

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Kortikale und spinale Plastizität nach lokomotionsähnlichen Bewegungen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Benita Mergner

aus

München

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatte: Prof. Dr. Andreas Straube

Mitberichterstatte: Prof. Dr. Claudia Veigel
Prof. Dr. Wolfgang Müller-Felber

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. Tobias Winkler

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

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2013

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

1	Einführung	1
1.1	Lokomotorisches Verhalten und Steuerung.....	1
1.1.1	Zentraler Pattern Generator.....	1
1.1.2	Quadrupedale Koppelung.....	6
1.2	Zielsetzung und Fragestellung.....	11
1.3	Neuronale Plastizität.....	13
1.3.1	Plastizität im Nervensystem.....	13
1.3.2	Kortikale Plastizität	14
1.3.3	Synaptische Plastizität.....	18
1.3.4	Spinale Plastizität	20
1.3.5	Motorisches Lernen	24
1.3.6	Rolle des motorischen Kortex.....	25
1.3.7	Rolle des Rückenmarks bei der Lokomotion	26
1.4	TMS.....	28
1.4.1	Historische Entwicklung.....	28
1.4.2	Grundlagen.....	28
1.4.3	Doppelpulsstimulation.....	33
1.4.4	SICI (short-interval intracortical inhibition)	34
1.4.5	ICF (intracortical facilitation)	35
1.4.6	Klinische Anwendung	36
1.4.7	Kontraindikationen und Risiken	37
1.5	Hoffmann – Reflex (H-Reflex).....	39
1.5.1	Grundlagen.....	39
1.5.2	Klinische Anwendung	43
1.5.3	Postaktivationshemmung (PAD).....	43
2	Material und Methoden	47
2.1	Versuchspersonen.....	47

2.1.1	Auswahlkriterien	47
2.1.2	Vorbereitung der Probanden	48
2.2	TMS-Versuchsaufbau	49
2.2.1	Geräte.....	49
2.2.2	Bestimmung des Hot Spot und der motorischen Schwelle	49
2.2.3	Angewandtes kortikales Doppelpulsparadigma	51
2.3	H-Reflex – Versuchsaufbau	53
2.3.1	Lokalisierung der Stimulationsstelle und Bestimmung der Stromstärke.....	53
2.3.2	Geräte.....	53
2.3.3	Messung bei definierten Frequenzen.....	54
2.4	Durchführung der Versuche.....	56
2.5	Auswertung der Daten	58
2.5.1	statistische Auswertung	58
3	Ergebnisse	60
3.1	Ausgewertete Datensätze.....	60
3.2	Vergleich der Baseline-Messungen	60
3.2.1	Lokomotion versus Kognition.....	60
3.2.2	vor Intervention versus nach Intervention	61
3.3	Test auf Normalverteilung.....	62
3.4	Einfluss der Intervention	63
3.4.1	SICI und ICF vor und nach Intervention.....	63
3.4.2	PAD vor und nach Intervention	66
4	Diskussion	69
4.1	Wesentliche Ergebnisse der Versuche	69
4.2	Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren	71
4.2.1	Auswirkung der Interventionen auf Pyramidenzellerregbarkeit.....	71
4.2.2	Auswirkung der Interventionen auf Postaktivationshemmung	75
4.2.3	Vergleich im Hinblick auf rehabilitative Verfahren.....	80

4.3	Interpretation	84
4.4	Kritische Beurteilung des experimentellen Aufbaus.....	86
5	Zusammenfassung	88
6	Abkürzungsverzeichnis	90
7	Anhang	91
7.1	Schema Ergometertraining	91
7.2	Bewegungsfolge für kognitiv-motorische Intervention.....	92
7.3	Übersicht über die ausgewerteten Datensätze (Tabelle 6)	93
7.4	Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung (Tabelle 9)	94
8	Literaturverzeichnis	95
9	Lebenslauf	106
10	Danksagung	108

1 Einführung

1.1 Lokomotorisches Verhalten und Steuerung

Motorische Defizite wie Feinmotorik- oder Gangstörungen sind ein häufiges und oft persistierendes Symptom neurologischer Erkrankungen wie Schlaganfall oder Multipler Sklerose. Die Frage nach Generierung und Möglichkeiten der Modulation lokomotorischer Funktionen im zentralen Nervensystem ist daher von zentraler Bedeutung bei Untersuchungen zu rehabilitativen Therapien.

Für eine reibungslose Fortbewegung muss eine Reihe von Faktoren zusammenspielen. Eine zentrale, neuronale rhythmische Aktivität, welche eine relativ stereotype Bewegung (Lokomotion) erzeugt, muss durch verschiedene Regelkreise so modulierbar sein, dass während aller Bewegungsphasen das Gleichgewicht gehalten werden und damit eine Anpassung an die Umgebung erfolgen kann. Kontinuierliche Zielrichtungsanpassung, Erfassen eventueller Hindernisse in der Umwelt und Einbeziehen visueller und anderer sensorischer Informationen komplettieren eine harmonische Lokomotion (Grillner and Wallen 1985).

1.1.1 Zentraler Pattern Generator

Bei der Katze wurde bereits 1911 im Rahmen von Dezerebrationsversuchen die Möglichkeit einer koordinierten Lokomotion in Abwesenheit supraspinaler und afferenter Einflüsse nachgewiesen (Brown 1911). Daraus entwickelte sich in der folgenden Zeit die inzwischen breit anerkannte Theorie *zentraler Generatoren von Bewegungsmustern* (central pattern generator, CPG) zur Kontrolle verschiedener rhythmischer Bewegungsmuster (McCrea and Rybak 2008).

Unter *zentralen Pattern Generatoren* versteht man kleine, relativ autonom arbeitende Neuronengruppen innerhalb des zentralen Nervensystems aller motorisch aktiven Tiere. Diese generieren sich wiederholende Signalmuster, durch die rhythmische Verhaltensformen, wie etwa Lokomotion, gesteuert werden

(Hooper 2000). Noch immer ist die genaue Anatomie dieser CPGs beim Säugetier aufgrund der Schwierigkeiten bei Identifizierung und Lokalisierung der am Netzwerk beteiligten Interneurone nicht bekannt (Frigon et al. 2007). Am plausibelsten scheint nach aktuellem Wissen die Theorie eines sogenannten Zwei-Level-CPG. Bei dieser, in der Abbildung 1 dargestellten zweischichtigen Architektur mit komplexer Verschaltung, wird eine Trennung zwischen den Bereichen der Rhythmusgenerierung und der Motoneuronaktivierung angenommen.

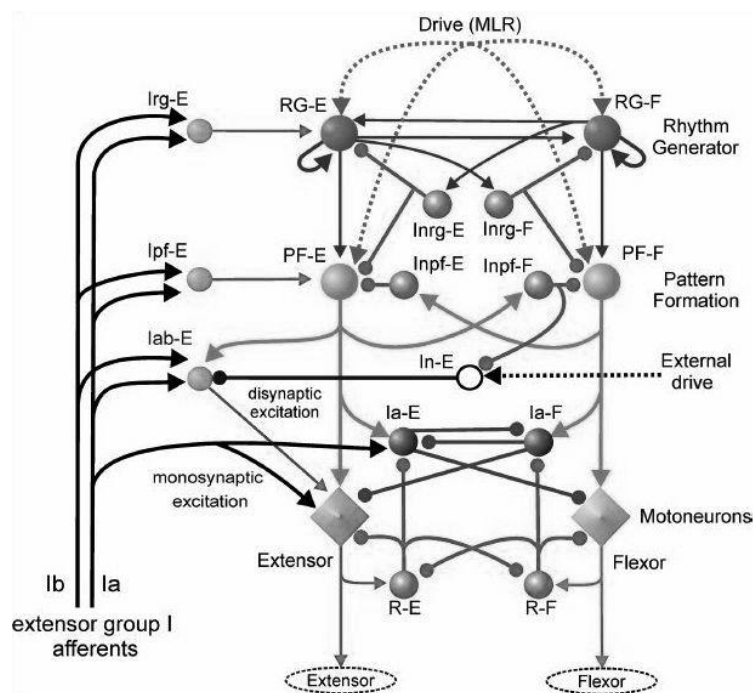


Abbildung 1: Schematisches Computermodell der spinalen Regelkreise mit einem Zwei-Level-CPG

Rhythmusgenerator- (RG) und Pattern Formation- (PF) Netzwerke (rechte Bildhälfte) repräsentieren die beiden Level des CPG. Die Neuronenpopulationen für Extensoren (E) und Flexoren (F) auf den verschiedenen Ebenen sind untereinander komplex verschaltet. Nach Initiation und unter übergeordneter Kontrolle durch das Mesencephalon (MLR, mesencephalic locomotor region), sowie Einfluss aus der Peripherie sind direkte Hemmung oder Aktivierung innerhalb der Zellverbände, sowie Regulation über zwischengeschaltete Interneurone dargestellt (McCrea and Rybak 2008).

Die bislang bekannten Daten basieren hauptsächlich auf Forschung an primitiven Wirbeltieren und Katzen. Direkte Beweise für die Existenz von CPG-zugehörigen Neuronenkreisen beim Menschen sind schwierig zu erbringen. Unter anderem weisen unwillkürliche Schreitbewegungen bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen ebenso wie die Schreitbewegungen Neugeborener mit noch unreifen absteigenden Bahnen und anencephaler Säuglinge auf das Vorhandensein spinaler Rhythmusgeber auch beim Menschen hin (Molinari 2009). Allerdings scheint beim Menschen die Bedeutung externer und vor allem supraspinaler Einflüsse auf die Kontrolle CPG-gesteuerter Funktionen deutlich größer zu sein als bei anderen Säugetieren, was aus Untersuchungen nach Rückenmarkverletzungen deutlich wird (Nielsen 2003). Im Tiermodell zeigt sich, dass bei Katzen nach einer Durchtrennung des thorakalen Rückenmarks durch unterstütztes Laufbandtraining relativ schnell wieder eine geregelte Lokomotionsbewegung der Hinterläufe zu erreichen ist (Barriere et al. 2008, Barbeau and Rossignol 1987). Ein großes Problem stellt die Übertragbarkeit der im Tiermodell gewonnenen Daten auf den Menschen dar. Auch wenn es viele Ähnlichkeiten bei der supraspinalen Kontrolle der Lokomotion zwischen Mensch und anderen Säugetieren gibt, existieren doch, bedingt durch den aufrechten zweibeinigen Gang, gravierende Unterschiede. Eine Läsion im zentralen Nervensystem des Menschen hat eine deutlich ausgeprägtere funktionelle Schädigung zur Folge (Nielsen 2003). So konnte nach spinalem Querschnitt und somit Ausschaltung jeglicher supraspinaler Einflüsse zwar nach entsprechendem Training eine rhythmische Aktivität in Extensoren und Flexoren des Unterschenkels abgeleitet werden, allerdings bislang nicht in einem Ausmaß, um eine Gangbewegung zu initiieren und damit eine funktionelle Rehabilitation zu erzielen. Sind noch einzelne absteigende Bahnen erhalten, scheinen die Patienten von einem speziellen Training langfristig zu profitieren (Wirz, Colombo and Dietz 2001). In Abbildung 2a wird schematisch die Kontrolle der Lokomotion im Gesunden dargestellt. Angenommen wird für die Regulation im Gesunden, dass ein Interneuronennetzwerk (CPG) innerhalb des Rückenmarks spontan Lokomotion generieren kann. Vom CPG werden Projektionen zu weiteren Interneuronengruppen vermutet, welche Flexor- und Extensormuskulatur

innervieren. Afferente Bahnen von der Muskulatur geben Feedback, vermitteln aber gleichzeitig auch propriozeptive und kutane Informationen. Diese Afferenzen formen intraspinale Regelkreise, über die Motoneurone, Interneurone oder der CPG erreicht werden können. Von Vorderhirn und Hirnstamm aus können zudem absteigende Impulse die Lokomotion auf allen Ebenen modifizieren. Die absteigenden Bahnen beinhalten schnell leitende Projektionen (kortikospinale, rubrospinale, reticulospinale und vestibulospinale) und langsam leitende Fasern. Neurochemische Transmitter wie Noradrenalin und Serotonin gelten ebenfalls als zentrale Einflussfaktoren. Nach Durchtrennung des Rückenmarks und somit Trennung von jeglichem supraspinalen Einfluss hängt vermutlich die Kontrolle der Lokomotion von einer veränderten Konnektivität innerhalb des Rückenmarks ab. Zudem gewinnt der sensorische Input von peripher an Bedeutung. Dies zeigt vereinfacht Abbildung 2b.

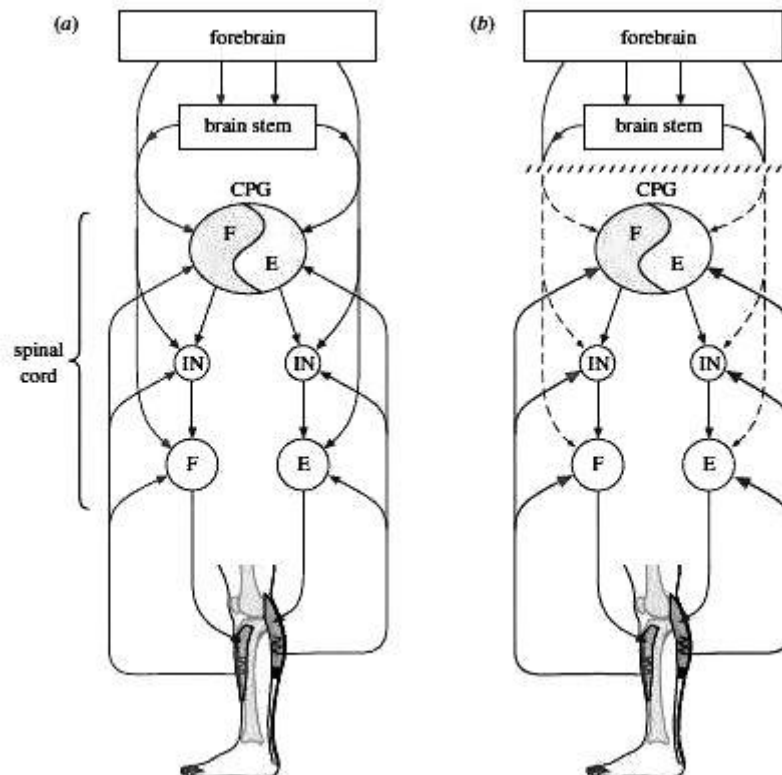


Abbildung 2: Vereinfachtes Schema der Lokomotionskontrolle beim Gesunden (a) und nach Trennung von der supraspinalen Kontrolle (b)

(a) Verschaltungen zwischen CPG (F = Flexion, E = Extension), Interneuronen (IN), Motoneuronen (F bzw. E), übergeordneten Zentren und Peripherie.

(b) Nach Trennung vom supraspinalen Einfluss Rückbildung aller absteigenden Bahnen (gestrichelte Linien) und gesteigerte Bedeutung des sensorischen Inputs (Rossignol 2006).

1.1.2 **Quadrupedale Koppelung**

Die Entwicklung des aufrechten Stehens und Gehens in Assoziation mit der besonderen Differenzierung von Fähigkeiten geschickter spezialisierter Handbewegungen prägt beim Menschen die Unterschiede im Vergleich zu vierbeinigen Säugetieren. Dennoch gibt es bei der menschlichen Fortbewegung weiterhin eine Kopplung in der Koordination oberer und unterer Extremität. Beim Laufen stabilisiert die Schwingung der Arme das Körpergleichgewicht, zusätzlich erfolgt eine Abstimmung der Reflexerregbarkeit zwischen den Extremitäten, was eine präzise Reaktion auf plötzlich auftauchende Störungen erlaubt. Diese Interaktion konnte allerdings nicht während sitzender Schreibtisch Tätigkeit nachgewiesen werden und scheint somit von der jeweiligen körperlichen Tätigkeit abhängig zu sein (siehe Abbildung 3).

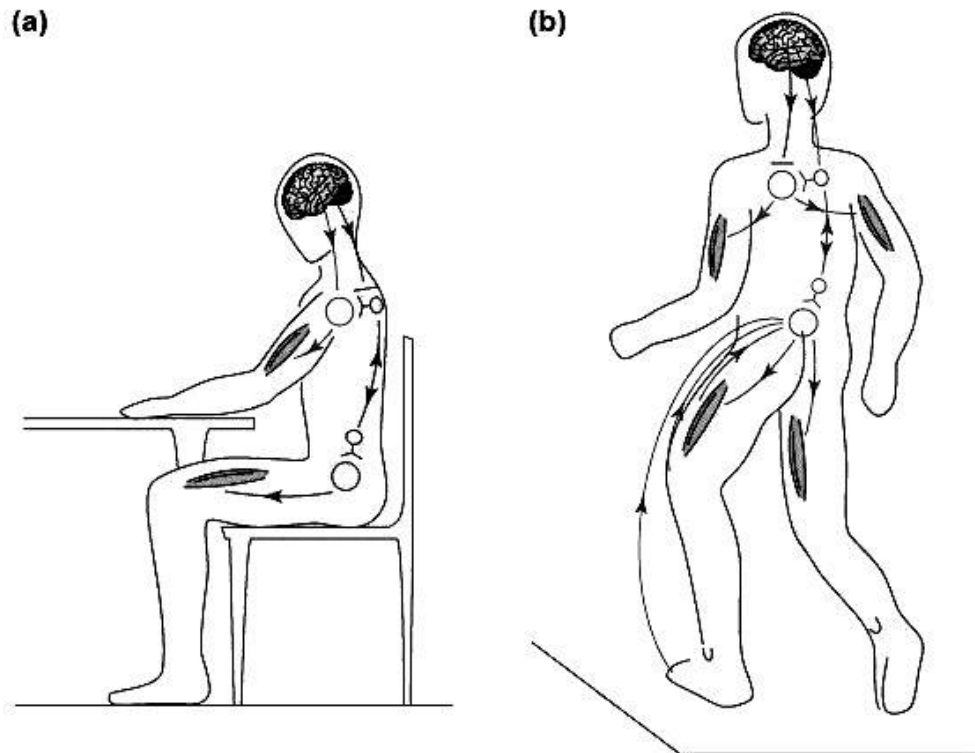


Abbildung 3: Kontrolle von Bewegungen während der Ausführung verschiedener motorischer Aufgaben

(a) Während spezialisierter Handbewegungen, starke, direkte kortikal-motoneuronale Erregung vorherrschend, die zervikalen propriospinalen Neuronen sind gehemmt. (b) Während Lokomotion werden vermutlich Signale vom Gehirn über Interneurone modifiziert. Zervikale und thorakolumbale propriospinale Systeme werden gekoppelt und koordinieren Arm- und Beinbewegungen (Dietz 2002).

