man für sechs Richtungen im Raum einen Diffusionskoeffizienten [108]. Der Grad der Anisotropie kann Werte zwischen 0 (rein isotrope Diffusion) und 1 (rein anisotrope Diffusion) annehmen. Zur Darstellung des Grades der Anisotropie gibt es zwei gebräuchliche Methoden: die relative Anisotropie (RA) und die fraktionierte Anisotropie (FA).

Die DTI ist ein neues Verfahren mit einer Vielzahl an Möglichkeiten, aber auch noch einigen Nachteilen. Physikalische Artefakte und Bewegungsartefakte können die Auswertung der Daten einschränken oder sogar unmöglich machen. Dabei können auch Bewegungen im Gehirn selbst wie der Pulsschlag eine Signalauslöschung hervorrufen. Außerdem ist die Auflösung der Daten mit 1-5 mm noch recht gering. Auch methodische Fehler aufgrund von Hintergrundrauschen oder Faserbündelkreuzungen sind bisher nicht vollständig auszuschließen. Dennoch darf man nicht vergessen, dass die DTI erstmals in vivo Einblicke in die Mikrostruktur der weißen Substanz ermöglicht und uns so Rückschlüsse über deren Integrität geben kann. Nicht zuletzt können wir damit Verbindungen der einzelnen Hirnareale zwischen den Hemisphären darstellen.

1.3.4 Veränderungen der DTI im Entwicklungsverlauf

Myelin, eine lipid- und proteinreiche Biomembran, die die Axone umgibt, schränkt die Möglichkeit der Wasserdiffusion in der weißen Substanz ein. Intrazelluläres Wasser myelinisierter Neurone zeigt also eine stärker gerichtete Diffusion als das nicht myelinisierter Neurone. Eine hohe FA bedeutet damit, dass die Diffusion vor allem in eine Richtung möglich ist, also einen hohen Grad der Myelinisierung. Altersabhängige Veränderungen in der Mikrostruktur des Corpus Callosum wurden bereits in einigen Studien beschrieben:

In einer Gruppe von 20 gesunden Probanden im Alter von 10-40 Jahren konnte mithilfe der DTI im Splenium ein altersabhängiger Anstieg der Anisotropie festgestellt werden. Im Bereich des Genu des Corpus Callosum gab es dagegen keine signifikante Anisotropieänderung [109]. Eine weitere Studie mit 40 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 15 Jahren untersuchte den Effekt des Alters auf den scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC) und konnte eine Abnahme im Splenium, nicht aber im Genu des Corpus Callosum zeigen [110]. Weiterhin konnte in einer Gruppe von 24 gesunden jungen männlichen Probanden im Alter von 10-20 Jahren eine Zunahme der

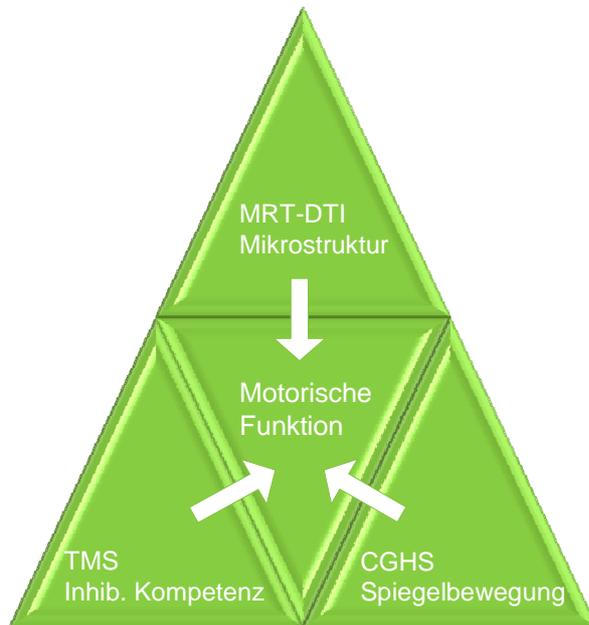
FA im Bereich des Spleniums gezeigt werden [111]. Schneider et al. 2004, die 52 gesunde Probanden im Alter zwischen einem Tag und 16 Jahren untersuchten, zeigten, dass bei Geburt die höchste FA der gesamten weißen Substanz im Corpus Callosum gemessen werden kann. In der Entwicklung folgen Genu und Splenium des Corpus Callosum einem nicht-identischen, aber parallelen Entwicklungsverlauf: im Splenium werden immer höhere Werte für FA und niedrigere für ADC gemessen, was auf eine frühere Myelinisierung hindeutet. In dieser Untersuchung erreichten FA und ADC in den zwei Regionen Genu und Splenium im Alter von 3 Jahren erwachsenengleiche Werte [112]. Im Vergleich zur konventionellen Bildgebung nimmt allerdings die Anisotropie früher zu als eine Zunahme der Myelinisierung im MRT darstellbar ist [113]. Das könnte ein Hinweis dafür sein, dass neben der Myelinisierung die Abnahme des globalen Wassergehalts im Gehirn sowie Reifung neuronaler und glialer Zellen für die Zunahme der Anisotropie eine Rolle spielen [105].

1.3.5 Weitere Anwendungsgebiete der DTI

Neben der für uns interessanten Darstellung des sich entwickelnden Gehirns auf mikrostruktureller Ebene gibt es natürlich weitere Anwendungsgebiete der DTI. In der klinischen Anwendung steht die Schlaganfall-Diagnostik im Vordergrund, meist weist das betroffene Hirngewebe schon kurz nach dem Ereignis geringere Diffusionskoeffizienten auf als gesundes Gewebe. Auch in der Operations- oder Bestrahlungsplanung kann die DTI angewendet werden. Durch die genaue Darstellung der Faserverläufe können diese beim Eingriff besser geschont und so Funktionsausfälle vermieden oder zumindest minimiert werden.

Erforscht wird die Anwendung der DTI bei Stoffwechselerkrankungen wie bei der Adrenoleukodystrophie, bei der es zu einer Demyelinisierung der weißen Substanz kommt. Mit der DTI ist es möglich, bereits mikrostrukturelle Änderungen der weißen Substanz nachzuweisen, die im konventionellen MRT noch nicht sichtbar wären. So kann der individuelle Therapiebeginn optimiert werden [114]. Auch bei Alterungsprozessen des Gehirns lassen sich mit der DTI Änderungen der Mikrostruktur früh erkennen [115]. Außerdem wurden bereits DTI Studien bei der Wallerschen Degeneration [116] und bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose [117] durchgeführt.

1.4 Unsere Idee



Auf der klinischen Seite werden wir spiegelbildliche Mitbewegungen untersuchen, die - wie bereits mehrfach dargestellt - im Lauf der Entwicklung abnehmen [1, 2, 13]. Ihre Messung wird im klinischen Alltag häufig verwendet um die motorische Reife von Kindern einzuschätzen. Allerdings beruhen diese Messungen meist auf der subjektiven Beurteilung des Untersuchers. Wir verwenden hierzu eine quantitative computergestützte Untersuchung.

Neurophysiologisch wollen wir die funktionelle Verbindung zwischen den motorischen Arealen beider Gehirnhälften, vermittelt über das Corpus Callosum, mit der neuronavigierten TMS untersuchen [52]. Hier liegt unser Interesse auf der iSP, welche die inhibitorische Kompetenz des Gehirns und damit motorische Reifung abbildet.

Mit der MRT kann zunehmende Myelinisierung des Corpus Callosum auf makrostruktureller Ebene dargestellt werden. Diese ist bis zum Ende des zweiten Lebensjahres weitgehend abgeschlossen [118], aber das Gehirn entwickelt sich auf mikrostruktureller Ebene noch weiter [119, 120]. Diese Entwicklung können wir als Änderung des Anisotropiegrades mit der MR-DTI darstellen.

Unsere Hypothese ist, dass mit fortschreitender Abnahme spiegelbildlicher Mitbewegungen im Entwicklungsverlauf sowohl Dauer als auch Fläche der iSP ansteigen. Zugleich erwarten wir eine Zunahme der Anisotropie transcallosaler motorischer Bahnen. Mithilfe von Korrelationsanalysen wollen wir diese Zusammenhänge untersuchen und rekrutieren dafür gesunde Probanden aus drei verschiedenen Altersklassen.

2 Material und Methoden

Für die vorliegende Arbeit werden drei Untersuchungstechniken zur Darstellung der Entwicklung des Corpus Callosum angewendet:

1. Klinische und apparative Messung spiegelbildlicher Mitbewegungen
2. Neurophysiologische Untersuchung mit neuronavigierter transcranieller Magnetstimulation
3. Magnetresonanztomographie mit Diffusion Tensor Imaging

2.1 Probanden

2.1.1 Kollektive

Insgesamt untersuchen wir 31 gesunde Probanden in drei Altersklassen. Es werden nur Rechtshänder (Lateralisquotient nach Edinburgh-Inventar mindestens 20%) in die Studie eingeschlossen. Die drei Altersgruppen (Anzahl der Probanden, mittleres Alter und Standardabweichung) gliedern sich in „Kinder“ (n=11; $8,3 \pm 1,5$ Jahre) „Jugendliche“ (n=10; $15,6 \pm 0,8$ Jahre) und „Erwachsene“ (n=10; $25,9 \pm 2,6$ Jahre).

Um die Einschlusskriterien für die Altersgruppen zu erfüllen müssen die Kinder zwischen 7 und 11 Jahre, die Jugendlichen 15-17 Jahre und die Erwachsenen über 21 Jahre alt sein.

Es wird darauf geachtet, dass sich jedes Kollektiv aus gleich vielen männlichen wie weiblichen Probanden zusammensetzt - lediglich die Gruppe der Kinder besteht aus nur 4 männlichen und 7 weiblichen Probanden (s. Anhang 7.2).

Kontraindikationen gegen die TMS bzw. MRT Untersuchung wie eine erhöhte zerebrale Krampfbereitschaft, Herzschrittmacher oder leitfähige Metallimplantate werden vor Untersuchungsbeginn ausgeschlossen. Ausschließlich Probanden, bei denen sich in der Anamnese bis zum Untersuchungszeitpunkt keine neurologischen Auffälligkeiten finden werden in die Studie eingeschlossen. Zwei Probanden tragen zum

Untersuchungszeitpunkt eine feste Zahnsperre, mögliche dadurch entstehende Risiken können ausgeschlossen werden [121].

2.1.2 Rekrutierung

Die Probanden werden über Freunde und Bekannte der Mitarbeiter des Dr. von Haunerschen Kinderspitales rekrutiert. Aus der Gruppe der Jugendlichen und Kinder hatten einige bereits 1997 und 2004 an vorangegangenen TMS Untersuchungen teilgenommen.

2.1.3 Aufklärung und Einverständnis

Alle Probanden bzw. deren Erziehungsberechtigte werden über Ziel der Studie, Durchführung der Untersuchungen und die Risiken schriftlich und mündlich aufgeklärt (s. Anhang 7.3). Vor Beginn jeder Untersuchung wird nochmals darauf hingewiesen, dass die Teilnahme freiwillig und eine Unterbrechung jederzeit möglich ist, ohne dass für den Probanden Nachteile entstehen. Das schriftliche Einverständnis aller Probanden bzw. deren Erziehungsberechtigten zur Teilnahme an der Studie liegt vor.

2.1.4 Ethikvotum

Die Zustimmung der lokalen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München für die Studie liegt vor (Nr. 350/04).

2.2 Handmotorik

Zur Darstellung der funktionellen Entwicklung der Handmotorik wird diese klinisch und mithilfe eines computergestützten Programms von Prof. Dr. A. Danek / Dr. Esslinger (Klinikum der Universität München, Großhadern, Abteilung Neurologie) untersucht.

2.2.1 Klinische Untersuchung spiegelbildlicher Mitbewegungen

Bei der klinischen Untersuchung sitzen sich Proband und Untersucher gegenüber. Der Untersucher erklärt die auszuführenden Aufgaben und führt sie selbst vor. Dann beobachtet er die Ausführung des Probanden, insbesondere muss er eventuelle spiegelbildliche Mitbewegungen der inaktiven Hand gut im Blick haben und diese dann bewerten.

Die Aufgaben werden immer zuerst mit der rechten und dann mit der linken Hand ausgeführt, die jeweils inaktive Hand soll ruhig in Ausgangsstellung gehalten werden.

a) Sequentielle Fingeropposition (Abbildung 16a)

Der Proband legt beide Hände entspannt in Supinationsstellung auf die Oberschenkel und tippt nacheinander mit je einem der Finger II-V einmal an die Daumenkuppe derselben Hand und anschließend in umgekehrter Reihenfolge (also II – III – IV – V – IV – III – II jeweils auf die Daumenkuppe). Die Aufgabe soll so schnell wie möglich insgesamt fünfmal ohne weitere Unterbrechung oder Aufforderung durchgeführt werden.

b) Schnipsen (Abbildung 16b)

Ausgangshaltung wie bei „sequentielle Fingeropposition“. Jetzt schnipst der Proband zehnmal mit dem Zeigefinger vom Daumen weg, während die Finger III-V ausgestreckt liegen bleiben. (Zur Erklärung konnte der Vergleich mit dem Anstoßen einer Murmel gegeben werden).

c) Faust öffnen (Abbildung 16c)

Beide Hände liegen flach in Pronationsstellung auf den Oberschenkeln. Der Proband soll nun fünfmal die Hand zur Faust schließen und wieder soweit wie möglich öffnen, bis alle Finger maximal abgespreizt sind.

d) Finger spreizen gegen Widerstand (Abbildung 16d)

Ausgangsstellung wie beim „Faust öffnen“. Der Untersucher hält Zeige- und Mittelfinger der ausgestreckten Hand des Probanden zusammen, während dieser versucht, die Finger auseinanderzuspreizen. Die Aufgabe wird mit jeder Hand zweimal wiederholt.



Abbildung 16: Bewegungsaufgaben bei der klinischen Untersuchung, aus Esslinger 2000

2.2.1.1 Bewertung

Die klinische Untersuchung auf spiegelbildliche Mitbewegungen wird bei allen Probanden vom gleichen Untersucher durchgeführt um untersucherabhängige Unterschiede in der Bewertung zu verringern. Als spiegelbildliche Mitbewegungen werden nur Bewegungen bezeichnet, die symmetrisch und zeitgleich zu denen der aktiven Hand erfolgen. Bei aktiver rechter Hand wird die Mitbewegung der linken Hand beurteilt und umgekehrt.

- 0: keine Mitbewegung homologer Muskeln der Gegenseite bei einseitiger Willkürbewegung
- 1: leichte bis mittelstarke Mitbewegungen homologer Muskeln der Gegenseite bei einseitiger Willkürbewegung
- 2: starke Mitbewegungen homologer Muskeln der Gegenseite bei einseitiger Willkürbewegung, die über eine längere Bewegungsabfolge deutlich ausgeprägt sind.

Zur statistischen Auswertung werden die Werte in Prozentangaben umgerechnet, das heißt der Wert 0 entspricht 0% spiegelbildliche Mitbewegung, der Wert 1 entspricht 50% und der Wert 2 100% (also maximale) spiegelbildliche Mitbewegung. Alle vier Aufgaben einer Hand werden zu einem Mittelwert zusammengefasst, so dass sich für jeden Probanden ein Wert für die rechte und einer für die linke Hand ergibt, der die individuelle Spiegelaktivität der jeweiligen Person darstellt.

2.2.2 Apparative Untersuchung spiegelbildlicher Mitbewegungen

Für diesen Teil der Untersuchung stellte uns dankenswerterweise Prof. A. Danek, (Neurologische Abteilung, Klinikum Großhadern) ein bereits in der Dissertation von Dr. Esslinger und von Uttner et al. validiertes Handmotoriksetting zur Verfügung [13, 18, 122].

2.2.2.1 Versuchsaufbau

Die Probanden halten zwei zylinderförmige Kraftaufnehmer (15g) jeweils zwischen Daumen und Zeigefinger, die isometrische Kräfte der Fingermuskeln in einem Bereich von 0 bis 100N mit einer Messgenauigkeit von $\pm 0,1\text{N}$ aufzeichnen. Über einen

Messverstärker werden die Daten - aufgezeichnet im 10ms Intervall - an den Computer übermittelt. Auch hier gibt es immer eine aktive Hand, die verschiedene Aufgaben ausführen muss, und eine willentlich nicht aktive, die den Kraftaufnehmer mit geringst möglicher Kraft hält. Über das Verhältnis der Kurven von Willkür- zu Spiegelhand können damit sowohl Aussagen zu den Kraft- wie zu den Zeitverläufen gemacht werden. Im Gegensatz zur klinischen Untersuchung können mit dieser Methode auch sehr geringe, visuell nicht mehr wahrnehmbare spiegelbildliche Mitbewegungen dargestellt werden. Die Probanden erhalten bei den Versuchen ein visuelles Feedback über die Kraftkurve der jeweils aktiven Hand, und zwar mithilfe eines vertikalen Balkens, der proportional mehr ansteigt umso höher der Kraftaufwand ist. Die Probanden sollen diesen Balken innerhalb bestimmter Zielmarkierungen - abhängig von ihrer individuellen Maximalkraft - auf und ab bewegen (Abbildung 17).

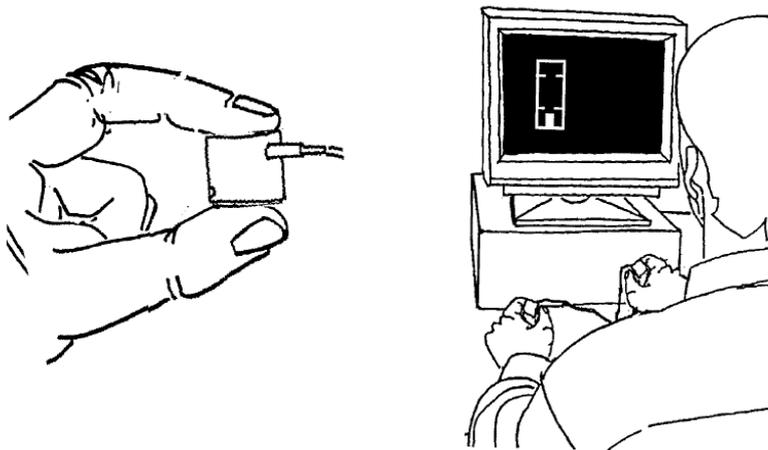


Abbildung 17: Versuchsaufbau Handmotorik, aus Esslinger 2000

2.2.2.2 Versuchsablauf

Die Probanden setzen sich in möglichst entspannter Haltung mit gutem Blick auf den Bildschirm. Die Unterarme werden auf den Armlehnen aufgestützt, die Hände aber frei getragen um das Ablegen eines Kraftaufnehmers zu verhindern. Die Kraftaufnehmer werden im Präzisionsgriff zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten, die übrigen Finger sollen, um ein zusätzliches Manipulieren zu verhindern, flektiert werden. Die Kabel der Kraftaufnehmer dürfen sich während des gesamten Versuches nicht berühren.

Zur Gewöhnung an das Gerät sollen die Kraftaufnehmer nur festgehalten werden, dabei kann ein Tremor oder eine andere grobe Versuchsuntauglichkeit ausgeschlossen werden.

Als nächstes wird die individuelle Maximalkraft beider Hände ermittelt: Die Probanden bekommen die Anweisung zuerst mit der rechten und dann mit der linken Hand drei Mal hintereinander so fest wie möglich zu drücken. Dabei kann am Bildschirm mit steigender Kraft ein Ansteigen des Kraftbalkens (max. 100N) beobachtet werden. Die Kinder können den Versuch durch den Vergleich mit dem hier sehr bekannten Spiel „Hau den Lukas“ gut begreifen. Direkt im Anschluss werden die Kraftkurven vom Untersucher ausgewertet, es zählt der jeweils beste Versuch als Maximalkraft des Probanden. Sowohl die exakten Werte als auch die auf 5N Schritte gerundeten Werte werden notiert und die weiteren Versuche mithilfe der gerundeten Werte den individuellen Maximalkräften der Probanden angeglichen. Die Probanden werden nun einmalig instruiert alle Aufgaben nur mit einer Hand auszuführen und die jeweils inaktive Hand möglichst ruhig zu halten.

Insgesamt werden 16 Versuche über jeweils 15 Sekunden durchgeführt um spiegelbildliche Mitbewegungen unter verschiedenen Versuchsbedingungen genau zu erfassen (exemplarische Darstellung eines Versuchs: Abbildung 18).

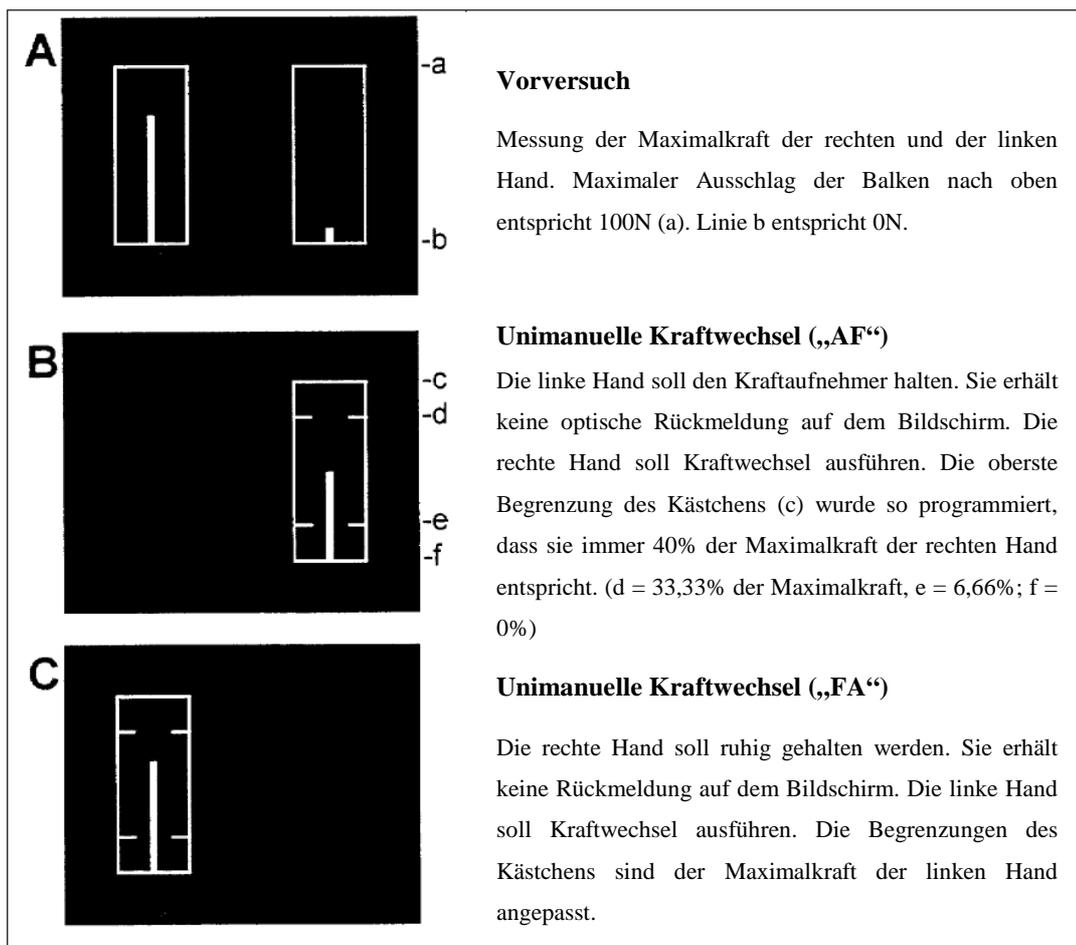


Abbildung 18: Optische Rückmeldung der Handmotoriktests auf dem Bildschirm, modifiziert nach Esslinger 2000

In der ersten Versuchsreihe entspricht die obere Begrenzung des auf dem Bildschirm dargestellten Kästchens 40% der Maximalkraft der Probanden. Außerdem werden in dem Kästchen noch zwei weitere Zielmarken und zwar 6.66% und 33.33% der Maximalkraft angegeben. Diese Markierungen sollen durch den Kraftbalken jeweils über- bzw. unterschritten werden, dabei aber die Umrahmung des Kästchens nicht berühren. Es werden langsame und schnelle Kraftwechsel verlangt, die langsamen mit einer Frequenz von 1/s, vorgegeben durch ein Metronom, die schnellen mit maximal möglicher Frequenz. Dabei ist maximale Frequenz wichtiger als bei den Kraftwechseln genau zwischen den Markierungen zu bleiben.

Es werden folgende Versuchsbezeichnungen festgelegt:

AF01	rechte Hand aktiv	langsam
AF02	rechte Hand aktiv	schnell
AF03	rechte Hand aktiv	langsam
AF04	rechte Hand aktiv	schnell
FA01	linke Hand aktiv	langsam
FA02	linke Hand aktiv	schnell
FA03	linke Hand aktiv	langsam
FA04	linke Hand aktiv	schnell

Nach einer kurzen Pause werden alle oben genannten Versuche erneut durchgeführt, allerdings entspricht jetzt die obere Begrenzung des Kästchens am Bildschirm 50% der Maximalkraft des jeweiligen Probanden, so dass die Probanden mehr Kraft aufwenden müssen um die obere Markierung zu erreichen. Das genaue Untersuchungsprotokoll ist hinterlegt (s. Anhang 7.4.1). Für die Auswertung werden die Versuche mit gleicher Aufgabenstellung zur Fehlerminimierung zusammengefasst (AF01 und AF03; AF02 und AF04; FA01 und FA03; FA02 und FA04) und gemittelt.

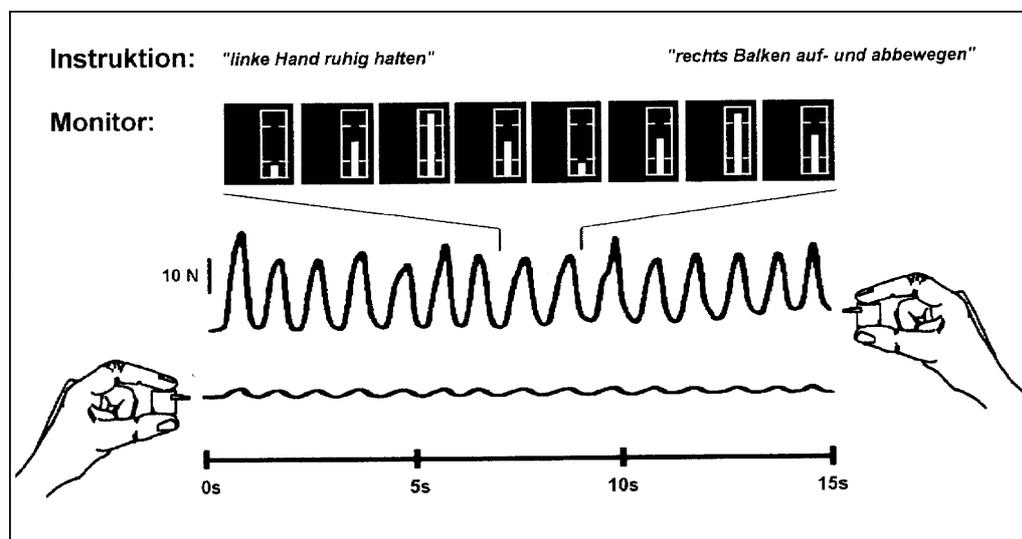


Abbildung 19: Beispiel des Versuchsablaufes „Langsame unimanuelle Kraftwechsel“ (Versuch „AF“) Die rechte Hand führt langsame Kraftwechsel aus, während die linke Hand ruhig gehalten werden soll. Es zeigen sich an der linken Hand unwillkürliche spiegelbildliche Mitbewegungen (aus Esslinger 2000).

2.2.2.3 Berechnung des Spiegelquotienten (nach Esslinger 2000)

Für die Auswertung wurden jeweils die ersten 3 Sekunden eines Versuches verworfen, um mögliche Unsicherheiten in der Aufgabenausführung zu Beginn von der Auswertung auszuschließen.

Zuerst werden die gespeicherten Rohdaten gefiltert (Kernschätzer mit einer Bandbreite von 90 msec, vgl. Marquardt & Mai 1994 [123]) um zufällige Fehler zu minimieren. Dann werden Frequenz und lokale Extremwerte (Maxima und Minima) der Kraftkurven beider Hände bestimmt. Ein Maximum wird nur dann als Maximum gewertet, wenn die Steigung mindestens 50ms vorher eine positive und mindestens 50ms danach eine negative ist. Dasselbe gilt in umgekehrter Reihenfolge für Minima.

Von der aktiven Hand ausgehend werden korrespondierende Maxima und Minima der inaktiven Hand gesucht und zwar im Bereich eines halben Intervalls zwischen Minimum und Maximum der aktiven Hand vor und nach dem Extrempunkt. Bei mehreren Extrempunkten wird der gewertet, der dem Extrempunkt der aktiven Hand am nächsten liegt. Wird kein korrespondierender Extremwert in dem Zeitfenster gefunden, so wird dies als „keine Spiegelbewegung“ also „0“ gewertet. Zum Prinzip des Auswerteprogramms (Esslinger 2000) siehe Abbildung 20.

Der sogenannte „Spiegelquotient“ (SQ) errechnet sich dann aus dem Verhältnis der Kraftamplitudendifferenzen zwischen Minimum und folgendem Maximum der passiven Hand und den Amplituden der Willkürhand. Außerdem erfolgt zur besseren Vergleichbarkeit von linker und rechter Hand eine Skalierung auf die individuellen Maximalkräfte der Probanden.

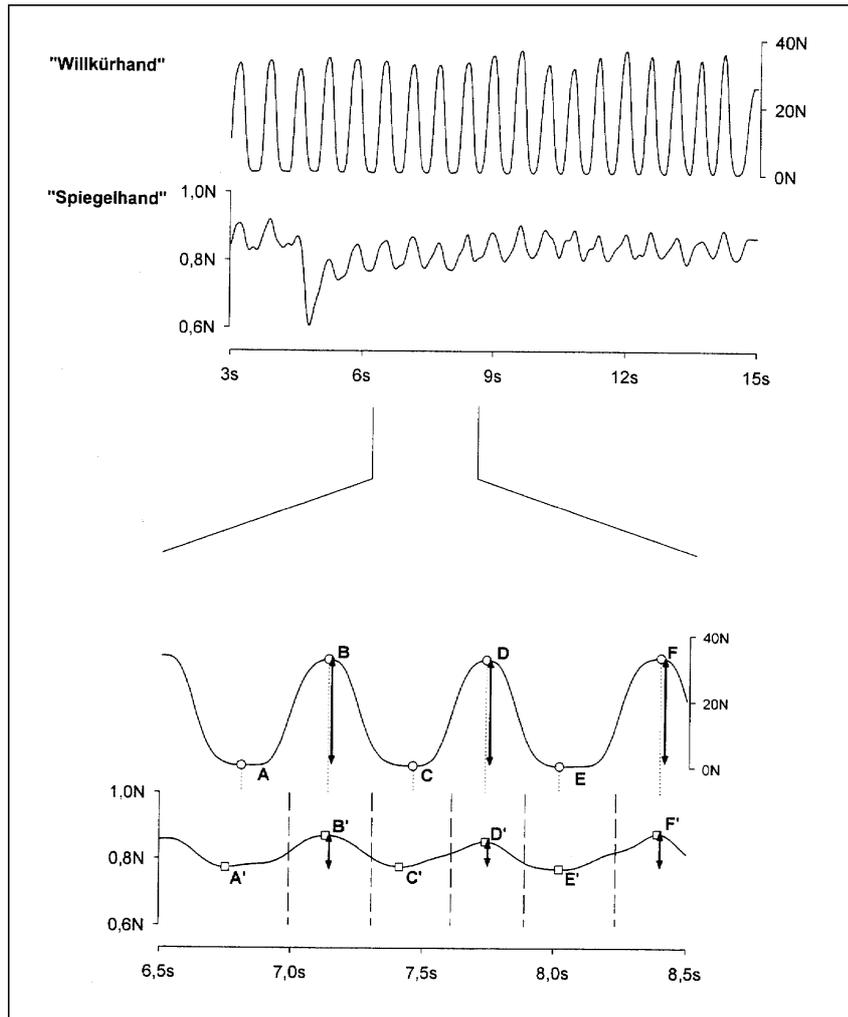


Abbildung 20: Schematische Darstellung der Auswertemethode zur Berechnung des Spiegelquotienten (aus Esslinger 2000) Für die errechneten Minima (A, C, E) und Maxima (B, D, F) im Kraftverlauf der willkürlich bewegten Hand wurden nach Entsprechungen in der „Spiegelkurve“ (A', C', E', B', D', F') gesucht. Die gestrichelten Linien geben die Mitte zwischen einem Maximum und einem Minimum der Willkürhand an. In diesem Bereich wurden die entsprechenden Extremwerte der Spiegelkurve gesucht. Der Spiegelquotient wurde dann aus den mit Pfeilen markierten Kraftdifferenzen errechnet.

2.2.3 Statistische Auswertung

a) Klinische Daten:

Die Auswertung der Daten wird mit dem Programm „SPSS für Windows“ mithilfe nicht-parametrischer Tests durchgeführt.

b) Apparative Daten:

Die statistische Analyse erfolgt mit Hilfe eines gemischt-linearen Modells für die logarithmierten Spiegelquotienten.

Es wird folgendes Modell angepasst:

$$\begin{aligned}
 & E(\log(SQ_{ij}) | b_i) \\
 & = \beta_0 + \beta_1 geschw_{ij} + \beta_2 altersgruppe_{ik} + \beta_3 hand_{il} \\
 & \quad + \beta_4 geschw_{ij} altersgruppe_{ik} + \beta_5 geschw_{ij} hand_{il} + \beta_6 altersgruppe_{ik} hand_{il} \\
 & \quad + b_i, \quad i = 1, \dots, 31, j = 1, 2, k = 1, 2, 3, l = 1, 2
 \end{aligned}$$

Der Index i bezieht sich auf die 31 Probanden, der Index j auf die beiden Geschwindigkeiten langsam und schnell, der Index k auf die 2 Altersgruppen (Kinder/Jugendliche und Erwachsene), der Index l auf die beiden Hände (AF = rechte Hand aktiv, FA = linke Hand aktiv). Es werden die Geschwindigkeit, die Altersgruppen und die Hand sowie alle zweifachen Wechselwirkungseffekte zwischen den Kovariaten als feste Effekte in das Modell aufgenommen.

2.3 Neuronavigierte transkranielle Magnetstimulation

2.3.1 Stimulations- und Aufnahmegeräte der TMS

Die Kortexstimulation erfolgt mit dem Magnetstimulator MagproX100 (Medtronic A/S Skovlunde, Dänemark) mit einem monophasischen Stromimpuls von 70 μ s Dauer. Wir verwenden eine achtförmige Doppelspule (Schmetterlingsspule Typ MC B70, Medtronic, Skovlunde, Dänemark) um eine möglichst fokale Reizung des Kortex zu erreichen. Diese Spule hat einen Durchmesser von 2 x 10 cm, ihre magnetische Feldstärke beträgt 1,9 Tesla und der magnetische Gradient ist 45kT/s. Zur besseren Anpassung an die konvexe Schädeloberfläche ist die Spule in einem Winkel von 140° gebogen.

Mithilfe der Software Signal für Windows Version 3 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) wird der Magnetstimulator getriggert. Dieselbe Software wird zur

graphischen online-Darstellung des EMGs und später auch zur Speicherung und Analyse der Datensätze verwendet.

Das Muskel-EMG leiten wir vom Musculus interosseus dorsalis manus I (FDI, engl.: first dorsal interosseus) ab, die nicht-aktive Referenzelektrode wird über der Articulatio metacarpophalangealis II angebracht. Nach Reinigung und Entfettung („skin pure“ Paste, Nihon Kohden, Bad Homburg, Deutschland) der genannten Hautareale werden selbstklebende Elektroden (9mm, bipolar) der Firma Neuroline (Typ 700 10-J, Ballerup, Dänemark) platziert und zur Erdung des Probanden an der Innenseite des linken Unterarms eine Erdungselektrode angebracht.

Das EMG Signal wird zeitgleich bilateral aufgezeichnet. Als Verstärker dient ein Digitimer (Ltd. Model D 360 R Isolated Patient Amplifier System, Hertfordshire, UK), der das EMG Signal filtert (Bandpassfilter von 5 kHz) und verstärkt. Für die Digitalisierung der Daten kommt ein CED Micro 1401 ADC (Cambridge Electronic Design, UK, Analog Digital Converter) zum Einsatz. Zur späteren Analyse werden die Daten auf der Festplatte des Computers und auf einem USB-Datenstick gespeichert.

2.3.2 Neuronavigation

Die Qualität der TMS Untersuchung korreliert stark mit der möglichst genauen Position der Spule über dem gewünschten Stimulationsareal. Das derzeit beste Verfahren ist die neuronavigierte Spulenführung. Dabei kann die Spule anhand eines individuell angefertigten dreidimensionalen MRTs in Echtzeit positioniert und ihre Lageänderungen am Bildschirm online mitverfolgt werden. So sind gezielte Änderungen ebenso wie das längerfristige Verharren der Spulenposition an einer Stelle sehr gut möglich.

Um unsere Untersuchung neuronavigiert durchführen zu können installieren wir eine Kamera (Polaris, Northern Digital Inc., Ontario, Canada), die Infrarotstrahlen versenden und empfangen kann. Zusätzlich werden auf der Spule und auf einem so genannten „Head Set“, das der Proband wie ein Stirnband auf dem Kopf trägt, dreidimensional jeweils drei Infrarot reflektierende Kügelchen angebracht. Ebenso auf einem Markierungsstift (Pointer). So kann der Kopf des Probanden, die Spule und der Pointer

von der Kamera in ihrer Lage im Raum erkannt und in ein gemeinsames Koordinatensystem eingetragen werden.

Mithilfe der Navigationssoftware Brain View (Fraunhofer Institut, Stuttgart, Deutschland) wird die Spule registriert, visualisiert und online positioniert. Als Grundlage für die möglichst exakte Positionierung am Skalp dient ein hochauflösendes T1 gewichtetes MRT, aufgezeichnet an einer Siemens Sonata (Erlangen, Deutschland) mit 1.5 Tesla (TR=1,3s, TE=3,22ms, TI=660ms, flip angle=15°, 160 sagittal slices, matrix 256x256, Voxelgröße 1x1x1mm) des Schädels. Mithilfe der Software Brainvoyager QX (Brain Innovation, Maastricht, Niederlande) werden aus diesem MRT anatomische dreidimensionale Datensätze berechnet.

So können bestimmte anatomische Strukturen des Gehirns direkt auf der Basis der individuellen MRT Schnittbilder aufgesucht werden. In unserer Untersuchung orientierten wir uns an dem so genannten „Handknob“ [53] – das anatomisch strukturelle Korrelat des primären Motorkortex (M1) der Hand (Abbildung 21).

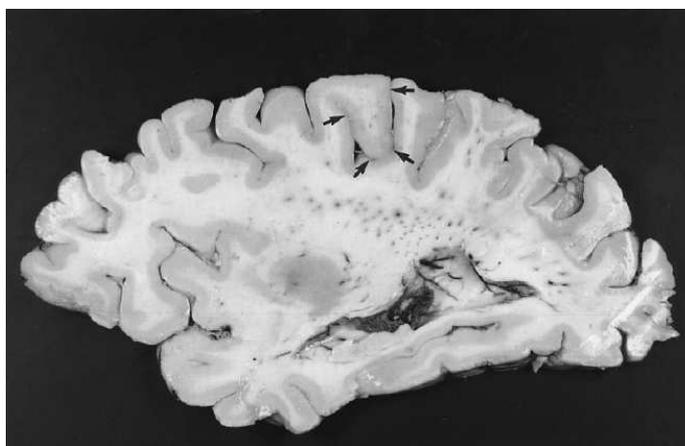


Abbildung 21: Darstellung des Handknobs (→) im anatomischen Präparat des Gehirns im sagittalen Anschnitt. Aus Yousri et al. 1997, Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus A new landmark, Brain 120 p 141 - 157

Um die strukturellen MRT Datensätze in Brain Voyager QX einzulesen werden MP-RAGE Sequenzen von 160 anatomischen Schnitten benötigt. Die als DICOM gespeicherten Daten werden zunächst in VMR Dateien umgewandelt. Daraus berechnet

Brain Voyager einen dreidimensionalen Datensatz, der mithilfe von Orientierungspunkten wie Falx cerebri, Commissura anterior und posterior ausgerichtet wird. Es wird eine Oberflächendatei des Schädels erstellt, auf der Oberflächenpunkte digital definiert werden, die dann mit denselben Punkten am Probanden abgeglichen werden. Dazu dienen markante Strukturen am Kopf wie das Nasion und die Tragi der Ohren. Zusätzlich werden mindestens vier variable Punkte auf der Schädeloberfläche markiert um die Konvexität der Schädelkalotte zu berücksichtigen. Die Punkte werden mithilfe des Detektorsystems am Probanden eingelesen und dann mit den gesetzten Punkten auf der Oberflächendatei abgeglichen (Abbildung 22).

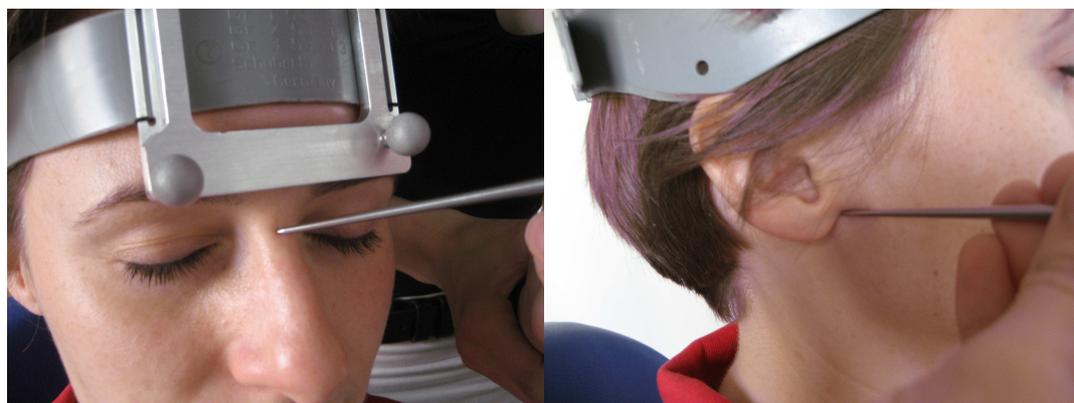


Abbildung 22: Darstellung der für die Neuronavigation notwendigen Punkte (Nasion, Tragus rechtes Ohr), die von der Schädeloberfläche eingelesen und dann mit den virtuellen Punkten auf der Oberflächendatei (entstanden aus den MRT Daten) abgeglichen werden.

Ungenauigkeiten bis 3mm liegen im Toleranzbereich. Das transformierte MRT wird nun mit der Neuronavigationssoftware Brain View geladen, so dass die Spule in Echtzeit auf dem Bildschirm bewegt und entsprechend der individuellen Neuroanatomie positioniert werden kann (Abbildung 23).

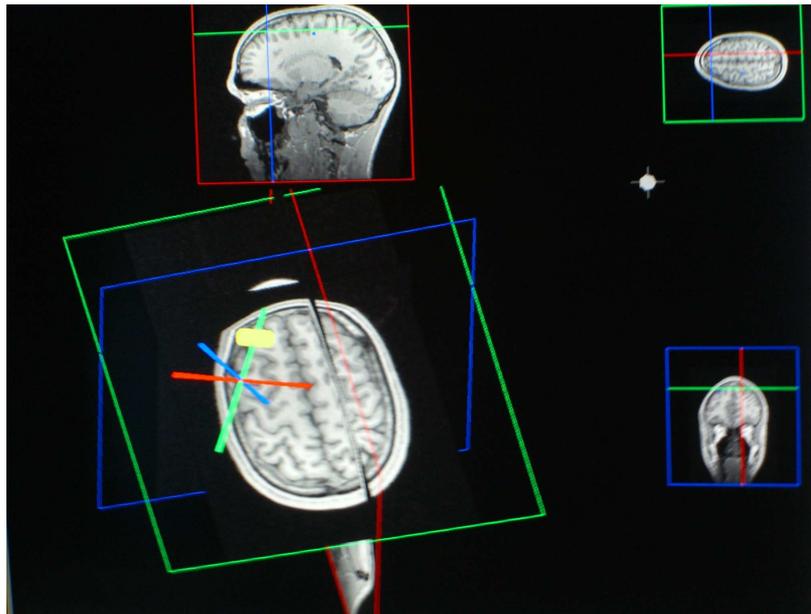


Abbildung 23: Screenshot während neuronavigierter TMS Untersuchung, Software Brain View. Das MRT des Probanden ist eingelesen, es werden zur besseren Orientierung mehrere Ebenen des MRTs zugleich dargestellt. Die linke untere Abbildung ist dreidimensional kipp- und drehbar, das dort abgebildete Fadenkreuz entspricht der Spulenposition auf der Schädeloberfläche.

2.3.3 Datenaufnahme

a) Allgemeines

Die Probanden nehmen auf einem bequemen Untersucherstuhl mit Blick auf die Monitore Platz. Nach Reinigung und Entfettung der entsprechenden Hautareale werden die aktiven Elektroden über dem Muskelbauch des *Musculus interosseus dorsalis manus I* und die Referenzelektroden über der *Articulatio metacarpophalangealis II* auf beiden Seiten angebracht. Die Erdungselektrode wird an der linken Arminnenseite mithilfe von Leukoplast befestigt, zur Erniedrigung des Hautwiderstandes wird eine Elektrodencreme (GE Medical Systems Information Technologies GmbH) verwendet. Jetzt werden zuerst die Erdungselektrode und dann die restlichen Elektroden angeschlossen. Nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll (s. Anhang 7.4.2) werden nun bei den Probanden zuerst die rechte und dann die linke Hemisphäre untersucht.

Das Interstimulusintervall beträgt 10 Sekunden um eine neurophysiologische Beeinflussung der aufeinander folgenden Stimuli zu minimieren. Die Aufzeichnung der

Stimuli umfasst ein Prästimulusintervall von 100ms und eine Gesamtdauer von 400ms. Die Aufnahme­frequenz wird mit 2 kHz festgelegt.

Über den Monitor bekommen die Probanden Rückmeldung über die Muskelaktivität des Zielmuskels. Im ersten Untersuchungsteil müssen die Hände so entspannt wie möglich gehalten werden, dazu werden sie auf einem Kissen auf dem Schoß der Probanden abgelegt.

Zum Untersuchungsaufbau siehe auch Abbildung 24.

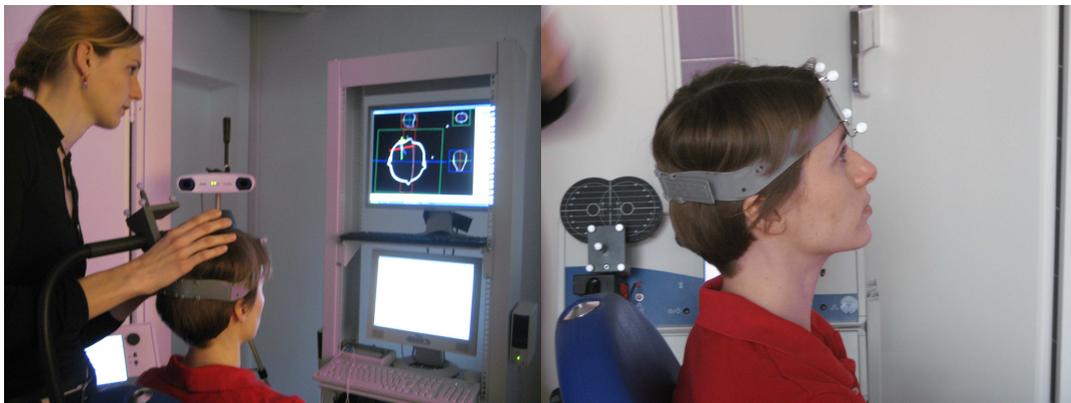


Abbildung 24: Darstellung des Untersuchungsaufbaus der TMS Untersuchung. Proband mit Headset im Hintergrund die Kamera und Spule - ebenfalls mit Infrarot reflektierenden „Katzenaugen“ versehen

b) Hotspot Detektion

Der Hotspot ist der Stimulationspunkt auf der Kortexoberfläche, der die maximale MEP Amplitude im abgeleiteten Muskel auslöst und damit der Ort der maximalen Dichte von kortikalen Verbindungen zum abgeleiteten, relaxierten Zielmuskel. Die Doppelspule wird tangential auf dem Schädel positioniert, was eine horizontale Stromrichtung im Kortex induziert und so die Motoneurone optimal stimuliert. Wir erzeugen einen „schräg“ ausgerichteten Gewebsstrom (posterolateral nach anteromedial), das heißt, der nach dorsal gerichtete Spulengriff darf maximal 45° von der Sagittallinie abweichen. Bekanntermaßen geht diese Ausrichtung mit der geringsten Reizstärke zur Erzeugung eines MEPs einher [124]. Wir beginnen für die Schwellensuche immer mit einer Reizstärke von 60% des Stimulatoroutputs (SO). Kommt es dabei zu keiner

Muskelantwort, wie es bei Kindern typisch ist, da sie deutlich höhere Reizschwellen als Erwachsene haben, erhöhen wir die Intensität in 5%-Schritten. Bei einer übermäßig starken Muskelantwort wird die Stimulationsintensität zur Hotspotdetektion ebenso in 5%-Schritten erniedrigt.

Vom Handknob ausgehend suchen wir entlang der Freiheitsgrade der Spule im Abstand von 1 cm nach einem eventuell noch größeren MEP. Auf dem Bildschirm wird uns anhand eines dreidimensionalen Fadenkreuzes die jeweilige Spulenposition angezeigt und für jeden Stimulus wird die Spulenposition mithilfe der Software Brain View aufgezeichnet. Um den Ort mit dem bis dahin größten MEP wird wiederum systematisch im Abstand von 0,5 cm stimuliert. Letztlich kann das Verhalten von Spots mit ähnlich großen MEP Amplituden durch das Aufrufen des jeweils dazugehörigen Fadenkreuzes im direkten Vergleich beobachtet werden. Der endgültige Hotspot der jeweiligen Hemisphäre wird in Brain View gespeichert und ist somit jederzeit wieder abrufbar, während die restlichen Stimulationsorte gelöscht werden. Zur Hotspotdetektion werden zwischen 15 und 50 Stimuli benötigt.

c) Ermittlung der Motorischen Ruheschwelle

Die Motorische Ruheschwelle (engl.: resting motor threshold: RMT) ist definiert als die Stimulationsintensität, bei der 50% der Reize am Zielmuskel ein MEP mit einer Amplitude von mindestens 50 μV auslösen [62]. Zur Ermittlung verwenden wir ein standardisiertes, 20 Stimuli benötigendes Verfahren, die „maximum-likelihood-threshold-hunting-procedure“ nach Awiszus [63]. Dabei ist die RMT definiert als die Stimulationsintensität, bei der die Antwortwahrscheinlichkeit des relaxierten Muskels $p=0,5$ ist. Dabei wird jedes ausgelöste MEP als „success“ (MEP Amplitude $\geq 50 \mu\text{V}$) oder als „failure“ (MEP Amplitude $< 50 \mu\text{V}$) klassifiziert. Das Programm berechnet daraus mithilfe einer Wahrscheinlichkeitsaufstellung die als nächste zu stimulierende Intensität. Meist kreist dieser Wert nach 10 Stimuli nur noch 1-2% des Stimulatoroutputs um die endgültige Ruheschwelle.

d) ipsilaterale Silent Period

Wir leiten die iSP unter bilateraler tonischer Vorinnervation von 50% der Maximalkraft am Musculus interosseus dorsalis manus I ab. Zur Bestimmung der maximalen Kraft verwenden wir einen Ball, der auf einer Messuhr in Newton anzeigt, wie viel Kraft im Moment des Drückens aufgewendet wird. Für die Vorinnervation soll dieser Ball zwischen möglichst gestrecktem Daumen und Zeigefinger gedrückt werden bis die Hälfte der Maximalkraft erreicht ist. In der anderen Hand halten die Probanden ebenfalls einen Ball mit der Anweisung genauso fest wie mit der ersten Hand zuzudrücken (Abbildung 25).



Abbildung 25: Darstellung des Untersuchungsaufbaus bei Messung der iSP. Beide Hände mit aktiven Elektroden und Referenzelektroden ausgestattet, linke Hand zusätzlich Erdung an der Unterarminnenseite. Die Probandin hält in der rechten Hand den Kraftmesser mit Messuhr, links einen Softball, auf den sie mit gleicher Kraft drückt wie rechts.

Untersucht werden jeweils 15 Stimulationsdurchläufe (Trials) bei unterschiedlichen Reizintensitäten. Abhängig von der individuellen Ruheschwelle stimulieren wir mit 1,5- und 2-facher Intensität. Da bei Kindern aufgrund der höheren Ruheschwelle diese Stimulationsintensitäten möglicherweise bereits das maximale Stimulatoroutput übersteigen, führen wir die Untersuchung zusätzlich mit allen Probanden bei 80% und 100% des maximalen Stimulatoroutputs durch.

2.3.4 Auswertung des EMGs

Mit Hilfe der Software Signal für Windows Version 3 (Cambridge Electronic Design, Cambridge UK) werten wir folgende Parameter der iSP aus: ihre Latenz gemessen vom Stimulus bis zum Beginn der iSP, ihre Dauer und ihre Fläche (nArea).

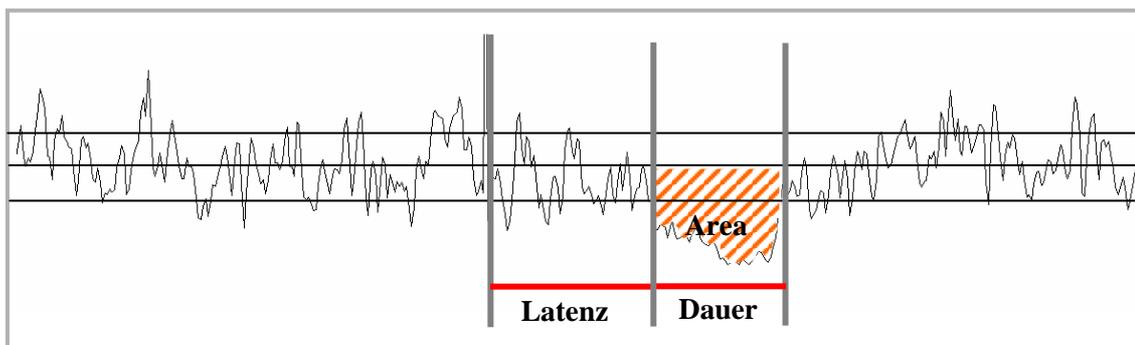


Abbildung 26: Darstellung der untersuchten Parameter der iSP: Latenz, Dauer und Area

Latenz und Dauer werden nach einem von Garvey et al. 2001 und 2003 entworfenen Auswerteskript errechnet [71, 125], basierend auf der durchschnittlichen Aktivität des prä-Stimulus EMGs und der „mean consecutive difference“ MCD (= mittlerer Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden EMG Daten). Nach visueller Kontrolle jedes einzelnen Trials auf Vorinnervation und Artefakte werden nicht verwertbare Stimulationsdurchläufe von der Auswertung ausgeschlossen. Dann werden die EMG Kurven einzeln rektifiziert und für die Messung von Latenz, Dauer und Fläche jeweils die Trials einer Stimulationsstärke überlagert. Auf der Basis der MCD der 100 ms vor dem Stimulus wird die zweite Standardabweichung (95%) bestimmt. Dieser Wert wird als obere und untere Begrenzung durch eine horizontale Linie in der EMG Kurve angezeigt. Wenn der Kurvenverlauf erstmals nach dem Stimulus 5 konsekutive Datenpunkte unter diese Begrenzung fällt, wird dies als Beginn der iSP gewertet. Das Ende der iSP ist definiert als der erste Punkt, der wieder über dem 95% Limit liegt, wenn von den darauf folgenden 10 Datenpunkten noch weitere 4 darüber liegen (Abbildung 27). Die iSP wird in einer Zeitspanne von 25-120ms nach dem Stimulus gesucht und muss mindestens 2,5ms lang sein.

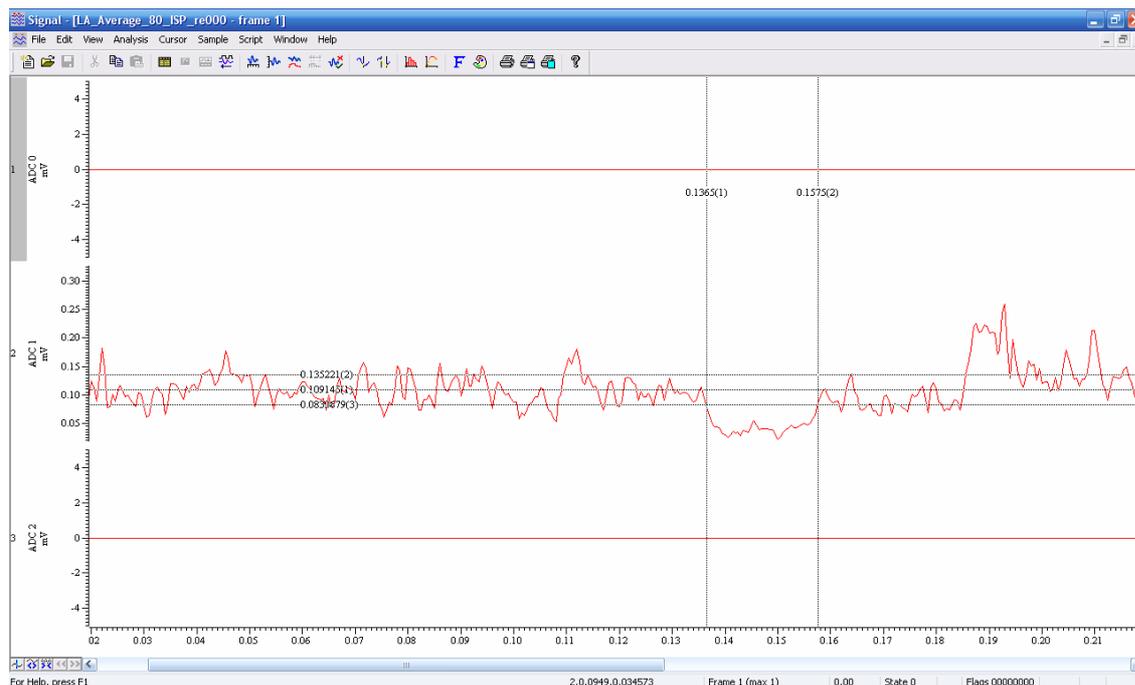


Abbildung 27: iSP Auswertung der bereits überlagerten und rektifizierten Stimulationsdurchläufe mit dem Programm Signal (Screenshot)

Bei dieser Methode der Auswertung ist es möglich, dass mehrere iSPs detektiert werden. In diesem Fall nehmen wir in der Gruppe von Jugendlichen und Erwachsenen diejenige mit der längsten Dauer. Bei der Auswertung der Kinderdaten kommt es häufiger vor, dass mehrere oft sehr kurze iSPs angeboten werden. Daher werden alle Kinderdaten zusätzlich von drei unabhängigen, erfahrenen Auswertern beurteilt und dann die wahrscheinlichste iSP gewählt.

Die Berechnung der nArea beruht auf einer Arbeit von Trompetto et al. 2004 und wird mit nachfolgender Formel durchgeführt [83]:

$$iSP\ area = (iSP\ Dauer \times mean\ EMG) - au_iSP$$

Unter “mean EMG” wird wiederum das durchschnittliche Level der 100 ms vor dem Stimulus verstanden. Die iSP Dauer wird durch Subtraktion des iSP Anfangs vom iSP Ende berechnet und au_iSP entspricht der Fläche unter der iSP (Abbildung 28).

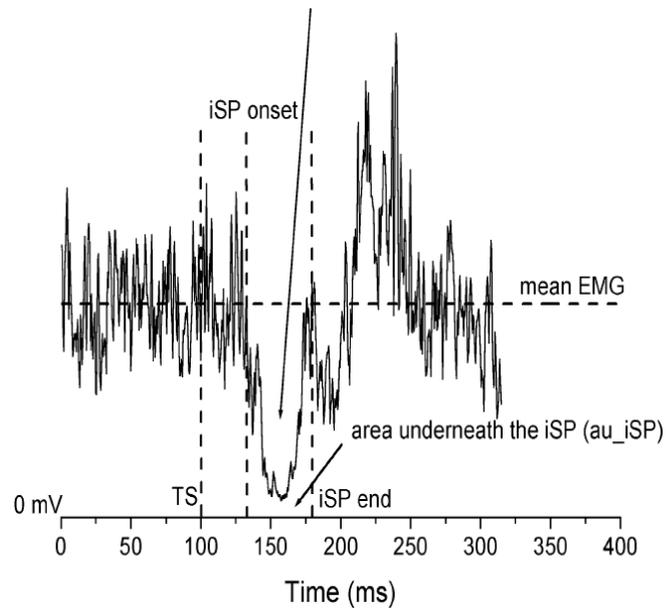


Abbildung 28: Methode zu Messung der Fläche der iSP; aus Trompetto et al. 2004

Als „normalisierte“ Fläche oder nArea wird der Quotient aus iSP area und der area unter dem EMG 100ms vor dem Stimulus bezeichnet. Auch Avanzino et al. 2007 berufen sich in ihrer Auswertung auf diese Methode [79].

2.3.5 Statistische Analyse

Zur Auswertung der iSP werden rangbasierte lineare Modelle angepasst. Wir untersuchen die iSP hinsichtlich Latenz, Dauer und Ausmaß (nArea_iSP). Da bei einigen Probanden in unserer Untersuchung die iSP nicht auftritt, werden für die Latenz sehr hohe Werte und für die Dauer und die Fläche sehr niedrige Werte (0) angenommen.

2.4 MR-Diffusionstensorbildgebung

Die Beschreibung von Material und Methode der DTI wurde uns zum Teil von einem Radiologenteam zur Verfügung gestellt.¹

Die MR-DTI-Messung des Gehirns führen wir an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (Magnetom Sonata Maestro Class, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). unter Verwendung einer 8-Kanal-Phased-Array-Kopfspule mit paralleler Bildgebung (iPAT) durch.

2.4.1 Datenaufnahme

Jede Person wird in einem einzigen Untersuchungsgang gemessen, ohne dass ihre Position im Scanner verändert wird. Die Probanden erhalten einen Gehörschutz. Ihr Kopf wird mit einer schaumstoffgepolsterten Plastikvorrichtung fixiert. Sie werden angehalten, sich besonders im Kopfbereich möglichst ruhig zu verhalten. Bei außergewöhnlichen Vorkommnissen kann der Proband jederzeit Kontakt zu außerhalb des MRT-Raums befindlichen Personen aufnehmen und die Untersuchung unterbrechen lassen.

Es werden folgende Sequenzen angewendet:

Für die hochaufgelöste Erfassung der Anatomie wird eine T1-MPRAGE-Sequenz (magnetization prepared rapid acquired gradient echo), eine 3D-Inversion-Recovery-Gradientenechosequenz mit einer Ortsauflösung von $1,1 \times 1,1 \times 1,1 \text{ mm}^3$, eingesetzt (TE/TI/TR 3,9 ms/800 ms/1570 ms). Es werden 160 sagittale Schichten mit einer Matrix von 256×256 und einem Field of View (FOV) von $270 \times 270 \text{ mm}^2$ gemessen; die Meßzeit beträgt 6:42 min.

Die diffusionsgewichteten Messungen werden mit einer Spinecho-EPI-Sequenz (TE/TR 71 ms/6000 ms) und Diffusionsgradienten in sechs Raumrichtungen durchgeführt, wie in Basser et al. [126] beschrieben. Die b-Werte betragen 0 und 1000 s/mm^2 . Die Bilder haben eine Matrix von 128×128 bei einem FOV von $230 \times 230 \text{ mm}^2$, so dass die resultierende Voxelgröße $1,8 \times 1,8 \times 3,6 \text{ mm}^3$ beträgt. Insgesamt werden 36 Schichten

¹ R. Stahl, B. Ertl-Wagner. Institut für Klinische Radiologie – Großhadern, Klinikum der Universität München

akquiriert. Es werden 10 Messungen vorgenommen und gemittelt, so dass sich eine Messzeit von 7:44 min ergibt.

Um Läsionen der weißen Substanz zu erkennen, wird eine FLAIR-Sequenz (fluid-attenuated inversion recovery, TE/TR 93 ms/7450 ms) mit einer Matrixgröße von 256×208 und einem FOV von 230×187 mm² eingesetzt, was in einer Voxelgröße von 0.9×0.9×3.6 mm³ resultiert.

2.4.2 Datenauswertung

Die Auswertung der DTI Daten erfolgt mit dem Programm DTI Studio [127]. Zur Berechnung und Analyse der DTI Parameter verwenden wir die „DTI Mapping“ Funktion des Programms. Die „slice orientation“ wird auf axial eingestellt, als „slice sequencing“ wird superior-inferior verwendet, der b-Value beträgt -1. Da unsere Daten an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen des Typs „Sonata“ (Maestro Class, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) aufgenommen werden, werden folgende „gradient tables“ verwendet:

0:	0,0	0,0	0,0
1:	1,0	0,0	1,0
2:	-1,0	0,0	1,0
3:	0,0	1,0	1,0
4:	0,0	1,0	-1,0
5:	1,0	1,0	0,0
6:	-1,0	1,0	0,0

Tabelle 1 "Gradient table" Sonata

2.4.2.1 Abschätzung der Anisotropie des Corpus Callosum

Vom Diffusionstensor aus können drei Eigenvektoren, die die Richtung des Diffusionssystems beschreiben, definiert werden indem man für jedes Voxel den Tensor diagonalisiert. Die Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 , die mit den drei Eigenvektoren korrespondieren, spiegeln die Diffusion in den drei Richtungen wieder (Abbildung 29).

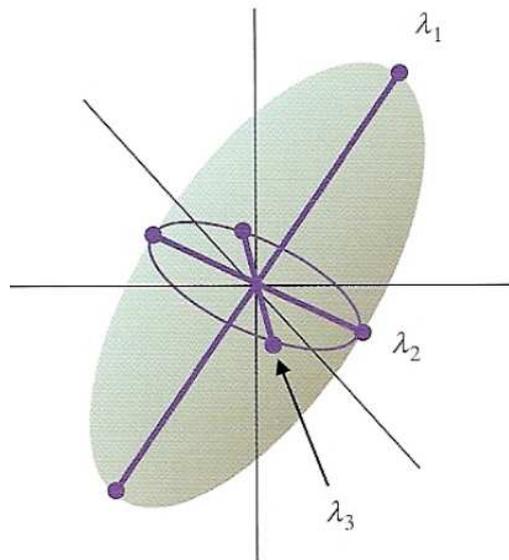


Abbildung 29: Parameter zur Definition des 3D Ellipsoids

Basierend auf diesen drei Diffusionen und der mittleren Diffusion λ wird die fraktionierte Anisotropie (FA) berechnet. Ihre Werte liegen zwischen 0 und 1 [127].

$$FA = \frac{\sqrt{3}}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

wobei gilt:

$$\lambda = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Aus dieser Erklärung wird klar, dass ausschließlich anisotrope Gewebe ($\lambda_1 > 0, \lambda_2 = \lambda_3 = 0$) eine FA von 1 haben, während gänzlich isotrope Gewebe ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) eine FA von 0 haben.