Gibt es also folglich beim Menschen für die obere Extremität eine aufgabenabhängige „Umschaltung“ zwischen der streng direkt kortikal-motorisch gesteuerten Kontrolle komplexer Hand- und Fingerbewegungen und einer eher indirekten Steuerung der Lokomotion über zervikal-propriospinale Neuronenkreise? In mehreren Studien wurde bereits vermutet, dass der hier zu beobachtende verstärkte direkte Einfluss des kortikal-motoneuronalen Systems mit einer Abschwächung der indirekten kortikospinalen Erregbarkeit durch propriospinale Neurone auf Höhe des oberen zervikalen Rückenmarks (vor allem C3 und C4) einhergeht (Maier et al. 1998). Das Nachlassen dieses propriozeptiv

intraspinal vermittelten Inputs war Voraussetzung für die Entwicklung der funktionellen Unabhängigkeit der Hände und damit auch den erhöhten Geschicklichkeitsgrad beim Menschen im Vergleich zu anderen Spezies (Nakajima et al. 2000). Abbildung 4 veranschaulicht die Unterschiede in der Geschicklichkeit der Hand beim Menschen im Vergleich mit der Katze und verschiedenen Affenarten, sowie den jeweiligen Beitrag propriospinaler und kortikal-motoneuronaler Einflüsse.

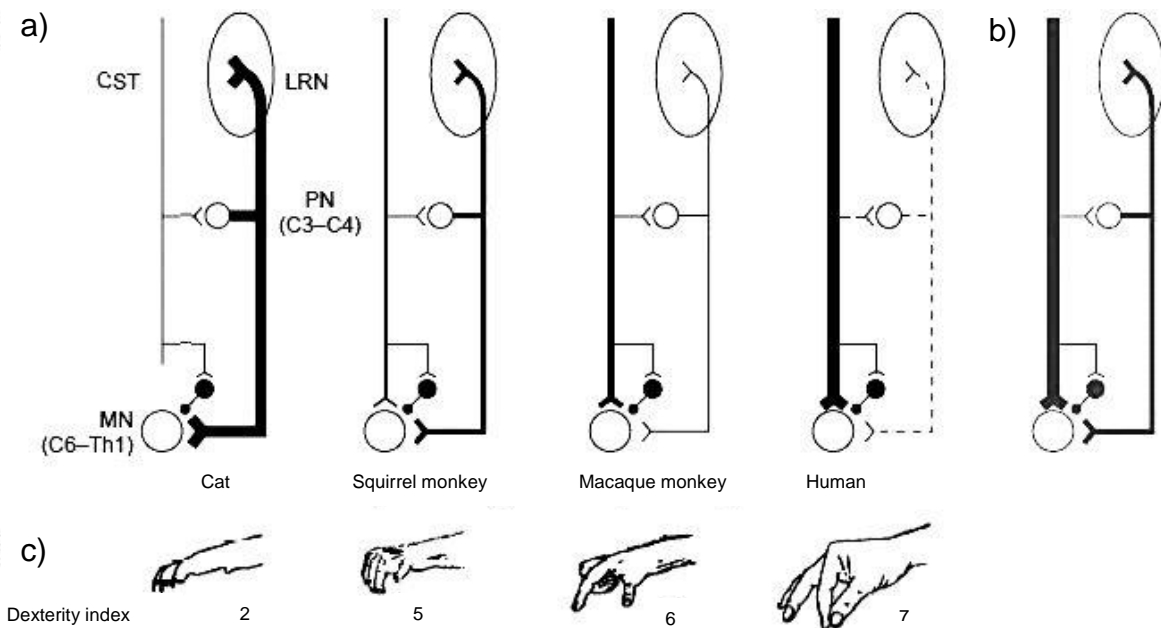


Abbildung 4: verschiedene Geschicklichkeitsstufen und kortikale Kontrolle im Vergleich

Beitrag propriospinaler und kortikal-motoneuroner Erregung zur Kontrolle der oberen Extremität bei der Katze (Cat), beim Totenkopffaffen (Squirrel monkey), beim Makakenaffen (Macaque monkey) und beim Menschen.

- a) Schematische Darstellung des vermuteten propriospinalen und kortikospinalen Einflusses auf die Motoneurone der oberen Extremität. Abnehmender Einfluss des propriospinalen Systems, bei gleichzeitig zunehmend stärkerer kortikal-motoneuronaler Verbindung von der Katze bis zum Menschen.
- b) Vermutlich persistierendes propriospinales Neuronensystem beim Menschen, trotz der starken kortikal-motoneuronalen Verbindungen (für lokomotionsähnliche Bewegungen).
- c) Geschicklichkeitsindizes für die verschiedenen Spezies

Abkürzungen: CST = cortikospinal tract, LRN = lateral reticular nucleus, PN = propriospinal neurons, MN = moto neurons (Dietz 2002)

Dennoch ist auch die Existenz einer oligosynaptischen Transmission der Erregung vom Kortex zur oberen Extremität beim Menschen nachweisbar. Somit scheint auf jeden Fall eine gewisse Beteiligung propriospinaler Neuronengruppen an der Regulation der Armbewegung auch beim Menschen zu bestehen, wie ja auch in Abbildung 4b dargestellt (PierrotDeseilligny 1996). Über die genaue Funktion

dieser Regulation kann derzeit lediglich spekuliert werden. Eine Theorie geht von einer Hemmung der propriospinalen Bahnen bei gleichzeitig dominierender kortikal-motorischer Leitung während hochqualifizierter Handbewegung aus. Im Gegenzug wäre dann bei automatisierten Hand- und Armbewegungen die kortikospinale Erregung der Motoneurone für die obere Extremität über propriospinale Neurone gesteigert (Nicolas et al. 2001).

Beim Menschen wird nicht-invasiv unter anderem mittels H-Reflex-Messung die neuronale Kontrolle von Bewegungen erforscht. Für Arme und Beine ist eine phasen- und aufgabenabhängige Regulation bekannt (Faist, Dietz and Pierrot-Deseilligny 1996). Bei gleichförmiger zyklischer Bewegung, wie etwa beim Ergometertraining, wird im Vergleich zu statischer Kontraktion, die H-Reflex-Amplitude kleiner. Der Nachweis einer ausgeprägten Phasen- und Aufgabenabhängigkeit auch kutaner Reflexe lässt die Beteiligung eines zentralen Pattern Generators bei der Regulation vermuten. Im Unterschied zum Bein kann allerdings am Arm durch Bewegung der kontralateralen Extremität kein Einfluss auf die H-Reflex-Amplitude beobachtet werden (Zehr et al. 2003). Da der H-Reflex auf Rückenmarksebene vermittelt wird, stützt auch diese Beobachtung die Theorie, dass bei Regulation und Koordination der oberen Extremität beim Menschen spinale Zentren beteiligt sein müssen. Aufgrund der speziellen Funktion und der voneinander unabhängigen Benutzung der menschlichen Hände hat allerdings im Laufe der Entwicklung die Kopplung zwischen oberer und unterer Extremität deutlich an Bedeutung verloren. Bisher konnte nicht abschließend geklärt werden, wie zervikale und lumbale Neuronenkreise beim Menschen genau gekoppelt sind.

1.2 Zielsetzung und Fragestellung

TMS-Techniken und die Analyse spinaler Reflexmuster beim Menschen bergen hohes Potential für das bessere Verständnis plastischer Mechanismen im Nervensystem nach lokomotorischem Training. Insbesondere die Möglichkeiten des Rückenmarks zur Codierung komplexer lokomotorischer Bewegungsabläufe mittels des propriospinalen Systems werden immer wieder diskutiert. Neue Daten belegen eine Veränderung spinaler Neuronengruppen im Sinne einer Zunahme der Postaktivierungshemmung im Anschluss an das Training komplexer zyklischer Beinbewegungen bei gesunden Probanden (Meunier et al. 2007). Hier scheint eine Assoziation mit spinalem motorischem Lernen möglich, da diese Veränderungen nicht bei jeder zyklischen Bewegungsübung zu beobachten sind. Meunier et al. beschreiben eine Zunahme der Postaktivierungshemmung (post-activation depression, PAD) nach einer komplexen, nicht aber nach einer einfachen zyklischen Beinbewegung.

Fraglich ist momentan noch die Übertragbarkeit der für die untere Extremität gewonnenen Erkenntnisse auf die obere Extremität. Wie bereits im Kapitel 1.1.2. geschildert, ist es im Laufe der Entwicklung des aufrechten Gangs zu einer zunehmenden Spezialisierung der menschlichen Hand gekommen. Dies lässt den Einfluss spinaler Parameter zugunsten spezialisierter kortikaler Steuerung als zunehmend untergeordnet erscheinen. Dennoch unterliegt die Steuerung der oberen Extremität zusätzlich auch propriospinalen Neuronengruppen (PierrotDeseilligny 1996). Damit scheint, wenn auch in deutlich geringerem Ausmaß als bei vierfüßigen Säugetieren, eine humane quadrupedale Koppelung zu existieren.

Grundlage dieser Arbeit ist nun die Frage, ob durch verschiedene Arten von Bewegung die Plastizität im Nervensystem unterschiedlich beeinflusst werden kann. Zum ersten soll geprüft werden, ob es durch das Erlernen einer zyklischen, lokomotionsähnlichen Armbewegung bei gesunden Probanden ebenso zu nachweisbaren spinalen plastischen Veränderungen kommt wie bereits nach Beinbewegung berichtet wurde. Zweitens soll getestet werden, ob die plastischen

Modulationen sich nach Ausübung einer kognitiv betonten Trainingseinheit im Vergleich zur lokomotionsähnlichen Intervention unterscheiden und dann eher kortikal betont sind.

Zum Nachweis von Veränderungen auf spinaler Ebene wurde hierzu mittels H-Reflexmessung die PAD errechnet. Ergänzend wurden kortikale plastische Vorgänge mittels transkranieller Magnetstimulation ermittelt.

1.3 Neuronale Plastizität

1.3.1 Plastizität im Nervensystem

Lange war die Ansicht vorherrschend, dass das Nervensystem des erwachsenen Menschen endgültig fixiert und nur noch sehr begrenzt zu Veränderung und Regeneration fähig ist. Bereits früh fiel jedoch die hohe Plastizität des menschlichen Verhaltens auf. 1890 beschrieb erstmals William James in *The Principles of Psychology* dieses Phänomen mit dem Begriff „Plastizität“ (Pascual-Leone et al. 2005). Mit Entwicklung der histologischen Präparation, vor allem durch die Arbeit von Camillo Golgi und Santiago Felipe Ramón y Cajal, wurde erstmals die Darstellung einzelner Neurone möglich (DeFelipe 2002). Bereits 1905 beschrieb Cajal schematisch die plastische Regeneration durchtrennter Nerven. Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie (um 1950) konnten diese Theorien endgültig bestätigt werden. 1906 führte der italienische Psychiater Ernesto Lugaro den Ausdruck „Plastizität“ in der neurologischen Forschung ein. Dieser Begriff sollte ausdrücken, dass sich das ganze Leben lang die anatomisch-funktionellen Beziehungen zwischen Neuronen verändern können und so eine Anpassung an die psychische Reifung, Lernen und sogar funktionelle Rehabilitation nach Verletzung des Gehirns möglich ist (Berlucchi 2002). Auch Sir John Carew Eccles (1903 – 1997) legte den Schwerpunkt seiner Forschung auf das Phänomen der neuronalen Plastizität. Er beschrieb unter anderem die neuronal bedingten Veränderungen von Muskeleigenschaften während der Entwicklung, aber auch nach chirurgischen Eingriffen. Damit erbrachte er den ersten Beweis für einen neuronalen Einfluss auf die Plastizität im kontraktile System (Wolpaw and Carp 2006). Eccles spätere Forschung betreffend der Einflüsse von Läsionen und Aktivität auf die Plastizität von Rückenmark, Hippocampus, Zerebellum und Neokortex zeigte, dass die Neuroplastizität ein im ganzen zentralen Nervensystem verbreitetes Phänomen ist. Heute ist klar, dass die Plastizität des Nervensystems kein nur gelegentlich auftretendes Ereignis ist, sondern permanent und in verschiedenen Bereichen des ZNS lebenslang stattfindet.

1.3.2 Kortikale Plastizität

Das Gehirn wird durch milieubedingte Einflussfaktoren, physiologische Veränderungen und Erfahrungen geformt. Änderungen können auf verschiedenen Ebenen nachweisbar sein, sei es im Verhalten, anatomisch oder physiologisch, bis hin zu zellulären und molekularen Eigenschaften (Pascual-Leone et al. 2005).

Auf kortikaler Ebene lassen sich mindestens vier verschiedene Mechanismen für funktionelle Neuroplastizität ermitteln. Dazu gehören die Anpassung homologer Areale, kreuzmodale Neuordnung von Kortexbereichen, Ausdehnung eines bestehenden Areals und die kompensatorische Neuorganisation bestehender neuronaler Netzwerke (Grafman 2000). Als Einflussfaktoren, die nach einer Schädigungen die kortikale Plastizität beeinflussen können, müssen immer die Größe der Läsion, das Alter des Patienten bei Auftreten der Störung, die genaue Topographie des betroffenen Areals sowie die Integrität der benachbarten oder kontralateralen Bezirke bedacht werden. Auch eine eventuell bestehende Epilepsie und die Gabe von Medikamenten können wesentlich sein (Chugani, Muller and Chugani 1996).

Die *Anpassung homologer Areale* ist vor allem in der frühen Entwicklung relevant. Hierbei werden bei Schädigung eines Hirnareals die betroffenen Funktionen von einem intakten Bereich übernommen, meist dem homologen Areal der kontralateralen Hemisphäre. Bei Kindern mit kongenitaler Hemiplegie (Zerebralparese) konnte gezeigt werden, dass stark verzweigte Fasern des Kortikospinaltraktes der ungeschädigten Hemisphäre die motorische Versorgung homologer Muskeln auf beiden Körperseiten übernehmen können. Dabei kommt es, am ehesten aktivitätsbedingt, zu Konkurrenz der kortikospinalen Projektionen an den Synapsen, wobei die aktiveren Fasern der intakten ipsilateralen Hemisphäre auf die Endigungen des kontralateralen Traktes verdrängend wirken. Der kontraläsionelle kortikospinale Trakt hypertrophiert langfristig (Eyre 2007, Eyre et al. 2007). Bei Erwachsenen kann in der Frühphase nach einem Schlaganfall oft eine Aktivierung motorischer Kortexareale in beiden Hemisphären nachgewiesen werden. Vor allem die Aktivität bestehender ungekreuzter motorischer Bahnen trägt so zum Teil zu einer funktionellen Kompensation in der

Akutphase bei (Kato et al. 2002). Verläuft die funktionelle Entwicklung günstig, lässt sich dann zunehmend weniger kontraläsionale (ipsilateral ungekreuzte) Aktivität, bei gesteigerter ipsiläsionaler (kontralateral gekreuzter) Aktivierung, messen. Die Erholung der Funktion in Bezug auf motorische Fähigkeiten der oberen Extremität in der chronischen Phase nach einem ischämischen Ereignis scheint also möglicherweise eng mit einem Shift der Kortexaktivität zurück auf die „kranke“ Gehirnhälfte verknüpft zu sein (Kim et al. 2006, Tombari et al. 2004, Ward et al. 2003). Bei Patienten mit schlechtem klinischen Ergebnis lassen sich häufiger auch bei niedrigen Reizintensitäten ipsilateral elektromyographisch Antworten auf Stimulation der gesunden Hemisphäre nachweisen (Netz, Lammers and Homberg 1997). Die stärkere Aktivität der gesunden kontraläsionalen Seite unterdrückt, vor allem über transcallosale Hemmung die Impulse der geschädigten Kortexhälfte und führt so zu einer Verdrängung ipsiläsionaler Projektionen (Eyre 2007, Duque et al. 2005).

Der genaue Mechanismus der Regeneration nach einem Schlaganfall ist weiterhin nicht endgültig geklärt. Möglich ist, dass bei allen Patienten ein Teil der kontraläsionalen motorischen Aktivität bestehen bleibt, was als Zeichen der Beteiligung an der Kontrolle wiedererlangter Handfunktionen gedeutet werden kann (Gerloff et al. 2006).

Die *kreuzmodale Neuuzuordnung* (cross-modal reassignment) tritt bei Hirnregionen auf, die ihre Hauptafferenzen verloren haben. So kann etwa bei Erwachsenen, die kongenital bzw. seit dem frühen Kindesalter blind sind, über dem okzipitalen Kortex (V1) eine Aktivierung durch somatosensorischen Input festgestellt werden (Sadato et al. 1996). Hier scheint es zu einer Neuorganisation aufgrund funktioneller Relevanz zu kommen, da beim „Lesen“ von Blindenschrift ja mit den Fingern geometrische Muster erkannt werden müssen. Beim Sehenden werden solche Muster normalerweise über das visuelle System erfasst und vermittelt. Gestützt werden diese Daten durch die Beobachtung, dass durch transkranielle Magnetstimulation des visuellen Kortex beim Sehenden vorübergehend die Fähigkeit Buchstaben zu erkennen unterdrückt werden kann, und durch ebensolche Stimuli bei früh erblindeten Personen das Lesen der Blindenschrift momentan gestört wird (Cohen et al. 1997).

Eine dritte Art kortikaler Plastizität ist die *Erweiterung bestehender Areale* (map expansion). Damit wird die Flexibilität von Hirnregionen beschrieben, sich bei ausgeprägter Beanspruchung der dort repräsentierten Fähigkeiten dynamisch anzupassen. Mittels transkranieller Magnetstimulation konnte 1996 von Pascual-Leone et al. nachgewiesen werden, dass beim Neuerlernen einer Fünf-Finger-Klaviertastenfolge das betreffende Unterarm- und Fingerkortexareal vergrößert wird. Diese Änderung konnte allerdings nur am Tag der Übung nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist der Nachweis, dass auch eine rein mentale Übung der Tastenfolge die gleichen kortikalen Veränderungen verursachte wie die tatsächliche Durchführung der motorischen Aufgabe. Bei Weiterführung eines täglichen Trainingsprogramms konnte fünf Wochen später eine leichte Vergrößerung des kortikalen Unterarm- und Handareals im Vergleich zur Baseline, auch noch nach einigen Tagen ohne Training nachgewiesen werden. Nach erneuter Ausübung der Aufgabe war die unmittelbare Größenänderung nun dezenter (Pascual-Leone et al. 2005).

Regelmäßiges Ausüben motorisch anspruchsvoller Aufgaben kann dauerhaft zu einer Vergrößerung repräsentativer Kortexareale führen. Bei professionellen Volleyballspielern ließen sich mit Hilfe transkranieller Magnetstimulation, im Vergleich zu Läufern deutlich größere Kortexareale für die stark beanspruchte Schulter- und Armmuskulatur nachweisen (Tyc, Boyadjian and Devanne 2005). Gleichzeitig konnte bereits gezeigt werden, dass es durch Vernachlässigen einer Extremität, beispielsweise im Rahmen von Erkrankungen wie dem CRPS Typ 1, zu einer Verkleinerung des entsprechenden Kortexareals kommt (Krause, Forderreuther and Straube 2006). Entsprechende Veränderungen lassen sich bereits nach sehr kurzer Trainingszeit nachweisen, daher ist davon auszugehen, dass akut und kurzdauernd eine Aktivierung vorbestehender Bahnen als ursächlich für die Vergrößerung kortikaler Bezirke nach spezifischem Training angenommen werden kann. Langfristig wird auch das Einsprossen neuer Fasern in benachbarte Bezirke für möglich gehalten, wie in Abbildung 5 veranschaulicht (Donoghue 1995).

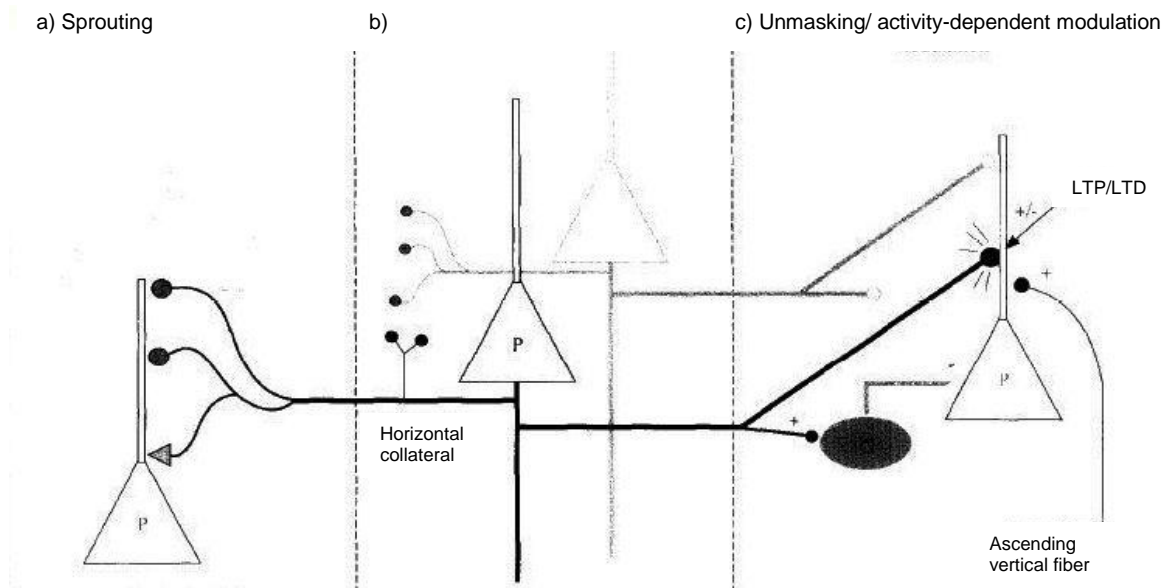


Abbildung 5: Schema zu Neuaussprossen bzw. Demaskierung bestehender Bahnen im Kortex im Sinne einer aufgabenspezifischen Modulation

Pyramidenzellneuron P (in b) erweitert seinen ursprünglichen Einflussbereich auf benachbarte Bezirke. (a) Aussprossen horizontaler Kollaterale bis auf Neuronen P_a in Schicht (a). Kreise entsprechen neuen synaptischen Verbindungen, Dreiecke zeigen Wachstumskegel des Axons. (c) Demaskierung und aktivitätsabhängige Modulation der Effektivität bestehender synaptischer Verbindungen. Bei Reduktion der Inhibition werden funktionell verborgene Verbindungen enthüllt. Langfristige Veränderungen in der Effektivität synaptischer Verbindungen horizontaler Bahnen treten auf, wenn entsprechende Aktivitätsmuster vorliegen (Effizienz steigt bei hochfrequenter Aktivität wenn gleichzeitig Inhibition nachlässt bzw. Aktivierung parallel in horizontalen und aufsteigenden Fasern stattfindet. Bei niederfrequenter Aktivierung horizontaler Bahnen ist langfristig eine Depression der Verbindung zu erwarten). (Donoghue 1995).

Die vierte beschriebene Art kortikaler Plastizität wird *kompensatorische Neuorganisation bestehender neuronaler Netzwerke* (compensatory masquerade) genannt. Diese Art der Plastizität ist nur durch exakte neuropsychologische Untersuchungen von den anderen Arten abzugrenzen. Hierbei findet das Gehirn eine alternative Vorgehensweise zur Ausführung einer bestimmten Funktion, wenn die ursprünglich dafür verwendete Strategie beeinträchtigt ist. Beispielhaft dafür ist

die Orientierung an Landmarken, wenn der intuitive Sinn für Richtungen und Entfernungen nicht mehr funktioniert, etwa bei bestimmten Formen von Hirnschädigungen.

Eine Kompensation für den Verlust bestimmter Hirnregionen oder Hirnfunktionen ist also innerhalb gewisser Grenzen möglich. Die zugrundeliegenden Mechanismen scheinen vor allem die Eigenschaften synaptischer Transmission und Architektur zu betreffen.

1.3.3 Synaptische Plastizität

Die Möglichkeit jeglicher Plastizität im Nervensystem beruht auf verschiedenen zugrunde liegenden Mechanismen. Ein Schwerpunkt der Forschung liegt hierbei seit langem auf der synaptischen Plastizität. Darunter versteht man eine Veränderung bei der synaptischen Übertragung. Diese kann sich im Sinne einer funktionellen Plastizität ohne Strukturveränderung, etwa durch Zu- oder Abnahme der Übertragungseffizienz manifestieren, aber auch zu strukturellem Umbau, wie beispielsweise der Vergrößerung der synaptischen Fläche führen. Auch ein völliger Ab- oder Neuaufbau synaptischer Endigungen ist möglich. Jede Umformung führt zu Neuerungen in der Verschaltung des neuronalen Netzwerkes. Bereits 1949 erkannte Donald Hebb, dass Interaktionen zwischen Synapsen die Übertragungseigenschaften beeinflussen und äußerte die Vermutung, dass assoziatives Lernen auf synaptischer Modifikation beruht. Hebb's Theorie besagt, dass simultan entladende Zellverbände zu einer stärkeren Verknüpfung zwischen den Neuronen führen, während weniger parallele Aktivität eine synaptische Abschwächung zur Folge hat (Hebb 1949). Unterschieden werden heute unter den Formen synaptischer Plastizität kurz und lang anhaltende, sowie Potenzierung und Depression. Die post-tetanische Potenzierung (*post-tetanic potentiation, PTP*) entspricht einer synaptischen Verstärkung für nur wenige Minuten. Eine kurzzeitig anhaltende Potenzierung (*short-term potentiation, STP*) verändert die synaptische Effizienz für ca. 10 bis 20 Minuten, eine lang anhaltende Potenzierung (*long-term potentiation, LTP*) für mindestens eine Stunde (Chen and Tonegawa 1997). Der erste nachgewiesene Mechanismus, der Hebb's Theorie stütze, war die 1973 von

Bliss und Lømo beschriebene LTP. An anästhesierten Kaninchen zeigten sie mittels Ableitung über extrazelluläre Mikroelektroden die Folgen repetitiver Stimulation auf den Tractus perforans, die Hauptleitungsbahn zum Gyrus dentatus des Hippocampus. Die Ergebnisse ließen bereits vermuten, dass zwei verschiedene Mechanismen für die andauernde Potenzierung der Signalübertragung ursächlich sind. Einerseits war die Effizienz der synaptischen Transmission nachweislich gesteigert, andererseits kam es zu einer Zunahme der Erregbarkeit transmitterfreisetzender Zellpopulationen (Bliss and Lomo 1973). Damit wurde ein wichtiger Nachweis dafür erbracht, dass anhaltende plastische Veränderungen grundsätzlich induzierbar sind, insbesondere auch in kognitiv assoziierten Systemen. Gleichzeitig war dies der Grundstein für die Erforschung neuronaler Mechanismen synaptischer Plastizität. Heute ist bekannt, dass intrakortikale Synapsen in ihren Eigenschaften und der Induzierbarkeit von LTP variieren. In Neuronen des Motorkortex konnte LTP durch tetanische Stimulation des somatosensorischen Kortex induziert werden (Iriki et al. 1989).

Die molekularen Mechanismen synaptischer Plastizität des Kortex können über pharmakologische Beeinflussung einzelner Rezeptortypen genauer untersucht werden. Mittels transkranieller Magnetstimulation konnte nach entsprechendem Training bei selektiver Blockade von N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA) im Motorkortex ein Fehlen aktivitätsabhängiger Plastizität im Sinne einer LTP-ähnlichen Plastizität gezeigt werden. Dass dieser Effekt ebenfalls bei Verstärkung der GABAergen (γ -Aminobuttersäure) neuronalen Überleitungshemmung durch Lorazepam zu beobachten war, stützt die Theorie, dass Aktivierung von NMDA-Rezeptoren auch im motorischen Kortex eine entscheidende Rolle für die Effizienz und Anpassung synaptischer Transmission spielt (Butefisch et al. 2000).

Neuronale Plastizität kann sich auch als strukturelle Veränderung zeigen, wobei Neuro- und Synaptogenese nicht nur während der frühkindlichen Entwicklung, sondern bis in das späte Erwachsenenalter möglich sind. Neue Nervenzellen aus Stammzellen scheinen im Gehirn erwachsener Säuger allerdings nur im Bulbus olfactorius und im Gyrus dentatus des Hippocampus ein Leben lang zu entstehen (Lledo, Alonso and Grubb 2006). Synaptogenese im ausgereiften zentralen Nervensystem ist weiter verbreitet und wurde bereits im Motorkortex erwachsener

Ratten beschrieben. Nach Erlernen neuer motorischer Fertigkeiten konnte bei voll entwickelten weiblichen Ratten eine gesteigerte Anzahl Synapsen pro Neuron im Vergleich zu den Kontrollgruppen nachgewiesen werden (Kleim et al. 1996). Ebenso wurde bereits nach Schädigung des Rückenmarks das Ausbilden neuer Synapsen durch Aussprossung der Terminalen ungeschädigter Neurone beobachtet. Der zeitliche Verlauf dieses axonalen Wachstums korreliert mit dem Grad der Regeneration nach partieller Rückenmarkschädigung. Dennoch sind der Anteil und die Bedingungen, unter denen dieses „*Sprouting*“ auftritt, noch nicht hinreichend geklärt (Muir and Steeves 1997). Im Rahmen einer Schädigung von Hirngewebe können im Zuge der Regeneration Mechanismen auftreten, die sonst im zentralen Nervensystem von Säugetieren nicht üblich sind. Eine endogene Neurogenese etwa, kann nach ischämischen Ereignissen in verschiedenen Kortexarealen, nicht nur den oben genannten, beobachtet werden (Liu et al. 2009).

1.3.4 Spinale Plastizität

Wegen ihrer guten anatomischen Zugänglichkeit konnten bereits in den 1950er Jahren die Synapsen afferenter, von Muskelspindeln ausgehender Nervenfasern (Ia-Fasern) und spinaler Motoneurone (alpha-Motoneurone) des Rückenmarks bei Vertebraten in vivo untersucht werden (Eccles and Mc 1953). Das Rückenmark wird, vor allem während seiner Entwicklung, von afferenten und absteigenden Einflüssen geformt, welche auch im späteren Leben wichtige Einflussfaktoren auf spinale und supraspinale Plastizität sind. Jedoch bleibt das Rückenmark auch weiter zu eigenständiger plastischer Veränderung fähig. Diese Anpassungsfähigkeit kann vor allem durch die Variabilität spinaler Reflexe verdeutlicht werden. Hierzu gehören Muskeldehungsreflexe, H-Reflexe (s. Kapitel 1.5) und auch nozizeptive Beuge-Reflexe (Flexor-Reflex). Anhand dieser einfach zugänglichen Parameter konnte schon früh eine Abwandlung spinaler Regelkreise nach repetitiver Stimulation nachgewiesen werden. Bereits 1964 beschrieb Eccles eine intrazellulär ableitbare post-tetanische Potenzierung nach tetanischer Stimulation von Motoneuronen, welche für mehrere Minuten anhaltend

nachweisbar war (Wolpaw and Carp 2006). Neuere Daten belegen, dass die Fazilitierung des über Ia-Afferenzen vermittelten H-Reflexes bis zu 16 Minuten anhalten kann (Kitago et al. 2004). Auch wurde bereits die Induzierbarkeit von LTP (long-term potentiation) und LTD (long-term depression) in einigen Bereichen des Rückenmarks demonstriert. LTP ist im Hinterhorn bei Vermittlung sensorischer Information wie etwa Schmerz möglich. LTP und LTD können im Vorderhorn und der intermediären grauen Substanz auftreten, wie in Abbildung 6A dargestellt (Muir and Steeves 1997).

Für den Muskeldehnungsreflex und den H-Reflex als sein elektrisches Korrelat, die ja per Definition als Reflexe eine „unwillkürliche und gleichförmige Reaktion“ darstellen, wurde bereits vielfach eine Konditionierbarkeit nachgewiesen. Dass diese Anpassung tatsächlich auf spinaler Ebene geschieht und nicht supraspinal beeinflusst ist, beweisen Studien, in denen bei Affen über einen Zeitraum von mehreren Monaten eine Konditionierung des H-Reflexes, im Sinne einer Amplitudenvergrößerung oder -verkleinerung erreicht wurde. Wie hier aufgabenspezifisch spinale Plastizität induziert werden konnte, zeigt Abbildung 6. Diese Modifikationen waren auch noch nach Durchtrennung des Rückenmarks und somit Ausschluss jeglichen supraspinalen Einflusses anhaltend nachweisbar (Wolpaw and Lee 1989).

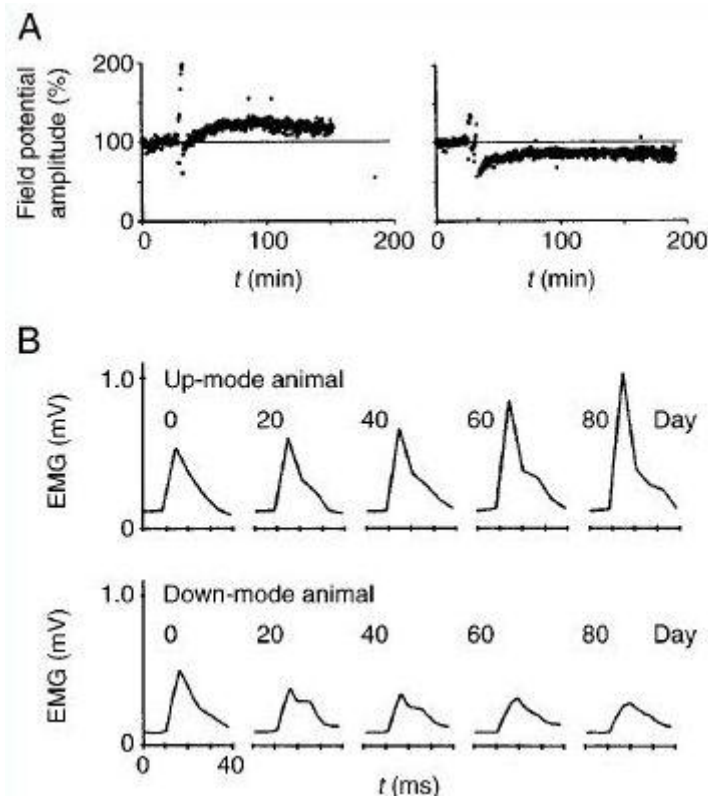


Abbildung 6: Darstellung der Induzierbarkeit aufgabenspezifischer Plastizität im Rückenmark

- (A) Lang anhaltende Potenzierung (LTP) und Depression (LTD) als zwei mögliche synaptische Korrelate für Lernen können im Rückenmark induziert werden. Messung des Feldpotentials (extrazellulär aufgezeichnet innerhalb des Vorderhorns) als Antwort auf einen Teststimulus vor und nach repetitiver Stimulation der präsynaptischen Leitung zeigt, dass eine längerfristige Zunahme (links) oder Abnahme (rechts) der synaptischen Effizienz innerhalb spinaler Regelkreise aktivitätsabhängig induziert werden kann.
- (B) Die Stärke des spinalen Stretch-Reflexes kann nach Training auf lange Sicht willkürlich modifiziert werden. Über einen Zeitraum von Wochen können Affen dazu trainiert werden, die Amplitude der Muskelkontraktion des M. biceps brachii (Ellenbogenflexor) als Antwort auf eine auftretende Muskeldehnung entweder zu vergrößern (up-mode) oder zu verkleinern (down-mode). Nachfolgende Experimente, inklusive Durchtrennung des Rückenmarks, haben gezeigt, dass die diesen plastischen Veränderungen zugrundeliegenden Mechanismen innerhalb des Rückenmarks lokalisiert sind (Muir and Steeves 1997).

Die plastischen Mechanismen innerhalb des Rückenmarks sind Ursprung vieler Theorien und Ansätze bezüglich der Regenerationsmöglichkeiten nach Rückenmarksverletzung. Ein Wegfall der absteigenden Einflüsse verändert beim Erwachsenen nachhaltig die Eigenschaften spinaler Reflexe (Nielsen, Crone and Hultborn 2007). Die daraufhin auftretenden adaptiven Vorgänge können sich sowohl negativ als auch positiv auf die Erholung motorischer Funktionen auswirken. Eine Hyperreflexie mit gesteigerter Auslösbarkeit mono- und polysynaptischer Reflexe und Zunahme der Reflexamplituden gilt als nachteilig und ist pathophysiologisch als Zeichen einer Spastik zu werten. Im Gegensatz dazu trägt eine Reorganisation spinaler Bahnen durch Aktivierung vorher „stiller“ Synapsen Fall zu funktioneller Verbesserung bei (Muir and Steeves 1997).

Das Rückenmark ist auch bei Schädigungen zu plastischer Reorganisation in der Lage. Aktivitätsbedingte Mechanismen, im Gesunden unter Einfluss peripherer und zentraler Afferenzen, spielen hierbei eine entscheidende Rolle für die kindliche motorische Entwicklung, aber auch im späteren Leben bei Erlernen und Erhaltung motorischer Fertigkeiten (Wolpaw and Tennissen 2001, Wolpaw 2007). Spastik entsteht dagegen als Folge von Adaptationsvorgängen nach einer Läsion deszendierender motorischer Bahnen und gilt wie oben beschrieben als funktionell ungünstiger Parameter. Laut einer gängigen Definition versteht man unter „Spastik“ *eine motorische Dysfunktion, charakterisiert durch eine geschwindigkeitsabhängige Zunahme tonischer Muskeldehnungsreflexe mit gesteigerten Sehnenreflexen, die resultiert aus einer Übererregbarkeit des Dehnungsreflexes, als Komponente einer Störung des ersten Motoneurons* (Nielsen et al. 2007). Klinisch kann die Diagnose einer Spastik gestellt werden, wenn Patienten kombiniert Symptome wie gesteigerte Muskelsehnenreflexe und einen erhöhten Muskeltonus zeigen. Auch sekundäre Veränderungen, die Umbauvorgänge der Muskulatur betreffen, tragen zu diesem Bild bei. Diese strukturellen Modifikationen haben allerdings nicht ausschließlich negative Auswirkungen zur Folge. So kann etwa der gesteigerte Muskeltonus zum Teil die vorherrschende Parese kompensieren und eventuell einfache Bewegungen oder auch die Fähigkeit zu aufrechtem Stand ermöglichen (Dietz and Sinkjaer 2007).