Darüber hinaus wird die relative Anisotropie (RA) berechnet, die sich wie folgt definiert:

$$RA = \frac{\sqrt{3}}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}$$

Zur Berechnung der Anisotropie werden verschiedene ROIs (regions of interest) definiert. Im Screenshot kann man das Corpus Callosum gut in der „Color Map 0“ erkennen (Abbildung 30). Zur Auswertung können mithilfe von Zeicheninstrumenten alle Pixel, die zum Corpus Callosum gehören, markiert werden.

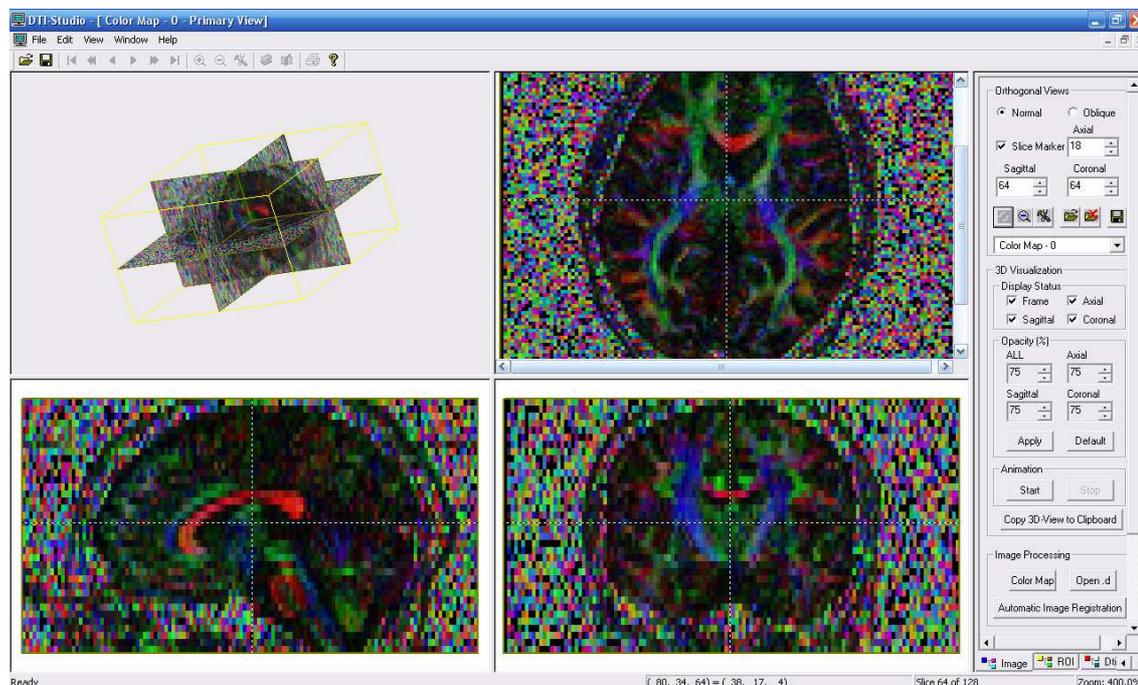


Abbildung 30: Screenshot der DTI Auswertung mit dem Programm „DTI Studio“. Das Corpus Callosum erscheint hier in der „Color Map 0“ als rote Struktur.

Zuerst werden die Anisotropiewerte für das gesamte Corpus Callosum und dann für die der 5 Unterregionen - definiert nach Hofer und Frahm (Abbildung 14) - berechnet und gespeichert. Dabei wird jeweils von FA und RA der Mittelwert aus den Werten der 10 zusammenhängenden Schichten mit den meisten Fasern verwendet. Fallen die Werte dabei unter ein zuvor gesetztes Limit von 0,25, werden diese Schichten nicht in die Wertung genommen.

2.4.2.2 Fiber tracking

Die Grundlage des Fiber tracking Algorithmus ist das sogenannte FACT (Fiber Assignment by Continuous Tracking). Dabei wird die Faserverfolgung mithilfe eines kontinuierlichen Koordinatensystems durchgeführt. Das Fiber tracking wird jeweils in der Mitte eines Voxels gestartet, wenn die FA größer als das vom Benutzer definierte Minimum ist. In unserer Untersuchung wird das Minimum auf 0,25 festgelegt. Die

Richtung entspricht dann dem Eigenvektor des jeweiligen Pixels. Wird die Grenze eines Pixels zum nächsten überschritten, geht das Fiber tracking in der Richtung des Eigenvektors des benachbarten Pixels weiter. Dieser Vorgang wird oftmals wiederholt und so erhält man eine kontinuierliche Faserrichtung. Das Ende des Fiber trackings wird definiert durch das erneute Abfallen der FA unter das definierte Minimum von 0,25 [127] (Abbildung 31).

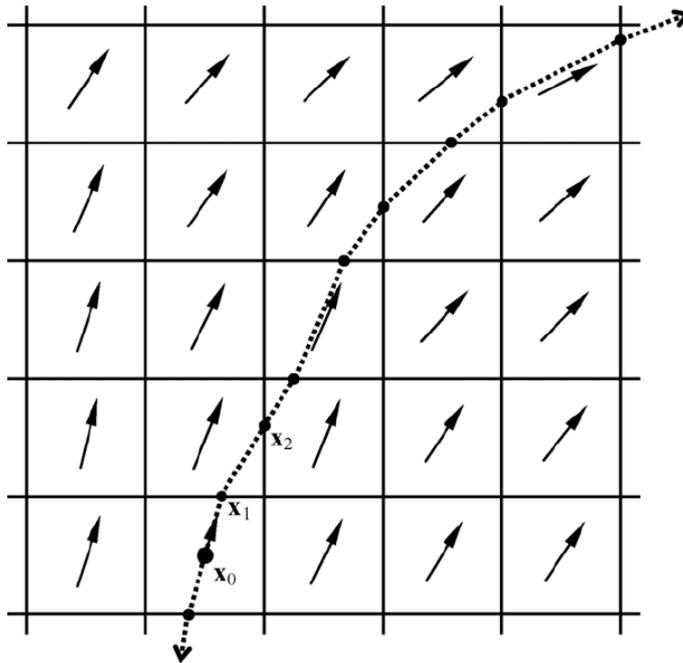


Abbildung 31: Algorithmus des Fiber tracking: An jeder Grenze von einem Voxel zum nächsten nimmt das Fiber tracking die neue Richtung auf, hier beginnend vom ersten gesetzten Punkt x_0 . aus: Jiang et al 2006 Computer methods and programs in biomedicine

Mit dem Fiber tracking können so transcallosale Nervenfaserverläufe nachverfolgt werden (Abbildung 32).

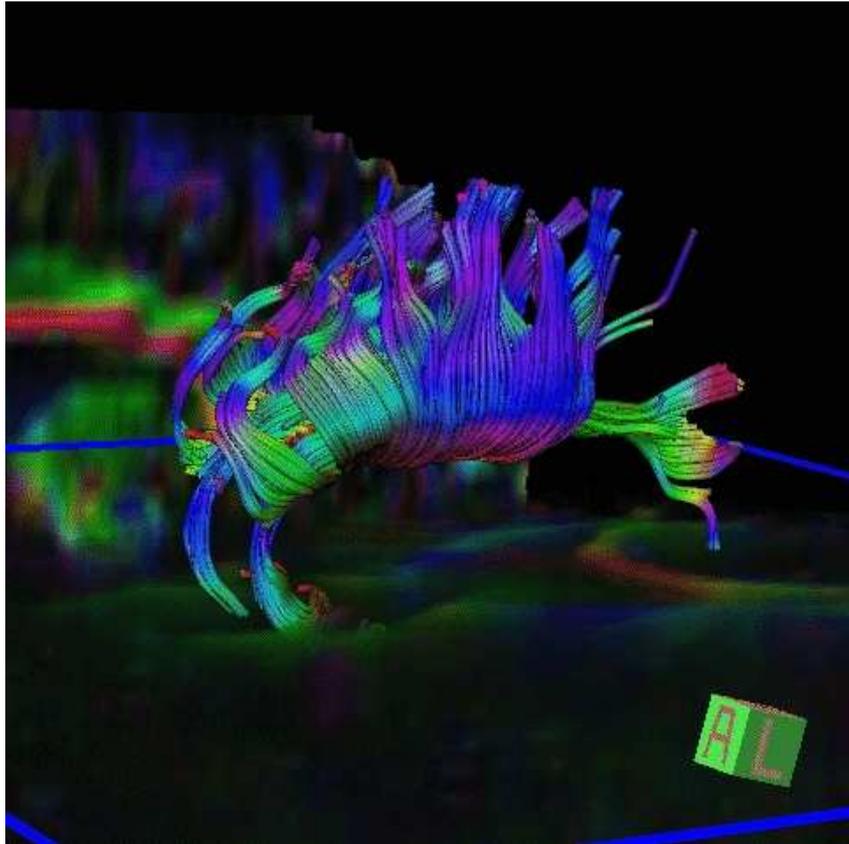


Abbildung 32: Beispiel eines Fiber Trackings des Corpus Callosum

2.4.2.3 Statistische Analyse

Zur Auswertung der Datensätze wird eine Regressionsanalyse über die FA und RA der drei Altersgruppen durchgeführt. Dabei werden zuerst alle 5 Teile des Corpus Callosum getrennt betrachtet und dann das Corpus Callosum als ganzes analysiert.

3 Ergebnis

3.1 Handmotorik

3.1.1 Klinische Befunde

Wie im Methodenteil beschrieben, wird die klinische Beurteilung spiegelbildlicher Mitbewegungen mithilfe von vier klinischen Aufgaben durchgeführt (sequentielle Fingeropposition, Schnipsen, Faust öffnen und Finger spreizen gegen Widerstand s. Kap. 2.2.1). Die Bewertung der Bewegungen der inaktiven Hand erfolgt immer durch denselben Untersucher. Unter allen Versuchen zeigt der Versuch „Finger spreizen gegen Widerstand“ die stärksten spiegelbildlichen Mitbewegungen.

„0“ bedeutet keine Mitbewegungen, und entspricht damit 0% der maximal möglichen Mitbewegung, „1“ bedeutet leichte bis mittlere Mitbewegungen bis 50% des maximal möglichen und „2“ bedeutet starke Mitbewegungen auch über einen längeren Zeitraum und entsprechen so dem Maximum, also 100%. Es wird für jede Hand der Mittelwert der einzelnen Probanden über die vier Aufgaben und dann der Mittelwert über die gesamte Altersgruppe berechnet.

Die Kinder weisen alle in der klinischen Beurteilung starke spiegelbildliche Mitbewegungen auf. Das wird auch dadurch deutlich, dass in der gesamten Gruppe der Kinder der minimale Wert der spiegelbildlichen Mitbewegungen nie unter 25% liegt (Tabelle 2).

Dominante Hand aktiv:

Altersgruppe	Minimum (%)	Maximum (%)	Mittelwert (%)	SD
Kinder	25	75	64	15
Jugendliche	0	50	21	16
Erwachsene	0	63	23	18

Nicht-dominante Hand aktiv:

Altersgruppe	Minimum (%)	Maximum (%)	Mittelwert (%)	SD
Kinder	25	88	63	19
Jugendliche	13	50	24	14
Erwachsene	0	63	21	18

Tabelle 2: prozentuale Mitbewegungen der einzelnen Altersgruppen über alle vier Versuche; aufgetragen sind Minima, Maxima und der Mittelwert der Mitbewegungen.

Kinder haben im Vergleich zu Jugendlichen und Erwachsenen sowohl bei aktiver dominanter als auch bei aktiver nicht dominanter Hand signifikant mehr spiegelbildliche Mitbewegungen (Mann-Whitney-Test, jeweils dominant und nicht-dominant $p < 0,001$). Die Stärke der Mitbewegungen von Jugendlichen und Erwachsenen unterscheidet sich dagegen nicht signifikant (Mann-Whitney-Test: dominant $p = 0,912$, nicht-dominant $p = 0,739$ (Abbildung 33).

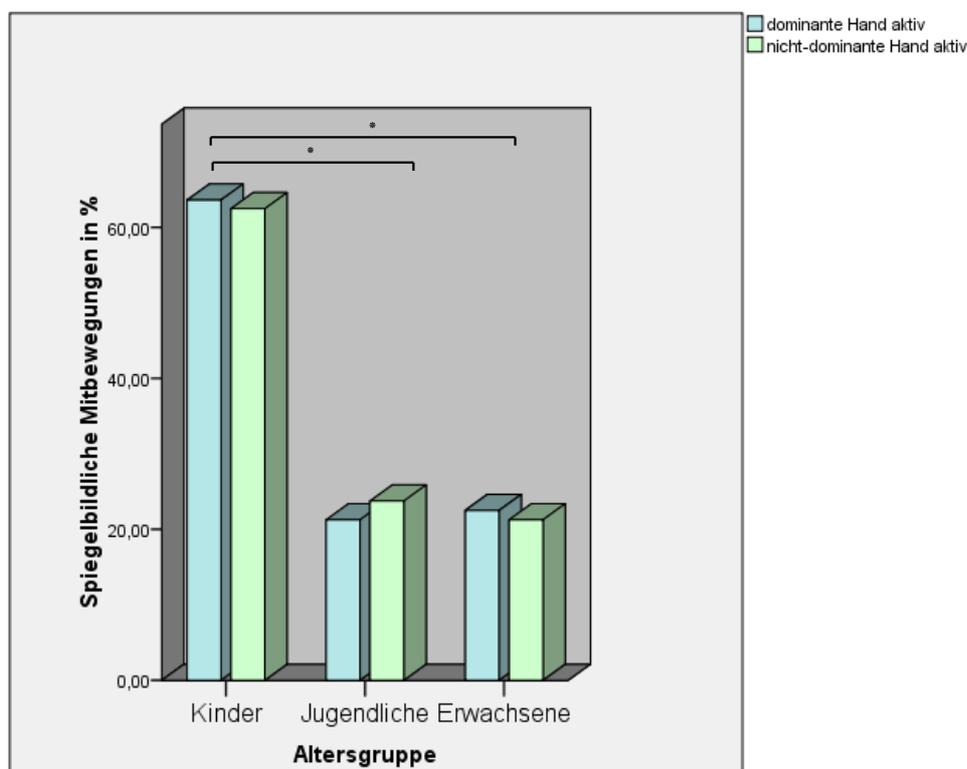


Abbildung 33: Stärke der spiegelbildlichen Mitbewegungen über die drei Altersgruppen, klinische Untersuchung: Beschreibung im Text. Signifikante Unterschiede sind mit „*“ markiert.

Auch ein Geschlechtsvergleich zwischen männlichen und weiblichen Probanden über alle Altersklassen ergibt keinen signifikanten Unterschied (Mann-Whitney-Test rechts: $p=0,681$ links: $p=0,653$) Abbildung 34.

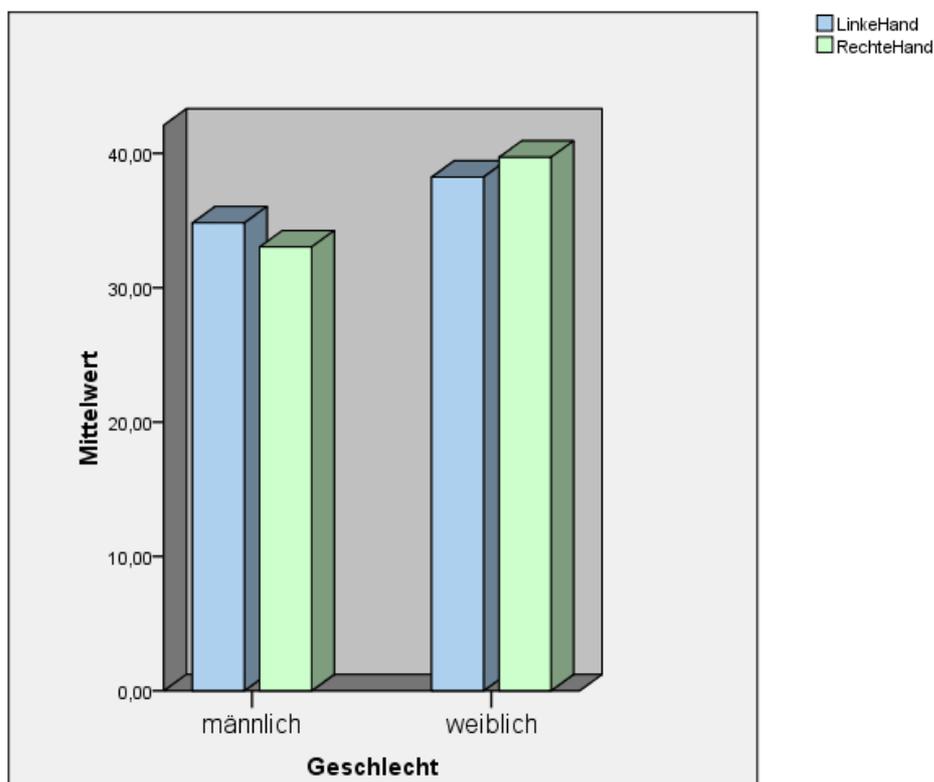


Abbildung 34: Klinische Handmotorikuntersuchung: Geschlechtsvergleich über alle Probandengruppen

Der Vergleich von Mitbewegungen zwischen rechter und linker Hand über alle Altersgruppen ergibt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Wilcoxon-Test $p=0,973$).

3.1.2 Ergebnisse der apparativen Untersuchung

Zur Durchführung der apparativen Untersuchung siehe Kapitel: 2.2.2.

3.1.2.1 Statistische Analyse des Spiegelquotienten (SQ)

Die statistische Analyse erfolgt mit Hilfe eines gemischten, linearen Modells für die logarithmierten SQ (Dr. Henschel, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Großhadern).

Es wird folgendes Modell angepasst:

$$\begin{aligned}
 & E(\log(SQ_{ij}) | b_i) \\
 & = \beta_0 + \beta_1 geschw_{ij} + \beta_2 altersgruppe_{ik} + \beta_3 hand_{il} \\
 & \quad + \beta_4 geschw_{ij} altersgruppe_{ik} + \beta_5 geschw_{ij} hand_{il} + \beta_6 altersgruppe_{ik} hand_{il} \\
 & \quad + b_i, \quad i = 1, \dots, 31, j = 1, 2, k = 1, 2, 3, l = 1, 2
 \end{aligned}$$

Der Index i bezieht sich auf die 31 Probanden, der Index j auf die beiden Geschwindigkeiten langsam und schnell, der Index k auf die 2 Altersgruppen (Kinder/Jugendliche und Erwachsene), der Index l auf die beiden Hände (AF = rechte Hand, FA = linke Hand). Es wurden die Geschwindigkeit, die Altersgruppen und die Hand sowie alle zweifachen Wechselwirkungseffekte zwischen den Kovariaten als feste Effekte in das Modell aufgenommen.

Es kann kein statistischer Unterschied zwischen Jugendlichen und Erwachsenen gefunden werden, daher werden die zwei Gruppen zu einer Gruppe zusammengefasst (Jugendliche/Erwachsene). Die höhere Kraft hat ebenso keinerlei signifikante Auswirkungen auf das Ergebnis, daher wird sie hier nicht mehr gesondert dargestellt.

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

	Coef	lower	est.	upper
(Intercept)	β_0	0.1541	0.3095	0.4649
Geschws	β_1	-0.2676	-0.1676	-0.0677
Altersgruppe2Kinder	β_2	0.0242	0.2894	0.5545
HandFA	β_3	-0.1473	-0.0474	0.0526
Geschws:Altersgruppe2Kinder	β_4	0.2747	0.4055	0.5363
Geschws:HandFA	β_5	0.0314	0.1566	0.2817
Altersgruppe2Kinder:HandFA	β_6	0.0365	0.1673	0.2981

Ausgegangen wird bei dieser Schätzung jeweils von der Altersgruppe 1, den „nicht Kindern“, also den Jugendlichen und Erwachsenen, bei einem langsamen Versuch mit der dominanten Hand (AF).

a) Kinder vs. Jugendliche/Erwachsene:

Kinder zeigen im Vergleich zu Jugendlichen und Erwachsenen einen positiven Effekt (0.29; 95% KI, 0.02 – 0.55), also höhere Spiegelquotienten.

b) Geschwindigkeit: langsam/schnell:

Erhöhte Geschwindigkeit wirkt sich bei Jugendlichen und Erwachsenen negativ aus (-0.17; 95% KI, -0.27 – -0.07) das heißt, der Spiegelquotient nimmt in dieser Gruppe bei den schnellen Kraftwechseln signifikant ab.

Die Geschwindigkeit der Kraftwechsel bei Kindern wirkt sich dagegen positiver aus (0.41; 95% KI, 0.27 – 0.54), es kommt zu einer signifikanten Zunahme des Spiegelquotienten bei Kindern bei den schnellen Kraftwechseln.

c) dominante (AF) vs. nicht-dominante (FA) Hand

Bei den langsamen Kraftwechseln ergibt sich in der Gruppe der Jugendlichen und Erwachsenen kein signifikanter Unterschied zwischen dominanter und nicht-dominanter Hand (-0.05; 95% KI, -0.15 – 0.05). In der Gruppe der Kinder finden wir einen positiven Effekt, also einen höheren Spiegelquotienten bei Aktivität der nicht dominanten Seite (0.17; 95% KI, 0.04 – 0.30).

Bei den schnellen Kraftwechseln können wir einen positiven Effekt für die nicht dominante Hand bei den Jugendlichen und Erwachsenen finden (0.16; 95% KI, 0.03 – 0.28). Das heißt, dass es bei den schnellen Kraftwechseln zu einer stärkeren Abnahme des Spiegelquotienten bei aktiver dominanter Hand kommt.

Bei den schnellen Kraftwechseln in der Gruppe der Kinder erhalten wir einen positiven Effekt der nicht-dominanten Hand (0.17; 95% KI, 0.04 – 0.30), so nimmt der Spiegelquotient bei aktiver nicht-dominanter Hand stärker zu als bei aktiver dominanter.

3.1.2.2 Graphische Darstellung der Spiegelquotienten über die vier verschiedenen Versuchsbedingungen (signifikante Unterschiede sind mit * gekennzeichnet; weitere signifikante Zusammenhänge zwischen den Versuchen siehe Text).

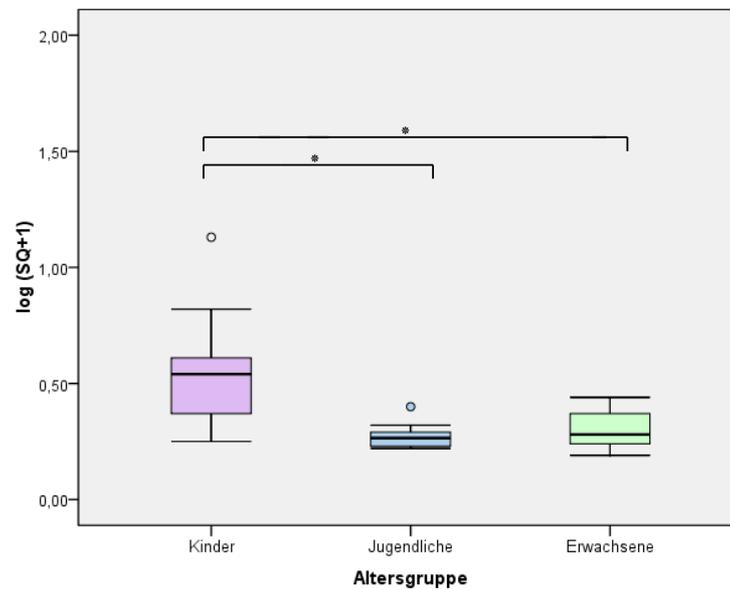


Abbildung 35: V1 - dominante Hand, langsam (AF langsam)

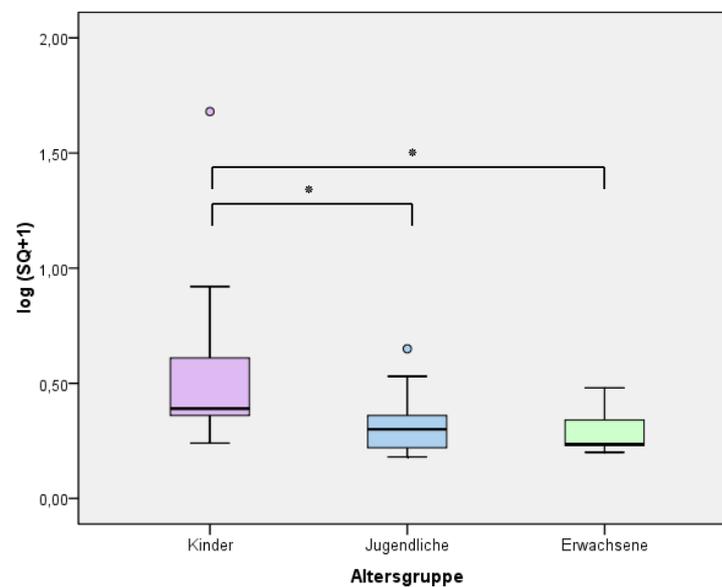


Abbildung 36: V2 – nicht dominante Hand, langsam (FA langsam)

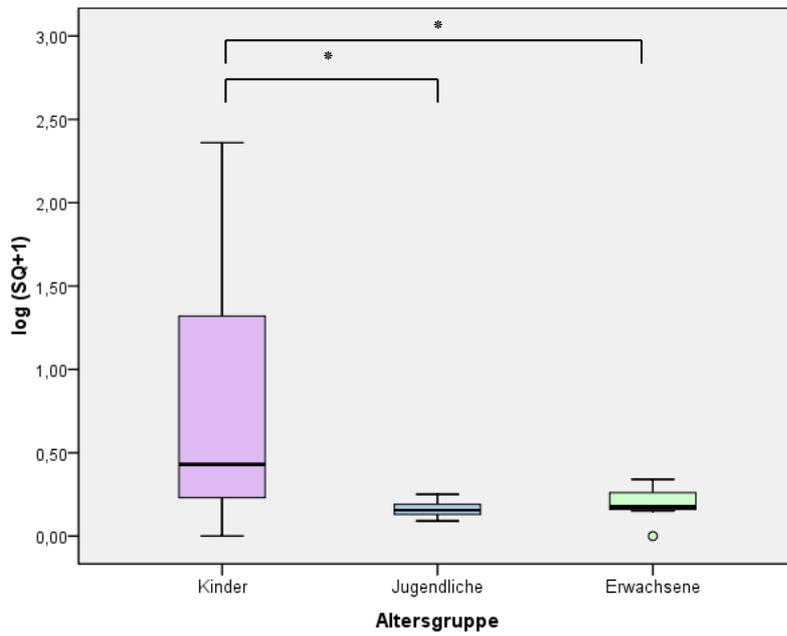


Abbildung 37: V3 – dominante Hand, schnell (AF schnell)

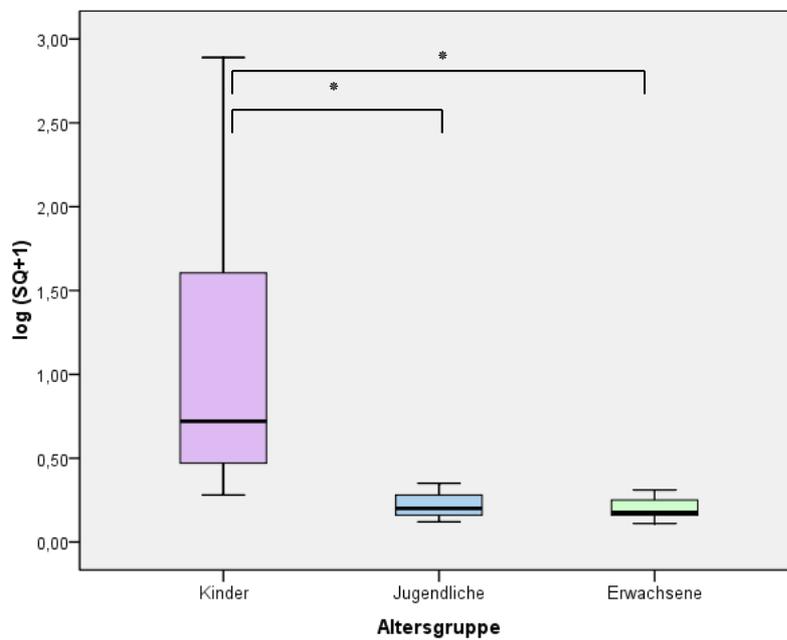


Abbildung 38: V4 - nicht dominante Hand, schnell (FA schnell)

3.1.2.3 Zusammenfassung der apparativen Handmotorik Ergebnisse

- alle Probanden zeigen spiegelbildliche Mitbewegungen
- das Drücken gegen erhöhten Widerstand bewirkt keine signifikante Änderung des Spiegelquotienten
- Kinder zeigen stärkere spiegelbildliche Mitbewegungen als Jugendliche und Erwachsene
- Bei höherer Frequenz verringert sich der Spiegelquotient bei Jugendlichen und Erwachsenen, bei Kindern dagegen nimmt er noch weiter zu

Dieser Effekt ist bei Kindern auf der nicht-dominanten Hand stärker ausgeprägt, bei Erwachsenen auf der dominanten Seite, was darauf hinweist, dass die Stärke der spiegelbildlichen Mitbewegungen geringer ist, wenn die dominante Hand aktiv bewegt wird.

3.2 Transcranielle Magnetstimulation

3.2.1 Motorische Schwelle

Ein Vergleich der Ruheschwellen über die drei Altersgruppen ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Jugendlichen und Kindern und Erwachsenen (p bei Stimulation der linken und rechten Hemisphäre jeweils $<0,0001$). Zwischen Jugendlichen und Erwachsenen ergibt sich kein signifikanter Unterschied mehr (Stimulation linke Hemisphäre: $p = 0,481$, Stimulation rechte Hemisphäre: $p = 0,436$) (s. Abbildung 39).

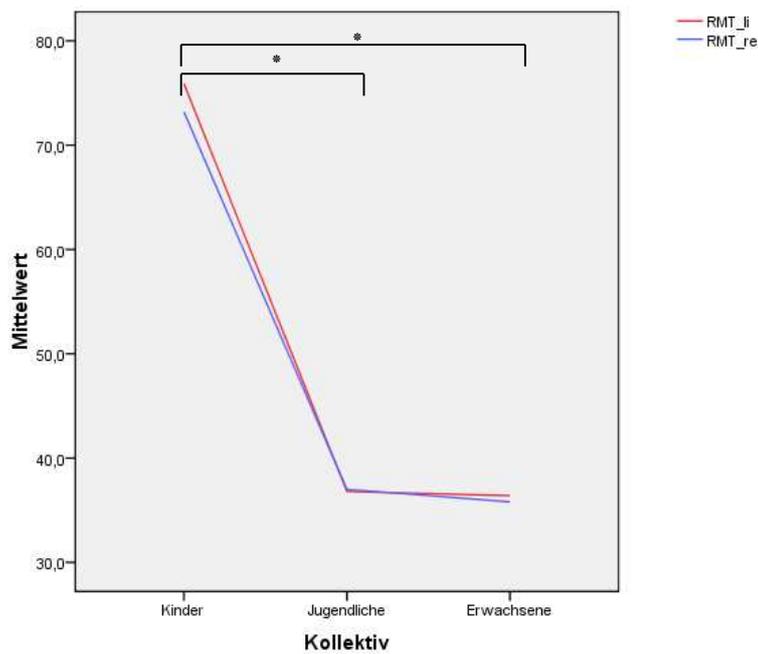


Abbildung 39: Altersabhängige Veränderungen der motorischen Schwelle

3.2.2 Vergleich der iSP Parameter über die drei Altersgruppen

Um den Reifungsverlauf der iSP dazustellen werten wir wie in Kapitel 2.3.4 beschrieben alle drei Altersgruppen nach den drei iSP Parametern Latenz, Dauer und n Area aus. Im ersten Auswertungsschritt gehen wir immer von 80% des Stimulatoroutputs (SO) aus, weil diese Bedingung exemplarisch bei allen Probanden durchführbar ist: bei Kindern mit sehr hoher Schwelle liegt die zweifache RMT oft schon über dem maximalen SO von 100%, außerdem nimmt bei höheren Stimulationsleistungen als 80% das Risiko für ein ipsilaterales MEP zu, was die iSP Auswertung beeinträchtigen würde [87]. Im zweiten Schritt werden dann statistisch signifikante Änderungen bei anderen Stimulationsintensitäten aufgeführt.

3.2.2.1 Die iSP bei Stimulation mit 80% des maximalen SO

Bei Stimulation der linken Hemisphäre ist bei 4 der 10 Kinder keine iSP auslösbar, bei Stimulation der rechten Hemisphäre können wir bei 5 der 10 Kinder und bei einem Jugendlichen keine iSP auslösen. Bei einem Kind kann die Stimulation mit 80% wegen mangelnder Compliance nicht durchgeführt werden.

a) Latenz der iSP:

Darstellung der Latenz bei 80% des maximalen SO mit Korrektur:

Für die Probanden ohne iSP nehmen wir für die statistische Auswertung die sehr hohe Latenz von 60 ms an - da es bei keinem Probanden später zu einer iSP kam. Da diese Werte keine Verteilungsannahme zulassen, wird auf rangbasierte Verfahren zurückgegriffen.