1.3.5 Motorisches Lernen

Unter Lernen versteht man den Erwerb neuer geistiger, körperlicher und sozialer Kenntnisse, Fähigkeiten und Fertigkeiten. Es stellt eine Grundvoraussetzung für Anpassung und Interaktion mit der Umwelt dar. Lernen ist auch eine wichtige Voraussetzung für Gedächtnis, also die Fähigkeit, aufgenommene Information zu speichern und bei Bedarf abzurufen. Verschiedene Arten von Lernen können als Basis für Gedächtnisvorgänge unterschieden werden. Voneinander abgrenzbar im menschlichen Langzeitgedächtnis sind ein deklarativer Teil, aus dem Tatsachen und Ereignisse abrufbar sind, und ein nicht-deklarativer Bereich. Im nicht-deklarativen Teil gespeicherte Informationen stammen aus verschiedenen Lernvorgängen. Zu nennen sind hier einfache klassische Konditionierung, nicht-assoziatives Lernen, Bahnung und wahrnehmungsgesteuerte Lernvorgänge sowie prozedurales Lernen. Verschiedene Bereiche des Gehirns sind für die unterschiedlichen Formen von Lernen verantwortlich. So sind etwa bei klassischer Konditionierung, betreffend emotionaler Inhalte, die Amygdala besonders aktiv (Squire 2004). Motorisches Lernen wird als prozedurales Lernen eingestuft und im Allgemeinen als Erlernen neuer qualifizierter Bewegungen verstanden (Asanuma and Keller 1991). Der Begriff des *motorischen Lernens* wird in der Literatur für viele Lernparadigmen verwendet. Dazu gehört unter anderem das Erlernen adäquater motorischer Reaktionen auf Stimuli, Kontrolle über Reflexe, Verbesserung von Reaktionszeiten, das *Sequenzlernen* (serial reaction time task) und Ausgleichsbewegungen bei Störungen von außen. Beim Erlernen motorischer Fertigkeiten (motor skill learning) handelt es sich um das Aneignen komplexer, zusammengesetzter Abläufe wie etwa Fahrradfahren, wobei ja unter anderem Bewegungsabläufe und Balance koordiniert werden müssen (Luft and Buitrago 2005). Motorische Fertigkeiten werden stufenweise erlernt. Dabei können drei Stadien unterschieden werden. Erst ein schnelles Lernen während des initialen Trainings mit rascher Verbesserung der motorischen Leistung, anschließend eine Phase der Konsolidierung, die für einige Stunden anhält, und abschließend langsames Lernen mit schrittweiser Verbesserung der motorischen Fertigkeiten bei wiederholtem Training (Karni et al. 1998).

1.3.6 Rolle des motorischen Kortex

Lange galt der menschliche primäre Motorkortex (M1) als statische Struktur, verantwortlich lediglich für die Kontrolle von Bewegungen. Heute ist bekannt, dass auch dieses Kortexareal zu schnellen Veränderungen fähig ist und am motorischen Lernen Anteil hat. Viele Studien haben sich speziell damit beschäftigt, wie groß der Anteil des M1 am motorischen Lernen wirklich ist. Mittels fokaler transkranieller Magnetstimulation konnte bei gesunden Probanden nach Erlernen einer repetitiven Flexions-Extensionsbewegung der Hand eine Vergrößerung der magnetisch induzierten MEP-Amplitude nachgewiesen werden, allerdings nur bei Stimulation über dem Kortexareal des Zielmuskels, nicht bei direkter Stimulation des Pyramidaltraktes, was auf eine Beteiligung des M1 an der Veränderung rückschließen lässt. Die Amplitudenvergrößerung korrelierte zunächst mit der trainingsbedingten Kraftzunahme. In einer Follow-Up-Untersuchung war diese Verbindung verschwunden und nur noch die gesteigerte Kraft nachweisbar. In einer zweiten Trainingseinheit war weder eine weitere Steigerung der Kraft, noch eine Veränderung der MEP-Amplituden zu messen. Dies legt nahe, dass der MEP-Anstieg während des ersten Trainings in einem direkten Zusammenhang mit dem Erlernen der neuen Bewegung steht (Muellbacher 2001). Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ebenfalls ein wertvolles Instrument zur Dokumentation eindeutig lernbedingter Veränderungen an M1 (Karni et al. 1995). Bereits nach einer Trainingseinheit konnte so eine Vergrößerung der Repräsentation eines Zielmuskels im primären Motorkortex nachgewiesen werden (siehe dazu auch Kapitel 1.3.2). Der menschliche Motorkortex ist folglich elementar an motorischen Lernvorgängen beteiligt und ermöglicht vor allem die jeweils aktuelle Anpassung an wesentliche Bewegungsparameter wie Kraft und Beschleunigung. Dies geschieht jeweils im Zusammenspiel mit anderen Kortexregionen und subkortikalen Strukturen. So sind an der Ausführung und Kontrolle komplexer motorischer Fertigkeiten immer mehrere Strukturen beteiligt. Hier sind unter anderem die Basalganglien und das Kleinhirn, sowie prämotorische und sensorische Kortexareale zu nennen (Sanes 2003).

1.3.7 Rolle des Rückenmarks bei der Lokomotion

Wie beschrieben, ist auch das Rückenmark nicht nur als statisches Leitungsorgan zwischen Gehirn und Endorganen zu sehen. Es ist eigenständig zu Generierung rhythmischer Bewegung (CPG) und zu plastischer Veränderung fähig. Anwendungsspezifisch kommt es zu beträchtlicher Variabilität, welche relativ einfach über spinale Reflexkreise nachweisbar ist. Achillessehnenreflexe und H-Reflexe unterscheiden sich bei professionellen Tänzern gegenüber untrainierten Probanden. Bei professionellen Balletttänzern zeigte sich der H-Reflex ebenso wie die disynaptisch vermittelte reziproke Inhibition, im Vergleich zu untrainierten und zu athletischen Probanden verkleinert. Bei den trainierten Personen war die Reflexantwort wiederum größer als bei untrainierten (Koceja, Burke and Kamen 1991, Nielsen, Crone and Hultborn 1993). Der Grad und die Art der üblicherweise ausgeübten Aktivität scheinen somit die Erregbarkeit einfacher spinaler Kreisbahnen zu beeinflussen. Nicht nur durch motorische Gewohnheiten, sondern auch durch Erlernen motorischer Fertigkeiten wird im Rückenmark Plastizität induziert. Da Reflexe vor allem Schutzmechanismen darstellen, kann eine Modifizierung des H-Reflexes auch als segmental spinal vermittelte Kontrollfunktion beim Erlernen neuer Fertigkeiten verstanden werden. So trat bereits kurzfristig eine Verringerung der H-Reflexamplitude des Musculus Soleus bei Probanden auf, die auf instabilem Untergrund und trotz Störungen von außen das Gleichgewicht halten sollen (Trimble and Koceja 2001). Eine spinale nutzungsbedingte Plastizität konnte auch die Gruppe um Mazzocchio (2006) zeigen. Der Anspruch, auf einem Fahrrad bei wechselndem Pedalwiderstand eine konstante Geschwindigkeit zu halten, führt bei deren Untersuchungen zu einer anhaltenden Verringerung des Soleus-H-Reflexes. Bei den Versuchsteilnehmern der Kontrollgruppe (konstanter Pedalwiderstand) gab es keine derartigen Veränderungen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Ausmaß resultierender spinaler und kortikaler Plastizität nicht nur von der Quantität einer motorischen Aktivität,

sondern auch entscheidend von Art und Schwierigkeit der Übung abhängt (Adkins et al. 2006).

1.4 TMS

1.4.1 Historische Entwicklung

Erste Versuche zur elektrischen Reizung des Gehirns wurden bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts beschrieben.

Die erste direkte elektrische Reizung des menschlichen Kortex führte 1874 der amerikanische Neurochirurg Bartholow in Ohio durch, der damit das bereits tierexperimentell erarbeitete Konzept der gekreuzten Repräsentation bestätigen konnte. Die Struktur des motorischen und sensiblen „Homunculus“ entwickelte der Kanadier Wilder Penfield durch systematische Reizuntersuchungen am wachen Patienten (Schott 1993). Erst 1985 stellte Antony Barker in London die erste Möglichkeit zur nicht-invasiven Untersuchung des menschlichen Kortex durch Magnetstimulation vor. Er gilt als der Begründer der modernen transkraniellen Magnetstimulation (TMS) (Barker and Jalinous 1985).

1.4.2 Grundlagen

Die technische Grundlage der transkraniellen Magnetstimulation beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Wie von Michael Faraday 1831 beschrieben, kann entlang einer Leiterschleife, durch zeitliche oder räumliche Änderung des magnetischen Flusses, eine elektrische Spannung entstehen und umgekehrt durch Strom ein Magnetfeld erzeugt werden. Wenn im Generator des Stimulatorgerätes eine Entladung stattfindet und Strom durch die Reizspule fließt, baut sich um die Reizspule ein Magnetfeld auf. Abbildung 7 zeigt eine schematische Darstellung des Leistungskreises und der Pulsform eines monophasischen Magnetstimulators.

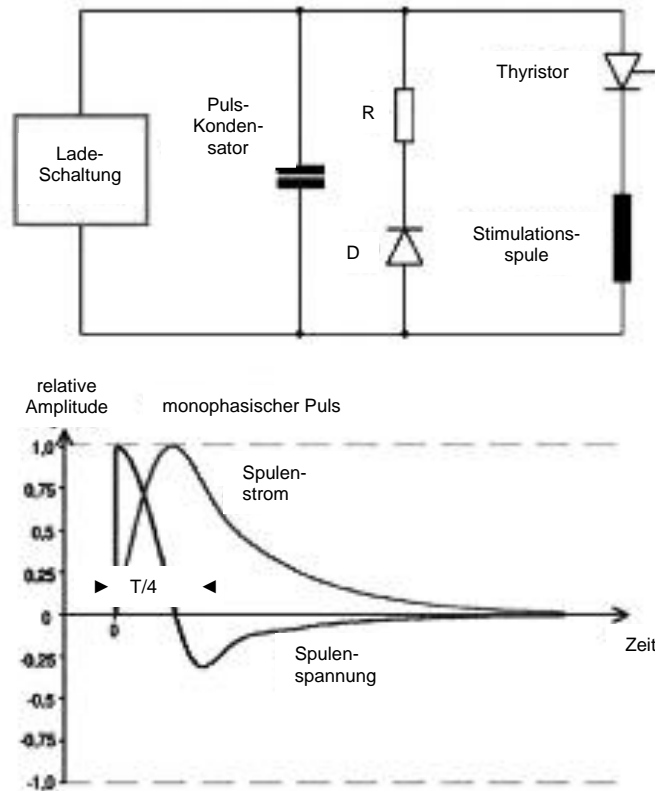


Abbildung 7: Leistungskreis und Pulsform eines monophasischen Magnetstimulators

Monophasischer Stimulator mit Bedämpfung negativer Spannungen durch die Diode D und den Widerstand R (T entspricht einer vollen Sinusschwingung) (nach Siebner 2007, Kapitel 2).

Der Stimulatorpuls erzeugt bei Applikation über leitfähigem Gewebe ein elektrisches Feld. Da Magnetfelder nahezu ungeschwächt biologische Gewebe durchdringen, ist die Stimulation auch ohne direkten Kontakt möglich. Je nach Stärke und Änderungsgeschwindigkeit des erzeugten Magnetfeldes, der Leitfähigkeit des Gewebes und dem Abstand der Spule vom erregten Gewebe variiert die Stärke des elektrischen Feldes. Mit zunehmender Gewebetiefe nimmt das induzierte elektrische Feld ab. Die Tiefenreichweite hängt von verschiedenen Faktoren wie etwa der Spulenform und Spulengröße, der Reizstärke und der Ansprechbarkeit des Gewebes ab. Sie liegt meist bei einem bis sechs Zentimeter (Siebner 2007). Für die Depolarisation des Neurons ist vor allem der räumliche Gradient des elektrischen Feldes wesentlich, also die Änderungsrate der

Stromdichte entlang einer bestimmten Raumrichtung und die Ausrichtung des zu depolarisierenden Axons. Zur Nervenstimulation kommt es, wenn der elektrische Strom im Axonverlauf eine Potentialdifferenz bewirkt. Dies wird durch den gewundenen Verlauf der Fasern im kortikalen Gewebe begünstigt, da hier bereits ein gleichförmiges elektrisches Feld einen Gradienten aufweist (siehe Abbildung 8).

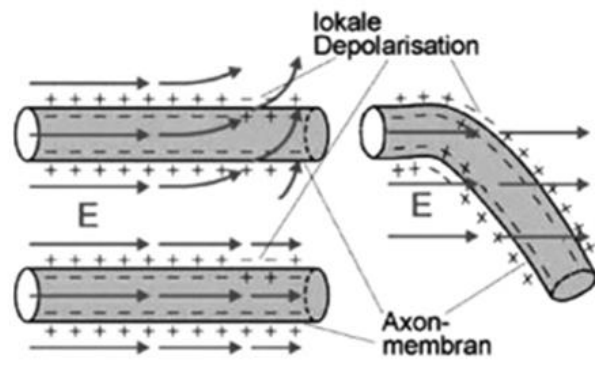


Abbildung 8: Entstehung einer Depolarisation durch ein elektrisches Gradientenfeld

Links oben: ein gekrümmtes elektrisches Feld entlang einer Nervenfaser kann einen Ionenstrom durch die Membran verursachen. **Links unten:** Horizontale, in Richtung des Axons verlaufende Feldkomponente, die Stärke nimmt nach rechts ab. **Rechts:** Ein homogenes Feld, welches ein gekrümmtes Axon durchläuft, hat dieselbe Wirkung; aus Sicht des Axons tritt auch hier wieder ein Feldgradient auf der das Axon depolarisieren kann. (E = elektrische Feldstärke) (aus Siebner 2007, Kapitel 2).

Zur Stimulation stehen verschiedene Spulentypen zur Verfügung, eine Übersicht hierzu gibt Abbildung 9. Bei Verwendung von „8“-förmigen Doppelspulen (fokale Reizspule) kann der Ort des maximalen elektrischen Feldes als Ort maximaler Reizung angenommen werden. Dennoch bleibt die Orientierung der Faser zum elektrischen Feld ein entscheidender Einflussfaktor. Verkippung oder Drehung der Reizspule über dem gleichen Areal können also durchaus zur Stimulation unterschiedlicher Neuronengruppen führen.

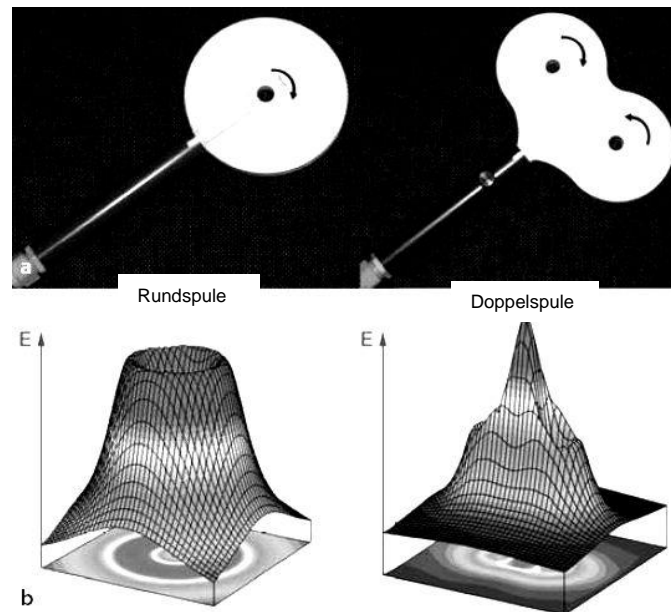


Abbildung 9: Spulentypen

- a) Rund- und Achterspule (Doppelspule)
 - b) Verteilung des induzierten elektrischen Feldes durch die jeweilige Spule (Feld E berechnet für eine Ebene unterhalb der Spule, die Höhe der 3-D-Kurven entspricht dem Betrag des Feldes)
- (nach Siebner 2007, Kapitel 2)

Wird die Reizspule tangential aufgelegt, induziert der Stimulus im Gewebe ein parallel zur Oberfläche ausgerichtetes, annähernd homogenes Feld (Weber and Eisen 2002). Im Unterschied dazu erzeugt die anodale elektrische Kortexstimulation ein von der Reizstelle aus in alle Richtungen verlaufendes senkrechtes oder horizontales Feld. Erregt werden bei magnetischer Stimulation vor allem neuronale Strukturen, die in einer Achse mit dem induzierten Strom liegen. Die Erregbarkeitsschwelle ist am geringsten im Bereich von Zellsoma und proximalem Axon. Obwohl bislang nicht abschließend geklärt werden konnte, welche kortikalen Strukturen durch die TMS tatsächlich stimuliert werden, scheinen die Zielstrukturen vor allem senkrecht zur Oberfläche verlaufende Axone der Pyramidenzellen und horizontal verlaufende Faserbündel zu sein. Es wird angenommen, dass eine Reizintensität im leicht überschwelligen Bereich vor allem die Pyramidenzellen indirekt, also über exzitatorische Interneurone anspricht (Di Lazzaro et al. 1998). Wird die Stimulusintensität erhöht, erscheinen neben den

indirekt erzeugten „I-Waves“ nun durch eine zusätzliche direkte Reizung der Pyramidenzellen auch die sogenannten „D-Waves“ (Di Lazzaro et al. 2004).

Kommt es bei transkranieller Stimulation des primär motorischen Kortex zum Überschreiten einer Depolarisationsschwelle, werden Aktionspotentiale generiert. Zeitlich und räumlich summierte Aktionspotentiale bilden deszendierende Erregungswellen in den schnell leitenden kortikospinalen Neuronen (erstes Motoneuron). Über monosynaptische Verbindungen erfolgt im Vorderhorn des Rückenmarks die Überleitung auf die spinalen α -Motoneurone (2. Motoneuron). Hier kommt es wiederum durch Summation der ankommenden exzitatorischen postsynaptischen Potentiale bei Schwellenüberschreitung zur Depolarisation und Ausbildung von Aktionspotentialen (Di Lazzaro et al. 2004).

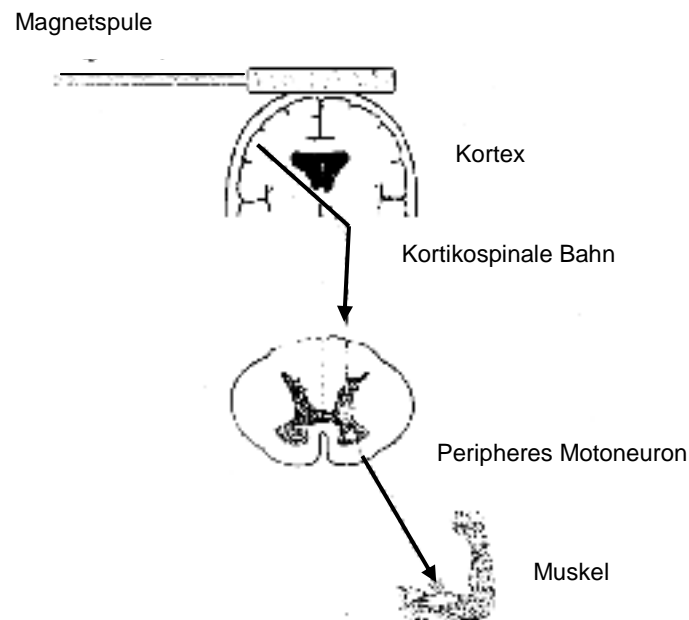


Abbildung 10: vereinfachtes Prinzip der Entstehung motorisch evozierter Potentiale

Nach Stimulation durch Magnetspule Leitung über kortikospinale Bahn, dann Umschaltung auf Motoneuron (Wehrli 2003).