Die linke und die rechte Stimulationsseite werden getrennt dargestellt. Es ergibt sich in der statistischen Auswertung für die verschiedenen Altersgruppen mithilfe non-parametrischer Tests ein p-Wert von 0,0029: Jugendliche und Erwachsene haben signifikant kleinere Werte als Kinder. Auch ergibt sich ein signifikanter Unterschied die Seitendifferenz betreffend: Die Latenz ist bei Stimulation der linken Hemisphäre signifikant größer ($p=0,0427$).

Stimulation der linken Hemisphäre:

Die durchschnittlichen Werte liegen bei den Kindern bei $53,1 \pm 9$ ms, bei Jugendlichen bei $43,5 \pm 6,4$ ms und bei Erwachsenen bei $42,1 \pm 7,9$ ms.

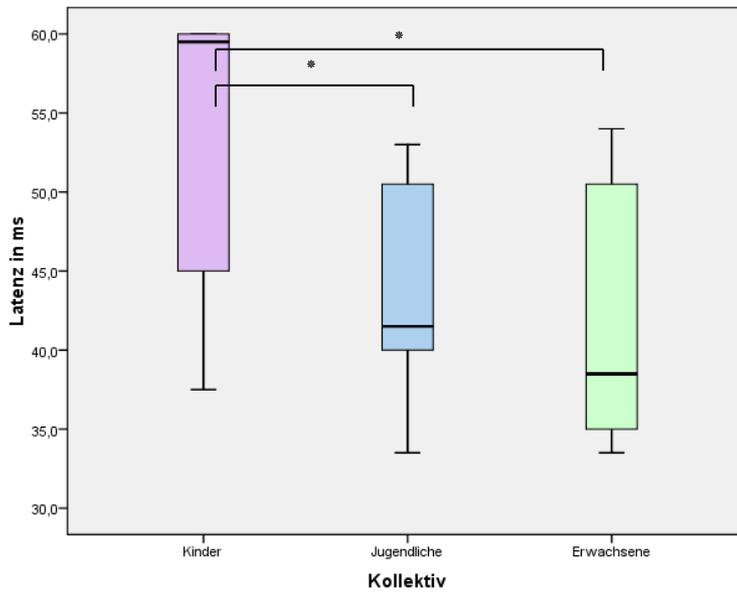


Abbildung 40: Latenzzeiten bis zum Auftreten der iSP bei Stimulation der linken Hemisphäre in den drei Altersgruppen

Stimulation der rechten Hemisphäre:

Die durchschnittlichen Werte liegen bei den Kindern bei 51 ± 13 ms, bei Jugendlichen bei $42 \pm 7,4$ ms und bei Erwachsenen bei $37,6 \pm 3,9$ ms.

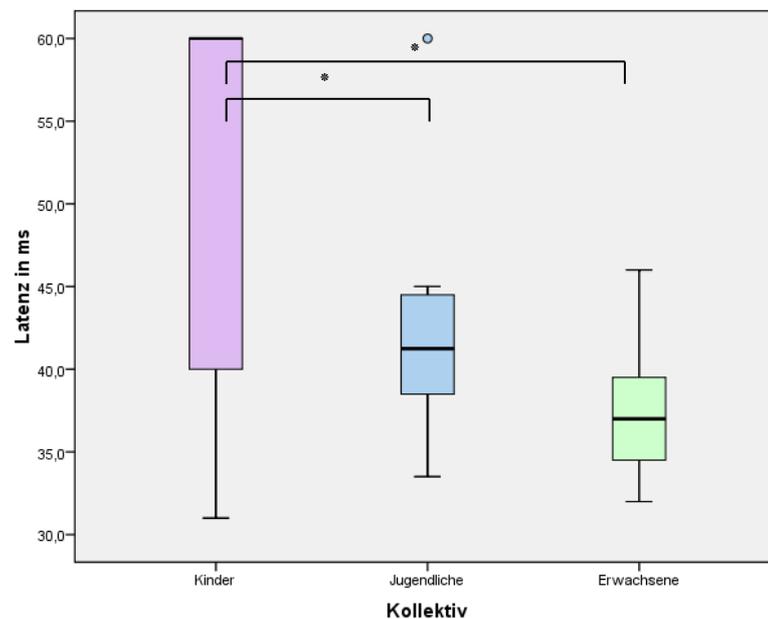


Abbildung 41: Latenzzeiten bis zum Auftreten der iSP bei Stimulation der rechten Hemisphäre in den drei Altersgruppen

Darstellung der Latenz ohne Korrektur:

Zur Absicherung, dass der eingesetzte Wert von 60 ms für die Latenz valide Ergebnisse liefert, stellen wir die Daten hier zusätzlich ohne diese Korrektur dar – es gehen hier also nur Probanden mit iSP in die Auswertung ein. Die Ergebnisse zeigen zwar dieselbe Tendenz wie die mit Korrektur, allerdings ist das Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant.

Stimulation der linken Hemisphäre:

Die durchschnittlichen Werte für die Latenz liegen bei den Kindern bei $47,5 \pm 9$ ms, bei Jugendlichen bei $43,5 \pm 6,4$ ms und bei Erwachsenen bei $42,1 \pm 7,9$ ms.

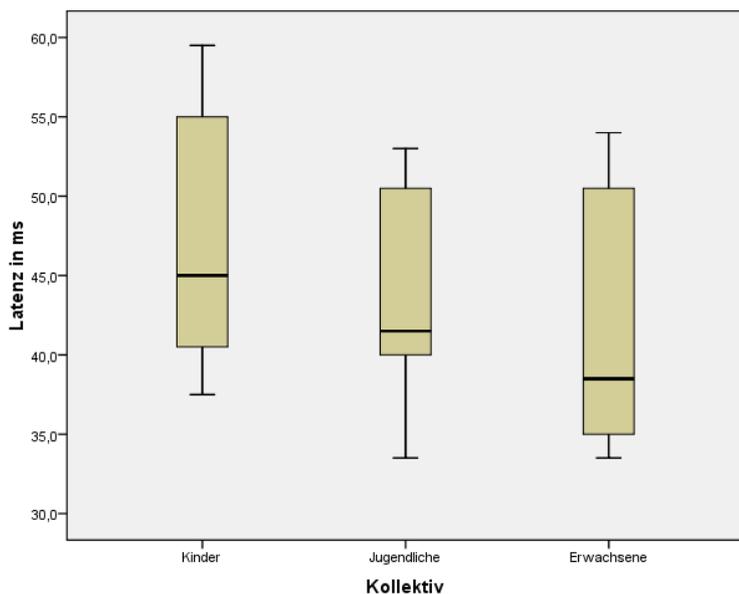


Abbildung 42: Latenzzeiten bis zum Auftreten der iSP bei Stimulation der linken Hemisphäre in den drei Altersgruppen ohne Korrektur wenn bei Kindern keine iSP austritt

Stimulation der rechten Hemisphäre:

Die durchschnittlichen Werte liegen bei den Kindern bei $39,4 \pm 11$ ms, bei Jugendlichen bei 40 ± 4 ms und bei Erwachsenen bei $37,6 \pm 3,9$ ms.

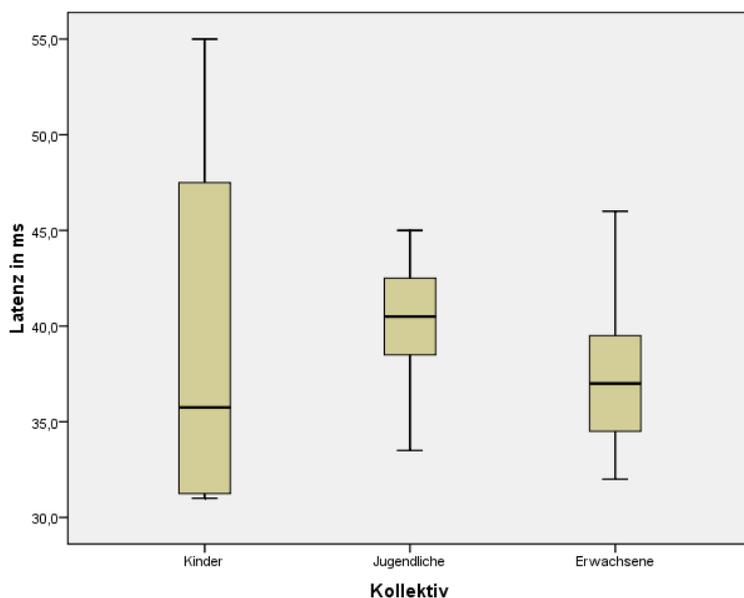


Abbildung 43: Latenzzeiten bis zum Auftreten der iSP bei Stimulation der rechten Hemisphäre in den drei Altersgruppen ohne Korrektur wenn bei Kindern keine iSP austritt

b) Dauer der iSP

Für die Probanden ohne iSP wird in der Analyse für die Dauer der Wert Null verwendet. Es ergibt sich in der statistischen Auswertung für die verschiedenen Altersgruppen mithilfe non-parametrischer Tests ein p-Wert von 0,0001: Jugendliche und Erwachsene haben signifikant größere Werte als Kinder. Die linke und die rechte Stimulationsseite werden getrennt ausgewertet, allerdings kann keine statistisch signifikante Seitendifferenz ermittelt werden ($p=0,5824$). Die folgenden Mittelwerte ergeben sich daher aus den Werten beider Stimulationsseiten, die graphische Darstellung erfolgt aber anschließend getrennt:

Die Dauer der iSP beträgt bei den Kindern im Mittel $8,1 \pm 11,6$ ms. Das Maximum liegt bei 37 ms, das Minimum bei 0 ms.

Bei den Jugendlichen zeigt sich eine mittlere Dauer von $25,9 \pm 12,3$ ms, ein Maximum von 51 ms und ein Minimum von 0 ms.

Bei den Erwachsenen zeigt sich eine mittlere Dauer von $32,1 \pm 13,7$ ms, ein Maximum von 68,5 ms und ein Minimum von 13 ms.

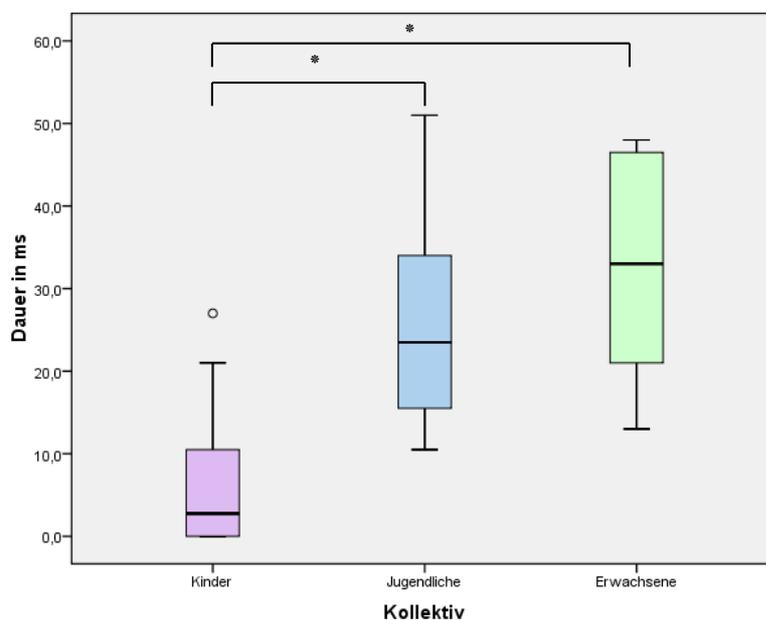


Abbildung 44: Dauer der iSP bei Stimulation der linken Hemisphäre in den drei Altersgruppen

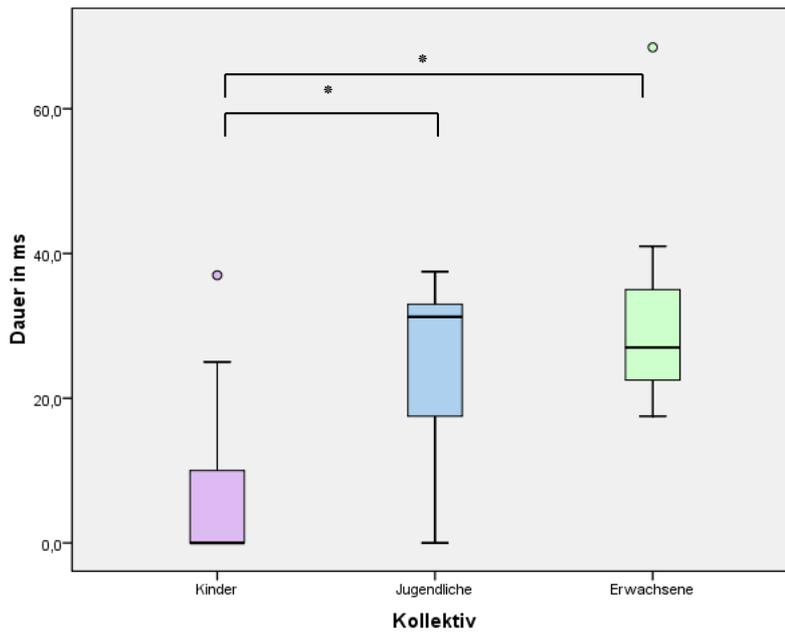


Abbildung 45: Dauer der iSP bei Stimulation der rechten Hemisphäre in den drei Altersgruppen

Vergleicht man in der Gruppe der Kinder, bei denen eine iSP auslösbar war, ihre Dauer bei Stimulation der dominanten ($14,2 \pm 9$ ms) und der nichtdominanten ($18,6 \pm 15$ ms) Hemisphäre ergibt sich eine deutliche Seitendifferenz.

c) n-Area der iSP

Für die Probanden ohne iSP wird in der Analyse für die Dauer der iSP der Wert Null angenommen. Es ergibt sich in der statistischen Auswertung für die verschiedenen Altersgruppen mithilfe non-parametrischer Tests ein p-Wert von $<0,01$: Jugendliche und Erwachsene haben signifikant größere Werte als Kinder. Linke und rechte Stimulationsseite werden getrennt ausgewertet, allerdings kann keine statistisch signifikante Seitendifferenz ermittelt werden ($p=0,5398$). Die folgenden Mittelwerte ergeben sich daher aus den Werten beider Stimulationsseiten, die graphische Darstellung erfolgt aber anschließend getrennt:

Die Fläche der iSP beträgt bei den Kindern im Mittel $2,22\% \pm 4,8\%$. Das Maximum liegt bei $18,65\%$, das Minimum bei 0% .

Bei den Jugendlichen zeigt sich eine mittlere Dauer von $12,84\% \pm 6,7\%$, ein Maximum von $25,09\%$ und ein Minimum von 0% .

Bei den Erwachsenen zeigt sich eine mittlere Dauer von $17,35\% \pm 8,2\%$, ein Maximum von $40,64\%$ und ein Minimum von $5,44\%$.

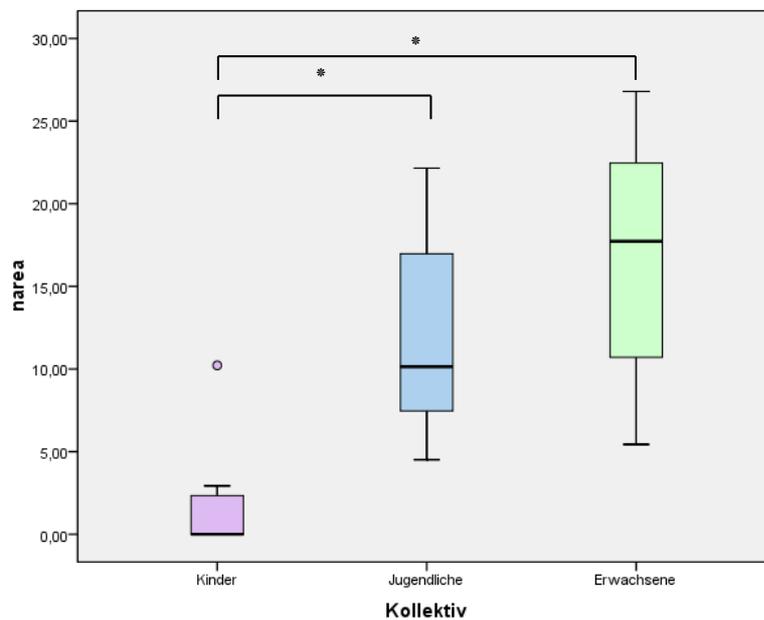


Abbildung 46: narea der iSP bei Stimulation der linken Hemisphäre in den drei Altersgruppen

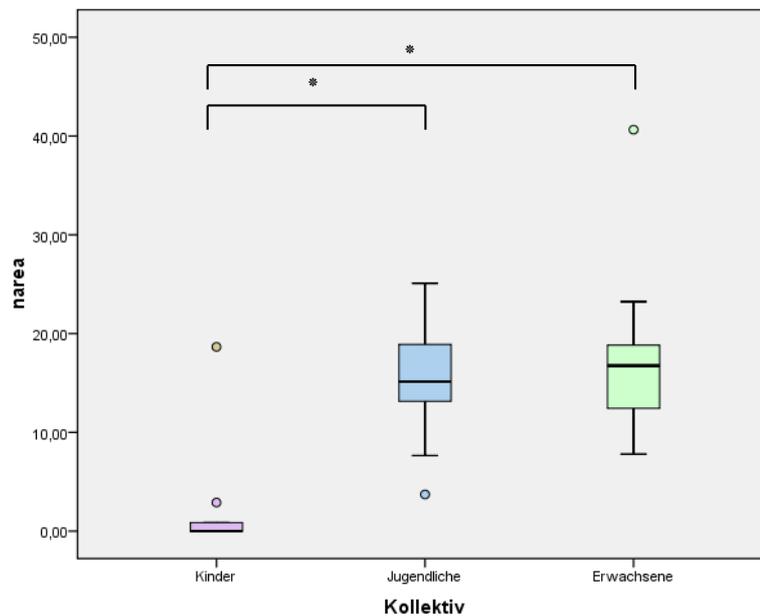


Abbildung 47: narea der iSP bei Stimulation der rechten Hemisphäre in den drei Altersgruppen

3.2.2.2 Ergebnisse bei anderen Stimulationsintensitäten

Neben den 80% SO führen wir die Untersuchung auch noch bei 1,5facher und 2facher RMT und bei 100% des SO durch.

Die statistische Analyse liefert folgende Ergebnisse:

Alle bisherigen Ergebnisse gelten auch bei einer Analyse über alle Werte: die Latenz ist bei Jugendlichen und Erwachsenen signifikant kleiner als bei Kindern ($p=0,0005$), außerdem ist die Latenz bei Stimulation der linken Hemisphäre signifikant länger ($p=0,0256$).

Die Dauer der iSP ist bei Kindern signifikant kürzer als bei Jugendlichen und Erwachsenen ($p<0,001$), es gibt keinen statistisch signifikanten Seitenunterschied ($p=0,3523$).

Die Fläche ist ebenfalls bei Kindern signifikant kleiner als bei Jugendlichen und Erwachsenen ($p<0,0001$). Und wiederum finden wir keinen signifikanten Seitenunterschied ($p=0,62$).

Zusätzlich können wir zeigen, dass Dauer und Fläche signifikant mit dem Verhältnis Stimulus/RMT (Dauer: $p=0,0038$, Fläche: $p=<0,0001$) zunehmen. Es gibt keine signifikante Änderung der Latenz bei Anstieg der Stimulationsintensität ($p=0,0627$).

Die Untersuchung bei 1,5facher RMT wird wegen der sehr hohen Ruheschwelle nur bei 4 Kindern durchgeführt, weil sonst die maximale Stimulationsstärke von 100% des SO überschritten werden würde. Bei der doppelten RMT können wir aus demselben Grund nur noch bei einem Kind beide Hemisphären untersuchen, bei einem weiteren nur die linke Hemisphäre.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen sind alle Untersuchungen problemlos durchführbar.

3.3 MR-Diffusionstensorbildung

In die Auswertung der DTI gehen die Daten von 9 Kindern ein, zwei Datensätze waren wegen Zahnspangen-bedingten Artefakten nicht auswertbar. Von den Jugendlichen und Erwachsenen können alle 10 Probanden gewertet werden. Dargestellt sind zuerst die Ergebnisse der fraktionierten Anisotropie (FA) und dann die der relativen Anisotropie (RA). Die Regressionsanalyse erfolgt jeweils über die fünf Regionen des Corpus Callosum definiert nach Hofer et al. 2006 und über das gesamte Corpus Callosum (s. Abbildung 14).

3.3.1 Ergebnisse der fraktionierten Anisotropie

3.3.1.1 Area I

In der Area I gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Jugendlichen ($p=0,36$), Kindern und Erwachsenen ($p=0,72$) und auch nicht zwischen Jugendlichen und Erwachsenen ($p=0,58$) (Abbildung 48).

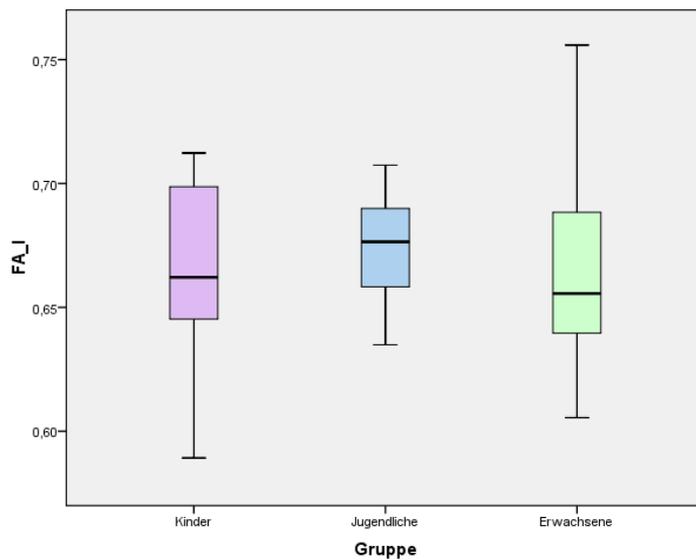


Abbildung 48: Die FA in der Area I zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen

3.3.1.2 Area II

In der Area II gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Jugendlichen ($p=0,38$) und auch nicht zwischen Jugendlichen und Erwachsenen ($p=0,38$). Allerdings ergibt die Berechnung einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen ($p=0,01$) (Abbildung 49).

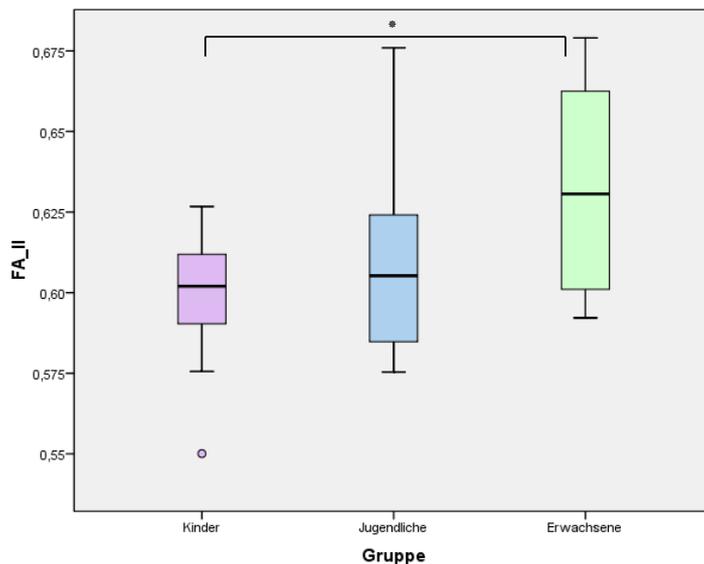


Abbildung 49: Die FA in der Area II zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen

3.3.1.3 Area III

Die Berechnungen für Area III ergeben signifikante Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen ($p=0,01$), Kindern und Erwachsenen ($p<0,01$) und ebenfalls zwischen Jugendlichen und Erwachsenen ($p=0,02$) (Abbildung 50).

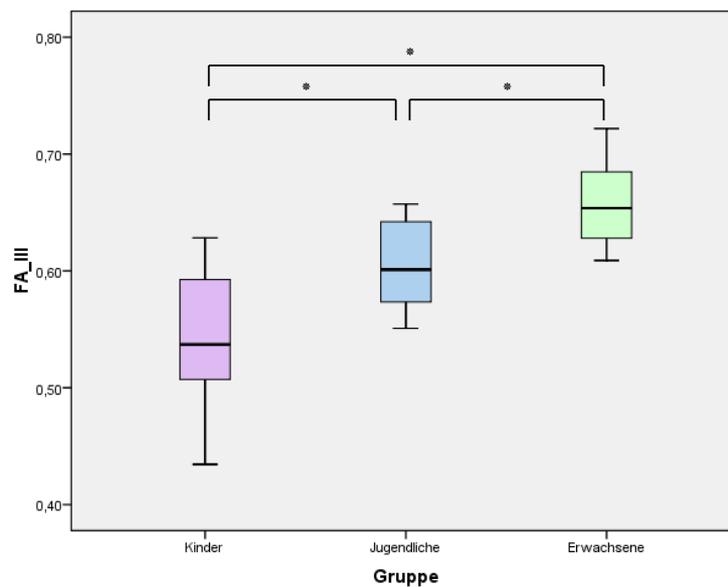


Abbildung 50: Die FA in der Area III zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Jugendlichen, Kindern und Erwachsenen und Jugendlichen und Erwachsenen

3.3.1.4 Area IV

In der Area IV gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen ($p=0,01$) und zwischen Jugendlichen und Erwachsenen ($p=0,03$). Die Werte von Kindern und Jugendlichen unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,71$) (Abbildung 51).

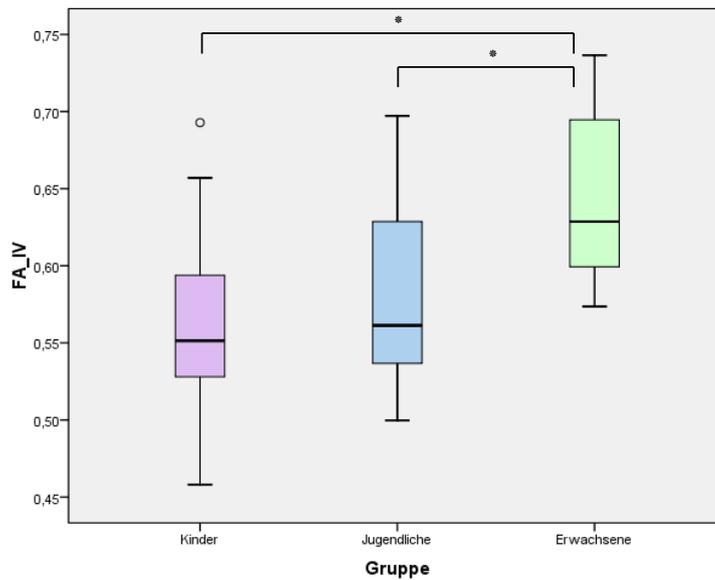


Abbildung 51: Die FA in der Area IV zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen und zwischen Jugendlichen und Erwachsenen

3.3.1.5 Area V

Die Berechnungen für Area V ergeben keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen ($p=0,12$), Kinder und Erwachsenen ($p=0,08$) und auch nicht zwischen Jugendlichen und Erwachsenen ($p=0,85$) (Abbildung 52).

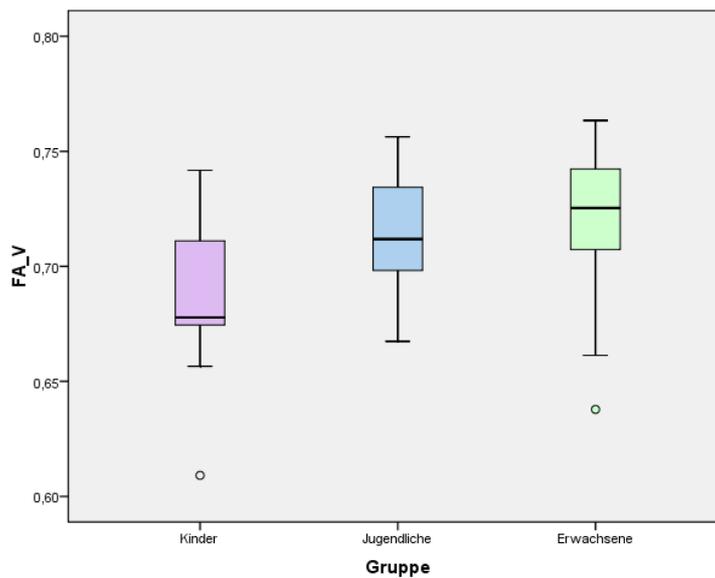


Abbildung 52: Die FA in der Area V zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen

3.3.1.6 Corpus Callosum gesamt

Im gesamten Corpus Callosum gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Jugendlichen ($p < 0,01$) und zwischen Kindern und Erwachsenen ($p < 0,01$). Die Werte von Jugendlichen und Erwachsenen unterscheiden sich nicht mehr signifikant ($p = 0,38$) (Abbildung 53).

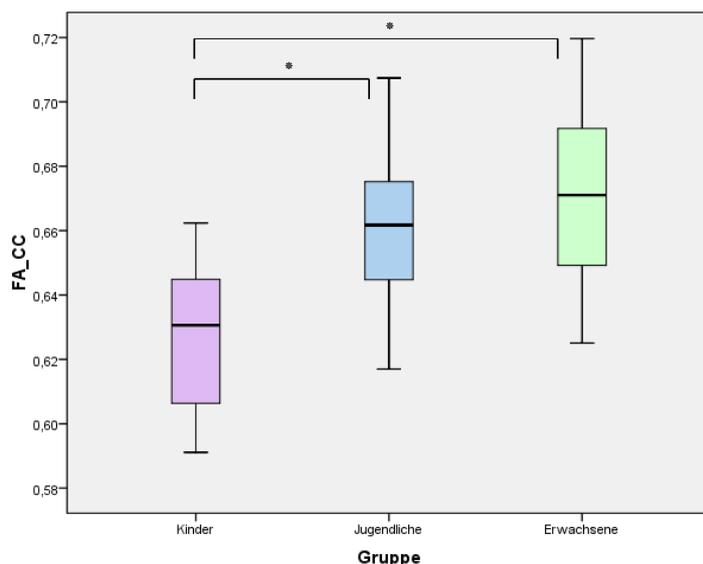


Abbildung 53: Die FA über das gesamte CC zeigt signifikante Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen und Kindern und Erwachsenen

3.3.2 Ergebnisse der relativen Anisotropie

Die Auswertung der relativen Anisotropiewerte mithilfe einer Regression liefern uns exakt dieselben Signifikanzverhältnisse wie die fraktionierte Anisotropie. Daher werden diese Ergebnisse nicht mehr graphisch aufgeschlüsselt. Es folgen aber die einzelnen Signifikanzlevels in einer Übersicht.

	Kinder-Jugendliche	Kinder-Erwachsene	Jugendliche-Erwachsene
RA I	p=0,55	p=0,82	p=0,72
RA II	p=0,29	<i>p=0,01</i>	p=0,13
RA III	<i>p=0,02</i>	<i>p<0,01</i>	<i>p=0,02</i>
RA IV	p=0,53	<i>p<0,01</i>	<i>p=0,04</i>
RA V	p=0,18	p=0,12	p=0,83
RA CC ges	<i>p=0,02</i>	<i>p<0,01</i>	p=0,41

Tabelle 3: Aufgetragen sein die p-Werte der RA. Die signifikanten Beziehungen sind kursiv dargestellt.

3.4 Korrelationsanalyse zwischen Handmotorik, TMS und DTI

Die Berechnung der Gesamtstatistik erfolgt mit SPSS für Windows. Es wird eine zweiseitige bivariate Korrelation mithilfe des Spearman Rho Korrelationskoeffizienten durchgeführt. Dieser Test wird gewählt, weil er nicht parametrisch ist und auch für kleinere Kollektive und bei nicht angenommener Normalverteilung geeignet ist. Für die Gesamtkorrelation wird die Area III verwendet, weil dort die motorischen Fasern das Corpus Callosum kreuzen und es damit den Bereich darstellt, der für uns von vorrangigem Interesse ist. Zusätzlich korrelieren wir die Area V mit den Handmotorikparametern.

Korreliert wird also jeweils die FA der Area III mit den Handmotorikparametern (AF langsam, FA langsam, AF schnell, FA schnell), außerdem die FAIII mit TMS Parametern (Latenz, Dauer und nArea bei 80% SO links und rechts). Schließlich werden auch die Handmotorikparameter mit den iSP Parametern korreliert. Die Auswertung erfolgt über die einzelnen Probandengruppen (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) und über alle Probandengruppen gemeinsam. Eine Korrelation mit $p < 0,05$ wird als signifikant angenommen.

3.4.1 Korrelation über die einzelnen Probandengruppen

Bei Kindern und Erwachsenen kann in keinem der oben genannten Fälle eine signifikante Korrelation gefunden werden. In der Gruppe der Jugendlichen korreliert die FAIII auf einem schwachen Signifikanzniveau mit AF schnell ($p=0,04$) und mit der Latenz bei 80% SO links ($p=0,04$).