Wie in Abbildung 10 dargestellt, kann mittels Elektroden das elektrische Summenpotential der Zielmuskelantwort als motorisch evoziertes Potential (MEP) im Elektromyogramm (EMG) auf der zur Stimulation

kontralateralen Seite abgeleitet werden. Der Effekt der kortikalen Stimulation kann somit messbar gemacht werden. Berücksichtigt werden muss aber, dass im Rahmen der polysynaptischen Verschaltung sowohl das Erregbarkeitsniveau des stimulierten Motorkortex, der spinalen Motoneurone und auch der neuromuskulären Strukturen die Ausprägung des MEP beeinflussen (Siebner 2007).

1.4.3 Doppelpulsstimulation

Durch die transkranielle Magnetstimulation bei bestimmten Intensitäten wird ein posterior-anteriorer Stromfluss im Gehirn erzeugt. Als Ausdruck transsynaptischer Aktivierung kortikospinaler Neurone werden so vor allem I-Wellen erzeugt (siehe 1.5.2.). Somit lassen Veränderungen der I-Wellen-Amplituden den Rückschluss auf eine Variation der motorkortikalen Erregbarkeit zu, was durch epidurale Ableitung vom zervikalen Myelon bestätigt werden konnte (Nakamura et al. 1997, Ziemann, Rothwell and Ridding 1996). 1993 wies Kujirai einen hemmenden bzw. bahnenden intrakortikalen Effekt infolge magnetischer Doppelpulsstimulation nach. Erklärt werden kann dieses Ergebnis durch Modulation der Pyramidenzellererregbarkeit, vermittelt durch hemmende oder erregende Interneurone (Kujirai et al. 1993). Werden die Doppelpuls-Untersuchungen am ruhenden Muskel durchgeführt, kann ein möglicher spinaler Einfluss auf die Motoneurone als zu vernachlässigen, und somit auftretende Modulationen als tatsächlich kortikal bedingt angenommen werden (Ziemann et al. 1996).

Grundlage jedes TMS-Doppelpulsparadigmas ist die Abfolge zweier magnetischer Reize in einem definierten Interstimulusintervall über nur eine Spule. Nach Bestimmung der motorischen Schwelle wird zunächst ein unterschwelliger konditionierender Stimulus (CS), dann der überschwellige Teststimulus (TS) abgegeben. Durch entsprechende Variation des Interstimulusintervalls und der Reizintensität von CS und TS kann eine Veränderung der MEP-Amplitude, im Sinne einer Hemmung oder Bahnung, erreicht und somit nicht-invasiv eine Veränderung der motorkortikalen Erregbarkeit demonstriert werden. Die Intensität von CS und TS wird in Relation zur motorischen Schwelle angegeben. Im

Folgenden soll nur auf die SICI (*short-interval intracortical inhibition*, intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen) und die ICF (*intracortical facilitation*, intrakortikale Bahnung) eingegangen werden. Bei beiden Techniken wird jeweils ein unterschwelliger konditionierender Stimulus und ein überschwelliger Teststimulus appliziert, lediglich die Interstimulusintervalle unterscheiden sich.

1.4.4 SICI (short-interval intracortical inhibition)

Die intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen bewirkt eine Verminderung der MEP-Amplitude nach konditioniertem Teststimulus im Vergleich zu der Amplitudengröße, die ein überschwelliger Teststimulus alleine hervorruft. Beobachtet wurde dies bei Interstimulusintervallen von 1-6 ms (Kujirai et al. 1993). Das komplexe Phänomen der SICI wird je nach Interstimulusintervall durch verschiedene, noch nicht völlig klar abgrenzbare Mechanismen reguliert. Bei einem kurzen Interstimulusintervall von 1 ms scheint unter anderem die Refraktärzeit eine Rolle zu spielen (Roshan, Paradiso and Chen 2003). Sind die Interstimulusintervalle länger als 1 ms ist vor allem die GABA_A-vermittelte synaptische Inhibition zu nennen (Benardo 1994). Zusätzlich könnte dann auch eine Desensibilisierung glutamaterger Rezeptoren involviert sein (Edmonds, Gibb and Colquhoun 1995). Es scheinen ausschließlich kortikale Interaktionen an der Hemmreaktion beteiligt zu sein. Diese Vermutung liegt nahe, da bei kombinierten Untersuchungen bewiesen wurde, dass ein konditionierender transkranieller magnetischer Stimulus weder einen folgenden H-Reflex, noch einen folgenden anodalen elektrischen kortikalen Teststimulus beeinflusst (Kujirai et al. 1993). Die Ausprägung der SICI wird vor allem von der Intensität des Teststimulus geprägt, ein stärkerer Teststimulus verstärkt die Inhibition (Roshan et al. 2003). Auch die Intensität des konditionierenden Stimulus nimmt Einfluss. Ausmaß und Dauer der Inhibition werden bei intensiverer Konditionierung größer. Die Richtung des induzierten Stromes beeinflusst die SICI nicht (Hanajima et al. 1998).

1.4.5 ICF (intracortical facilitation)

Bei der intrakortikalen Bahnung wird die MEP-Amplitude bei Reizung durch einen überschwelligen Teststimulus 10 bis 15 ms nach einem unterschwelligen konditionierenden Stimulus größer als nach einem unkonditionierten Teststimulus gleicher Intensität alleine. Die zugrundeliegenden Mechanismen unterscheiden sich hier wohl von denen, die für SICl verantwortlich sind. Basis dieser Vermutung ist, dass der Schwellenwert zur Auslösung von SICl (70% der aktiven motorischen Schwelle) unter der Intensität liegt, die für die Auslösung eines ICF nötig ist (80% der motorischen Schwelle) (Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996). Des Weiteren hängt die Ausprägung der ICF stark von der Richtung des induzierten Stromes ab. Ein besonders starker Effekt ist bei posterior-anteriorem Stromverlauf zu beobachten (Ziemann et al. 1996). Es wird angenommen, dass die intrakortikale Bahnung als Summenergebnis zu werten ist, basierend auf einer Bahnung bei gleichzeitiger schwächerer GABA_A-vermittelter Hemmung (Hanajima et al. 1998). Wie in neuropharmakologischen Studien gezeigt, scheint der Hauptmechanismus der ICF über glutamaterge NMDA-Rezeptoren vermittelt zu werden. Durch NMDA-Rezeptor-Antagonisten und GABA_A-Rezeptor-Agonisten konnte über Verstärkung inhibitorischer Mechanismen eine Verminderung der ICF erreicht werden. Kamen noradrenerge Substanzen zum Einsatz, konnte die ICF gesteigert werden (Siebner 2007, Kapitel 34).

Abbildung 11 zeigt den Einfluss verschiedener Interstimulusintervalle auf die MEP-Amplitude.

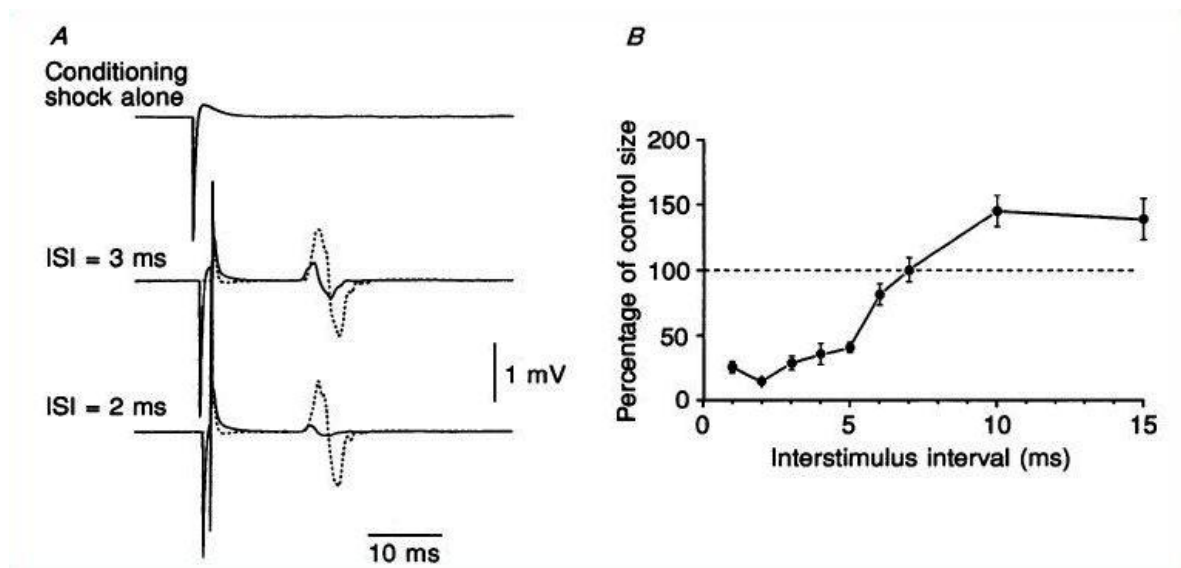


Abbildung 11: Effekt des Interstimulusintervalls auf die MEP-Amplitude

EMG-Antworten auf TMS vom entspannten Musculus interosseus dorsalis I.

(A) Hemmung durch vorangehenden, unterschwelligen konditionierende Stimulus bei den beiden unteren Spuren, Interstimulusintervall (ISI) 3ms, bzw. 2 ms (gestrichelte Linie: Antwort auf Teststimulus ohne Konditionierung). Keine Reaktion auf einen einzelnen konditionierenden Stimulus (obere Spur). (B) mittlerer Zeitverlauf der Suppression bei zehn Probanden. Bei (A) und (B) wurden konditionierender und Teststimulus über die gleiche Achterspule appliziert, mit Stromfluss anterior-posterior über dem lateralen Motorkortex (Kujirai et al. 1993).

1.4.6 Klinische Anwendung

Die transkranielle Magnetstimulation (Einzelpulsstimulation) findet im klinischen Bereich vor allem in der Diagnostik Anwendung. Hier sollen nur einige ausgewählte Beispiele genannt werden. Bei der multiplen Sklerose ist die TMS wegen der besseren räumlichen Darstellungen der Läsionen mittels Magnetresonanztomographie kein Mittel der Diagnosesicherung, kann aber zur Überwachung der MEP-Amplituden und damit zur raschen Einschätzung klinisch-motorischer Veränderungen wertvoll sein. Möglicherweise können so bereits subklinische Läsionen des Kortikospinaltraktes erkannt werden. Im Rahmen von

Motoneuronerkrankungen kann die TMS zum Nachweis einer Schädigung des ersten Motoneurons angewandt werden. Nach Schlaganfall erlaubt möglicherweise ein Nachweis TMS-induzierter MEPs in paretischen Extremitäten die Aussicht auf eine günstige Prognose (Chen et al. 2008).

Vielversprechende Hinweise auf einen therapeutischen Nutzen der TMS konnten bisher nur aus Studien mit sehr kleinen Fallzahlen gewonnen werden. Tabelle 1 zeigt potentielle Einsatzmöglichkeiten.

Summary of clinical diagnostic utility of different TMS techniques

Condition/disease	Demonstrated utility	Potential utility
Myelopathy	CMCT/TST	
Amyotrophic lateral sclerosis	Combination of CMCT/TST, MT, SP, SICI	
Cerebellar disease		Cerebellar stimulation, CMCT
Dementia		SAI
Facial nerve disorder		TMS of facial nerve and motor cortex
Multiple sclerosis	CMCT/TST	IHI/iSP
Movement disorders		SICI, CMCT/IHI/iSP (differential diagnosis of parkinsonian syndromes)
Stroke		Ipsilateral and contralateral MEP recordings, SICI, IHI
Epilepsy		Cortical excitability studies
Migraine		Phosphene threshold, facial SP
Chronic pain		Cortical excitability studies

Abkürzungen: CMCT = central motor conduction time; TST = triple stimulation technique; MT = motor threshold; SP = silent period; SICI = short-interval intracortical inhibition; SAI = short-latency afferent inhibition; IHI = interhemispheric inhibition; iSP = ipsilateral silent period (Chen et al. 2008).

Tabelle 1: Übersicht über klinische Einsatzmöglichkeiten verschiedener TMS-Typen

1.4.7 Kontraindikationen und Risiken

Kontraindikation für die transkranielle Magnetstimulation ist das Vorhandensein intrakranieller Metallpartikel (z.B. Hirnschrittmacher, Aneurysmaclips, Metallsplitter). Auch die Entladung von TMS-Spulen in der Nähe von Herzschrittmachern gilt als potentiell gefährlich. Eine bestehende Epilepsie kann als relative Kontraindikation eingestuft werden, wobei das Risiko bei einfacher Einzel- oder Doppelpulsstimulation als sehr gering bezeichnet werden kann. Auf eine repetitive Stimulation sollte in diesem Fall jedoch verzichtet werden. Als

Nebenwirkungen infolge TMS können in seltenen Fällen Kopfschmerzen auftreten (Chen et al. 2008, Siebner 2007).

1.5 Hoffmann – Reflex (H-Reflex)

1.5.1 Grundlagen

Beim klassischen Muskeldehnungsreflex (Muskeleigenreflex) registrieren Kernsackfasern der Muskelspindeln die Dehnungsänderung des Muskels. Über Ia-Afferenzen erfolgt dann die Leitung zum Rückenmark. Dort findet im Vorderhorn eine monosynaptische Umschaltung auf das betreffende α -Motoneuron statt.

Der Hoffmann- oder H-Reflex (Reflexbogen siehe Abbildung 12) gilt als elektrisches Korrelat des monosynaptischen Muskeleigenreflexes. Mittels EMG werden die Summenaktionspotentiale des jeweiligen Muskels erfasst. Die elektrische Stimulation erfolgt transkutan, die Kathode liegt dabei proximal über dem Nerv. Die Stimulusintensität wird in kleinen Schritten gesteigert. Werden bei submaximaler elektrischer Reizung zunächst nur die dicken Ia-Fasern (Durchmesser 12 – 20 μm) erregt, kommt es nach Umschaltung im Rückenmark zu einer Spätantwort des jeweiligen Muskels im Sinne eines Reflexes. Bei weiterer Erhöhung der Reizintensität werden schließlich auch die etwas dünneren α -Motoneurone (10 – 20 μm) direkt aktiviert, und es tritt mit geringerer Latenz (5-10 ms) eine „M-Welle“ als Ausdruck der direkten Muskelkontraktion ohne Rückenmarksbeteiligung auf. Steigert man die Reizstärke weiter, wächst die M-Welle stetig an und erreicht schließlich ein Plateau (M_{max} = Erregung aller α -Motoneurone die den Muskel innervieren). Parallel dazu wird die H-Welle kleiner und verschwindet schließlich (siehe Abbildung 13b). Diese Gesetzmäßigkeit beruht darauf, dass es durch die Kollision mit der retrograden Erregung der Motoneurone zur Auslöschung des Reflexpotentials kommt.

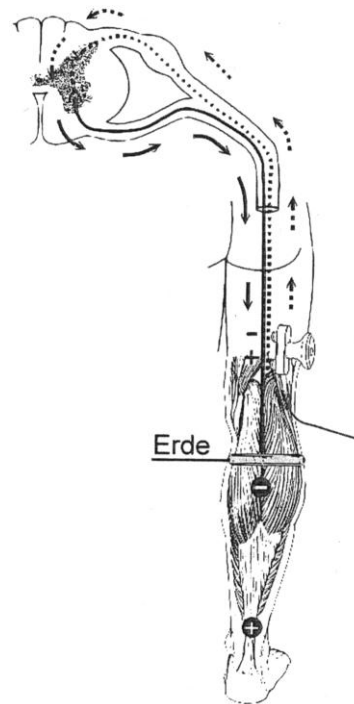


Abbildung 12: H-Reflex am Beispiel des M. Soleus

Stimulation N. tibialis, monosynaptischer Reflexverlauf, H-Reflexableitung über M. soleus (Wehrli 2003).

Ein sicher dokumentierter H-Reflex zeichnet sich durch längere Latenzzeit als die M-Antwort aus. Zudem ist eine Konstanz von Amplitude, Latenz und Konfiguration zu beobachten. Typisch ist auch der Amplitudenverlauf und das Verschwinden bei maximaler Stimulation (Bischoff, Dengler and Hopf 2008). Theoretisch können H-Reflexe an allen Muskeln des Körpers ausgelöst werden. Sehr verbreitet, da einfach zugänglich und regelhaft auslösbar, ist die Ableitung vom Musculus soleus durch Stimulation des Nervus tibialis in der Kniekehle (siehe Abbildung 13a), sowie vom Musculus flexor carpi radialis (FCR) durch Reizung des Nervus medianus am distalen Oberarm (siehe Abbildung 14). Durch die proximale Lage des FCR verschmelzen M- und H-Antwort häufig. Die Ableitung ist hier schwieriger als vom Musculus soleus.

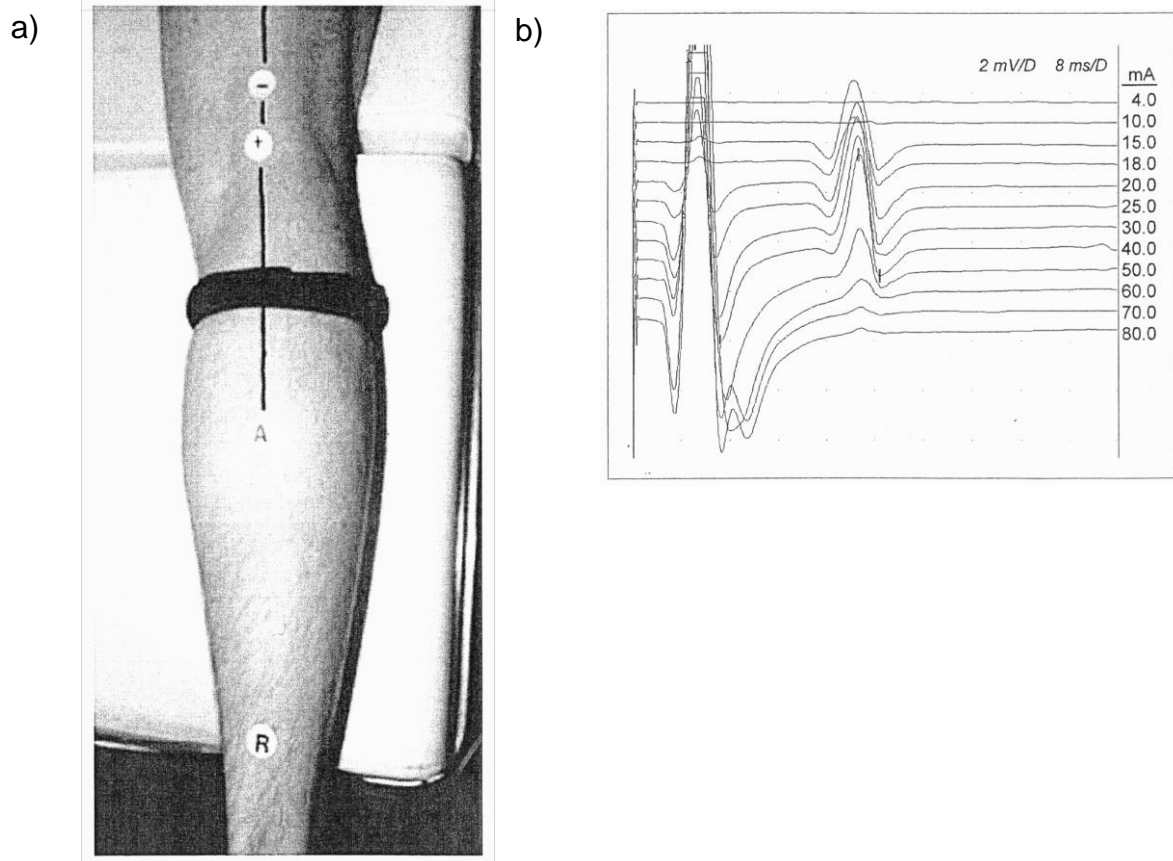
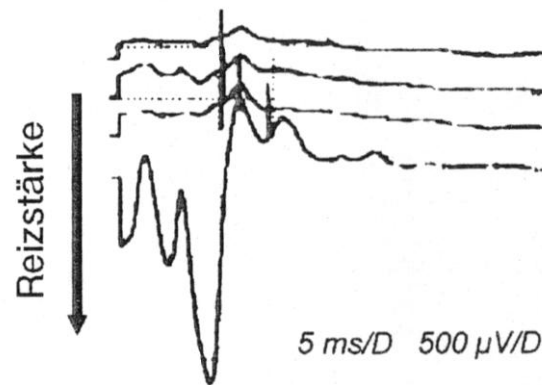


Abbildung 13: H-Reflex (Ableitung und Verlauf)

a) Ableitung des H-Reflexes vom M. soleus (Stimulation des N.tibialis in der Kniekehle, Ableitung mittels Oberflächenelektroden)

b) Verlauf beim Gesunden: bei Steigerung der Reizintensität zunächst kontinuierliche Zunahme der H-Reflexamplitude, bei weiterer Steigerung Zunahme der M-Antwort und Verschwinden des H-Reflexes

(Wehrli 2003)

**Abbildung 14: Ableitung des H-Reflexes vom FCR**

obere Spur: bei kleiner Reizstärke und hoher Verstärkung regelmäßige H-Reflexantwort,
untere Spur: bei höherer Reizstärke Verschmelzung von M- und H-Antwort.