3.4.2 Korrelation über alle Probandengruppen

Die Korrelation auf individueller Ebene über alle Probandengruppen ergibt deutlich stärker signifikante Korrelationen. Signifikanzen und Korrelationskoeffizienten (R) werden im Folgenden aufgelistet. Die nicht signifikanten Korrelationen werden dabei extra gekennzeichnet.

FAIII : AF langsam:	$p<0,01$	$R=-0,59$	
FAIII : FA langsam	$p=0,02$	$R=-0,44$	
FAIII : AF schnell	$p=0,01$	$R=-0,47$	
FAIII : FA schnell	$p<0,01$	$R=-0,56$	
FAIII : Latenz 80 re	$p=0,04$	$R=-0,42$	
FAIII : Dauer 80 re	$p<0,01$	$R=0,59$	
FAIII : nArea 80 re	$p<0,01$	$R=0,58$	
FAIII : Latenz 80 li	$p=0,28$	$R=-0,22$	Korrelation nicht signifikant
FAIII : Dauer 80 li	$p=0,02$	$R=0,46$	
FAIII : nArea 80 li	$p<0,01$	$R=0,50$	
Latenz 80 re : FA langsam	$p=0,27$	$R=0,22$	Korrelation nicht signifikant
Latenz 80 re : FA schnell	$p=0,19$	$R=0,26$	Korrelation nicht signifikant
Dauer 80 re : FA langsam	$p=0,07$	$R=-0,35$	Korrelation nicht signifikant
Dauer 80 re : FA schnell	$p=0,01$	$R=-0,46$	
nArea 80 re : FA langsam	$p=0,12$	$R=-0,30$	Korrelation nicht signifikant
nArea 80 re : FA schnell	$p=0,01$	$R=-0,46$	
Latenz 80 li : AF langsam	$p=0,88$	$R=0,03$	Korrelation nicht signifikant
Latenz 80 li : AF schnell	$p=0,81$	$R=0,05$	Korrelation nicht signifikant
Dauer 80 li : AF langsam	$p=0,06$	$R=-0,35$	Korrelation nicht signifikant

Dauer 80 li : AF schnell	p=0,03	R=-0,40
nArea 80 li : AF langsam	p=0,04	R=-0,38
nArea 80 li : AF schnell	p=0,02	R=-0,44

Zusätzlich führen wir die Korrelation der FA V mit den Handmotorikparametern durch: da. Bei diesem Test finden wir keine signifikanten Korrelationen:

FA V : AF langsam	p=0,26	R= -0,21	Korrelation nicht signifikant
FA V : AF schnell	p=0,16	R= -0,27	Korrelation nicht signifikant
FA V : FA langsam	p=0,66	R= -0,09	Korrelation nicht signifikant
FA V : FA schnell	p=0,71	R= -0,07	Korrelation nicht signifikant

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Korrelation zwischen DTI und Handmotorik bzw. DTI und iSP sehr hoch ist. Die FAIII korreliert in allen von uns untersuchten Parametern bis auf die Latenz der iSP bei Stimulation der linken Hemisphäre. Weniger deutlich ist die Korrelation zwischen iSP und Handmotorik. Die Latenz der iSP korreliert in keinem Fall mit Parametern der Handmotorik. Dauer und nArea der iSP korrelieren mit den schnellen nicht aber mit den langsamen Aufgaben der Handmotorikuntersuchung auf einem hohen Signifikanzniveau.

3.4.3 Graphische Darstellung der Korrelationen iSP – FA III

3.4.3.1 Dominante Hemisphäre:

Die Latenz korreliert nicht signifikant mit der FA III (p=0,28; R= -0, 22), die Dauer (p=0,02; R= 0,46) korreliert ebenso wie die nArea (p<0,01; R= 0,5) signifikant mit der FA III.

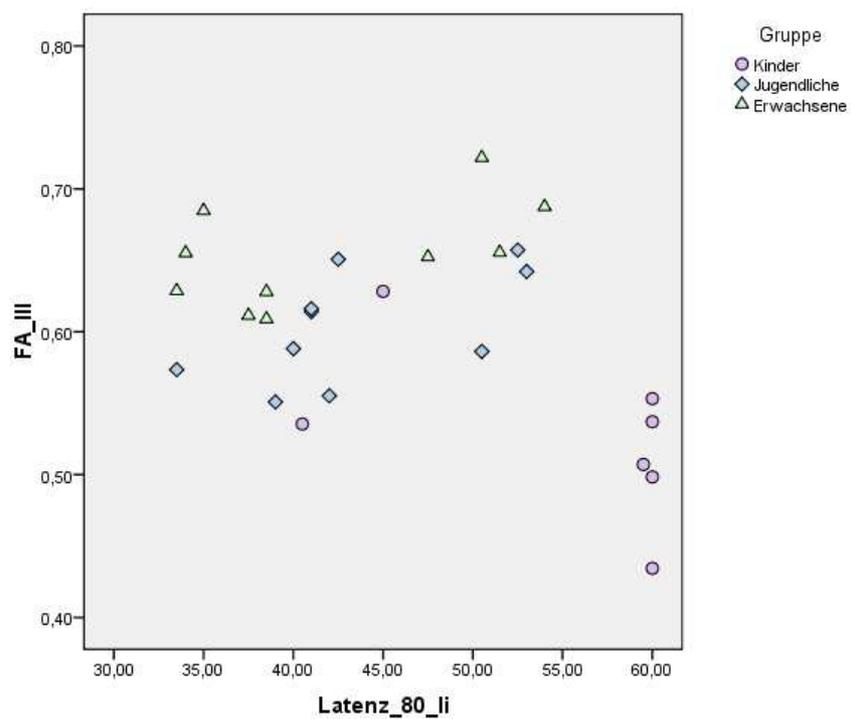


Abbildung 54: Korrelation FA III zu Latenz 80 li über die drei Altersgruppen: nicht signifikant

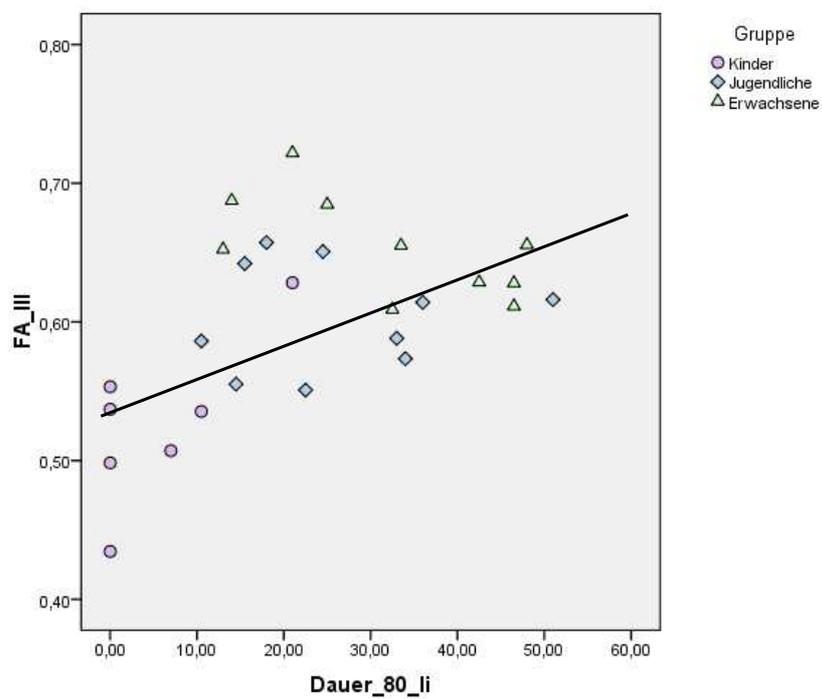


Abbildung 55: Korrelation FA III zu Dauer 80 li über die drei Altersgruppen: signifikant

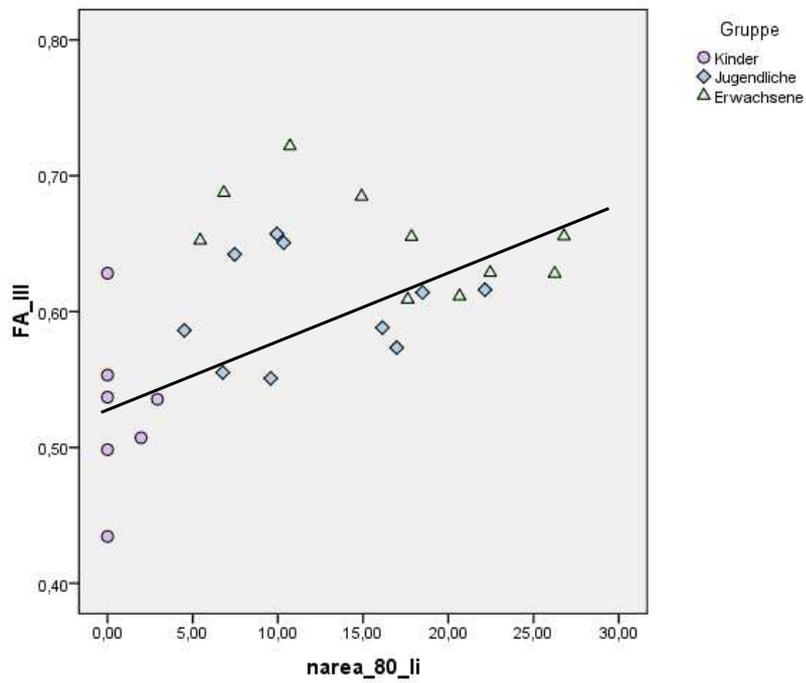


Abbildung 56: Korrelation FA III zu nArea 80 li über die drei Altersgruppen: signifikant

3.4.3.2 Nicht-dominante Hemisphäre:

Die Latenz korreliert signifikant mit der FA III ($p=0,04$; $R= -0,42$), die Dauer ($p<0,01$; $R= 0,59$) korreliert ebenso wie die nArea ($p<0,01$; $R= 0,58$) signifikant mit der FA III.

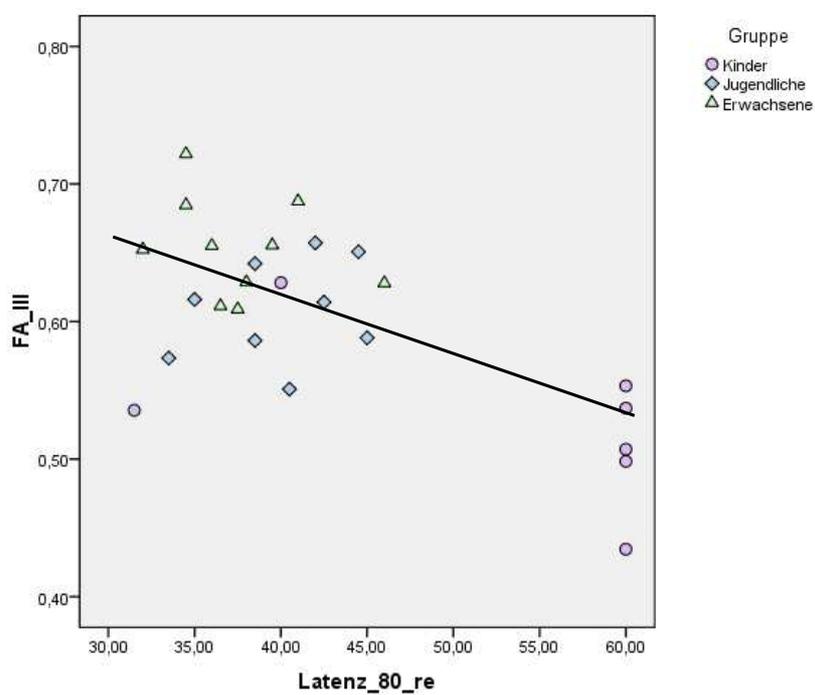


Abbildung 57: Korrelation FA III zu Latenz 80 re über die drei Altersgruppen: signifikant

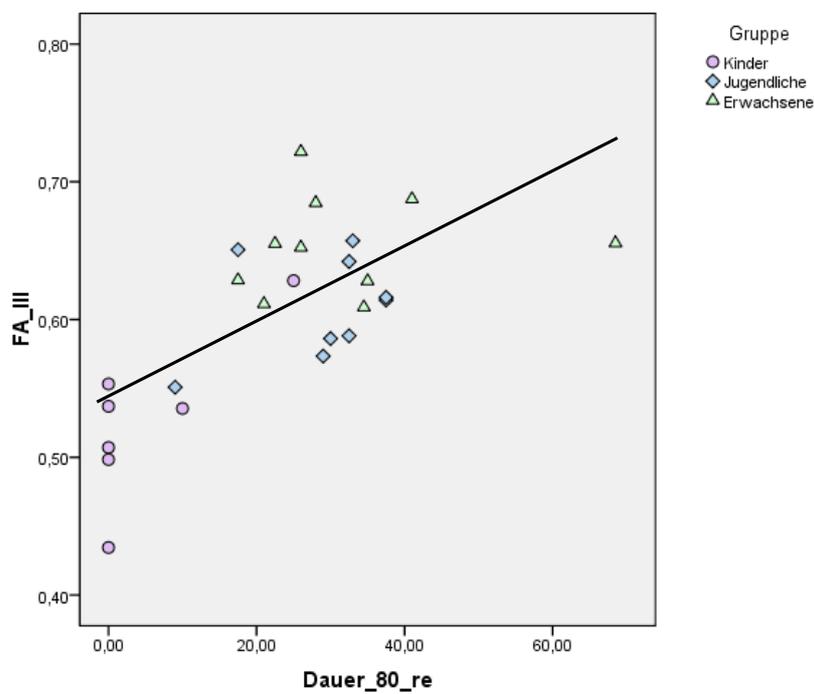


Abbildung 58: Korrelation FA III zu Dauer 80 re über die drei Altersgruppen: signifikant

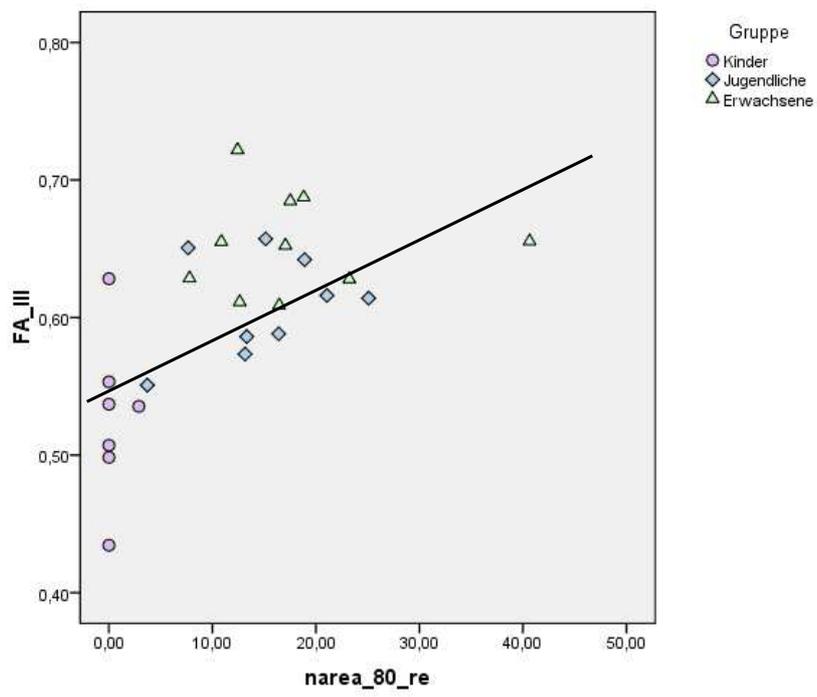


Abbildung 59: Korrelation FA III zu nArea 80 re über die drei Altersgruppen: signifikant

4 Diskussion

Im folgenden Teil werden die Ergebnisse der drei Untersuchungsmethoden getrennt diskutiert, dann folgt die Diskussion über die Gesamtkorrelation aller Untersuchungsergebnisse.

4.1 Handmotorik

4.1.1 Diskussion der Methode

Die Untersuchung der spiegelbildlichen Mitbewegungen wird mithilfe klinischer Tests und mit einer computergestützten Messung feinmotorischer Fähigkeiten durchgeführt. Die von uns verwendete Methode wurde bereits von Esslinger in einer großen Studie mit gesunden Probanden [13] und darüber hinaus in einer Untersuchung von Kindern mit infantiler Zerebralparese [128] validiert. Sie ist sowohl bei Kindern wie bei Erwachsenen und auch bei kranken, bettlägerigen Probanden durchführbar. Die Auswertung des Spiegelquotienten funktioniert computergesteuert, lässt so keine vom Auswerter abhängigen Fehler zu und liefert als Ergebnis gut vergleichbare, stabile Werte.

Vergleicht man allerdings die Handmotorikuntersuchung mit den zwei anderen Methoden unserer Studie, so wird klar, dass es das Verfahren ist, das am meisten von der Mitarbeit und Motivation der Probanden abhängt. Während uns die anderen zwei Methoden neurophysiologische und strukturelle Daten liefern, ist die Handmotorikuntersuchung diejenige Untersuchung, deren Ergebnisse am leichtesten durch die Testperson beeinflusst werden können. Beispielsweise die Anweisung an die Probanden, die jeweils nicht aktive Hand ruhig zu halten: Konzentrationsfähigkeit und Ernsthaftigkeit der Untersuchungsdurchführung, mit welcher der Proband arbeitet, spielen dabei für das Ergebnis keine unwesentliche Rolle. Nicht umsonst finden wir die mit Abstand größte Variabilität der Ergebnisse bei Kindern. Einerseits natürlich aufgrund der ungleichen biologischen Reife, die auch in der iSP und DTI Untersuchung bestätigt wird. Andererseits spiegelt sich in der größeren Variabilität auch die geringere Ausdauer und Konzentration, mit der die Kinder an die Aufgaben herangehen, wider.

4.1.2 Abnahme spiegelbildlicher Mitbewegungen bis zum Jugendlichenalter

Sowohl die klinische Untersuchung spiegelbildlicher Mitbewegungen als auch die apparative computergestützte Untersuchung zeigt eine deutliche Abnahme vom Kindes- bis ins Jugendalter. Die Ergebnisse beider Methoden zeigen, dass die Stärke der spiegelbildlichen Mitbewegungen zwischen Jugendlichen und Erwachsenen keinen signifikanten Unterschied mehr aufweist. Zusätzlich können wir festhalten, dass assoziierte Bewegungen in geringer Ausprägung bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben.

Bereits in einigen Studien wird beschrieben, dass spiegelbildliche Mitbewegungen bis zum Jugendalter auf ein kontinuierlich niedriges Niveau abnehmen [1, 8, 9]. Auch in der Vorarbeit mit gleicher Methode wie in unserer Untersuchung wird eine Abnahme der hohen Spiegelquotienten im Kindesalter bis zu einem Alter von 15 Jahren bestätigt. Diese Untersuchung erscheint sehr valide, da sie im Gegensatz zu einigen Voruntersuchungen ein sehr großes Probandenkollektiv umfasst: es werden 195 Rechtshänder in 14 Altersgruppen von 5 bis 85 Jahren untersucht, mit einem größeren Anteil an unter 30-Jährigen, um den Entwicklungsverlauf der spiegelbildlichen Mitbewegungen genau aufschlüsseln zu können [13]. Darüber hinaus wird in dieser Arbeit die zeitliche Verzögerung zwischen dem Auftreten der Willkürbewegung und den spiegelbildlichen Mitbewegungen ausgewertet. Dabei zeigt sich, dass ihr Beginn zwischen 3 ms vor und 5 ms nach der Willkürbewegung schwankt. Für die Zeit zum Überschreiten des Corpus Callosum muss eine Zeit von ca. 10 ms angenommen werden. Dieses Ergebnis bestätigt damit die Theorie der bilateralen Aktivierung mit initialer beidseitiger Fazilitierung und nachfolgender Inhibition vermittelt über das Corpus Callosum, abhängig von dessen Reife. Dagegen beschreiben Uttner et al. 2007, dass spiegelbildliche Mitbewegungen regelmäßig nach der Willkürbewegung auftreten und stärken damit wiederum die bilaterale Theorie mit bereits initialer transcallosaler Vermittlung [18, 43]. Sehr wahrscheinlich spielen diese beiden Theorien zusammen, allerdings kann bis jetzt und auch mit unserem Untersuchungsaufbau nicht sicher geklärt werden, welche dabei die führende Rolle übernimmt.

Unsere Ergebnisse bestätigen die altersabhängige Abnahme des Spiegelquotienten bis ins Jugendalter erneut. Wir führen diese Entwicklung ebenso wie schon Mayston et al.

1999 zum einen auf die zunehmende Myelinisierung der Nervenfasern des Corpus Callosum zurück [9]. Zum anderen kommt es nach abgeschlossener Myelinisierung zu weiteren mikrostrukturellen Umbauvorgängen, die möglicherweise die weitere Reifung der Bahnen des Corpus Callosum abbilden [129].

4.1.3 Einflüsse von höherem Kraftaufwand auf die Mitbewegungen

In unserer computergestützten Untersuchung hat eine Steigerung des Kraftaufwands keinen signifikanten Einfluss auf die Stärke der spiegelbildlichen Mitbewegungen. Die klinische Untersuchung „Finger spreizen gegen Widerstand“, die uns einen Hinweis auf den Einfluss von Kraft auf spiegelbildliche Mitbewegungen geben soll, zeigt dagegen in allen Gruppen die stärksten assoziierten Bewegungen der vier Versuche. Aus Vorarbeiten ist ebenfalls bekannt, dass aus vermehrtem Krafteinsatz eine Zunahme der spiegelbildlichen Mitaktivität resultiert. Es konnte gezeigt werden, dass es durch zunehmende Anstrengung bei einhändiger Kontraktion, um beispielsweise einen Kraftverlust durch Müdigkeit zu minimieren, zu einem Anstieg spiegelbildlicher Mitbewegungen kommt [16]. Allerdings ist es durchaus möglich, dass der von uns gewählte Anstieg von 40% auf 50% der Maximalkraft zu gering ist um damit signifikant höhere Spiegelquotienten zu provozieren. Bei einer angenommenen Maximalkraft von 60 Newton bedeutet der zusätzliche Kraftaufwand in unserem Versuch nur einen Anstieg der aufzuwendenden Kraft um 6 Newton. Es wäre interessant in weiteren Untersuchungen zu prüfen, ob ein deutlicherer Mehraufwand an Kraft, um die gegebenen Zielmarkierungen zu erreichen, zu einem signifikanten Anstieg des Spiegelquotienten führt.

4.1.4 Einflüsse höherer Frequenz der Kraftwechsel auf die Mitbewegungen

Wir führen in unserer Studie die Kraftwechsel mit langsamer (1/s) und zusätzlich mit maximal möglicher Frequenz durch. Dabei erhalten wir einen deutlichen Anstieg des Spiegelquotienten in der Gruppe der Kinder bei den schnellen Kraftwechseln. Bei Jugendlichen und Erwachsenen erhalten wir niedrigere Werte.

Dieses Ergebnis wird durch die Arbeit von Uttner et al. 2007 bestätigt, der in einer Gruppe Erwachsener bei langsamen Kraftwechseln signifikant mehr spiegelbildliche

Mitbewegung als bei schnellen zeigt. Er erklärt die stärkeren Mitbewegungen bei den langsamen Kraftwechsln durch ein stärkeres sensorisches Feedback und damit einem erhöhten Wahrnehmungsgrad der langsamen im Gegensatz zu den schnellen Kraftwechsln. So könnte es über eine verminderte Kontrolle der Koaktivierung zu stärkeren spiegelbildlichen Mitbewegungen kommen [18].

Allerdings gibt es durchaus Arbeiten, in denen das Gegenteil festgestellt wurde: Esslinger konnte beispielsweise bei aktiver rechter Hand einen Anstieg der Mitbewegungen bei schnellen Kraftwechsln ausmachen, während er bei aktiver linker Hand keine Unterschiede zwischen langsam und schnell feststellen konnte [13]. Doch beziehen sich seine Untersuchungsergebnisse auf die gesamte Gruppe von 5-85 jährigen und daher ist es durchaus möglich, dass er ebenfalls einen Anstieg der Mitbewegungen der schnellen Kraftwechsel bei Kindern hätte feststellen können und eine Abnahme bei Erwachsenen, die sich so möglicherweise aufhebt.

Es wäre also denkbar, dass für Kinder die schnellen Kraftwechsel aufgrund ihrer weniger guten feinmotorischen Fähigkeiten die schwierigere Aufgabe darstellen als die langsamen und es damit zu einem Anstieg der spiegelbildlichen Mitbewegungen kommt. Dagegen sind die schnellen Kraftwechsel bei den Erwachsenen möglicherweise schon „überlernt“ und im Sinne eines Programms im Gehirn gespeichert, das nur noch abgerufen wird. Damit wäre es gut zu erklären, dass die spiegelbildlichen Mitbewegungen der Erwachsenen bei den schnellen Kraftwechsln abnehmen. Dagegen könnte die sehr exakte, hochkonzentrierte Ausführung der langsamen Kraftwechsel zu einer stärkeren kortikalen Aktivierung und damit zu einer Zunahme führen.

4.1.5 Unterschiede im Ergebnis: dominante / nicht-dominante Hand aktiv

Dieser Effekt der Geschwindigkeit (Zunahme des SQ bei Kindern und Abnahme bei Erwachsenen) ist bei Kindern auf der nicht-dominanten Seite stärker ausgeprägt, bei Erwachsenen auf der dominanten Seite. Das heißt also, dass in allen Gruppen bei schnellen Kraftwechsln die Stärke der spiegelbildlichen Mitbewegungen geringer ist, wenn die dominante Hand aktiv bewegt wird. Bei den langsamen Kraftwechsln kommt es im Gegensatz dazu nur bei Kindern zu einem kleineren Spiegelquotienten auf der dominanten Seite. Bei Jugendlichen und Erwachsenen gibt es keinen Seitenunterschied.

Trotzdem können wir eine deutliche Tendenz erkennen, auch wenn nicht bei allen Bedingungen signifikant zu beweisen, dass es zu stärkeren spiegelbildlichen Mitbewegungen kommt, wenn die nicht dominante Hand aktiv ist.

In der Literatur sind die Ergebnisse der Untersuchungen dazu uneinheitlich. Meistens wurde vor allem bei Rechtshändern eine stärkere spiegelbildliche Mitaktivität gefunden, wenn die nicht-dominante Hand aktiv war [11, 17, 18], allerdings gab es auch Studien, in denen kein Unterschied zwischen dominanter und nicht-dominanter Hand festgestellt wurde [130].

Herzog et al. 1992 erklärten weniger spiegelbildliche Mitbewegungen bei aktiver dominanter bzw. mehr bei aktiver nicht-dominanter Hand durch die Lage des Wernicke-Sprachzentrums in der linken Hemisphäre: bei verbaler Aufforderung Willkürbewegungen mit der linken Hand durchzuführen, verläuft die Leitung des Impulses vom Sprachzentrum über den linken prämotorischen Kortex und den Balken zum rechten prämotorischen Kortex. Dabei soll die Aktivität beider Hemisphären spiegelbildliche Mitbewegungen auslösen. Dagegen beschränkt sich bei Aufforderung einer rechtsseitigen Willkürbewegung die Impulsleitung auf die linke Hemisphäre. Das würde das Auftreten von assoziierten Bewegungen unwahrscheinlicher machen [131].

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen ebenfalls, dass weniger spiegelbildliche Mitbewegungen auftreten, wenn die dominante Hand aktiv ist. Die für uns plausibelste Erklärung für dieses Phänomen ist, dass es durch ausgeprägte, tägliche Übung feinmotorischer Fertigkeiten zu einer Abnahme spiegelbildlicher Mitbewegungen kommt. Bei Rechtshändern sind damit durch überwiegendes Üben mit der dominanten rechten Hand – man denke an das Schreiben lernen – weniger spiegelbildliche Mitbewegungen zu erwarten, wenn diese Hand aktiv ist.

Die Tatsache, dass weder klinisch noch mithilfe der computergestützten Untersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen Jugendlichen und Erwachsenen zu finden ist, könnte zur Annahme verleiten, dass die Reifung der interhemispheralen Inhibition und damit möglicherweise unabhängiger feinmotorischer Fähigkeiten der Hände im Jugendlichenalter bereits größtenteils abgeschlossen ist. Allerdings messen wir hier ja nur die Funktion und nicht die Strukturen der interhemispheralen Inhibition, daher sollten wir uns, ehe wir vorschnelle Aussagen treffen, die Ergebnisse der TMS und vor allem der DTI ansehen.

4.2 Neuronavigierte transkranielle Magnetstimulation

4.2.1 Diskussion der Methode

4.2.1.1 TMS

Die transkranielle Magnetstimulation ist eine schmerzlose und risikoarme, nicht invasive Untersuchungstechnik, die sich sehr gut für die Anwendung bei Kindern eignet [132]. Sie ermöglicht es uns auf neurophysiologischer Basis - durch die Ableitung des EMGs - Aussagen über die Erregungsleitung vom Motorkortex bis zum Zielmuskel zu treffen. Allerdings liefern uns diese Messungen nur quantitative Aussagen - gemessen wird Input und Output - aber es ist nicht möglich die komplexen den Stimulus verarbeitenden Vorgänge darzustellen. Um die Aussagekraft dieser Methode zu steigern ist es daher sinnvoll, sie mit anderen Untersuchungstechniken wie der Bildgebung zu kombinieren.

Eine Schwierigkeit, auf die wir bei der Untersuchung von Kindern mit der TMS stoßen, ist die im Vergleich zu Jugendlichen und Erwachsenen deutlich höhere motorische Ruheschwelle: so ist es oft nicht möglich die weitere Untersuchung mit Stimulationsintensitäten durchzuführen, die relativ zur RMT festgelegt werden, da diese Werte bei Kindern häufig schon bei 1,5facher RMT das maximale Stimulatoroutput von 100% überschreiten würden.

Bei repetitiver Stimulation kann es zur Auslösung eines Krampfanfalls kommen. Dieses Risiko ist bei Einzel- und Doppelimpulsen nahezu ausgeschlossen (s. 1.2.1.3). Allerdings kommt es möglicherweise bei wiederholter Stimulation zu sehr kurzfristigen Änderungen der Plastizität des Gehirns, die aber das Ergebnis verfälschen könnten. Daher ist uns daran gelegen, die Zahl der Stimuli so gering wie möglich zu halten.

4.2.1.2 Neuronavigation

Die von uns durchgeführte neuronavigierte TMS Untersuchung - wie bei Kammer et al. 2007 beschrieben - birgt viele Vorteile gegenüber der konventionellen Untersuchung [52]. So können wir die Spule mit dieser Methode online über der gewünschten Zielregion des Gehirns positionieren. Durch das individuelle MRT als Grundlage der Navigation ist es möglich, anatomische Abweichungen zu erkennen und auszugleichen.

In unserer Untersuchung stimmt der gefundene Hotspot sehr gut mit dem primär aufgesuchten Handknob überein. Daher sind meist nur wenige Stimuli nötig, bis das größte MEP abgeleitet werden kann. Das heißt, wir können die Zahl der Stimuli so deutlich reduzieren.

Das dreidimensionale Fadenkreuz, das uns die Position der Spule auf dem Scalp angibt, ermöglicht es zusätzlich, die Hotspotdetektion nach einem standardisierten Schema durchzuführen. So können wir um einen angenommenen Punkt herum systematisch in den sechs möglichen Richtungen nach einem eventuell noch höheren MEP suchen. Ohne die Neuronavigation ist diese Suche nur eingeschränkt und vor allem sehr untersucherabhängig durchführbar. Nicht zuletzt hilft das Fadenkreuz während der gesamten Untersuchung, die Spule stabil an einer Position zu halten und auch nach kurzen Unterbrechungen wieder an eben demselben Punkt ansetzen zu können. Das ist vor allem für die Untersuchung von Kindern, die nicht immer über die gesamte Zeit ruhig sitzen können, so gut wie unerlässlich.

Auch bei der Bestimmung der motorischen Schwelle können wir durch Anwendung der „maximum-likelihood-threshold-hunting-procedure“ nach Awiszus Stimuli einsparen [63, 133]. So ist es mit dieser Methode möglich, bereits nach 15-20 Stimuli die MEP Schwelle festzulegen. Durch die Maximum-Likelihood-Strategie ist dieses Verfahren nach mathematischen Kriterien optimal um mit der kleinsten Anzahl an Stimuli die größtmögliche Genauigkeit der motorischen Schwellenbestimmung zu erreichen. Der Untersucher gibt per Tastendruck an, ob die vorgegebene Reizstärke ein MEP als Antwort geliefert hat oder nicht, woraufhin das Programm die nächste zu stimulierende Reizstärke berechnet. Allerdings ist zum Ausführen dieses Programms ein zusätzlicher Computer nötig.

Mit diesem Untersuchungsaufbau erreichen wir auch bei Kindern aufgrund guter Verträglichkeit und begrenzter Dauer eine hohe Compliance.

4.2.2 Abnahme der motorischen Schwelle bis ins Erwachsenenalter

Die motorische Ruheschwelle, die nach bisherigen Erkenntnissen die Membranexzitabilität kortikospinaler Neurone abbildet, fällt im Lauf der Entwicklung ab [64]. Kinder haben auch in unserer Untersuchung höhere Ruheschwellen als

Jugendliche und Erwachsene, dagegen gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Jugendlichen und Erwachsenen mehr. Diese Entwicklung führt man auf die zunehmende Reifung der Membraneigenschaften von Neuronen zurück [61, 64, 82].

4.2.3 Auslösbarkeit der iSP

Wir können bei 80% des SO bei Stimulation der dominanten Hemisphäre bei 6 der 10 Kinder eine iSP auslösen, bei Stimulation der nicht dominanten bei 5 der 10 Kinder. Heinen et al. zeigte 1998, dass Kinder zwischen 4 und 6 Jahren noch keine transcallosale Inhibition aufweisen [82]. Aufgrund der höheren Schwelle zur Auslösung eines MEPs ist es denkbar, dass auch die maximale Stimulationsintensität nicht ausreichen würde, um inhibitorische Interneurone der Gegenseite über das Corpus Callosum zu erregen. Wie wir kann auch Garvey et al. sogar bei 100% SO in einer Untersuchung von Kindern unter 10 Jahren nicht regelmäßig eine iSP auslösen [71].

Wir können in unseren Ergebnissen keinen generellen linearen Anstieg der iSP Häufigkeit im Verhältnis zum Alter feststellen: bei einem 10-jährigen Kind erhalten wir keine iSP, während bei einem anderen 7-jährigen Kind bereits eine deutliche iSP erkennbar ist. Doch dieses Ergebnis kann man verstehen, wenn man bedenkt, dass bei den Kindern über alle Untersuchungen hinweg die individuelle Variabilität sehr viel größer ist als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Die Reifung einzelner Neurone und die neuronaler Schaltkreise sind damit wahrscheinlich nicht nur vom Alter sondern auch von Übung, Genetik und individuellem Entwicklungsverlauf abhängig.

4.2.4 Abnahme der iSP Latenz bis ins Erwachsenenalter

Wir können in unserer Untersuchung zeigen, dass die iSP Latenz bis ins Erwachsenenalter abnimmt. Der Unterschied zwischen Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen ist groß, zwischen Jugendlichen und Erwachsenen lässt sich eine weitere Abnahme erkennen, allerdings ist der Unterschied nur noch gering. Bereits mehrere Studien können eine Abnahme der iSP Latenz mit zunehmendem Alter bestätigen [71, 92]. Wir nehmen an, dass transcallosale Neurone und inhibitorische Interneurone der kontralateralen Seite mit zunehmender Reifung schneller erregt werden können. So führt derselbe Stimulus bei Erwachsenen zu einer schnelleren Signalübertragung und damit zu einer kürzeren Latenzzeit als bei Kindern.

In Übereinstimmung mit Chen et al. 2003 können wir bei ansteigender Stimulationsintensität keine signifikante Änderung der iSP Latenz beobachten [87]. Mayer et al. 1995 finden sogar eine Abnahme der iSP Latenz mit steigender Stimulationsintensität.

4.2.5 Zunahme der iSP Dauer bis ins Erwachsenenalter

Die iSP Dauer nimmt im Entwicklungsverlauf zu. Ebenso wie bei der iSP Latenz sehen wir eine signifikante Zunahme zwischen Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen, aber keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen Jugendlichen und Erwachsenen. Wir können damit das Ergebnis von Garvey et al. 2003 bestätigen, die ebenfalls eine Zunahme der iSP Dauer mit steigendem Alter feststellen konnten [61, 71]. Außerdem zeigten Heinen et al., dass bei Vorschulkindern keine iSP auslösbar ist und erst bei 6-7 jährigen Kindern regelmäßig auftritt [82].

Wir finden bei höheren Stimulationsintensitäten eine längere Dauer der iSP. Das klingt plausibel wenn man bedenkt, dass durch die höhere Stimulationsintensität der Stimulus weniger fokal wirkt und so eine größere Zahl von Neuronen und Interneuronen erregt werden. So kommt es auch zu einer stärkeren Erregung entlang des Axons. Für das MEP heißt das, dass mehr motorische Einheiten rekrutiert werden und es so zu einer vergrößerten Amplitude und Fläche des abgeleiteten MEPs kommt. Nach demselben Prinzip könnten auch mehr inhibitorische Interneurone erregt werden, was zu einer Verlängerung der iSP führen könnte.

4.2.6 Zunahme der nArea der iSP bis ins Erwachsenenalter

Auch die Berechnung der Fläche der iSP liefert uns ein konsistentes Ergebnis: wiederum steigt sie im Vergleich zwischen Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen signifikant an, während es keine signifikante Steigerung vom Jugend- bis zum Erwachsenenalter mehr gibt.

Das Ergebnis ist neu, weil die Fläche bisher noch nicht im Entwicklungsverlauf beobachtet wurde, entspricht aber unseren Erwartungen, da sie ja indirekt auch von der iSP Dauer, die ebenfalls mit dem Alter zunimmt, abhängt.

4.2.7 Vergleich der Ergebnisse: dominante / nicht-dominante Hemisphäre

Bisher gibt es zur Unterscheidung zwischen den Hemisphären widersprüchliche Daten. Garvey et al. 2003 zeigten, dass bei Kindern unter 10 Jahren die iSP häufiger bei Stimulation der nicht-dominanten Hemisphäre ausgelöst wird [71]. Dagegen berichteten sie 2004 und 2008 zum Teil unter Berufung auf die Arbeit von 2003 von einem häufigeren Auftreten der iSP bei 6-jährigen Kindern bei Stimulation der dominanten Hemisphäre [54, 61]. Dieses Ergebnis können wir in unserer Untersuchung bestätigen: bei Stimulation der dominanten Hemisphäre zeigen nur 4 der 10 Kinder keine iSP, bei Stimulation der nicht dominanten Hemisphäre können wir dagegen bei 5 von 10 Kindern und einem Jugendlichen keine iSP auslösen.

Ist bei Garvey et al. 2003 die iSP bei Kindern auf beiden Seiten auslösbar, dauert sie bei Stimulation der dominanten Hemisphäre länger als bei Stimulation der nicht-dominanten [71]. Dagegen wiederum sprechen Garvey et al. in ihren Arbeiten von 2004 und 2008 von einer längeren iSP Dauer bei 6-jährigen Kindern bei Stimulation der nicht-dominanten Seite [54, 61]. Das wird mit einer besseren kortikalen Inhibitionsfähigkeit des nicht-dominanten Kortex erklärt [84]. Bei Erwachsenen existiert dieser Unterschied nicht mehr [71]. Unsere Studie steht wiederum im Einklang mit Garvey et al. 2004 und 2008: die mittlere Dauer der iSP der Kinder bei 80% SO ist bei Stimulation der nichtdominanten Seite länger ($18,6 \pm 15$ ms) als bei Stimulation der dominanten Hemisphäre ($14,2 \pm 9$ ms). Bei Erwachsenen finden wir ebenfalls nur noch einen minimalen Seitenunterschied. Bei der Auswertung über alle Kollektive hinweg ergibt sich keine signifikante Seitendifferenz. In Einklang mit Garvey et al. 2003 finden wir bei Stimulation der nicht dominanten Seite bei Kindern eine größere iSP Latenz als bei Stimulation der dominanten Hemisphäre. Die längere Latenz bei Stimulation der dominanten Hemisphäre bleibt in unserer Untersuchung über alle Altersgruppen hinweg bestehen.

Zusammenfassend können wir sagen, dass weitere Untersuchungen mit einer größeren Zahl an Kindern durchgeführt werden sollten, um dann möglicherweise konsistentere Ergebnisse zu erhalten. Konnten Garvey et al. 2003 auf die Daten von 7 Kindern unter 10 Jahren zurückgreifen, bei denen die iSP auf beiden Seiten auslösbar war, so sind es in unserer Untersuchung nur 4 Kinder. Ein weiterer Unterschied zwischen den Arbeiten

besteht darin, dass bei Garvey et al. die iSP bei 100% SO abgeleitet wurde, bei uns dagegen bei 80% SO. Während die Stimulation bei 80% möglicherweise noch nicht bei allen Kindern deutlich genug über der motorischen Schwelle liegt um eine iSP auszulösen, steigt bei der Stimulation mit 100% das Risiko für eine ipsilaterales MEP deutlich an [87]. Würde dieses weiterhin als iSP gewertet, könnte es zu einer falsch hohen Dauer der iSP führen.

Und wieder darf man die sehr hohe Variabilität bei den Kindern ebenso wenig vergessen, wie untersuchungsabhängige Schwierigkeiten. Dabei ist vor allem die Neuronavigation in unserer Untersuchung ein großer Fortschritt bei der Arbeit mit Kindern.

4.3 MR-Diffusionstensorbildung

4.3.1 Diskussion der Methode

Die Unterteilung des Corpus Callosum nach Hofer et al. 2006, entwickelt mithilfe der DTI Traktographie, entspricht dem neuesten Stand der Forschung in Bezug auf den Faserverlauf des Corpus Callosum [96]. Sie erfolgt immer nach demselben Schema und ist dabei gerade im Punkt der Vergleichbarkeit der anatomischen Unterteilung in Genu, Rostrum, Truncus und Splenium überlegen - zumal es keine eindeutigen anatomischen Orientierungspunkte für diese Einteilung gibt. Dennoch ist auch dieses neue Schema - wie schon das von Witelson [95] - immer noch nur ein geometrisches Modell, in das sich die Biologie der Entwicklung des Corpus Callosum nur schwer pressen lässt.

Es ist bekannt, dass das Corpus Callosum eine somatotopische Organisation aufweist. Das Gebiet, in dem die motorischen Fasern kreuzen, die für die Handbewegungen verantwortlich sind, liegt in der Area III nach Hofer et al., aber sie machen nur einen Teil dieser Area aus [97].

Wir müssen uns also vor Augen halten, dass uns diese Einteilung nur eine ungefähre Vorstellung davon geben kann wo die Bahnen, die das Corpus Callosum kreuzen, tatsächlich verlaufen. So ist es durchaus möglich, dass bei der Auswertung nach diesem Schema fälschlicherweise zu den motorischen beispielsweise auch einige sensorische

Fasern dazugerechnet werden. Solche Ungenauigkeiten können auch an der noch nicht gänzlich befriedigenden Auflösung des Fiber trackings liegen: die Auswertung erfolgt auf der Basis eines Voxels, das im Vergleich zu den Strukturen, die wir untersuchen, sehr groß ist. Auch kann es durch Bewegungsartefakte zur Einschränkung der Auswertung kommen. Dabei kann nicht nur eine tatsächliche Bewegung des Probanden im MRT eine Bildstörung auslösen, ebenso können arterielle Pulsationen, Augenbewegungen oder sogar der Liquorfluss zu Artefakten führen [134].

4.3.2 FA in Area I - V des Corpus Callosum im Entwicklungsverlauf

In der Embryogenese findet die Anlage des Corpus Callosum zwischen der 10 und 25. Gestationswoche statt. Postnatal kommt es zur weiteren Synaptogenese und Myelinisierung der Axone. Die Myelinisierung der Fasern sollte dann bereits im Alter von 2 Jahren erfolgt sein. Allerdings können wir in diesem Alter - wie auch schon Heinen et al. 1998 und Garvey et al. 2003 - keine erwachsenengleiche transcallosale Inhibitionsfähigkeit feststellen. Inzwischen weiß man, dass die Entwicklung auf mikrostruktureller Ebene noch weit über das 5. Lebensjahr hinausreicht.

Die Myelinisierung des Corpus Callosum erfolgt in anterior-posteriorer Richtung [101]. Während Thompson et al. bei Kindern bis sechs Jahren eine deutlichere Reifung des anterioren Teils des Corpus Callosum erkennen können, stellen sie eine zunehmende Reifung ab dem 6. Lebensjahr vor allem im posterioren Abschnitt fest [102]. Auch in der Arbeit von Hasan et. al gelang der Beweis, dass der anteriore Teil des Corpus Callosum seine maximale Reife vor dem mittleren und posterioren Teil erreicht [135].

Darüber hinaus zeigten Keshavan et al. 2002 mit der MRT, dass die Größe des Corpus Callosum noch bis zum dritten Lebensjahrzehnt zunimmt, während die Signalintensität im Entwicklungsverlauf abfällt. Die Zunahme des Durchmessers der Axone könnte zur Größenzunahme des Corpus Callosum führen, während die abnehmende Signalintensität mit der fortschreitenden Reifung des axonalen Zytoskeletts in Beziehung stehen könnte [129].

Für unsere Untersuchung heißt das, dass wir beim Vergleich der FA über die drei Altersgruppen eine Zunahme der altersabhängigen Unterschiede von Area I bis V erwarten. Während in den anterior gelegenen Regionen nur noch ein geringer

Unterschied zwischen den Altersgruppen erkennbar sein sollte, erwarten wir in den weiter posterior gelegenen Regionen einen deutlicheren Unterschied.

In Area I unterscheiden sich die Werte zwischen den Altersgruppen in unserer Untersuchung nicht signifikant. In Area II erhalten wir nur einen signifikanten FA Anstieg zwischen Kindern und Erwachsenen. In Area III und damit der Region, in der die motorischen Fasern verlaufen, zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen, Kindern und Erwachsenen und zwischen Jugendlichen und Erwachsenen. Für die Area IV erhalten wir einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen und zwischen Jugendlichen und Erwachsenen, nicht aber zwischen Kindern und Jugendlichen. Und schließlich in der Area V kann kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Altersgruppen gefunden werden.

Diese Ergebnisse entsprechen damit bis auf das der Area V unseren Erwartungen. Es kommt in Area I bis IV tendenziell zu einer Zunahme der altersabhängigen Unterschiede der FA Werte. Die Tendenz zu einem Anstieg der FA bis ins Erwachsenenalter ist auch in Area V erkennbar: es kommt zu einer Zunahme der Werte, allerdings ist dieser Unterschied nicht mehr signifikant. In Area I dagegen kann man keine Tendenz der FA über die drei Altersgruppen ausmachen. Wir erklären uns das nicht signifikante Ergebnis in Area V mit der doch recht geringen Fallzahl von 30 Probanden, in der bereits einzelne Ausreißer eine deutliche Veränderung des Ergebnisses nach sich ziehen können.

4.3.3 Spezielle Betrachtung: Area III und gesamtes Corpus Callosum

Für unsere Untersuchung ist vor allem die Area III des Corpus Callosum von Interesse, da in diesem Abschnitt nach bisherigem Kenntnisstand die motorischen Fasern verlaufen, die auch für die Motorik der Hand und damit für die Vermittlung der iSP verantwortlich sind. Schließlich gilt unser Hauptinteresse ja der Frage, ob die Mikrostruktur der Area III einen Zusammenhang mit ihrer Funktion, gemessen durch die iSP, aufweist. Aus diesem Grund wollen wir hier mögliche Besonderheiten in der Area III genauer diskutieren.

Die Area III ist die einzige Region, in der wir zwischen jeder der drei Altersgruppen signifikante Unterschiede finden können. Das spricht für eine stetige Zunahme der

Myelinisierung in dieser Region. Damit können wir hier das Ergebnis von Keshavan et al. 2002 bestätigen, die ebenfalls eine Größenzunahme des Corpus Callosum bis ins dritte Lebensjahrzehnt nachweisen [129]. Alles deutet also darauf hin, dass sich die Mikrostruktur des Corpus Callosum in der Area III noch bis ins Erwachsenenalter weiter verändert.

Gilt diese langdauernde Entwicklung auch für das ganze Corpus Callosum oder sind nur die motorischen Fasern davon betroffen? Um diese Frage zu klären führen wir zusätzlich zu den Messungen der fünf Subregionen noch eine Messung der FA über das gesamte Corpus Callosum durch. Bei dieser Messung erhalten wir ebenfalls einen Unterschied in der FA zwischen Kindern und Jugendlichen sowie zwischen Kindern und Erwachsenen. Allerdings gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Jugendlichen und Erwachsenen mehr. Damit können wir zeigen, dass sich bei Betrachtung der Anisotropie über das gesamte Corpus Callosum Jugendliche schon nicht mehr eindeutig von Erwachsenen unterscheiden. Dagegen entwickeln sich die motorischen Fasern im Sinne einer noch weiter voranschreitenden Myelinisierung noch bis ins Erwachsenenalter weiter.

Wir können daher an dieser Stelle festhalten, dass bei allen unseren Untersuchungsergebnissen der Handmotorik und der iSP kein signifikanter Unterschied zwischen Jugendlichen und Erwachsenen mehr erkennbar ist. Dagegen zeigt sich wie beschrieben in der DTI der motorischen Area III auch zwischen Jugendlichen und Erwachsenen noch eine signifikante Zunahme der FA und damit ein weiterer Reifungsschritt in der Mikrostruktur des Corpus Callosum. Für die Ausbildung feinmotorischer Fähigkeiten der Hände gilt also: „Structure follows function“. Damit könnte die FAIII ein geeigneter Parameter sein um motorische Entwicklung abzubilden, denn er misst diese feiner als klinische Tests und unsere neurophysiologische Untersuchung, da er auch noch zwischen Jugendlichen und Erwachsenen eine weitere Entwicklung verzeichnet.

Jetzt ist es unser nächster Schritt, herauszufinden, ob die FAIII der von uns gesuchte Surrogatmarker für motorische Entwicklung ist, indem wir die drei einzelnen Methoden miteinander korrelieren. Dabei geht es darum zu zeigen, dass wir mit allen drei

Untersuchungstechniken motorische Entwicklung abbilden. Natürlich auf der Basis unterschiedlicher Ansatzpunkte: klinisch, neurophysiologisch und strukturell.

4.4 Korrelationsanalyse über die drei Untersuchungsmethoden

4.4.1 Grundlagen und Ideen dieser Korrelation

Die Korrelationsuntersuchung wird auf individueller Ebene über alle Probandengruppen zugleich durchgeführt. Dabei beschränken wir uns auf folgende Parameter:

In der DTI Untersuchung legen wir unser Hauptinteresse auf die Area III, da dort die motorischen Bahnen verlaufen. Wir beschränken uns dabei auf die FAIII, weil sie hochsignifikant mit der RAIII korreliert und uns daher die RAIII keine zusätzliche Aussage liefert.

Bei der iSP beschränken wir uns auf die Stimulationsstärke von 80% SO, da uns die Auswertung über die anderen Stimulationsintensitäten keine zusätzliche Aussage liefert. In die Korrelation gehen also Latenz, Dauer und nArea der iSP beider Hemisphären bei 80% SO ein.

Von der Handmotorikmessung nehmen wir die Ergebnisse von dominanter und nicht dominanter Hand bei langsamen und schnellen Versuchen in unsere Analyse auf. Es ist interessant herauszufinden, ob sich Unterschiede in der Korrelation zwischen langsamen und schnellen Kraftwechsellern ergeben, da wir ja deutliche Unterschiede bei den Spiegelquotienten zwischen diesen beiden Bedingungen erkennen können. Die klinische Messung spiegelbildlicher Mitbewegungen ist nicht Teil der Gesamtkorrelation, da sie verglichen mit der Messung des Spiegelquotienten subjektivere Ergebnisse liefert.

4.4.2 Korrelation zwischen Handmotorik und iSP

In der Korrelation der Handmotorik zur iSP wird die Stimulation der dominanten, linken Hemisphäre mit den Untersuchungen bei rechts aktiver Hand korreliert. Die Stimulation der nicht dominanten, rechten Hemisphäre wird dementsprechend mit spiegelbildlichen Mitbewegungen bei links aktiver Hand korreliert, da wir ja die Inhibition derselben Hemisphäre darstellen wollen: Bei Stimulation der linken

Hemisphäre messen wir die Inhibition der rechten Hemisphäre als iSP im Zielmuskel der linken Hand. In der Handmotorikuntersuchung messen wir analog dazu die Inhibitionsfähigkeit der rechten Hemisphäre bei aktiver Bewegung der rechten Hand.

Zwischen der Latenz der iSP und spiegelbildlichen Mitbewegungen finden wir in keinem Fall eine Korrelation. Zwischen Dauer und nArea können wir in jedem Fall eine signifikante Korrelation zu den Spiegelquotienten der schnellen Kraftwechsel finden: bei kurzer Dauer und kleiner nArea kommt es zu einem hohen Spiegelquotienten und umgekehrt. Die Korrelation zwischen Dauer und nArea zum Spiegelquotienten bei langsamen Kraftwechseln ergibt keine signifikanten Unterschiede (s. 3.4.2.).

Dass die Latenz bis zum Auftreten der iSP nicht mit dem Spiegelquotienten korreliert, erklären wir uns mit der Tatsache, dass die beiden Parameter unterschiedliche Dinge abbilden. Während die iSP Latenz die Zeit angibt bis es zu einer Unterdrückung der spiegelbildlichen Mitbewegungen kommt, messen wir mit dem Spiegelquotienten die Stärke spiegelbildlicher Mitbewegungen. Die Latenz müsste daher vermutlich besser mit dem Zeitabstand korreliert werden, der sich zwischen dem Auftreten der Willkürbewegung und der spiegelbildlichen Mitbewegungen ergibt. Diese Verzögerung wurde allerdings in unserer Untersuchung nicht berechnet.

Umso klarer erscheint damit die signifikante Korrelation zwischen iSP Dauer und nArea zum Spiegelquotienten, denn in beiden Fällen wird das Ausmaß der Inhibition gemessen. So erscheint es korrekt, dass bei einer kleinen oder kurzen iSP die Inhibition noch nicht völlig ausgereift ist und es damit zu einem höheren Spiegelquotienten kommt. Es wundert nur wenig, dass nur die schnellen Versuche der Handmotorikuntersuchung mit der iSP korrelieren: bei diesen Versuchen erhalten wir einen viel deutlicheren und damit vielleicht auch physiologischeren Unterschied zwischen den Altersgruppen. Während die schnellen Kraftwechsel für die Kinder zu einer höheren kortikalen Anstrengung und damit zu höheren Spiegelquotienten führen, ist die schnelle Aufgabe bei Erwachsenen bereits „überlernt“ und es werden sogar weniger spiegelbildliche Mitbewegungen als bei den langsamen Versuchen registriert (s. 4.1.4.).

In ihrer Arbeit 2003 untersuchen Garvey et al. ebenfalls den Zusammenhang zwischen iSP und spiegelbildlichen Mitbewegungen [71]. Sie versuchen dabei einen Punkte

score, der die Stärke der spiegelbildlichen Mitbewegungen in der klinischen Untersuchung ähnlich wie in unserer klinischen Untersuchung darstellt, mit der Auslösbarkeit einer iSP zu korrelieren. Das Ergebnis ist allerdings negativ. Trotzdem wird eine Tendenz beschrieben, dass in der Hand, in der stärkere spiegelbildliche Mitbewegungen zu erkennen sind, weniger häufig eine iSP auftritt. So wird gefolgert, dass die iSP einige Aspekte der normalen Funktion des Motorkortex widerspiegelt, insbesondere die Unterdrückung von spiegelbildlichen Mitbewegungen, auch wenn die Korrelation statistisch nicht signifikant ist. Ebenso kann kein Zusammenhang zwischen der iSP Dauer und der Geschwindigkeit von repetitiven Fingerbewegungen gefunden werden, wohl aber zwischen der iSP Latenz und den Fingerbewegungen. Letztlich sind diese Ergebnisse aber nicht eindeutig. Auch 2008 bestätigen Garvey et al. in ihrer Arbeit, dass es eine Verbindung zwischen den TMS Parametern und motorischer Leistung gibt, dieser Zusammenhang aber kein direkter ist [61].

Wir können in unserer Untersuchung erstmals eine Korrelation zwischen spiegelbildlichen Mitbewegungen und der iSP Dauer und nArea aufzeigen. Die iSP stellt sicherlich einen Teilaspekt von dem dar, was wir in Form von spiegelbildlichen Mitbewegungen messen können, aber man kann die iSP nicht mit spiegelbildlichen Mitbewegungen gleichsetzen. Vielmehr gibt es nur eine Schnittmenge zwischen den beiden Untersuchungen. Daher ist die Durchführung dieser Korrelation zwar wichtig, um beispielsweise einen signifikanten Anstieg spiegelbildlicher Mitbewegungen bei einem gleichzeitigen Anstieg der iSP Dauer auszuschließen. Aber es ist nicht anzunehmen, dass alle iSP Parameter in hohem Maße mit der Handmotorik korrelieren.

4.4.3 Korrelation zwischen Handmotorik und FA III

In der Korrelationsanalyse zwischen der Handmotorikuntersuchung und der FAIII erhalten wir ein sehr eindeutiges Ergebnis: Sowohl die langsamen wie die schnellen Kraftwechsel der dominanten wie der nicht dominanten Hand korrelieren signifikant mit der FA III. Das heißt, je größer der Grad der Anisotropie des Corpus Callosum im Sinne einer fortschreitenden Reifung der Mikrostruktur in dieser Region ist, desto kleiner ist der Spiegelquotient.

Es gibt bereits einige Studien, die bei gesunden Erwachsenen den Zusammenhang zwischen der motorischen Leistung und der Mikrostruktur des Gehirns erforschen [115,

136, 137]. Sullivan et al. 2001 konnten eine Korrelation zwischen der FA und der motorischen Leistung bei alternierendem Klopfen der Finger finden. Allerdings war diese Korrelation nur im Splenium des Corpus Callosum und pericallosal parietal möglich [115]. Johansen et al. 2007 untersuchten die bimanuelle Koordination mithilfe von asymmetrischen, bimanuellen Fingeroppositionsübungen und korrelierten diese mit der FA. Dabei konnte in einer Gruppe gesunder Erwachsener eine hohe Korrelation zwischen der FA im Mittelteil des Corpus Callosum und den bimanuellen Fähigkeiten gefunden werden. Sie folgern, dass sich interindividuell unterschiedliche bimanuelle Fähigkeiten in der unterschiedlichen Mikrostruktur transcallosaler Fasern widerspiegeln [137].

Allerdings wurde erst in einer Arbeit der Zusammenhang zwischen motorischer Leistung und der FA des Corpus Callosum im Entwicklungsverlauf untersucht. Muetzel et al. 2007 untersuchten die maximal mögliche Geschwindigkeit von unimanuellem und alternierendem Fingerklopfen und die FA des Corpus Callosum. Dabei wollten sie die maximal mögliche Geschwindigkeit durch die Anisotropiewerte der Probanden, die altersabhängige Veränderungen aufweisen, vorhersagen [138]. Für die Unterteilung des Corpus Callosum wählte man das Schema von Witelson [95]. Die FA im Splenium korrelierte signifikant mit der Zeit, die für die alternierenden Fingerklopfbewegungen und für unimanuelle Bewegungen der linken Hand benötigt wurde: je höher die Anisotropie, desto schneller waren die Fingerbewegungen möglich. War die rechte Hand die motorisch aktive, konnte keine Korrelation zur FA im Splenium gefunden werden. Ebenso ergab sich keine Korrelation zwischen der Geschwindigkeit der Bewegungen und der FA in anderen Subregionen des Corpus Callosum. Da motorische Fasern das Corpus Callosum eigentlich im mittleren Teil kreuzen, beschreiben Muetzel et al. 2007 die Tatsache, dass die Korrelation nur im Splenium möglich ist, wo hauptsächlich okzipitale und nur wenige temporale und parietale Fasern kreuzen, als etwas überraschend [138].

Umso bedeutsamer ist unser Ergebnis, in dem die FA der motorischen Area III mit allen Handmotorikparametern eine signifikante Korrelation eingeht. Damit können wir zeigen, dass bei steigender FA im Entwicklungsverlauf auch die spiegelbildlichen Mitbewegungen abnehmen. Wegen der uneinheitlichen Vorergebnisse, ob die Entwicklung des Spleniums zu denen der Handmotorik korreliert, führen wir

nachträglich noch eine Korrelationsanalyse zwischen diesen Parametern durch (s. 3.4.2.). Das Splenium, nach Hofer et al. die Area V, zeigt in unserer Untersuchung in keinem Fall eine signifikante Korrelation zu den spiegelbildlichen Mitbewegungen (AF und FA langsam und schnell). Das bestätigt in besonderer Weise, dass das Splenium nicht die Region ist, in der der Hauptanteil an motorischen Fasern kreuzt.

Trotz diesem klaren Ergebnis stellen wir uns erneut kritisch die Frage: Bilden wir mit der FA dasselbe ab wie bei der Messung spiegelbildlicher Mitbewegungen? Unserer Meinung nach haben diese beiden Parameter eine größere gemeinsame Schnittmenge als die Handmotorik und die iSP. Immerhin erwarten wir vom Corpus Callosum, dass es im Lauf der Entwicklung die Inhibitionsfähigkeit des Gehirns, bei uns abgebildet durch die FA, verbessert. Da wir bei der Entstehung spiegelbildlicher Mitbewegungen der Theorie der bilateralen Aktivierung folgen, ist es genau das Corpus Callosum, das dafür verantwortlich ist, spiegelbildliche Mitbewegungen zu unterdrücken. Ein Grund weshalb früheren Studien diese Korrelation nicht gelingt, könnte sein, dass zwar motorische Fähigkeiten im Sinne von Geschicklichkeitstests gemessen wurden darunter aber kein Parameter war, der direkt die Inhibitionsfähigkeit des Gehirns prüft.

4.4.4 Korrelation zwischen iSP und FA III

Für die Korrelation der iSP mit der FA III werden die Anisotropiewerte mit den Parametern der iSP bei 80% SO verglichen. Dazu zählen Dauer, Latenz und die nArea der iSP bei Stimulation der dominanten und der nicht dominanten Hemisphäre. Die Latenz korreliert nur bei Stimulation der nicht dominanten, rechten Hemisphäre mit der FA. Dagegen korreliert Dauer und nArea bei Stimulation der rechten wie der linken Hemisphäre signifikant mit der FA III. Das heißt, je größer der Wert der FA III ist desto länger und tiefer ist die iSP. Bei Stimulation der rechten Hemisphäre gilt zusätzlich: je größer der Wert für die FA III desto kürzer ist die iSP Latenz.

Eine ähnliche Untersuchung führten Wahl et al. 2007 durch [97]. Sie wählten zur Darstellung der transcallosalen Inhibitionsfähigkeit in der TMS Untersuchung ein etabliertes Doppelpuls-Paradigma und korrelierten diese Ergebnisse mit der FA. Dabei konnten sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der FA der motorischen Region des Corpus Callosum und der interhemispheralen Inhibition zeigen. Die Inhibitionsfähigkeit steigt mit Zunahme der Anisotropie des Corpus Callosum.

Zusätzlich fanden sie eine negative Korrelation der FA zur Schwelle der interhemispheralen Inhibition. Die Schwelle fällt mit der Zunahme der Anisotropie. Als biologische Basis der FA werden neben dem Myelinisierungsgrad, der Größe der Axone und deren Dichte auch die Faserverläufe und kreuzende Fasern als Einflussgrößen genannt. Im Mittelteil des Corpus Callosum, der sowohl bei Wahl et al. als auch in unserer Studie die Hauptrolle spielt, verlaufen die Fasern allerdings gerade und es gibt auch keine kreuzenden Fasern, somit fallen diese beiden möglichen Störfaktoren eher aus. Sie kommen zu dem Schluss, dass die Verbindung der FA, die wichtigen Aufschluss über die Mikrostruktur gibt, mit neurophysiologischen Messungen aussagekräftige Ergebnisse liefert.

Ein Kritikpunkt an dieser Studie kann sein, dass Wahl et al. 2007 die interhemisphärale Inhibition nur bei Stimulation der rechten Hemisphäre untersuchen. Man kann allerdings nicht davon ausgehen, dass es keine Seitenasymmetrie im transcallosalen Transfer gibt. Daher haben wir die iSP durch Stimulation beider Hemisphären untersucht und dabei tatsächlich eine Seitenasymmetrie gefunden: Während die Latenz der iSP bei Stimulation der nicht dominanten, rechten Hemisphäre mit der FA III korreliert, finden wir diese Korrelation bei Stimulation der dominanten, linken Hemisphäre nicht. Außerdem haben wir über alle Altersgruppen eine längere Latenz bis zum Auftreten der iSP gemessen, wenn wir die dominante Hemisphäre stimulieren, als bei Stimulation der nicht dominanten. Das erscheint unlogisch, da wir ja vermuten, dass durch vermehrtes Training eines Rechtshänders die Inhibitionsfähigkeit der nicht dominanten Hemisphäre größer ist als die der dominanten. Bei Stimulation der dominanten Hemisphäre und damit Inhibition der nicht dominanten erhalten wir allerdings die längere Latenz und so eine verspätete Inhibition. Diese Unstimmigkeit kann leider bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht geklärt werden.

Trotzdem können wir mit unseren Daten eindrucksvoll zeigen, dass es einen starken Zusammenhang zwischen der iSP - und damit der neurophysiologischen Messung der Inhibition - und der FA als mikrostrukturelles Korrelat gibt. Und diese beiden Parameter bilden dieselbe Struktur ab: einmal das Corpus Callosum in seiner Funktion der Inhibition und einmal in seiner Struktur, die die Inhibition erst möglich macht. Beide Parameter sind weitgehend Probanden- und Untersucherunabhängig, vor allem wenn man bei der TMS Untersuchung die Neuronavigation zu Hilfe nimmt.