(Wehrli 2003)

1.5.2 Klinische Anwendung

Vorteil der elektrischen Auslösung des monosynaptischen Muskeleigenreflexes ist, dass hier der Reflexbogen ohne störende Einflüsse, etwa am Rezeptor, getestet werden kann. Berücksichtigt werden müssen bei Erhebung und Interpretation des H-Reflexes allerdings das Alter des Patienten, die Temperatur der Extremität, die motorische Leitungsgeschwindigkeit des untersuchten Nerven und die Länge der Extremität. Als sensitives diagnostisches Kriterium dient die H-Reflexuntersuchung bei demyelinisierenden Polyneuropathien. Auch im Rahmen von multifokalen motorischen Neuropathien, bei Plexusaffektionen, Druckschädigung an Nerven oder Radikulopathien kann die H-Reflexmessung die Diagnostik ergänzen. Bei demyelinisierenden Erkrankungen fällt eine pathologisch verlängerte Latenz der H-Antwort auf. Nur einseitige Auslösbarkeit gilt als Zeichen einer Leitungsblockade z.B. im Rahmen von Radikulopathien.

Vor allem bei älteren Patienten kann ein Fehlen der H-Welle physiologisch sein. Wird ein pathologischer Befund erhoben, ist ohne weitere Diagnostik eine Lokalisation der Störung im Nervenverlauf nicht möglich. Ist ein Nerv einmal geschädigt worden, beispielsweise in Folge einer Radikulopathie, bleibt der Befund dauerhaft pathologisch, eine Verlaufsbeobachtung ist somit ebenfalls nicht möglich (Bischoff et al. 2008).

1.5.3 Postaktivationshemmung (PAD)

Wie zuerst von Curtis und Eccles 1960 beschrieben, variiert die Amplitude des H-Reflexes in Abhängigkeit von der vorherigen Aktivierung der betreffenden Ia-Afferenzen. Durch spontane Muskelkontraktion kann ebenso wie durch Reizung der Muskelsehne oder eine vorangegangene elektrische Stimulation eine Konditionierung im Sinne einer Amplitudenreduktion bewirkt werden (Curtis and Eccles 1960, Crone and Nielsen 1989). Für aufeinanderfolgende elektrische Reize wurde dokumentiert, dass bei Interstimulusintervallen von 12 Sekunden oder mehr

die Reflexamplitude sicher nicht durch den vorangegangenen Stimulus beeinflusst wird. Bei Frequenzen schneller als 0,166 bis 0,125 Hz (entsprechend einem Stimulus alle 6 bis 8 Sekunden) kommt es mit steigender Frequenz zu einer raschen Abnahme der Amplitudengröße im Sinne einer Konditionierung (Aymard et al. 2000, Crone and Nielsen 1989). Welche Mechanismen für die Postaktivierungshemmung verantwortlich sind ist bislang nicht endgültig geklärt. Eine verminderte Erregbarkeit der Motoneurone selbst, etwa durch eine Desensibilisierung der postsynaptischen Rezeptoren, scheint auszuschließen, da nur bei homosynaptischer Aktivierung eine verlängerte Verlangsamung des Reflexbogens auffällt. Heterosynaptisch ist praktisch unmittelbar wieder die vollständige Erregbarkeit der Motoneurone gegeben (Crone and Nielsen 1989, Kuno 1964). Auch in Kombination mit transkranieller Magnetstimulation ergab sich bislang kein Hinweis auf eine verminderte Motoneuronerregbarkeit. Dies schließt den Einfluss zentral gesteuerter hemmender Interneurone aus (Hultborn et al. 1996, Kohn, Floeter and Hallett 1997). Die Beteiligung von Ib-Afferenzen aus den Golgi-Sehnenorganen kann ebenfalls nicht ursächlich sein, da auch nach langsamer, passiver Muskeldehnung eine deutliche H-Depression nachgewiesen werden konnte, die Ib-Afferenzen hierbei jedoch nicht aktiviert werden (Kohn et al. 1997). Damit scheint die Ursache eher in präsynaptischen Mechanismen zu liegen, die sich jedoch grundsätzlich von der „klassischen“ GABAergen präsynaptischen Inhibition unterscheiden (Hultborn et al. 1996).

Bei der „klassischen“ präsynaptischen Hemmung wird über Aktivierung einer zusätzlichen Synapse an der präsynaptischen Endigung eine Verringerung des Kalzium-Einstroms mit nachfolgend verringerter Transmitterausschüttung bewirkt. Diskutiert wurde als Ursache in der Vergangenheit auch eine Erschöpfung des Transmittervorrates in der Ia-synaptischen Endigung oder auch ein Versiegen des Aktionspotentials auf afferenter Höhe (Hultborn et al. 1996). Zur Abgrenzung des verantwortlichen Mechanismus auf präsynaptischer Ebene dienten bereits mehrfach Vergleiche des zeitlichen Ablaufs der Normalisierung der H-Reflexamplitude nach Depression. Für eine klassische präsynaptische Hemmung wurde die Entwicklung des H-Reflexes am Musculus soleus nach Stimulation des Nervus fibularis communis (Innervation des antagonistisch wirkenden Musculus

tibialis anterior) untersucht (Morin, Pierrot-Deseilligny and Hultborn 1984, Hultborn et al. 1987). Dabei wurde eine schnellere Normalisierung der H-Reflexamplitude (Hultborn et al. 1996) als nach homonym ausgelöster H-Reflexdepression beobachtet (Kohn et al. 1997). Am plausibelsten erscheint in Anbetracht der beschriebenen Ergebnisse also die Theorie, dass es zu einer Veränderung der Wahrscheinlichkeit der Transmitterausschüttung an der Präsynapse kommt, und dadurch diese Modulation der synaptischen Aktivität hervorgerufen wird (Meunier et al. 2007). Diese Theorie konnte bereits im Tiermodell an der Katze bestätigt werden (Kuno 1964, Kohn et al. 1997). Hierbei zeigte sich, dass eine veränderte Wahrscheinlichkeit der Transmitterausschüttung und nicht eine Größenänderungen der ausgeschütteten Transmitterquanten grundlegend ist. Aufgrund der Tatsache, dass die Hemmung ausschließlich innerhalb der zuvor aktivierten Synapse auftritt, wird gelegentlich auch die Bezeichnung „*Homosynaptische Depression*“ verwendet. Schematisch dargestellt ist der Ablauf der PAD in Vergleich zur präsynaptischen Hemmung in Abbildung 15.

Zur Messung der PAD haben sich zwei Methoden etabliert, die frequenzabhängige Verkleinerung der H-Reflexamplitude (Rossi-Durand et al. 1999, Aymard et al. 2000) und die Depression des Soleus H-Reflexes nach passiver Dehnung des betreffenden Muskels (Hultborn et al. 1996). Die Messung der PAD gilt als Methode zur Erfassung der synaptischen Plastizität auf spinaler Ebene (Verbindung der Ia-Afferenzen mit den Motoneuronen). In der hier vorliegenden Arbeit werden mittels der ersten beschriebenen Methode Veränderungen an der Synapse im monosynaptischen Reflexbogen des Musculus flexor carpi radialis in Verbindung mit dem Neuerlernen einer motorischen Aufgabe untersucht.

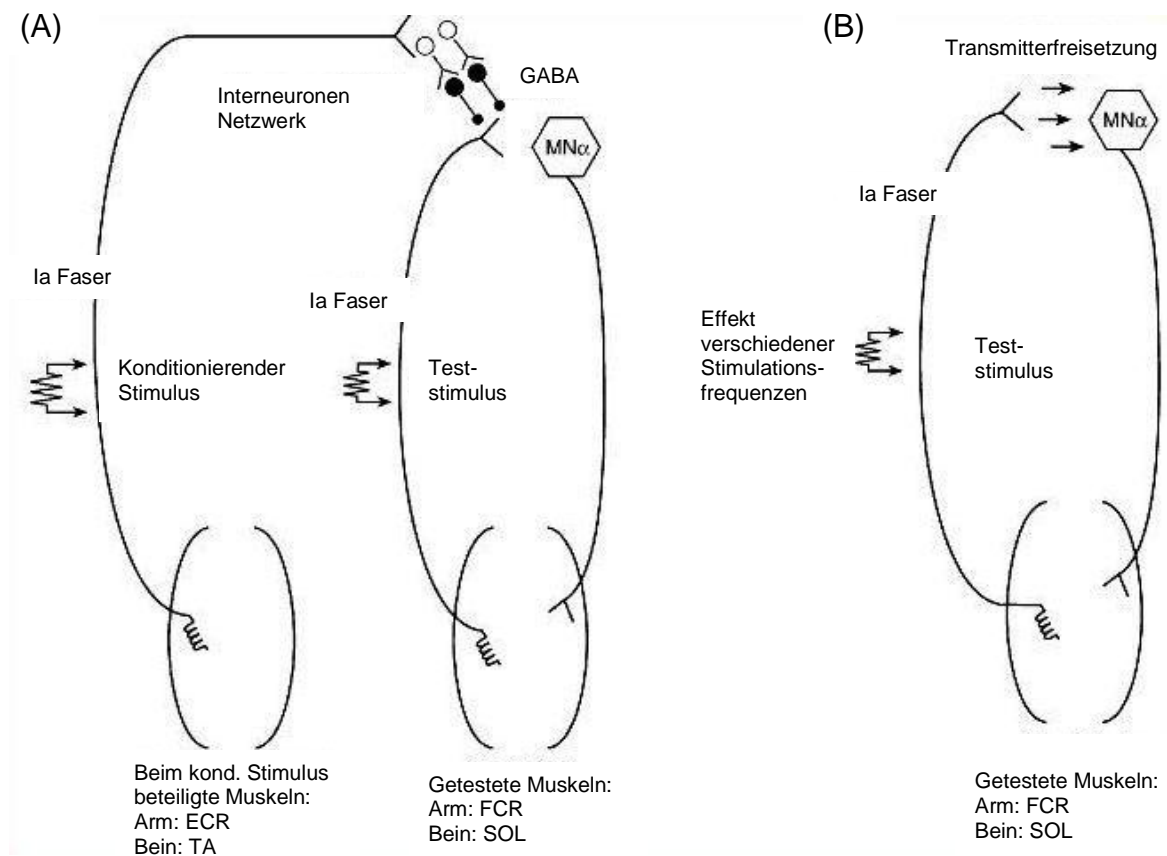


Abbildung 15: Schema präsynaptische Ia Hemmung und PAD

(A) präsynaptische Hemmung: zwei Interneurone repräsentieren das präsynaptische Netzwerk (schwarze Kreise = inhibitorisch, weiße Kreise = exzitatorisch)

(B) Postaktivationshemmung: Schema eines monosynaptischen Reflexbogens mit Transmitterausschüttung (→)

ECR = extensor carpi radialis, TA = tibialis anterior, SOL = soleus, FCR = flexor carpi radialis (Aymard et al. 2000)

2 Material und Methoden

2.1 Versuchspersonen

Nach positivem Votum der Ethikkommission des Klinikums der Universität München (Projekt Nummer 057-08) wurden 12 Probanden ausgewählt.

2.1.1 Auswahlkriterien

12 freiwillige, gesunde, rechtshändige Probanden waren Teilnehmer jeweils beider Experimentalgruppen. Das Kollektiv setzte sich zusammen aus 7 Frauen und 5 Männern im Alter von 24 bis 40 Jahren (Mittelwert 30,42 Jahre). Alle Probanden berichteten über keine relevanten Vorerkrankungen und waren zum Zeitpunkt der Untersuchung gesund. Die Einnahme ZNS-wirksamer Medikamente wurde verneint. Kontraindikationen gegen TMS lagen in keinem Fall vor. Alle Probanden wurden mündlich über die Risiken (siehe Kontraindikationen und Risiken) der Untersuchung aufgeklärt. In Tabelle 2 sind die Daten der Probanden in der Übersicht dargestellt.

Proband	Alter	Geschlecht	Händigkeit
1	28	w	r
2	31	w	r
3	25	w	r
4	24	m	r
5	37	w	r
6	24	w	r
7	34	m	r
8	38	m	r
9	40	m	r
10	32	w	r
11	29	m	r
12	24	w	r

Tabelle 2: Probandenübersicht

2.1.2 Vorbereitung der Probanden

Zur Messung wurden die Probanden bequem auf einer Untersuchungsfläche mit 30° bis 45° erhöhtem Oberkörper gelagert. Der rechte Unterarm wurde in Supinationsstellung auf einer Armllehne fixiert.

Die Elektroden (selbstklebende EKG-Elektroden, Skintact® F55) zur Aufzeichnung der Summenantwort der motorischen Einheiten des FCR rechts wurden in Muskelbauch-Muskelsehnen-Montagetechnik (Siebner 2007) auf dem rechten Unterarm aufgeklebt. Die „differente“ Elektrode (Kathode) befindet sich bei dieser Technik direkt über dem Muskelbauch in der Regio antibrachii anterior, die „indifferente“ (Anode) palmarseitig im Bereich des distalen Radiusendes. Eine weitere Elektrode zur Erdung wurde im Bereich des Processus styloideus ulnae angebracht.

2.2 TMS-Versuchsaufbau

2.2.1 Geräte

Für die Durchführung der TMS - Doppelpulsparadigmen wurden zwei Magstim 200 Stimulatoren der Firma Magstim Company Ltd, UK verwendet, die über ein Bistim - Modul verbunden wurden. Die Geräte der Reihe Magstim 200 geben monophasische Pulse mit einer maximalen Frequenz von 0,5 Hz ab. Es wird eine Spannung von etwa 220 – 240 V erzeugt, wodurch an der Spule innerhalb von 100 μ s ein Magnetfeld bis zu einer Stärke von 2,2 T (Tesla) entsteht. Dieses Magnetfeld bleibt für 1 ms erhalten.

Die Applikation erfolgte über eine Doppelspule (*figure of eight coil*) mit einem Innendurchmesser von je 56 mm und einem Außendurchmesser von je 87 mm (87 x 2 Windungen). Je nach Stimulator kann maximal ein Magnetfeld von 2,2 T, bei einer maximalen elektrischen Feldstärke von 660 V/m erreicht werden. Vorteil der Doppelspule, im Vergleich zur einfachen Rundspule, ist eine deutlich selektivere Aktivierung des Zielmuskels durch ein fokussiertes Magnetfeld im Spulenzentrum (siehe Abbildung 9). Die Signableitung erfolgte mit Hilfe eines EMG-Geräts und Vorverstärkers der Firma Digitimer Ltd. (Model D 360). Zur Aufzeichnung der gefilterten (20 Hz – 3 kHz) und vorverstärkten Signale (x 900) wurden die Daten digitalisiert (Abtastrate ca. 1000 Hz) und anschließend im Datenkollektions- und Analyseprogramm Magnetix[®] (Klinikeigene Programmierung) zur späteren Auswertung gespeichert.

2.2.2 Bestimmung des Hot Spot und der motorischen Schwelle

Der „*hot spot*“ ist der Ort über dem Kortex, an dem der Stimulus das MEP mit der größten Amplitude und kürzesten Latenz hervorruft (Siebner 2007). Vor Beginn der Messungen wurde diese optimale Spulenposition aufgesucht. Dazu wurde die Spule tangential zum Kortex auf die linke Schädelhälfte aufgelegt, wobei der Spulengriff zur Stimulation des primär motorischen Kortex nach postero-lateral

und in einem Winkel von ca. 45° zur Sagittalachse gehalten wurde (Weber and Eisen 2002, Peurala et al. 2008). Somit verläuft der durch den Magnetimpuls erzeugte Stromfluss im Gehirn annähernd rechtwinklig zum Sulcus centralis, trifft also senkrecht in posterior-anteriorer Richtung auf den Gyrus praecentralis. Ausgehend vom Handareal (siehe Abbildung 16) des primär motorischen Kortex, ca. 4-5 cm lateral und ca. 1-2 cm anterior vom Vertex, wurde die Spule langsam in Richtung Vertex bewegt, bis der stimulierende Spulenanteil sich über dem Unterarmareal befand.

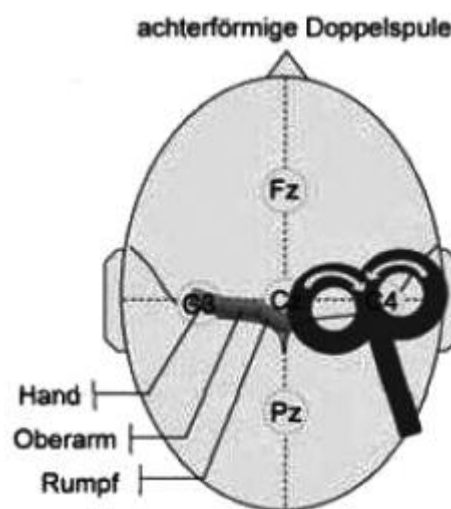


Abbildung 16: Spulenposition bei Stimulation des Handareals

Schematische Darstellung der Spulenposition bei Verwendung der achterförmigen Stimulationsspule zur transkraniellen Stimulation des rechten primären motorischen Handareals. Die Pfeilrichtungen zeigen den technischen Stromfluss in der Spule an.

(aus Siebner 2007, Kapitel 7)

Nach dem Auffinden des *hot spot* wurde die Stelle auf der Kopfhaut mit einem Stift markiert, um eine sichere Reposition für den zweiten Teil des Experiments zu gewährleisten. Die korrekte Spulenposition wurde bei einer Spulenintensität von ca. 60 – 70 % der maximalen Stimulatorleistung ermittelt, was als eindeutig überschwellige Intensität für die Muskeln der oberen Extremität gilt (Siebner 2007). Zuletzt erfolgte die Ermittlung der motorischen Schwelle in Ruhe (RMT). Hierzu wurde die Reizstärke in Schritten von 1–2% solange reduziert, bis nur noch

auf 5 von 10 Teststimuli eine Muskelantwort in einer Größenordnung von mindestens 50 μ V erfolgte.