4.5 Zwischenfazit und Ausblick

Haben wir einen Surrogatmarker zur validen, einfachen und untersucherunabhängigen Abbildung motorischer Entwicklung mit der FA III gefunden? Wesentliche Voraussetzungen bringt dieser Parameter mit sich: Er entwickelt sich mit zunehmendem Alter und seine Entwicklung ist erst im dritten Lebensjahrzehnt abgeschlossen, das heißt, wir können auch feine Nuancen der mikrostrukturellen Änderung noch messen. Außerdem bildet er nach unseren Ergebnissen die Entwicklung genauer ab als die neurophysiologische und klinische Untersuchung. Wir können nur dort noch einen signifikanten Unterschied zwischen den Werten von Jugendlichen und Erwachsenen sehen. Trotzdem korreliert er mit den zwei anderen Untersuchungsmethoden in eindrucklicher Weise. Wenn sich die Ergebnisse dieser Arbeit in Studien mit größeren Probandenkollektiven bestätigen, könnte die FA III also womöglich wirklich ein Surrogatmarker der motorischen Entwicklung sein. Natürlich soll es nicht dazu kommen, dass wir eine aufwendige und teure MRT Untersuchung einer klinischen Analyse von spiegelbildlichen Mitbewegungen vorziehen. Aber es kann gerade für Kinder mit motorischen Defiziten, die meist schon aus anderen Gründen ein MRT erhalten, sinnvoll sein, diesen Wert mitzubestimmen. Das Ziel ist doch, nicht nur eine Aussage darüber treffen zu können: „Was kann das Kind?“ sondern auch „Was kann das Kind können?“.

In naher Zukunft gilt es, unsere Ergebnisse mit größeren Probandenkollektiven zu bestätigen und weitere, neue Probandengruppen in das Studiendesign mit aufzunehmen. Wie gestaltet sich das ganze beispielsweise bei Linkshändern?

Auch die technischen Untersuchungen können weiter optimiert werden: eine noch weniger probandenabhängige Handmotorikuntersuchung wäre wünschenswert. Außerdem ist es uns bisher nicht gelungen, eine direkte methodische Verbindung zwischen Neuronavigation und DTI Traktographie herzustellen. Die Unterteilung des Corpus Callosum in der DTI Auswertung nehmen wir nach dem geometrischen Schema vor. Geht man einen Schritt weiter, so sollte es möglich sein, das Fiber tracking vom gefundenen Hotspot aus zu starten, das uns genau beschreibt, wo die Fasern, die für die Erregung des Muskels verantwortlich sind, das Corpus Callosum kreuzen. Damit

könnten wir eine zusätzliche Kontrolle des geometrischen – aber eben vielleicht doch nicht exakt der Biologie entsprechenden – Schemas auf individueller Basis durchführen.

5 Zusammenfassung

Das Corpus Callosum stellt für motorische Entwicklung eine Schlüsselstruktur dar. In der klinischen Routine werden spiegelbildliche Mitbewegungen häufig als Indikator kindlicher motorischer Entwicklung herangezogen. Die zugrundeliegenden neuronalen Reifungsprozesse können mit einer komplementären Methodenkombination aus transcranieller Magnetstimulation (TMS) und Diffusionstensorbildgebung (MR-DTI) untersucht werden. Die TMS bildet dabei die inhibitorische Kompetenz des Cortex ab, wohingegen die MR-DTI die Darstellung und Quantifizierung der Mikrostruktur von neuronalen Verbindungen ermöglicht. Ziel dieser Arbeit war es, motorische Entwicklung klinisch, neurophysiologisch und strukturell zu untersuchen und einen potentiellen, objektiv-quantifizierbaren Surrogatmarker für motorische Entwicklung zu identifizieren.

Wir untersuchten 31 gesunde Rechtshänder: 11 Kinder, 10 Jugendliche und 10 Erwachsene. Zur computergestützten Untersuchung spiegelbildlicher Mitbewegungen wurden isometrische Kräfte bei unimanuellen, repetitiven (langsamen und schnellen) Kraftwechseln aufgezeichnet und der Spiegelquotient (SQ) berechnet. Mit der neuronavigiert durchgeführten TMS wurden Dauer, Latenz und Fläche der ipsilateralen silent period (iSP) bestimmt. Mithilfe der MR-DTI wurde die fraktionierte Anisotropie (FA) in den Arealen I-V des Corpus Callosum quantifiziert.

Der Spiegelquotient ist bei Kindern signifikant höher als bei Jugendlichen und Erwachsenen. In geringem Ausmaß weisen aber auch diese zwei Gruppen noch spiegelbildliche Mitbewegungen auf. Bei den TMS Parametern zeigt sich im Altersverlauf ein Anstieg von Dauer und Fläche der iSP. Jugendliche unterscheiden sich dabei allerdings nicht mehr signifikant von Erwachsenen. Die FA der Area III, in der die motorischen Fasern kreuzen, ist bei Kindern signifikant kleiner als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Zusätzlich ergibt sich eine niedrigere FA bei Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen. Es zeigt sich ein starker Zusammenhang über alle Gruppen hinweg zwischen FA in Area III und Handmotorik bzw. iSP. Weniger eindrücklich aber dennoch vorhanden ist die Korrelation zwischen iSP und Handmotorik.

Das Ausmaß spiegelbildlicher Mitbewegungen ist konsistent mit der Mikrostruktur transcallosal verlaufender motorischer Bahnen und dem Grad der inhibitorischen Kompetenz. Dabei detektiert die MR-DTI als einzige der drei angewandten Methoden selbst kleinste Unterschiede motorischer Funktion zwischen Jugendlichen und Erwachsenen, die klinisch nicht mehr apparent sind. Die Anisotropie motorischer transcallosaler Bahnen der Area III könnte damit ein potentieller, objektiv quantifizierbarer Marker für motorische Entwicklung sein. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob sich mit der in dieser Arbeit etablierten Methodenkombination Norm von Pathologie differenzieren lassen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abercrombie, M.L.J., Lindon, R.L., Tyson, M.C., *Associated movements in normal and physically handicapped children*. Dev. Med. Child Neurol. , 1964. **6**: p. 573-580.
2. Cohen, H.J., Taft, L.T., Mahadeviah, M.S., Birch, H.G., *Developmental changes in overflow in normal and aberrantly functioning children*. J. Pediatr., 1967. **71**: p. 39-47.
3. Touwen, C., *Die Untersuchung von Kindern mit geringen neurologischen Funktionsstörungen*, ed. G.T. Verlag. 1982, Stuttgart.
4. Largo RH, C.J., Hug F, Muggli K, Molnar AA, Molinari L., *Neuromotor development from 5 to 18 years. Part 2 associated movements*. Dev Med Child Neurol 2001a;43:444–53., 2001. **43**: p. 444-453.
5. Largo RH, C.J., Hug F, Muggli K, Molnar AA, Molinari L, et al., *Neuromotor development from 5 to 18 years. Part 1: timed performance*. Dev Med Child Neurol 2001. **43**: p. 436-443.
6. Schott, G.a.W., MA, *Congenital mirror movements*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981. **44**: p. 586–599.
7. Cincotta M, Z.U., *Neurophysiology of unimanual motor control and mirror movements*. Clinical Neurophysiology, 2008. **119**: p. 744-762.
8. Lazarus, J.a.T., JI, *Age differences in the magnitude of associated movement*. Dev Med Child Neurol 1987. **29**: p. 726-733.
9. Mayston MJ, H., LM and Stephens, JA, *A neurophysiological study of mirror movements in adults and children*. Ann Neurol, 1999. **45**: p. 583-594.
10. Addamo PK, F.M., Hoy KE, Bradshaw JL and Georgiou-Karistianis N, *The effects of age and attention on motor overflow production – a review*. Brain Res Rev, 2007. **54**: p. 189-204.
11. Armatas, C., Summers, JJ and Bradshaw, JL, *Handedness and performance variability as factors influencing mirror movement occurrence*. J Clin Exp Neuropsychol 1996. **18**: p. 823-835.
12. Baliz Y, A.C., Farrow M, Hoy KE, Fitzgerald PB and Bradshaw JL et al., *The influence of attention and age on the occurrence of mirror movements*. J Int Neuropsychol Soc 2005. **11**: p. 855–862
13. Esslinger, O., *Physiologische spiegelbildliche Mitbewegungen. Eine Untersuchung von 195 gesunden Probanden im Alter von 5 Jahren bis über 80 Jahre. (Dissertation)*. München: Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, 2001.
14. Bodwell JA, M.R., Waddle S, Price R, Cramer SC, *Age and features of movement influence motor overflow*. J. Am: Geriatr., 2003. **51**: p. 1735-1739.
15. Zijdwind I, K.D., *Bilateral interactions during contractions of intrinsic hand muscles*. J Neurophysiol, 2001. **85**: p. 1907-1913.
16. Aranyi, Z.a.R., KM, *Effort-induced mirror movements-A study of transcallosal inhibition in humans*. Exp Brain Res 2002(76-82).

17. Armatas CA, S.J., Bradshaw JL, *Mirror movements in normal adult subjects.* J Clin Exp Neuropsychol, 1994. **16**: p. 405-413.
18. Uttner I, K.E., Nowak DE, Muller F, Philipp J and Zierdt A et al., *Mirror movements and the role of handedness isometric grip forces changes.* Motor Control 2007. **11**: p. 16-28.
19. Gorynia I, E.D., *Intermanual coordination in relation to handedness, familial sinistrality and lateral preferences.* Cortex, 2000. **36**: p. 1-18.
20. Singh LN, H.S., Takahashi S, Kurihara N, Furuta S, Tamura H, Shimanuki Y, Mugikura S, Fujii T, Yamadori A, Sakamoto M, Yamada S. and *Comparison of ipsilateral activation between right and left handers: a functional MR imaging study.* Neuroreport., 1998. **9**: p. 1861-6.
21. Ruggieri V, A.H., Fejerman N. , *Congenital mirror movements. Three new cases of a rare condition.* Rev Neurol., 1999. **29**: p. 731-5.
22. Hermsdörfer J, D.A., Winter T, Marquardt C, *Persistent mirror movements, force and timing of mirroring are task-dependent.* Brain Res Brain Res Rev, 1995. **104**: p. 126-134.
23. Srour M, P.M., Dion MH, Duquette A, Richer F, Rouleau GA, Chouinard S., *Familial congenital mirror movements: report of a large 4-generation family.* Neurology., 2009. **Sep 1;73(9)**: p. 729-31.
24. Connolly K, S.P., *Developmental changes in associated movements.* Dev Med Child Neurol., 1968. **10**: p. 49-56.
25. Farmer SF, I.D., Stephens JA, *Mirror movements studied in a patient with Klippel-Feil syndrome.* J Physiol 1990. **428**: p. 467-484.
26. Danek A, H.B., Schroedter R., *Cortically evoked motor responses in patients with Xp22.3-linked Kallmann's syndrome and in female gene carriers.* . Ann Neurol, 1992. **31**: p. 299-304.
27. Burr CW, C.C., *Mirror writing and other associated movements occurring without palsy.* J. Nerv.Ment, 1913. **40**: p. 300-302.
28. Espay AJ, L.J., Johnston L, Chen R, Lang AE, *Mirror movements in parkinsonism: evaluation of a new clinical sign.* J Neurol Neurosurg Psychiatry Res, 2005. **76**: p. 1355-1358.
29. Georgiou-Karistianis N, H.K., Bradshaw JL, Farrow M, Chiu E, Churchyard A, et al., *Motor overflow in Huntington's disease.* Neurol Neurosurg Psychiatry 2004. **75**: p. 904-906.
30. Hoy KE, F.P., Bradshaw JL, Farrow M, Brown TL, Armatas CA, et al., *Motor overflow in schizophrenia.* Psychiatry Res, 2004b. **215**: p. 129-137.
31. Kim YH, J.S., Chang Y, Byun WM, Son S, Ahn SH., *Bilateral primary sensori-motor cortex activation of post-stroke mirror movements: an fMRI study.* Neuroreport., 2003. **14**: p. 1329-32.
32. Eyre JA, T.J., Villagra F, Smith M and Miller S, *Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development.* Neurology, 2001. **57**: p. 1543-1554.
33. Müller K, K.-I.F., Reitz M., *Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation.* Ann Neurol., 1997. **42**: p. 705-711.

34. Hoy KE, F.P., Bradshaw JL, Armatas CA and Georgiou-Karistianis N, *Investigating the cortical origins of motor overflow*. Brain Res Brain Res Rev 2004. **46**: p. 315-327.
35. Jung P, Z.U., *Differences of the ipsilateral silent period in small hand muscles*. Muscle Nerve, 2006. **34**: p. 431-436.
36. Maegaki Y, S.A., Suzaki I, Sugihara S, Ogawa T, Amisaki T, Fukuda C and Koeda T, *Congenital mirror movement: a study of functional MRI and transcranial magnetic stimulation*. Dev. Med. Child Neurol., 2002. **44**: p. 838-844.
37. Reitz, M.a.M., K, *Differences between 'congenital mirror movements' and 'associated movements' in normal children: a neurophysiological case study*. Neurosci. Lett. , 1998. **256**: p. 69-72.
38. Ferbert A, P.A., Rothwell JC, Day BL, Colebatch J and Marsden CD, *Interhemispheric inhibition of the human motor cortex*. J Physiol, 1992. **453**: p. 525-546.
39. Hanajima R, U.Y., Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, Furubayashi T, Shio Y, Uesugi H and Kanazawa I, *Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans*. J. Physiol. (Lond.) 2001. **531**: p. 849-859.
40. Meyer BU, R.S.a.W.C., *Topography of Fibers in the Human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices*. Ann. Neurol., 1998. **43**: p. 360-369.
41. Kawashima R, Y.K., Kinomura S, Yamaguchi T, Matsui H, Yoshioka S, Fukuda H., *Regional cerebral blood flow changes of cortical motor areas and prefrontal areas in humans related to ipsilateral and contralateral hand movement*. Brain Res., 1993. **623**(33-40).
42. Salmelin R, F.N., Knuutila J, Hari R *Bilateral activation of the human somatomotor cortex by distal hand movements*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol., 1995. **95**: p. 444-52.
43. Meyer BU, R.S., Graf von Einsiedel H, Kruggel F and Weindl A *Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum*. Brain, 1995. **118**: p. 429-440.
44. Muellbacher W, F.S., Boroojerdi B and Hallet M, *Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans*. Clin. Neurophysiol., 2000. **111**: p. 344-349.
45. Müller K, K.-I.F.a.R.M., *Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation*. Ann Neurol 1997. **42**: p. 705-711.
46. Chen, R., *Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation*. Muscle Nerve Suppl., 2000. **9**: p. 26-32.
47. Barker AT, J.R., Freeston IL, *Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex*. Lancet Neurology, 1985. **1**: p. 1106-7.
48. Kammer T, T.A., *Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation*. Nervenheilkunde, 2003: p. 168-172.

49. Rothwell, J., *Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex*. Journal of Neuroscience Methods, 1997. **74**: p. 113-122.
50. Siebner H, Z.U., *Das TMS Buch*, ed. S.M.V. Heidelberg. 2007.
51. Cohen LG, R.B., Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M. , *Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. , 1990. **75**: p. 350-7.
52. Kammer T, V.M., Herrnberger B. , *Anisotropy in the visual cortex investigated by neuronavigated transcranial magnetic stimulation*. Neuroimage., 2007. **36**: p. 313-21.
53. Yousry TA, S.U., Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A and Winkler P, *Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus A new landmark*. Brain, 1997. **120**: p. 141-157.
54. Garvey MA, G.D., *Transcranial magnetic stimulation in children*. European Journal of Paediatric Neurology 2004. **8**: p. 7-19.
55. Garvey MA, K.K., Becker DA, Bartko JJ, *Subjective Reactions of Children to Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation*. J Child Neurol, 2001. **16**: p. 891-894.
56. Gilbert DL, G.M., Bansal AS, Lipps T, Zhang J, Wassermann EM *Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk?* Clin Neurophysiol 2004. **115**: p. 1730-9.
57. Counter SA, B.E., Lofqvist L, Brismar T, *Hearing loss from the acoustic artifact of the coil used in extracranial magnetic stimulation*. Neurology, 1990. **40**: p. 1159-62.
58. Pascual-Leone A, C.L., Shotland LI, Dang N, Pikus A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Valls-Sole J, Hallett M, *No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation*. Neurology 1992. **42**: p. 647-51.
59. Collado-Corona MA, M.-M.I., Cordero GL, Toral-Martinon R, Shkurovich-Zaslavsky M, Ruiz-Garcia M, Gonzalez-Astiazaran A, *Transcranial magnetic stimulation and acoustic trauma or hearing loss in children*. Neurol Res, 2001. **23**: p. 343-6.
60. Johnston, M., *Clinical disorders of brain plasticity*. Brain Dev, 2004. **26**: p. 73-80.
61. Garvey MA, M.V., *Transcranial magnetic stimulation in children*. Clinical Neurophysiology, 2008. doi:10.1016/j.clinph.2007.11.048.
62. Rossini PM, B.A., Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. , *Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application*. Clin Neurophysiol, 1994. **91**: p. 79-92.
63. Awizus, F., *TMS and threshold hunting*. Supplements to Clinical Neurophysiology, 2003. **56**: p. 13-23.
64. Ziemann, U., Lonnecker, S., Steinhoff, B. J., and Paulus, W, *Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study*. Ann.Neurol., 1996. **40**: p. 367-378.

65. Nezu A, K.S., Uehara S, Kobayashi T, Tanaka M, Saito K., *Magnetic stimulation of motor cortex in children: maturity of corticospinal pathway and problem of clinical application.* Brain Dev. , 1997. **19**: p. 176-180.
66. Koh TH, E.J., *Maturation of corticospinal tracts assessed by electromagnetic stimulation of the motor cortex.* Arch Dis Child, 1988. **63**: p. 1347-52.
67. Eyre JA, M.S., Ramesh V, *Constancy of central conduction delays during development in man: investigation of motor and somatosensory pathways.* J. Physiol, 1991. **434**: p. 441-452.
68. Müller K, H.V., Lenard HG., *Magnetic stimulation of motor cortex and nerve roots in children. Maturation of cortico-motoneuronal projections.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol., 1991. **81**: p. 63-70.
69. Macdonell RA, S.B., Chiappa KH, Helmers SL, Cros D, Day BJ, Shahani BT, *Hemispheric threshold differences for motor evoked potentials produced by magnetic coil stimulation.* Neurology, 1991 **41**: p. 1441-4.
70. Triggs WJ, C.R., Macdonell RA, Cros D, Chiappa KH., *Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation.* Brain Res., 1994. **636**: p. 270-6.
71. Garvey MA, Z.U., Bartko JJ, Denckla MB, Barker CA and Wassermann EM, *Cortical correlates of neuromotor development in healthy children.* Clin Neurophysiol, 2003. **114**: p. 1662-1670.
72. Cicinelli P, T.R., Bassi A, Scivoletto G, Rossini PM, *Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex.* Muscle Nerve . 1997. **20**: p. 535-42.
73. Kiers L, C.D., Chiappa KH, Fang J., *Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol., 1993. **89**: p. 415-23.
74. Heinen F!, F.U., Berweck S, Hufschmidt A, Deuschl G, Korinthenberg R, *Fast corticospinal system and motor performance in children: conduction proceeds skill.* Pediatr Neurol 1998. **19**: p. 217-21.
75. Caramia MD, D.M., Cicinelli P, Iani C, Rossini PM, *Latency jump of "relaxed" versus "contracted" motor evoked potentials as a marker of cortico-spinal maturation.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993. **89**: p. 61-6.
76. Abbruzzese G, T.C., *Clinical and research methods for evaluating cortical excitability.* J Clin Neurophysiol, 2002. **19**: p. 307-21.
77. Chen R, L.A., Ashby P. , *Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings.* Exp Brain Res., 1999. **128**: p. 539-42.
78. Fuhr P, A.R., Hallett M., *Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol. , 1991. **81**: p. 257-62.
79. Avanzino L, T.J., Rothwell JC., *Intracortical circuits modulate transcallosal inhibition in humans.* J Physiol., 2007. **583**: p. 99-114.
80. Wassermann EM, F.P., Cohen LG, Hallett M, *Effects of transcranial magnetic stimulation on ipsilateral muscles.* . Neurology, 1991. **41**: p. 1795-9.

81. Boroojerdi B, D.K., Ferbert A, *Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions*. J Neurol Sci., 1996. **144**: p. 160-70.
82. Heinen F, G.F., Fietzeck U, Meyer BU, Lücking CH, Korinthenberg R, *Absence of Transcallosal Inhibition following Focal Magnetic Stimulation in Preschool Children*. Ann Neurol., 1998. **43**: p. 608-612.
83. Trompetto C, B.M., Marinelli L, Avanzino L, Buccolieri A, Abbruzzese G. , *Suppression of the transcallosal motor output: a transcranial magnetic stimulation study in healthy subjects*. Exp Brain Res. , 2004 **158**: p. 133-40.
84. Priori A, O.A., Donati E, Callea L, Bertolasi L, Rothwell JC, *Human handedness and asymmetry of the motor cortical silent period*. Exp Brain Res. , 1999. **128**: p. 390-6.
85. Ridding MC, B.B., Nordstrom MA, *Reduced interhemispheric inhibition in musicians*. Exp Brain Res, 2000. **133**: p. 249-253.
86. Schlaug G, J.L., Huang Y, Staiger JF, Steinmetz H, *Increased corpus callosum size in musicians*. Neuropsychologia, 1995. **33**: p. 1047-55.
87. Chen R, Y.D., Li JY, *Organization of Ipsilateral Excitatory and Inhibitory Pathways in the Human Motor Cortex*. J Neurophysiol, 2003. **89**: p. 1256-1264.
88. Mall V, B.S., Fietzek UM, Glocker FX, Oberhuber U, Walther M, Schessl J, Schulte-Mönting J, Korinthenberg R, Heinen F, *Low level of intracortical inhibition in children shown by transcranial magnetic stimulation*. Neuropediatrics. , 2004. **35**: p. 120-5.
89. Mostofsky SH, N.C., Denckla MB, *Overflow movements predict impaired response inhibition in children with ADHD*. Percept Mot Skills, 2003. **97**: p. 1315-31.
90. Giedd JN, C.F., Casey BJ, Kozuch P, King AC, Hamburger SD, Rapoport JL, *Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder*. Am J Psychiatry, 1994. **151**: p. 665-9.
91. Buchmann J, W.A., Haessler F, Bohne S, Nordbeck R, Kunesch E, *Disturbed transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. Clinical Neurophysiology, 2003. **114**: p. 2036–2042.
92. Garvey MA, B.C., Bartko JJ, Denckla MB, Wassermann EM and Castellanos FX et al., *The ipsilateral silent period in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Clin Neurophysiol, 2005. **116**: p. 1889-1896.
93. Buchmann J, G., Weber S, Hoepfner J, Klauer T, Wittstock M, Benecke R, Haessler F, Wolters A, *Modulation of transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) by medication with methylphenidate (MPH)*. Neuroscience Letters, 2006. **405**: p. 14-18.
94. Tomasch, J., *Size, distribution, and number of fibres in the human corpus callosum*. Anat Rec. , 1954 **119**: p. 119-35.
95. Witelson, S., *Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study*. Brain, 1989. **112**: p. 799-835.

96. Hofer S, F.J., *Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging*. Neuroimage, 2006. **32**: p. 989-94.
97. Wahl M, L.-S.B., Hattingen E, Jung P, Singer O, Volz S, Klein JC, Steinmetz H, Ziemann U., *Human motor corpus callosum: topography, somatotopy, and link between microstructure and function*. J Neurosci., 2007. **27**: p. 12132-8.
98. Aboitiz F, S.A., Fisher RS, Zaidel E, *Fiber composition of the human corpus callosum*. Brain Res. , 1992 **11**: p. 143-53.
99. Allen LS, R.M., Chai YM, Gorski RA, *Sex differences in the corpus callosum of the living human being*. J Neurosci, 1991. **11**: p. 933-42.
100. Pujol J, V.P., Junqué C, Martí-Vilalta JL, Capdevila A, *When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood*. Ann Neurol., 1993. **34**: p. 71-5.
101. Giedd JN, B.J., Jeffries NO, Rajapakse JC, Vaituzis AC, Liu H, Berry YC, Tobin M, Nelson J, Castellanos FX, *Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry., 1999. **23**: p. 571-88.
102. Thompson PM, G.J., Woods RP, MacDonald D, Evans AC, Toga AW, *Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps*. Nature, 2000. **404**: p. 190-3.
103. Ding XQ, S.Y., Braass H, Illies T, Zeumer H, Lanfermann H, Fiehler J. , *Evidence of rapid ongoing brain development beyond 2 years of age detected by fiber tracking*. AJNR Am J Neuroradiol. , 2008. **29**: p. 1261-5.
104. Ding XQ, S.Y., Kruse B, Illies T, Zeumer H, Fiehler J, Lanfermann H., *Microstructural callosal abnormalities in normal-appearing brain of children with developmental delay detected with diffusion tensor imaging*. Eur Radiol. , 2009 **19(6):1537-43**.
105. Stegemann T, H.M., Düsterhus P, Schulte-Markwort M., *Diffusion Tensor Imaging (DTI) und seine entwicklungspsychiatrische Bedeutung*. Fortschr Neurol Psychiatr., 2006. **74**: p. 136-48.
106. Beaulieu, C., *The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review*. NMR Biomed, 2002. **15**: p. 435-55.
107. Le Bihan D, B.E., Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M, *MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders*. Radiology, 1986. **161**: p. 401-7.
108. Basser PJ, M.J., LeBihan D *MR diffusion tensor spectroscopy and imaging*. Biophys J., 1994. **66**: p. 259-67.
109. Li TQ, N.M., *Mapping the development of white matter tracts with diffusion tensor imaging*. Developmental Science, 2002. **3**: p. 293-300.
110. Bonekamp D, N.L., Degaonkar M, Matson M, Abdalla WM, Barker PB, Mori S, Horská A., *Diffusion tensor imaging in children and adolescents: reproducibility, hemispheric, and age-related differences*. Neuroimage, 2007. **34**: p. 733-42.
111. Ashtari M, C.K., Hasan KM, Wu J, McIlree C, Kester H, Ardekani BA, Roofeh D, Szeszko PR, Kumra S *White matter development during late adolescence in*

- healthy males: a cross-sectional diffusion tensor imaging study.* Neuroimage, 2007. **35**: p. 501-10.
112. Schneider JF, I.y.K., Hennig J, Martin E, *Fast quantitative diffusion-tensor imaging of cerebral white matter from the neonatal period to adolescence.* Neuroradiology, 2004. **46**: p. 258-66.
113. Engelbrecht V, S.A., Rassek M, Witsack HJ, Mödder U *Diffusion-weighted MR imaging in the brain in children: findings in the normal brain and in the brain with white matter diseases.* Radiology, 2002. **222**: p. 410-8.
114. Schneider JF, I.y.K., Boltshauser E, Hennig J, Martin E. , *Diffusion tensor imaging in cases of adrenoleukodystrophy: preliminary experience as a marker for early demyelination?* AJNR Am J Neuroradiol., 2003. **24**: p. 819-24.
115. Sullivan EV, A.E., Hedehus M, Ju C, Moseley M, Lim KO, Pfefferbaum A. , *Equivalent disruption of regional white matter microstructure in ageing healthy men and women.* Neuroreport., 2001. **12**: p. 99-104.
116. Pierpaoli C, B.A., Pajevic S, Chen R, Penix LR, Virta A, Basser P. , *Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture.* Neuroimage, 2001. **13**: p. 1174-85.
117. Sach M, W.G., Glauche V, Liepert J, Heimbach B, Koch MA, Büchel C, Weiller C., *Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis.* Brain, 2004. **127**: p. 340-50.
118. Hayakawa K, K.Y., Kuriyama M, Konishi K, Matsuda T., *Normal brain maturation in MRI.* Eur J Radiol. , 1991. **12**: p. 208-15.
119. Paus T, C.D., Evans AC, Leonard G, Pike B, Zijdenbos A. , *Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies.* Brain Res Bull., 2001. **54**: p. 255-66.
120. Wilke M, K.-M.I., Holland SK., *Global and local development of gray and white matter volume in normal children and adolescents.* Exp Brain Res. , 2007. **178**: p. 296-307.
121. Meyer, B., *Sicherheitsaspekte und Kontraindikationen.* In *Magnetstimulation des Nervensystems.* Berlin: Springer, 1992: p. 61-74.
122. Uttner I, M.N., Esslinger O and Danek A, *Quantitative evaluation of mirror movements in adults with focal brain lesions* European Journal of Neurology 2005. **12**: p. 964-975.
123. Marquardt C, M.N., *A computational procedure for movement analysis in handwriting.* J Neurosci Methods., 1994.
124. Mills KR, B.S., Schubert M, *Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol. , 1992. **85**: p. 17-21.
125. Garvey MA, Z.U., Becker DA, Barker CA, Bartko JJ, *New graphical method to measure silent periods evoked by transcranial magnetic stimulation.* Clinical Neurophysiology 2001. **112**: p. 1451-1460.
126. Basser PJ, P.C., *A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images.* Magn Reson Med, 1998. **39**: p. 928-934.

127. Jiang H, v.Z.P., Kim J, Pearlson GD, Mori S *DtiStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking*. Comput Methods Programs Biomed, 2006. **81**: p. 106-16.
128. Maaß, S., *Spiegelbildliche Mitbewegungen bei Kindern mit infantiler Zerebralparese*. München: Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, 2003.
129. Keshavan MS, D.V., DeBellis M, Dick E, Kotwal R, Rosenberg DR, Sweeney JA, Minshew N, Pettegrew JW., *Development of the corpus callosum in childhood, adolescence and early adulthood*. Life Sci. , 2002. **70**: p. 1909-22.
130. Armatas CA, S.J., *The influence of task characteristics on the intermanual asymmetry of motor overflow*. J Clin Exp Neuropsychol., 2001. **23**: p. 557-67.
131. Herzog AG, D.H., *Mirror movements*. In Joseph AB, Young RR (eds) *Movement disorders in neurology and neuropsychiatry*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1992: p. 704-712.
132. Frye RE, R.A., Ousley M, Pascual-Leone A, *Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions*. J Child Neurol, 2008. **23**: p. 79-96.
133. Berth A, P.G., Neuman W, Awiszus F., *Central neuromuscular dysfunction of the deltoid muscle in patients with chronic rotator cuff tears*. J Orthop Traumatol., 2009. **Sep;10(3):135-41**.
134. Basser PJ, J.D., *Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review*. NMR Biomed, 2002. **15**: p. 456-67.
135. Hasan KM, K.A., Iftikhar A, Kramer LA, Papanicolaou AC, Fletcher JM, Ewing-Cobbs L., *Diffusion tensor tractography quantification of the human corpus callosum fiber pathways across the lifespan*. Brain Res., 2009. **16**: p. 91-100.
136. Baird AA, C.M., Vanhorn JD, Inati S, Gazzaniga MS., *Functional connectivity: integrating behavioral, diffusion tensor imaging, and functional magnetic resonance imaging data sets*. J Cogn Neurosci. , 2005. **17**: p. 687-93.
137. Johansen-Berg H, D.-M.V., Behrens TE, Smith SM, Paus T., *Integrity of white matter in the corpus callosum correlates with bimanual co-ordination skills*. Neuroimage., 2007. **36; Suppl 2(16-21)**.
138. Muetzel RL, C.P., Mueller BA, M Schissel A, Lim KO, Luciana M., *The development of corpus callosum microstructure and associations with bimanual task performance in healthy adolescents*. Neuroimage, 2008. **39**: p. 1918-25.

7 Anhang

7.1 Verzeichnisse

7.1.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der drei Methoden zur Untersuchung motorischer Funktion im Entwicklungsverlauf; CGHS = computergestütztes Handmotoriksetting	7
Abbildung 2: spiegelbildliche Mitbewegungen	8
Abbildung 3: Theorie der ipsilateralen Aktivierung	12
Abbildung 4: Theorie der bilateralen Aktivierung („-“: durch verminderte Inhibition; „+“: durch verstärkte Fazilitierung).	13
Abbildung 5: Transcranielle Magnetstimulation.....	15
Abbildung 6: Darstellung der Verteilung des elektrisch induzierten Feldes durch Rund- bzw. Doppelspule (Abbildung aus: Das TMS Buch, 2007, Springer Medizin Verlag, S. 24)	17
Abbildung 7: Übersicht über die wichtigsten TMS Parameter. Die x-Achse zeigt das Alter, ab dem die jeweilige Untersuchung durchführbar ist. ZML zentralmotorische Leitungszeit; SICI intracortikale Hemmung; ICF intracortikale Fazilitierung; iSP ipsilaterale kortikale Innervationsstille. (Abbildung aus: Das TMS Buch, 2007, Springer Medizin Verlag, S 141)	19
Abbildung 8: Altersabhängige Veränderungen der MEP-Schwelle in Ruhe und bei Vorinnervation; x-Achse: Altersgruppen: 1 = 6-7J, 2 = 8-9J, 3 = 10-11J, 4 = 12-13J, 5 = Erwachsene (modifiziert nach Garvey et al. 2004 Eur J Paediatr Neurol;8:7-19)	20
Abbildung 9: Physiologie der magnetischen Kortexstimulation (aus Siebner/Ziemann: das TMS Buch S.74)	21
Abbildung 10: Kortikale und ipsilaterale silent period; TN Transcallosales Neuron; CN Kortikospinales Neuron; IN Interneuron; MEP Motorisch evoziertes Potential; CSP Corticale Silent Period; iSP ipsilaterale Silent Period (aus: Koerte et al. 2009 Invest Radiol; 44: 279-284).....	24
Abbildung 11: Entwicklungsverlauf der iSP bei einem 7j (A), 12j (B) und 22j (C)Probanden: der schwarze vertikale Pfeil zeigt die Latenz, der helle Pfeil die Dauer der iSP. Jede Kurve besteht aus 10 überlagerten Einzelversuchen. (aus Garvey et al.2003, Clin Neurophysiol, 114; 1662-1670).....	25

Abbildung 12: MR - Diffusionstensorbildgebung	29
Abbildung 13: Unterteilung des Corpus Callosum in 7 Regionen nach Witelson 1989. A = anterior, P= posterior	30
Abbildung 14: Neues Schema nach Hofer und Frahm aus Hofer et al. 2006, Neuroimage 32. A = anterior, P= posterior	31
Abbildung 15: Isotrope und Anisotrope Diffusion: schematische Darstellung	33
Abbildung 16: Bewegungsaufgaben bei der klinischen Untersuchung, aus Esslinger 2000	41
Abbildung 17: Versuchsaufbau Handmotorik, aus Esslinger 2000	43
Abbildung 18: Optische Rückmeldung der Handmotoriktests auf dem Bildschirm, modifiziert nach Esslinger 2000	45
Abbildung 19: Beispiel des Versuchsablaufes „Langsame unimanuelle Kraftwechsel“ (Versuch „AF“) Die rechte Hand führt langsame Kraftwechsel aus, während die linke Hand ruhig gehalten werden soll. Es zeigen sich an der linken Hand unwillkürliche spiegelbildliche Mitbewegungen (aus Esslinger 2000).	46
Abbildung 20: Schematische Darstellung der Auswertemethode zur Berechnung des Spiegelquotienten (aus Esslinger 2000) Für die errechneten Minima (A, C, E) und Maxima (B, D, F) im Kraftverlauf der willkürlich bewegten Hand wurden nach Entsprechungen in der „Spiegelkurve“ (A', C', E', B', D', F') gesucht. Die gestrichelten Linien geben die Mitte zwischen einem Maximum und einem Minimum der Willkürhand an. In diesem Bereich wurden die entsprechenden Extremwerte der Spiegelkurve gesucht. Der Spiegelquotient wurde dann aus den mit Pfeilen markierten Kraftdifferenzen errechnet.	48
Abbildung 21: Darstellung des Handknobs (→) im anatomischen Präparat des Gehirns im sagittalen Anschnitt. Aus Yousri et al. 1997, Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus A new landmark, Brain 120 p 141 - 157 ...	51
Abbildung 22: Darstellung der für die Neuronavigation notwendigen Punkte (Nasion, Tragus rechtes Ohr), die von der Schädeloberfläche eingelesen und dann mit den virtuellen Punkten auf der Oberflächendatei (entstanden aus den MRT Daten) abgeglichen werden.	52
Abbildung 23: Screenshot während neuronavigierter TMS Untersuchung, Software Brain View. Das MRT des Probanden ist eingelesen, es werden zur besseren Orientierung mehrere Ebenen des MRTs zugleich dargestellt. Die linke untere Abbildung ist dreidimensional kipp- und drehbar, das dort abgebildete Fadenkreuz entspricht der Spulenposition auf der Schädeloberfläche.	53
Abbildung 24: Darstellung des Untersuchungsaufbaus der TMS Untersuchung. Proband mit Headset im Hintergrund die Kamera und Spule - ebenfalls mit Infrarot reflektierenden „Katzenaugen“ versehen.	54

Abbildung 25: Darstellung des Untersuchungsaufbaus bei Messung der iSP. Beide Hände mit aktiven Elektroden und Referenzelektroden ausgestattet, linke Hand zusätzlich Erdung an der Unterarminnenseite. Die Probandin hält in der rechten Hand den Kraftmesser mit Messuhr, links einen Softball, auf den sie mit gleicher Kraft drückt wie rechts.	56
Abbildung 26: Darstellung der untersuchten Parameter der iSP: Latenz, Dauer und Area	57
Abbildung 27: iSP Auswertung der bereits überlagerten und rektifizierten Stimulationsdurchläufe mit dem Programm Signal (Screenshot)	58
Abbildung 28: Methode zu Messung der Fläche der iSP; aus Trompetto et al. 2004.....	59
Abbildung 29: Parameter zur Definition des 3D Ellipsoids.....	62
Abbildung 30: Screenshot der DTI Auswertung mit dem Programm „DTI Studio“. Das Corpus Callosum erscheint hier in der „Color Map 0“ als rote Struktur.	63
Abbildung 31: Algorithmus des Fiber tracking: An jeder Grenze von einem Voxel zum nächsten nimmt das Fiber tracking die neue Richtung auf, hier beginnend vom ersten gesetzten Punkt x0.. aus: Jiang et al 2006 Computer methods and programs in biomedicine	64
Abbildung 32: Beispiel eines Fiber Trackings des Corpus Callosum.....	65
Abbildung 33: Stärke der spiegelbildlichen Mitbewegungen über die drei Altersgruppen, klinische Untersuchung: Beschreibung im Text. Signifikante Unterschiede sind mit „*“ markiert.	67
Abbildung 34: Klinische Handmotorikuntersuchung: Geschlechtsvergleich über alle Probandengruppen.....	68
Abbildung 35: V1 - dominante Hand, langsam (AF langsam)	71
Abbildung 36: V2 – nicht dominante Hand, langsam (FA langsam).....	71
Abbildung 37: V3 – dominante Hand, schnell (AF schnell).....	72
Abbildung 38: V4 - nicht dominante Hand, schnell (FA schnell)	72
Abbildung 39: Altersabhängige Veränderungen der motorischen Schwelle	74
Abbildung 40: Latenzzeiten bis zum Auftreten der iSP bei Stimulation der linken Hemisphäre in den drei Altersgruppen.....	76
Abbildung 41: Latenzzeiten bis zum Auftreten der iSP bei Stimulation der rechten Hemisphäre in den drei Altersgruppen.....	77
Abbildung 42: Latenzzeiten bis zum Auftreten der iSP bei Stimulation der linken Hemisphäre in den drei Altersgruppen ohne Korrektur wenn bei Kindern keine iSP austritt	78

Abbildung 43: Latenzzeiten bis zum Auftreten der iSP bei Stimulation der rechten Hemisphäre in den drei Altersgruppen ohne Korrektur wenn bei Kindern keine iSP austritt.....	78
Abbildung 44: Dauer der iSP bei Stimulation der linken Hemisphäre in den drei Altersgruppen.....	79
Abbildung 45: Dauer der iSP bei Stimulation der rechten Hemisphäre in den drei Altersgruppen.....	80
Abbildung 46: narea der iSP bei Stimulation der linken Hemisphäre in den drei Altersgruppen.....	81
Abbildung 47: narea der iSP bei Stimulation der rechten Hemisphäre in den drei Altersgruppen.....	82
Abbildung 48: Die FA in der Area I zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen.....	84
Abbildung 49: Die FA in der Area II zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen	84
Abbildung 50: Die FA in der Area III zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Jugendlichen, Kindern und Erwachsenen und Jugendlichen und Erwachsenen	85
Abbildung 51: Die FA in der Area IV zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen und zwischen Jugendlichen und Erwachsenen.....	86
Abbildung 52: Die FA in der Area V zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen.....	86
Abbildung 53: Die FA über das gesamte CC zeigt signifikante Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen und Kindern und Erwachsenen.....	87
Abbildung 54: Korrelation FA III zu Latenz 80 li über die drei Altersgruppen: nicht signifikant	91
Abbildung 55: Korrelation FA III zu Dauer 80 li über die drei Altersgruppen: signifikant	91
Abbildung 56: Korrelation FA III zu nArea 80 li über die drei Altersgruppen: signifikant	92
Abbildung 57: Korrelation FA III zu Latenz 80 re über die drei Altersgruppen: signifikant	93
Abbildung 58: Korrelation FA III zu Dauer 80 re über die drei Altersgruppen: signifikant	93
Abbildung 59: Korrelation FA III zu nArea 80 re über die drei Altersgruppen: signifikant	94

7.1.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 "Gradient table" Sonata.....	61
Tabelle 2: prozentuale Mitbewegungen der einzelnen Altersgruppen über alle vier Versuche; aufgetragen sind Minima, Maxima und der Mittelwert der Mitbewegungen.....	67
Tabelle 3: Aufgetragen sein die p-Werte der RA. Die signifikanten Beziehungen sind kursiv dargestellt.....	88

7.2 Tabellarische Übersicht über alle Probanden

Kinder			Jugendliche			Erwachsene		
Initialen	Alter	Geschlecht	Initialen	Alter	Geschlecht	Initialen	Alter	Geschlecht
LA	7	w	PP	15	w	GG	25	w
HJ	8	m	ML	15	w	KM	21	m
HA	8	m	HJ	16	m	KB	25	w
WM	7	m	BT	15	m	KJ	26	w
RS	9	m	HF	15	w	TM	28	m
NM	10	w	LC	15	w	KL	25	m
WJ	11	w	LL	16	m	GA	25	w
WS	7	w	GF	17	m	LA	27	w
LJ	7	w	GS	15	w	VE	31	m
JL	10	w	EM	17	m	GC	26	m
JV	7	w						

7.3 Aufklärungsschreiben

Klinikum der Universität München

Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von

Haunerschen Kinderspital

Direktor: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Abteilung Pädiatrische Neurologie und

Entwicklungsneurologie

Leiter: Prof. Dr. med. Florian Heinen

Prüfleiter:

Prof. Dr. F. Heinen

Tel.: 089/5160-7850

Dr. B. Ertl-Wagner

Tel.: 089/7975-3661

Prüfärzte:

Dr. I. Körte

Tel.: 089/5160-7809

Dr. W. Flatz

Tel.: 089/7095-3274

Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung für Probanden und Eltern zur Studie:

„Entwicklung und Plastizität des kortikospinalen Systems, der kortikalen Exzitabilität und der intrakortikalen Inhibition im Kindesalter – eine Untersuchung mit Transkranieller Magnetstimulation und Diffusion Tensor Magnetresonanztomographie“

Sehr geehrte Eltern,

Nach ausführlichen Vorgesprächen haben Sie der Teilnahme Ihres Kindes im Rahmen einer Studie zugestimmt. Die Untersuchung besteht aus transkranieller Magnetstimulation (TMS), einem Handmotoriktest und einer Kernspintomographie (MRT) des Schädels. Ziel dieser Studie ist die vergleichende Untersuchung erregender und hemmender Eigenschaften des Gehirns während der Entwicklung Ihres Kindes. Darüber hinaus erwarten wir uns genauere Informationen über die Kommunikation beider Gehirnhälften miteinander, auch durch die kernspintomographische Darstellung der Fasern, die für diese Verbindung zuständig sind. Im Folgenden wollen wir Ihnen Hintergrund, Ziel und Ablauf des Projektes darlegen.

Hintergrund und Ziel

Die Ergebnisse dieser Untersuchung können zum besseren Verständnis von Reifungsprozessen des sich noch entwickelnden Gehirns beitragen. Im Besonderen soll die Rolle des Balkens, der Verbindung zwischen den beiden Gehirnhälften, und die Bedeutung von funktionellen und anatomischen Veränderungen für die motorische Entwicklung besser verstanden werden.

Auf Grundlage der Ergebnisse können Schemata entworfen werden, um die Prognose bewegungsgestörter Kinder besser zu beurteilen. Darüber hinaus lassen sich möglicherweise Therapien für Kinder mit Bewegungsstörungen wie der Spastik optimieren bzw. neu entwickeln.

Die Untersuchungen und ihre Durchführung

1. Transcranielle Magnetstimulation

Für die TMS sitzt ihr Kind bequem auf einem Stuhl. An beiden Händen werden über bestimmten Kennmuskeln Elektroden mit kleinen Pflastern befestigt. Ihr Kind kann nun die Anspannung dieser Muskeln an einem Monitor mitverfolgen. Die Magnetspule wird dann so auf einer Kopfseite Ihres Kindes aufgelegt, dass durch einen magnetischen Impuls gezielt die Muskulatur vom Daumen der gegenseitigen Hand stimuliert wird, was Ihr Kind als leichte, schmerzlose Zuckung spürt. Der Impuls löst hemmende und erregende Phänomene im Bereich des motorischen Areals der Großhirnrinde aus. Diese Phänomene werden über die befestigten Elektroden am Muskel gemessen.

Bei Erwachsenen löst die Stimulation mit einer geringen zeitlichen Verzögerung auf der Seite der Stimulation auch eine kurzfristige Hemmung der Muskelaktivität der Hand aus, die nicht willkürlich überwunden werden kann. Auch Kinder zeigen dieses hemmende Phänomen, allerdings sind Schwelle und die Reproduzierbarkeit noch nicht erwachsenengleich.

Die TMS Messung wird „neuronavigiert“ durchgeführt. Das heißt, dass wir das zuvor angefertigte MRT Bild in unser TMS Programm mit übernehmen. So können wir auf einem zweiten Bildschirm die exakte Position der Magnetspule im Raum und in Bezug zum Gehirn ihres Kindes mitverfolgen. Damit ist die Untersuchung sehr genau und wenig untersucherabhängig. Die Gesamtdauer der Messung wird ca. 60 Minuten betragen.

2. Magnetresonanztomographie

Für die Magnetresonanztomographie (MRT; auch als Kernspintomographie bezeichnet) liegt Ihr Kind auf einer Liege in einem speziellen Untersuchungsraum. Da die Untersuchung in einem Magnetfeld durchgeführt wird, ist es außerordentlich wichtig, dass Ihr Kind keinen Herzschrittmacher und keine metallischen Implantate im Körper hat. Wir möchten Sie daher bitten, vor der Untersuchung den beigefügten Schein auszufüllen, in dem speziell nach Gegenanzeigen gegen eine MRT Untersuchung gefragt wird. Vor dem Betreten des Untersuchungsraums müssen alle metallischen Gegenstände, also auch Uhren Münzen etc., unbedingt abgelegt werden.

Ihr Kind wird in eine „Röhre“ gefahren, die aus einer für den Bildaufbau nötigen Sende- und Empfangsspule besteht. Zudem bekommt ihr Kind einen Kopfhörer, da die Untersuchung durch die sogenannten Gradientenschaltungen laut werden kann. gefahren. Mit einer Klingel kann es uns aber jederzeit rufen.

Die moderne Technik der Diffusion-Tensor-Imaging-MRT ermöglicht es uns, Faserverläufe im Gehirn darzustellen. So ist es auch möglich, Faserverbindungen zwischen den beiden Hemisphären des Großhirns, unter anderem im Bereich des sogenannten Balkens, zu untersuchen. Wir wollen damit die besonderen Reifungsvorgänge, die in diesem Bereich des Gehirns während der Entwicklung stattfinden, genauer verstehen lernen.

3. Handmotorik

Zusätzlich zu diesen beiden Methoden werden wir eine Untersuchung der Handmotorik ihres Kindes durchführen. Dazu wenden wir einige, zum Teil computergesteuerte Tests an, die uns ein klinisches Korrelat zur Reifung des Gehirns, insbesondere des Balkens liefern sollen.

Risiken

Die transkranielle Magnetstimulation ist ein etabliertes, schmerzloses und unschädliches diagnostisches Verfahren. Schwere Nebenwirkungen dieser Untersuchungsmethode sind nicht bekannt. Selten wurden während der Untersuchung Empfindlichkeitsstörungen (wie ein Kribbeln der Kopfhaut oder 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 10 Sekunden ab. Eine schnellere Impulsfolge (repetitive Stimulation) ist im Rahmen dieser Studie nicht vorgesehen.

Auch für die MRT ist das Risiko äußerst niedrig, sofern die Gegenanzeigen – vor allem das Vorliegen eines Herzschrittmachers – beachtet werden. Die Untersuchung basiert auf einem Magnetfeld und nicht auf Röntgenstrahlen. Ein Kontrastmittel wird nicht benötigt.

Weitere Informationen

1. Freiwillige Teilnahme

Ihre 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. Sie können auch jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre bereits geleistete Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen Nachteile daraus entstehen. Falls Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an den Arzt, der für die Studie verantwortlich ist.

Die Zustimmung einer unabhängigen Ethikkommission für diese Studie liegt vor und sie ist bei den zuständigen Überwachungsbehörden angemeldet.

Falls Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Fragen zu den vorhandenen medizinischen Versorgungsmöglichkeiten oder irgendwelche studienbezogenen Beschwerden haben, stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

2. Datenschutz

Die im Rahmen der klinischen Prüfung erhobenen und aufgezeichneten Daten werden ausschließlich anonymisiert, d.h. ohne Angabe des Probandennamen, wissenschaftlich ausgewertet.

Durch Ihre Unterschrift erklären Sie sich mit diesem Vorgehen einverstanden. Die Daten, die bei der Durchführung der Studie mit Ihrem Kind erhoben werden, werden im Dr. von Haunerschen Kinderspital gesammelt. Es werden folgende Daten gespeichert: Alter, Geschlecht, Händigkeit, MRT Bilder und Testergebnisse. Alle an der Studie beteiligten Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken. Der Proband wird dabei ausnahmslos namentlich nicht genannt. Letzteres gilt auch für Veröffentlichung der Studienergebnisse.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

7.4 Untersuchungsprotokolle

7.4.1 Handmotorik

Alter: _____ Geburtsdatum: _____. _____. _____ Geschlecht: m w
 Adresse: _____

 _____ Telefon: _____
 Untersucher: _____

Klinische Untersuchung

Sequentielle Fingeropposition: Der Proband legt beide Hände locker in **Supinationsstellung auf die Oberschenkel** und tippt nacheinander mit je einem der Finger II-V der **rechten** Hand einmal an die Daumenkuppe derselben Hand und dann wieder in umgekehrter Reihenfolge der Finger (also II – III – IV – V – IV – III – II jeweils auf die Daumenkuppe). Der Proband soll die Aufgabe so schnell wie möglich durchführen. Der Versuch wird **insgesamt fünfmal** ohne weitere Unterbrechung oder Aufforderung durchgeführt. Im Anschluss daran führt die **linke** Hand die Aufgabe durch, wobei nun die rechte Hand entspannt in Supinationsstellung auf dem Oberschenkel liegt.

Schnipsen: Der Proband legt beide Hände locker in **Supinationsstellung auf die Oberschenkel** und schnipst **zehnmal** mit dem **rechten Zeigefinger** vom Daumen weg, wobei die Finger III-V ausgestreckt liegen bleiben. Die andere Hand soll währenddessen ruhig gehalten werden. Danach wird die Übung mit der linken Hand durchgeführt. (Zur Erklärung kann der Vergleich mit dem Anstoßen einer Murmel gegeben werden – Unterschied wäre dabei, dass der Handrücken anders liegt).

Faust öffnen: Beide Hände sollen **flach und in Pronationsstellung auf den Oberschenkeln** liegen. Der Proband soll nun **fünfmal erst die rechte**, dann die linke Hand zur Faust schließen und soweit wie möglich öffnen, bis alle Finger der entsprechenden Hand maximal abgespreizt sind. Die passive Hand soll währenddessen ruhig in der Ausgangsstellung liegenbleiben.

Finger spreizen gegen Widerstand: Der Proband legt beide Hände in **Pronationsstellung auf die Oberschenkel**. Der Untersucher hält nun die Finger II und III der ausgestreckten **rechten Hand** des Probanden zusammen, während der Proband versucht, diese Finger auseinanderzuspreizen. Der Untersucher lockert kontinuierlich den Griff **bis auf etwa fünf Zentimeter Fingerabstand**, wobei der Proband die Finger durchgehend mit maximaler Kraft spreizen soll. **Danach wird die Aufgabe noch zweimal wiederholt und ebenso mit der linken Hand des Probanden durchgeführt.**

spiegelbildliche Mitbewegung
auf der linken Seite auf der rechten

1. sequentielle Fingeropposition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Schnipsen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Faust öffnen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Finger spreizen gegen Kraft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

0: keine Mitbewegungen

1: sehr leichte bis mittelstarke Mitbewegungen

2: starke Mitbewegungen

(über längere Bewegungsabfolge deutlich ausgeprägt)

X: konnte Bewegung **nicht ausführen**

Apparative Untersuchung: Analyse der Griffkraft I

Vorbereitungen (nur einmalig nötig, wenn Geräte neu eingeschaltet werden):

Einschalten:

PC Magix: Knopf rechts unten ON, Aufnahmegerät FCA: Schalter rechts unten, Monitor Magix Schalter rechts unten

Warten:

bis PC hochgefahren und „C:\>“ erscheint

Eingaben:

„date“ (tippen und Eingabe-Taste) – aktuelles Datum (Format TT.MM.2002) eintippen

„time“ – aktuelle Zeit eintippen (Format HH:MM)

„gf“ (= Programmaufruf) Warten bis blauer Bildschirm erscheint

„Analyse der Griffkraft GF Vers. 1.2 (02/96)“ = Hauptmenü

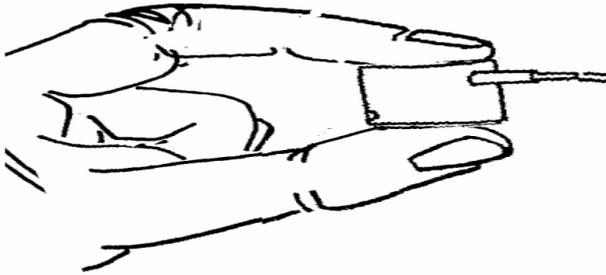
Auswahl „Setup“ (mit Maus oder Pfeiltaste nach oben oder unten):

„Verzeichnis Daten“ muss auf „B:\“ stehen (=Speicherung auf Diskette)

„Verzeichnis Befehlsdatei“ muss auf „AUFNAHME“ stehen

wenn korrekt: nichts ändern, zurück zum Hauptmenü (Esc-Taste, Maus oder Pfeiltasten)

Für jeden Probanden eine neue Diskette verwenden und mit Name, Datum und fortlaufender Nummer beschriften, ins Laufwerk einsetzen.



Haltung der Manipulanden:

Kabel 1 / Kanal 1 in die linke Hand

Kabel 2 / Kanal 2 in die rechte Hand

Kabel nicht überkreuzen

Silbriger Ring jeweils zum Daumen

Finger III bis V gebeugt!

(Kraftmessung nur zwischen Daumen und Zeigefinger)

Hände frei, Ellbogen an Armlehne des Stuhls aufgestützt

Manipulanden nicht fallen lassen:

sicherheitshalber Schaumgummi auf

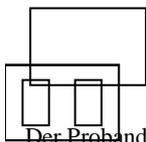
den Boden

Aus GF-Hauptmenü „Standardaufnahme“ auswählen (mit Maus oder Pfeiltaste nach oben/unten)

Feld „Person“ auswählen (= mit Maus auf Text z.B. AAAAAA klicken), mit Tastatur überschreiben

Beginn mit Eingabe VO01 (** steht für die laufende Nummer des Probanden)**

Als Befehlsdatei ergibt sich jetzt VO01.AUF. „Start“ wählen (Beginn der Vorversuche).



Versuch 1: Halten ohne Feedback – schwarzer Bildschirm, 10 Sekunden (interner Code VO**0101)

Der Proband soll die beiden Manipulanden vorsichtig halten, sodass sie nicht zu Boden fallen.

Am Ende (Feld „Nächster Versuch“ durch Return-Taste auswählen) schaltet das Programm automatisch auf Versuch 2.

Versuch 2: Bestimmung der maximalen Griffkraft (rechts 3 mal, links 3mal), 20 Sekunden (interner Code VO**0102)

Am Bildschirm ist zu sehen, wie der Balken entsprechend der ausgeübten Kraft hochsteigt. Der Proband erhält die Instruktion, ab Erscheinen der visuellen Rückmeldung auf dem Bildschirm zuerst mit der rechten Hand je dreimal so fest wie möglich zuzudrücken. Dasselbe soll anschließend mit der linken Hand durchgeführt werden.

Hierbei ist darauf zu achten, dass zur Ausübung der Kraft tatsächlich nur Daumen und Zeigefinger verwendet werden.

Am Ende („Nächster Versuch“, Return-Taste) springt das Programm zurück in das Standardaufnahme-Menü.

Apparative Untersuchung: Analyse der Griffkraft III

**Durchführung der „Analyse der Griffkraft II“ mit neuen Maximalkräften:
FR und FL jeweils +25%!**

Neue Höchstwerte berechnen: FR: _____ FL: _____

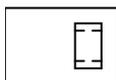
Wenn Werte größer als 20: Abrundung in 5er Schritten; wenn kleiner als 20 in 2er Schritten.

Abgerundete Werte: FR: _____ FL: _____

**Neue Versuchsnummer!
Vorversuche überspringen!**

Aus GF-Hauptmenü „Standardaufnahme“ auswählen (mit Maus oder Pfeiltaste nach oben/unten) und im Feld „Person“ Eingabe von „AF###“ (## = neue Nummer des Probanden; \$\$ steht für die abgerundete Maximalkraft der rechten Hand, FR)

Als Befehlsdatei ergibt sich jetzt AF\$\$AUF. „Start“ auswählen (Beginn der Hauptversuche).
(Eine laufende Aufnahme kann ggf. mit „Esc“ abgebrochen und dann kann neu begonnen werden).



AF: Rechts bewegt Links hält (4 x 15 s)

Befehlsdatei: **AF\$\$AUF**, am Ende jeweils weiter mit „nächster Versuch“.

AF###\$01: 33% der Maximalkraft, langsam (1/s)

AF###\$02: 33% der Maximalkraft, so schnell es möglich ist

AF###\$03: 33% der Maximalkraft, langsam (1/s)

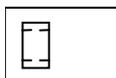
AF###\$04: 33% der Maximalkraft, so schnell es möglich ist

Der Proband erhält die Anweisung, auf dem rechten Kraftaufnehmer mit einer niedrigen Frequenz (1/sec) Kraftwechsel auszuführen und den linken Kraftaufnehmer wie beim Vorversuch lediglich ruhig in der Hand zu halten. Auf dem Monitor verändert sich nun auf der Seite der willkürlich bewegten Hand wieder die Länge des Balkens mit der ausgeübten Kraft.

In dem Kästchen sind zwei Zielmarken dargestellt. Die obere Marke soll überschritten, die untere Marke unterschritten werden, aber die Überschreitung sollte nicht unnötig groß sein, d.h. der „Kraftbalken“ sollte die obere Umrahmung des Kästchens nicht berühren.

Vor Beginn der Aufgabe gibt der Untersucher durch Klopfzeichen den Takt an, in dem der Balken bewegt werden soll. Drückt der Proband zu schnell oder zu langsam, kann der Untersucher während der ersten Sekunden noch korrigierend einwirken. Im Anschluss daran sollen die Kraftwechsel mit maximaler Frequenz ausgeführt werden. Die Probanden werden immer wieder zur individuellen Höchsfrequenz angespornt. Von Bedeutung ist hier die Maximalgeschwindigkeit und nicht die Präzision.

Danach im Feld „Person“ **Eingabe von „FA###“ (\$\$ steht für abgerundete Maximalkraft der linken Hand, FL)**. Als Befehlsdatei ergibt sich jetzt FA\$\$AUF. „Start“.



FA: Links bewegt, Rechts hält (4 x 15 s), weiter mit „nächster Versuch“.

FA###\$01: 33% der Maximalkraft, langsam (1/s)

FA###\$02: 33% der Maximalkraft, so schnell es möglich ist

FA###\$03: 33% der Maximalkraft, langsam (1/s)

FA###\$04: 33% der Maximalkraft, so schnell es möglich ist

7.4.2 TMS Protokoll

Name, Vorname _____	
Alter _____ Jahre	Geburtsdatum _____ (TTMMJJ)
Geschlecht <input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich
Händigkeit <input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> links

Dateinamen Definitionen: bv_21071975_Stärke_ISP_re
Initialen(Nach-/Vorname)_Geburtsdatum _Paradigma_stimulierter Kortex
re = rechter Kortex zur linken Hand li = linker Kortex zur rechten Hand
ISP = Ipsilaterale Silet Period

TMS Untersuchung

Untersucher		
Datum		
Gerät		

Abgeleiteter Muskel

First dorsal interosseus	<input type="checkbox"/> re	<input type="checkbox"/> li
--------------------------	-----------------------------	-----------------------------

MEP-Untersuchung

Hot-Spot Detektion	<input type="checkbox"/> Spot re	<input type="checkbox"/> Spot li
Bestimmung Ruheschwelle (Threshold Hunter max. 20)	MT %	
Motorische Schwelle (in Ruhe) rechte Hemisphäre	RMT	
Motorische Schwelle (in Ruhe) linke Hemisphäre	RMT	

ISP Untersuchung (bei 50% Vorinnervation)

		Rechte Hemisphäre		Linke Hemisphäre
1,5 mal RMT (20 Trials)		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2,0 mal RMT (20 Trials)		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
80% Output (20 Trials)	80%	<input type="checkbox"/>	80%	<input type="checkbox"/>
100% Output (20Trials)	100%	<input type="checkbox"/>	100%	<input type="checkbox"/>

7.5 Curriculum Vitae

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Teresa Stefanie Fuchs
Anschrift	Schlossbergweg 3 82057 Icking
Geburtstag	22.03.1982

SCHULABSCHLUSS

06/2001	Abitur, Gymnasium Icking
---------	--------------------------

STUDIUM

10/2001 – 06/2009	Ludwig-Maximilians-Universität, München Studium der Humanmedizin Gesamtnote „sehr gut“ (1,5)
-------------------	--

PRAKTISCHES JAHR

08/2007 – 12/2007	Chirurgie: Kreisklinik Wolfratshausen
12/2007 – 03/2008	Innere Medizin: Klinikum Starnberg
03/2008 – 07/2008	Pädiatrie: Dr. von Haunersches Kinderspital

DISSERTATION

10/2006 - 02/2011	Dr. von Haunersches Kinderspital , München Abteilung Neuropädiatrie
-------------------	---

BERUFSERFAHRUNG

01/2010 –	Klinikum Rosenheim , Abteilung Pädiatrie Assistenzärztin in Weiterbildung zum Facharzt für Pädiatrie
-----------	--

SONSTIGE AKTIVITÄTEN

09/2002 – 10/2002:	Ausbildung zur Trainerin B der IGV (Internationale Gangpferdevereinigung) Seitdem Ausbildertätigkeit für Islandpferde Teilnahme an Dt. Meisterschaften 2006 und internationalen Turnieren
01/2006 –	Trainerin des Jugendkaders IPF Isartal
01/2007 – 04/2008:	Ausbildung zum Islandpferde Bereiter

ORIGINAL ARBEITEN UND ABSTRACTS

Koerte I, Pelavin P, Kirmess B, **Fuchs T**, Berweck S, Laubender R, Borggraefe I, Schroeder S, Danek A, Rummeny C, Reiser M, Kubicki M, Shenton M, Ertl-Wagner B, Heinen F. Anisotropy of transcallosal motor fibers indicates functional impairment in children with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Feb;53(2):179-86.

Koerte I, Heinen F, **Fuchs T**, Pomschar A, Stahl, R, Berweck S, Winkler P, Hufschmidt A, Reiser M, Ertl-Wagner B. Anisotropy of Callosal Motor Fibers in Combination with Transcranial Magnetic Stimulation in the Course of Motor Development. *Invest Radiol*. 2009 May;44(5):279-84.

Koerte I, Kirmess B, **Fuchs T**, Berweck S, Danek A, Reiser M, Ertl-Wagner B, Heinen F. Diffusion tensor imaging (DTI) of callosal motor fibers correlates with functional impairment in children with periventricular leukomalacia. Vortrag GNP. April 2009. Graz.

Fuchs T, Koerte I, Kirmess B, Berweck S, Henschel V, Muench J, Esslinger O, Heinen F, Danek A. Corpus callosum und Motorik I - Computergestützte Untersuchung spiegelbildlicher Mitbewegungen. Poster GNP. April 2008. Jena.

Koerte I, Kirmess B, **Fuchs T**, Berweck S, Henschel V, Muench J, Danek A, Heinen F. Corpus callosum und Motorik II - Transcallosal vermittelte Inhibition des motorischen Systems. Poster GNP. April 2008. Jena.

7.6 Dank

Ich danke Prof. Dr. Heinen, der mir aufgrund seiner Faszination für wissenschaftliches Denken und Arbeiten den Einstieg in das Thema der Arbeit leicht gemacht und durch ausgiebige und geduldige Erläuterungen mein Verständnis für klinische Neurophysiologie geschärft hat. Mit seiner mitreißenden Begeisterung für das Thema und seinem scheinbar unbegrenzten Ideenreichtum konnte er mir auch in schwierigen Phasen der Untersuchungen stets wieder neue Lösungswege aufzeigen.

Die Betreuung der Promotion übernahm Dr. Inga Körte, ohne deren Hilfe und Unterstützung die Arbeit heute niemals in dieser Form existieren würde. Sie hat mich in einzigartiger Weise durch Höhen und Tiefen begleitet – für ihren fachlichen Beistand, die Freude an den Untersuchungen und die kontinuierlichen, immer hilfreichen und überlegten Anregungen danke ich ihr von Herzen. Die aus der Zusammenarbeit entstandene Freundschaft weit über dieses Projekt hinaus bedeutet mir sehr viel.

Mein Dank gilt außerdem PD Dr. Steffen Berweck, der sich fortwährend für das Gelingen der Arbeit einsetzte und durch sein Wissen und seine Ideen immer wieder neue Impulse setzen konnte. Ohne die kompetente und kontinuierliche Unterstützung durch meine Mit-Doktorandinnen Berit Kirmess und Julia Münch bei der Durchführung der Untersuchungen wären diese so nicht möglich gewesen.

Für die großzügige Bereitstellung des Handmotoriksettings möchte ich mich sehr herzlich bei Prof. Dr. Danek bedanken, PD Dr. Ertl-Wagner ermöglichte uns die gute Zusammenarbeit mit dem Radiologischen Team des Klinikums Großhadern, auch hierfür gilt mein Dank.

Für die kompetente und sorgfältige Korrektur der Arbeit bedanke ich mich herzlich bei meiner Mutter, Rosa Fuchs.

Insbesondere möchte ich auch meinen jungen Probanden danken, ohne deren Geduld und Kooperationsbereitschaft diese Arbeit nicht hätte entstehen können.