2.2.3 Angewandtes kortikales Doppelpulsparadigma

Wie bereits beschrieben, wurden in diesem Experiment zwei Magstim 200 Stimulatoren über ein Bistim-Modul verbunden, um die Doppelpulsstimulation zu ermöglichen. Dies erlaubt die Abgabe zweier Reize in einem definierten Zeitabstand über nur eine Spule. Zuerst wurde jeweils ein konditionierender Stimulus mit einer Intensität unterhalb der motorischen Ruheschwelle (80% RMT) abgegeben, anschließend der überschwellige Teststimulus (120% RMT) appliziert. Zur Bestimmung der SICI und der ICF wurde das in Tabelle 3 beschriebene Paradigma im Magnetix-Menü erstellt.

Pre-Trigger-Zeit (ms)	Stimulator der den 1. Stimulus abgibt	Stimulator der den 2. Stimulus abgibt	Zeitabstand zwischen den Stimuli (ms)	Stimulus der die zeitliche Referenz darstellt
150	1	2	3	2
150	1	2	13	2
150	2			1

1 = konditionierender Stimulus

2 = Teststimulus

Tabelle 3: angewandtes Doppelpulsparadigma

Je Durchgang wurden insgesamt 15 Einzel- und 30 Doppelreize (15 pro Bedingung) appliziert. Die Abfolge wurde vom Computer zufällig bestimmt. Die Probanden wurden vor Beginn der Untersuchung auf ihre motorische Entspannung befragt, um jegliche verzerrenden Effekte durch Vorinnervation bestmöglich zu vermeiden. Eine Übersicht über die verschiedenen Interstimulusintervalle, die ermittelten Parameter, die Stimulusintensitäten und die Anzahl der Stimuli gibt Tabelle 4.

		% der RMT		
Interstimulus Intervall (ISI) in ms	ermittelter Parameter	konditionierender Stimulus	Teststimulus	Anzahl der Stimuli
0	MEP		120	15
3	SICI	80	120	15
13	ICF	80	120	15

Tabelle 4: Übersicht über verschiedene Interstimulusintervalle, ermittelte Parameter, Stimulusintensitäten und Anzahl der Stimuli

2.3 H-Reflex – Versuchsaufbau

2.3.1 Lokalisierung der Stimulationsstelle und Bestimmung der Stromstärke

In unserem Experiment wurden alle Messungen am ruhenden Muskel durchgeführt, um sicher zu stellen, dass kortikale Einflüsse auf spinale Interneurone minimiert sind und somit die Messergebnisse möglichst gering beeinflussen (Pierrot-Deseilligny 1997, Katz and Pierrot-Deseilligny 1999).

Über bipolare Elektroden (Ambu Neuroline[®], Festgel-Elektroden) wurden nach Aufsuchen des Nervus medianus oberhalb des Ellenbogens elektrische Stimuli abgegeben (Stimulusdauer je 1ms). Um die richtige Stimulusintensität zu ermitteln, wurde zunächst bei einer Frequenz von 0,2 Hz eine Rekrutierungskurve aufgezeichnet. Hierzu wurde die Reizstärke in Schritten von 0,4 mA langsam gesteigert und der Anstieg der H-Amplitude bis zu ihrem Maximum (H_{\max}), sowie der folgende Abfall der H-Amplitudengröße bei Anstieg und schließlich Plateaubildung der M-Kurve verfolgt. Die anschließenden Messungen erfolgten bei einer Reizintensität, die bei der Rekrutierung in etwa H-Amplituden der Größe $H_{\max}/2$ hervorgerufen hatte. Dies entspricht ungefähr 15 – 25 % der maximalen M-Amplitude für die Muskeln der oberen Extremität (Crone and Nielsen 1989). Bei den Messungen wurden auch die auftretenden M-Amplituden aufgezeichnet.

2.3.2 Geräte

Gesteuert wurde die Stimulation über ein VikingQuest[™]-Gerät der Firma Nicolet Biomedical. Nach Verstärkung (Verstärker Nicolet Biomedical) und Filterung (Abtastrate 1000 Hz) wurden die digitalisierten Daten gespeichert.

2.3.3 Messung bei definierten Frequenzen

Die Stimulation erfolgte bei vorher festgelegten Frequenzen, beginnend mit 0,1 Hz, dann langsamer Steigerung bis 2 Hz. Abschließend wurde die Messung bei 0,1 Hz wiederholt, zum Nachweis, dass der H-Reflex nach hochfrequenter Stimulation wieder auf das ursprüngliche Level zurückfällt. Pro Frequenzeinheit wurden zwischen 10 und 30 Muskelantworten aufgezeichnet und der Mittelwert errechnet.

Frequenz (Hz)	0,1	0,2	0,5	1	2	0,1
Interstimulusintervall (sec)	10	5	2	1	0,5	10
Muskelantworten	10 bis 30 Antworten pro Frequenzdurchlauf					

Tabelle 5: Übersicht über gemessene Frequenzen, Interstimulusabstände und Anzahl der aufgezeichneten Muskelantworten

Bei der Auswertung wurden die mittels 0,2, 0,5, 1 und 2 Hz, sowie der abschließenden 0,1 Hz-Messung aufgezeichneten Antwortamplituden prozentual zur initialen 0,1 Hz-Messung aufgetragen. Ziel hierbei war, das Ausmaß der PAD bei Stimulation mit unterschiedlichen Interstimulusintervallen darzustellen. Ein beispielhafter Verlauf der H-Reflexamplituden, ermittelt nach dem in Tabelle 5 erläuterten Schema, ist in Abbildung 17 dargestellt.

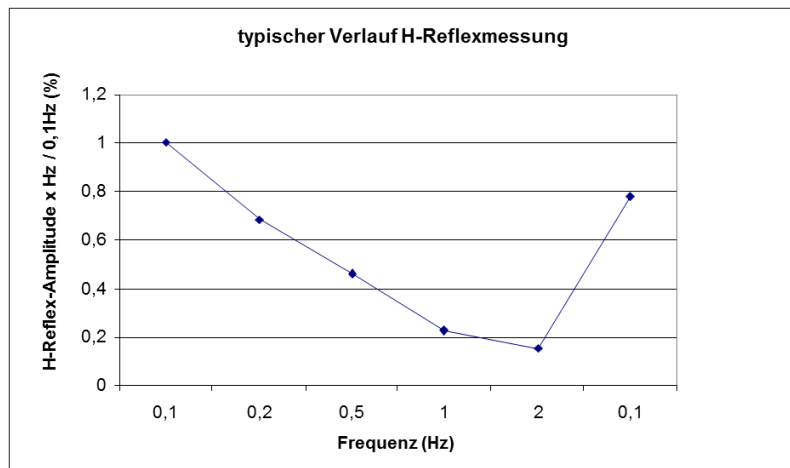


Abbildung 17: typischer Verlauf der Amplituden bei H-Reflexmessung
(eigene Messung: Proband 8, Kognitionsaufgabe, Messung vor Intervention).

2.4 Durchführung der Versuche

Nach Lagerung und Vorbereitung der Probanden wurde zunächst die Messung des unter 2.2.3 beschriebenen TMS-Doppelpulsparadigmas durchgeführt. Direkt im Anschluss erfolgte die Ableitung der H-Reflexe nach dem beschriebenen Schema. Als Intervention wurde bei einer von zwei Sitzungen eine Handkurbelaufgabe an einem handelsüblichen Arm-Ergometer (THERA aktiv aus der Reihe THERA Trainer[®], Medica, Hochdorf, Deutschland), mit individuell einstellbarem gleichbleibendem Widerstand durchgeführt. Die Probanden wurden angewiesen, die zyklische Armbewegung (Aktion der Handflexoren) in supinierter Unterarmstellung auszuführen und dabei über 20 Minuten ein gleichmäßiges Drehtempo zu halten. Der Widerstand wurde individuell so reguliert, dass über die Trainingszeit eine gleichmäßige Geschwindigkeit gewährleistet werden konnte. Bereits nach kurzer Zeit (2 – 5 Minuten) konnte die zunächst ungewohnte Bewegung von allen Probanden intuitiv ausgeführt werden. Der Trainingsablauf ist im Anhang unter 7.1 bildlich dargestellt. In der anderen Sitzung, die im Abstand von mindestens einer Woche stattfand, musste eine Bewegungsfolge auswendig gelernt werden. Während einer individuell langen Vorbereitungszeit machten sich die Probanden mit einer schriftlichen und mündlich ergänzten Anweisung vertraut. Im Anschluss daran musste die beschriebene Bewegungsfolge aus 15 Einzelschritten, bei der ebenfalls die Handflexoren in Aktion waren, 15 Mal auswendig und fehlerfrei vorgeführt werden (siehe 7.2). Jeder Fehler wurde unmittelbar mündlich korrigiert. Nach der Intervention wurden ein zweites Mal, identisch zur Messung vor der Intervention, die H-Reflexe ermittelt, abschließend die zweite TMS-Messung durchgeführt. Die Zuordnung der jeweiligen Intervention zu den Sitzungen erfolgte zufällig.



Abbildung 18: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes

2.5 Auswertung der Daten

Für die Auswertung wurden zunächst alle Rohdaten jedes Probanden (aus Vikdir bzw. aus Magnetix[®]) in Excel-Tabellen übertragen. Die Daten der verschiedenen Bedingungen wurden für jeden Probanden und jede Untersuchungseinheit jeweils getrennt gemittelt und die Standardabweichung errechnet. Anschließend wurden die Mittelwerte aus der H-Reflexmessung jeweils in Verhältnis zum Mittelwert der ersten 0,1 Hz-Messung (entsprechend 100%) gesetzt. Die Mittelwerte der TMS-Doppelpulsmessungen wurden ebenso jeweils zum Mittelwert der Einzelpulsmessungen normiert.

2.5.1 statistische Auswertung

In einer ersten Datenanalyse wurden die Messergebnisse mittels einstufiger Varianzanalyse (ANOVA) auf mögliche Unterschiede in der Baseline untersucht. Um a priori Ungleichheiten auszuschließen, wurden für die TMS-Messungen die absoluten Werte der MEP-Amplituden (in mV) folgend auf Teststimuli, sowohl für Pre- und Post-Messung, also auch für Lokomotions- versus Kognitionsaufgabe verglichen. Entsprechend erfolgte eine Bewertung für die Baselinewerte der H-Reflexmessungen. Hierfür wurde für die absoluten H-Reflexamplituden (in mV), ausgelöst durch die initiale Stimulation mit einer Frequenz von 0,1 Hz, ebenfalls die Vergleichbarkeit der Werte vor und nach der Intervention, sowie zwischen den beiden verschiedenen Aufgaben ermittelt.

Ausgehend von der Hypothese, dass als interventioneller Effekt der zyklischen, lokomotionsähnlichen Armbewegung (Lokomotionsaufgabe) eine ausgeprägtere spinale Plastizität nachgewiesen werden kann als beim kognitiven Erlernen einer motorischen Bewegungsfolge (Kognitionsaufgabe), wurde anschließend anhand gepaarter T-Tests der statistisch nachweisbare Effekt der jeweiligen Intervention ermittelt. Da für T-Tests eine Normalverteilung der Daten zugrunde liegen muss, erfolgte zunächst die Testung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnow-Test. Für die Berechnung der T-Tests wurden anschließend relative MEP-

Amplituden (% der Baselinewerte) herangezogen, um die interindividuelle Vergleichbarkeit zu verbessern.

Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Programm SPSS®.

3 Ergebnisse

3.1 Ausgewertete Datensätze

Für jeden Probanden ergaben sich vier Datensätze aus den Messungen jeweils vor und nach den beiden Interventionen. Tabelle 6 (siehe Anhang unter 7.3) zeigt alle ausgewerteten Datensätze, zum einen der TMS-Messungen, zum anderen der H-Reflexmessung.

3.2 Vergleich der Baseline-Messungen

Als Hypothese muss angenommen werden, dass sich, sowohl bei den beiden unterschiedlichen Interventionen (Lokomotion versus Kognition) als auch vor und nach der Intervention (Pre versus Post), die Ausgangsbedingungen für die Messungen der SICI und ICF, sowie der PAD, unterscheiden. Die Nullhypothese sagt somit aus, dass kein nachweisbarer Unterschied existiert. Unter diesen Vorgaben erfolgte die Auswertung der Baseline-Messungen wie unter 2.5.1 beschrieben.

3.2.1 Lokomotion versus Kognition

Die in Tabelle 7 dargestellten Ergebnisse stammen aus der Gegenüberstellung von absoluten Werten der MEP-Amplituden nach magnetischen Teststimuli (in mV) bzw. der H-Reflexamplituden nach initialer elektrischer Stimulation mit 0,1 Hz (in mV).

		Mittelwert (mV)	SD	p-Wert
TMS	vor	0,52	0,34	0,969
	nach	0,69	0,51	0,700
H-Reflexe	vor	1,28	1,22	0,823
	nach	1,67	1,71	0,936

Tabelle 7: Vergleich der Baselinewerte für die Lokomotions- versus die Kognitionsaufgabe jeweils vor bzw. nach der Übung (Berechnung mittels einfaktorieller ANOVA).

Bei p-Werten von $> 0,05$ besteht kein signifikanter Unterschied der Ausgangswerte.

3.2.2 vor Intervention versus nach Intervention

Die Gegenüberstellung der absoluten Werte der MEP-Amplituden (in mV) nach magnetischer Einzelstimulation bzw. der H-Reflexamplituden (in mV) nach initialer elektrischer Stimulation mit 0,1 Hz im Vergleich vor und nach der Intervention, getrennt für die lokomotorische und kognitive Aufgabe, ergaben die in Tabelle 8 gezeigten Resultate.

		Mittelwert (mV)	SD	p-Wert
TMS	Lokomotion	0,59	0,32	0,338
	Kognition	0,63	0,54	0,366
H-Reflexe	Lokomotion	1,49	1,75	0,674
	Kognition	1,46	1,20	0,334

Tabelle 8: Darstellung der Baselinewerte vor versus nach der Übung für Lokomotions- bzw. Kognitionsaufgabe (Berechnung mittels einfaktorieller ANOVA).

Auch hier zeigt sich, dass bei p-Werten $> 0,05$ kein signifikanter Unterschied vorliegt.

Somit ergaben sich für TMS-Messung und H-Reflexableitung jeweils vergleichbare durchschnittliche Werte als Ausgangsbedingungen.

3.3 Test auf Normalverteilung

Als Voraussetzung für die Berechnung parametrischer statistischer Tests, zu denen auch T-Tests zählen, müssen die entsprechenden Daten zunächst auf die erforderliche Normalverteilung getestet werden. Dies erfolgte anhand des Kolmogorow-Smirnow-Tests, unter Annahme eines Signifikanzniveaus von 0,05 und eines 95% Konfidenzintervalls. Die Nullhypothese besagt, dass eine Normalverteilung vorliegt. Sie muss bei Signifikanzwerten kleiner 0,05 verworfen werden. Da die Berechnung für jeden Messwert Signifikanzen deutlich größer als 0,05 ergab, wurde die Nullhypothese nicht verworfen und es darf eine Normalverteilung angenommen werden. In Tabelle 9 sind zum einen die Signifikanzwerte bei den verschiedenen Interstimulusintervallen (TMS), zum anderen die Werte bei unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen (H-Reflexmessung) dargestellt.

Tabelle 9: Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung (siehe unter 7.4)

3.4 Einfluss der Intervention

Zur Klärung der Zielfragestellung, nämlich ob sich bei gesunden Probanden signifikant verschiedene Effekte nach einerseits einfacher lokomotorischer Aktivität und andererseits kognitiv anspruchsvoller Bewegungsübung zeigen lassen, erfolgte die Auswertung durch gepaarte T-Tests. Ausgehend von der unter 2.5.1 erläuterten Hypothese kann die Nullhypothese für die genannte Fragestellung formuliert werden. Diese besagt, dass unterschiedliche Interventionen keinen andersartigen Einfluss auf die postinterventionell messbaren Parameter erzeugen. Bei einem p-Wert $< 0,05$ muss die Nullhypothese verworfen werden.

3.4.1 SICI und ICF vor und nach Intervention

Beim Vergleich der Ergebnisse für die intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen (SICI) zeigen sich weder für die lokomotorische, noch für die kognitive Intervention statistisch signifikante Unterschiede ($p > 0,05$). Anders bei der intrakortikalen Bahnung (ICF). Hier sind zwar nach der „Bewegungsfolge“ (Kognition) keine deutlichen Abweichungen der postinterventionellen Ergebnisse zu verzeichnen, bei der Handfahrradaufgabe ergibt sich allerdings mit einem p-Wert von 0,03 ein statistisch signifikanter Anstieg.

In Tabelle 10 sind in der Übersicht die Mittelwerte mit Standardabweichungen, sowie die mittels gepaarten T-Tests berechneten p-Werte für die die MEP-Amplitudengröße vor und nach Intervention (konditionierte MEP-Amplitudengröße/ Test-MEP) bei ISI von 3 ms (SICI) und 13 ms (ICF) dargestellt. Abbildung 19 gibt einen graphischen Überblick über die ermittelten Werte.

	Lokomotion					Kognition				
	pre	SD	post	SD	p	pre	SD	post	SD	p
MEP (ISI 0)	0,52	0,31	0,65	0,29	0,170	0,53	0,35	0,73	0,65	0,164
SICI	0,54	0,21	0,46	0,16	0,135	0,62	0,22	0,56	0,23	0,402
ICF	1,23	0,38	1,42	0,21	0,030 *	1,45	0,32	1,29	0,17	0,144

Tabelle 10: Mittelwerte TMS vor und nach Intervention, absolute MEP-Amplitudengröße nach Teststimulus (ISI 0ms), SICI und ICF dargestellt als MEP konditioniert/ Test-MEP, statistisch signifikante Werte mit * markiert.

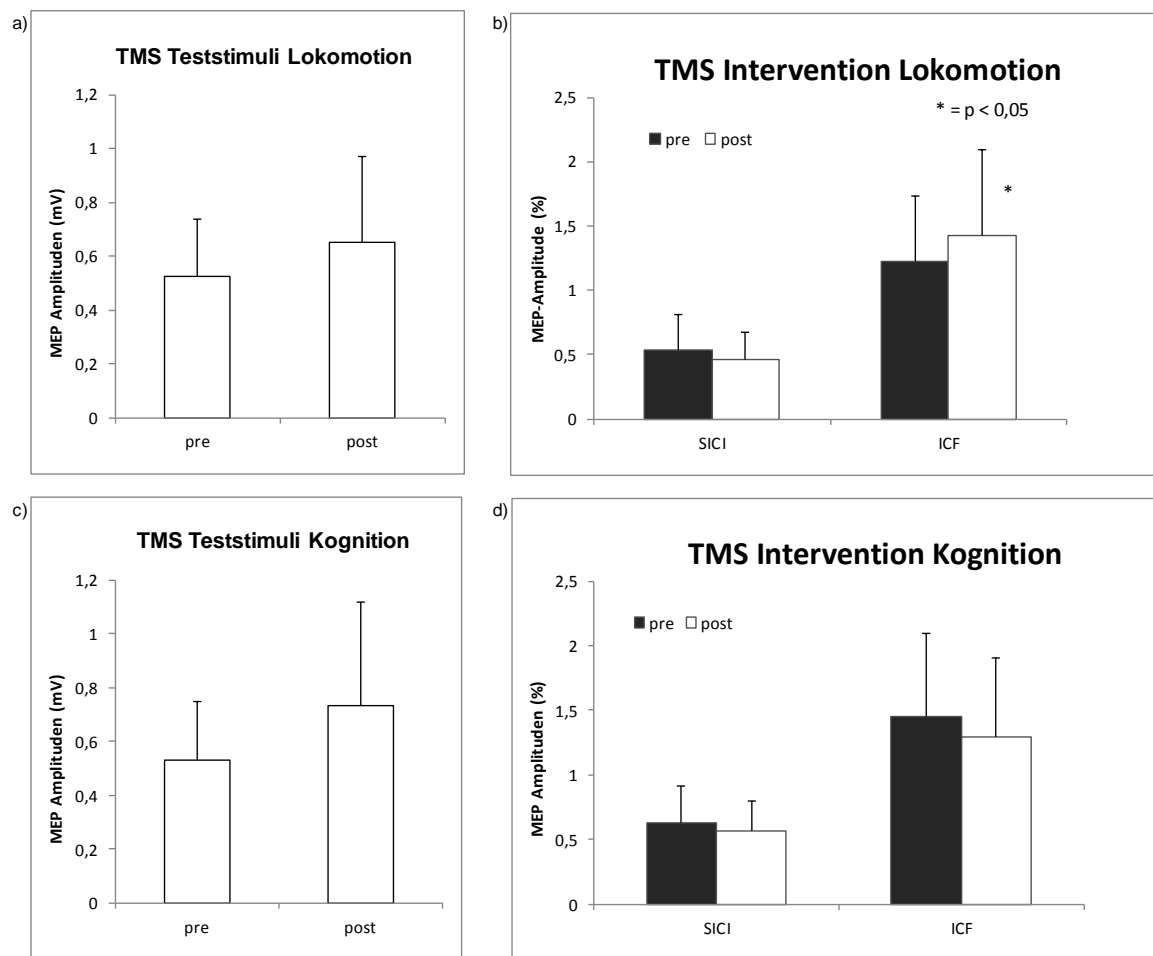


Abbildung 19: Darstellung der MEP-Amplituden

- a) Darstellung Teststimuli (MW abs. in mV) vor und nach Intervention Lokomotion
- b) MEP-Amplituden (%) bei ISI 3 ms bzw. 13 ms vor und nach Intervention Lokomotion
- c) Darstellung Teststimuli (MW abs. in mV) vor und nach Intervention Kognition
- d) MEP-Amplituden (%) bei ISI 3 ms und 13 ms vor und nach Intervention Kognition

Somit kann die Aussage getroffen werden, dass hier ein statistisch signifikanter Effekt der lokomotorischen Aufgabe in Bezug auf die ICF vorliegt.

3.4.2 PAD vor und nach Intervention

Die Postaktivationshemmung, worunter ja eine Modulation der synaptischen Aktivität, am ehesten begründet durch eine Veränderung der Wahrscheinlichkeit der Transmitterausschüttung an der Präsynapse, zu verstehen ist, wurde ebenfalls auf Veränderlichkeit in Abhängigkeit von der jeweiligen Interventionen geprüft. Die PAD-Messung gilt als etablierte Methode zur Erfassung der synaptischen Plastizität auf spinaler Ebene und wurde in dieser Arbeit über die frequenzabhängige Verkleinerung der H-Reflexamplitude erfasst (vgl. hierzu 1.5.3).

In der Auswertung der H-Reflexamplituden in Abhängigkeit vom Interstimulusintervall ist infolge der lokomotionsähnlichen Intervention bei allen Stimulationsfrequenzen ein Resultat zu vermelden. Dieser Effekt äußert sich in einer Abnahme der frequenzabhängigen H-Reflexamplituden-Depression, also einer Verringerung der Postaktivationshemmung. Beim Vergleich der Werte vor und nach dem lokomotorischen Training ergeben sich bei Berechnung mittels gepaarten T-Tests p-Werte von deutlich unter 0,05 für die Stimulation bei Frequenzen von 0,5, 1 und 2 Hz. Dies ist in der Übersicht in Tabelle 11 dargestellt.

		Lokomotion				
Stimulationsfrequenz (Hz)		pre	SD	post	SD	p
Amplitude bei genormt als Hz/ 0,1Hz	0,1 Hz (abs.)	1,33	1,45	1,64	1,93	0,112
	0,2	0,70	0,17	0,78	0,14	0,173
	0,5	0,40	0,16	0,49	0,17	0,033 *
	1	0,24	0,12	0,32	0,15	0,023 *
	2	0,16	0,11	0,27	0,21	0,015 *
	0,1	0,76	0,18	0,91	0,30	0,266
		Kognition				
Stimulationsfrequenz (Hz)		pre	SD	post	SD	p
Amplitude bei genormt als Hz/ 0,1Hz	0,1 Hz (abs.)	1,22	0,86	1,70	1,38	0,185
	0,2	0,82	0,18	0,79	0,11	0,555
	0,5	0,51	0,14	0,51	0,18	0,955
	1	0,32	0,15	0,36	0,12	0,438
	2	0,27	0,19	0,27	0,13	0,849
	0,1	0,96	0,38	0,88	0,31	0,635

Tabelle 11: Mittelwerte, Standardabweichung und p-Wert (gepaarte T-Tests)

H-Reflexmessung, für absolute H-Reflexamplitudengröße bei Stimulationsfrequenz von 0,1Hz (in mV) und als xHz/ 0,1Hz genormte Werte der H-Reflexamplituden bei Stimulusintervallen von 0,2 bis 2 Hz), statistisch signifikante Werte mit * markiert.

Die Berechnung der jeweiligen Postaktivationshemmung erfolgte mittels folgender Formel:

$$\text{PAD}_{\text{xHz}} (\text{in } \%) = 100 - \text{Ampl}_{\text{xHz}} / \text{Ampl}_{0,1\text{Hz}} \times 100$$

Somit ergibt sich für die Stimulation bei 0,5 Hz eine Verringerung der PAD von 60,3% auf 50,8%, bei 1 Hz von 76,4% auf 67,6% und bei 2 Hz von 84,4% auf 73,4%. Dies entspricht einer Reduktion um 15% (bei 0,5 Hz), 11% (bei 1 Hz) und 13% (bei 2 Hz). Für diese Messwerte kann folglich die Nullhypothese und ein statistisch signifikanter Effekt der lokomotionsähnlichen Intervention angenommen werden. Bei Stimulationsfrequenzen von 0,2 Hz und 0,1Hz (am Ende der Untersuchungsreihe) konnte rechnerisch keine ausgeprägte Auswirkung nachgewiesen werden.

Beim Vergleich der Ergebnisse vor und nach der kognitiv betonten Intervention zeigte sich bei keiner Stimulationsfrequenz eine wesentliche Veränderung der

PAD. Hier muss die Nullhypothese bei p-Werten $> 0,05$ angenommen werden. Die Ergebnisse verdeutlicht Abbildung 19 graphisch.

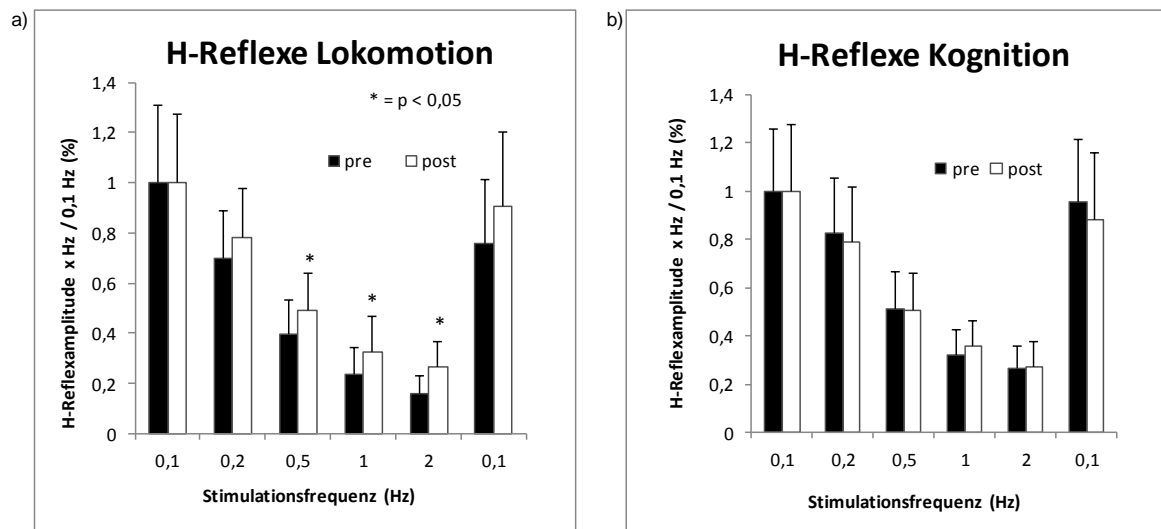


Abbildung 20: Entwicklung der H-Reflexamplituden in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz

- a) deutlich verringerte PAD, signifikante Veränderung (*, $p < 0,05$) bei 0,5 Hz, 1 Hz und 2 Hz
- b) nur mäßiger graphisch darstellbarer Effekt, kein signifikanter Einfluss der Intervention

4 Diskussion

In der folgenden Diskussion der beschriebenen Resultate soll zunächst auf die wichtigsten Ergebnisse der hier vorgestellten Untersuchungen eingegangen werden. Anschließend werden die erhobenen Befunde mit denen anderer Autoren verglichen und abschließend eine Interpretation, auch in Hinsicht auf weiterhin offene Fragen und zukünftige Möglichkeiten im Bereich von Forschung und rehabilitativer Therapie vorgenommen.

4.1 Wesentliche Ergebnisse der Versuche

In der vorliegenden Arbeit sollte die Hypothese geprüft werden, dass bei gesunden Probanden das Erlernen einer zyklischen, lokomotionsähnlichen Armbewegung zu einer stärker ausgeprägten spinalen Plastizität führt, als das kognitive Erlernen einer motorischen Bewegungsfolge. Maß für die Zunahme der spinalen Plastizität war hierbei die Reduktion der PAD des FCR H-Reflexes.

Als Hauptergebnis der Untersuchungen ist zu verzeichnen, dass unmittelbar nach 20 Minuten Training einer einfachen lokomotionsähnlichen Bewegung der oberen Extremität die Effizienz der synaptischen Übertragung auf spinaler Ebene signifikant erhöht war. Nach dem Erlernen und Ausführen einer komplexen kognitiv-motorischen Übungseinheit traten diese Veränderungen nicht auf. Damit darf angenommen werden, dass durch eine neu erlernte lokomotionsähnliche Bewegung der oberen Extremität spinale Plastizität induziert wurde.

Zur Ermittlung kortikaler Modulation, die am ehesten durch das Erlernen einer komplexen Bewegungsfolge induziert werden sollte, wurden mittels magnetischer Stimulation über dem kortikalen Unterarmareal per Doppelpulsparadigma motorisch evozierte Potentiale erzeugt. Hier konnten für die SICI weder nach lokomotorischer noch nach kognitiver Intervention signifikante Änderungen verzeichnet werden. Die ICF war nach dem Handergometertraining signifikant

größer, erkennbar an der Zunahme der genormten MEP-Amplitudengröße im Vergleich zu vor der Intervention. Dies kann als Hinweis auf eine gesteigerte Aktivität intrakortikaler Regelkreise im Rahmen der lokomotionsähnlichen Tätigkeit gedeutet werden. Eine ähnliche Änderung der intrakortikalen Fazilitation war infolge der rein kognitiven Lernaufgabe nicht zu beobachten.

4.2 Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren

4.2.1 Auswirkung der Interventionen auf Pyramidenzellerregbarkeit

Vergleichbar mit der hier präsentierten komplex motorischen Bewegungsübung, untersuchten Pascual-Leone et al. bereits 1995 und 1996 die Auswirkungen des Erlernens einer 5-Finger-Klaviertastenfolge. Dies entspricht wie die von uns verwendete Bewegungsfolge einer nicht lokomotorisch geprägten kognitiv-motorischen Übungseinheit. In der Untersuchung von 1996 basierten die Ergebnisse auf dem Effekt einer einzelnen Trainingseinheit, 1996 auf den Auswirkungen eines regelmäßigen Trainings. Festgestellt wurde mittels transkranieller Magnetstimulation nach einmaligem Einüben der vorgegebenen Tastenfolge eine Größenzunahme des betreffenden Handareals im primär motorischen Kortex. Diese Veränderung war kurzfristig nur für den betreffenden Tag nachweisbar. Dies kann als Beweis für einen kurz anhaltenden plastischen Vorgang im Sinne eines motorischen Lernvorgangs gewertet werden, repräsentiert durch eine Erweiterung bestehender Areale (*map expansion*, siehe hierzu auch 1.3.2).

Anders als bei Pascual-Leone wurde in der von uns vorgelegten Arbeit ein TMS-Doppelpulsparadigma zur Diagnose von Veränderungen intrakortikaler Exzitabilität verwendet. Diese Methode dient vor allem dem Nachweis von Modulationen der Pyramidenzellerregbarkeit, die über hemmende oder erregende Interneurone vermittelt werden (siehe 1.4.3). Eine Aussage über eine eventuelle Erweiterung beanspruchter Kortexareale und somit ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen von Pascual-Leone ist nicht möglich. Da aber als Grundlage für eine kurz anhaltende *map expansion* die Aktivierung vorbestehender Bahnen angenommen wird (Donoghue 1995), können wir in Anbetracht der von Pascual-Leone präsentierten Ergebnisse von einem vergleichbaren Effekt der von uns durchgeführten komplex-motorischen Intervention ausgehen. Auf mögliche

Gründe für eine fehlende Nachweisbarkeit mittels der von uns angewandten Methoden soll im Folgenden noch eingegangen werden.

Die Frage nach einer Modulierbarkeit kortikaler und spinaler Erregbarkeit durch verschiedene Interventionen stellten sich auch Mazzocchio et al. (2006). Für das primär motorische Bein-Areal wurde in deren Arbeit die motorische Schwelle in Ruhe über dem entsprechenden *Hot spot* vor und nach einer einmalig ausgeführten einfachen sowie einer komplexen lokomotorischen Übung ermittelt. Beim Vergleich der gemessenen Einzel-MEP-Amplituden (Intensität $1,2 \times \text{RMT}$) konnte kein Unterschied festgestellt werden. Mazzocchio et al. benennen als mögliche Gründe für diese nicht nachweisbare Variabilität, dass sich die Veränderlichkeit bei der kortikospinalen Steuerung nur teilweise über die gemessenen MEPs ausdrücken lässt. Auch dass eine einzelne lokomotorisch geprägte Trainingseinheit eventuell nicht ausreicht, um überhaupt Modulationen auszulösen, scheint als Erklärung möglich. Ebenso könnte das Ausführen der hier angewandten Ergometeraufgabe zu plastischen Veränderungen im Sinne von Reorganisation führen, die sich an Punkten in der Leitungsbahn abspielen, die dieses Messparadigma nicht erfassen kann. Es scheint also denkbar, dass die Größe eines bestimmten Hirnareals durch einmalige kognitiv motorische Aktivität messbar zunimmt, gleichzeitig aber die kortikale Erregbarkeit, ermittelt anhand der MEP-Amplitudengrößen, durch unterschiedliche einmalig ausgeführte lokomotorische Trainingsparadigmen nicht verändert wird.

Arbeiten, die sich mit der Variabilität von SICI und ICF beschäftigten, wurden unter anderem von Aimonetti et al. (2001) vorgelegt. In dieser Gruppe wurde der Effekt einer Stimulation der Afferenzen homonymer bzw. antagonistischer Muskeln auf intrakortikale Hemmung und Bahnung in den versorgenden Hirnbereichen untersucht (Handgelenkextensoren und FCR). Bei gesunden Probanden wurden SICI und ICF während Gelenkextension und –flexion sowie 40 Sekunden nach elektrischer Stimulation von Nervus medianus und Nervus radialis bestimmt. Da wir bei unserer Untersuchung über die willentliche Aktivierung des FCR bei beiden Interventionen ebenfalls eine afferente Nervenreizung erreichen, kann in diesem Zusammenhang vor allem der Effekt homonymer Nervenstimulation verglichen werden. Aimonetti et al. konnten keine Auswirkungen der homonymen

Nervenstimulation auf SICl oder ICF nachweisen. Ein Effekt wurde lediglich infolge der Stimulation antagonistischer Muskelafferenzen gesehen. Wie beschrieben, wurde daraus gefolgert, dass durch den Input antagonistischer Muskelafferenzen reziprok eine Fazilitation oder Suppression auf kortikalem Level ausgelöst werden kann. Diese Erkenntnisse könnten für das Verständnis der Kontrolle von Gelenkbewegungen, bei denen Extensoren und Flexoren synergistisch fungieren, wichtig sein. In unserer Arbeit konnten wir ja für die ICF eine signifikante Vergrößerung der MEP-Amplituden nach der Lokomotionsaufgabe im Vergleich zu vorher nachweisen. Ob dies tatsächlich als Hinweis auf eine supraspinale Modulation infolge homonymer Nervenaktivität zu deuten ist oder doch eher als Zufallsbefund gewertet werden muss, ist bei der aktuell sehr dünnen Vergleichsdatenlage an dieser Stelle nicht abschließend zu klären.

Im Rahmen unserer Untersuchung waren plastische kortikale oder spinale Veränderungen infolge kognitiv-motorischer Beanspruchung nicht sicher nachweisbar. Dass jedoch theoretisch plastische Veränderungen mit der von uns durchgeführten Intervention induziert werden können, scheint wahrscheinlich. Etwa konnten bereits Lotze et. al. (2003) nach aktiver Bewegung im Handgelenk und einer mit der Dauer unserer kortikal-motorischen Aufgabe vergleichbaren Trainingszeit sehr wohl eine kortikale Plastizität nachweisen. Sie beschrieben eine postinterventionell statistisch signifikant gesteigerte ICF. Die Frage warum sich hier die Daten unterscheiden, muss zunächst noch offen bleiben. Bereits 1991 beschrieben allerdings Lee, Swanson und Hall, dass durch Bewegungsreplikation ein besserer unmittelbarer Effekt in Bezug auf das Erlernen motorischer Aufgaben nachweisbar ist, gemessen am Benefit für Ausführungsgeschwindigkeit und Genauigkeit. Für einen andauernden Effekt und die Übertragbarkeit des Gelernten auf ähnliche Aufgaben schildern sie jedoch die kognitive Beteiligung im Lernprozess als äußerst bedeutsam. Möglicherweise ist diese Tatsache auch für unsere Ergebnisse mit als relevant zu werten.

Mit der Frage nach aufgabenspezifisch nachweisbarer kortikomotorischer Plastizität beschäftigten sich auch Cirillo et al. (2010). Vor und nach repetitiver Daumenabduktion wurden hier hemisphärengetrennt (dominante versus nicht dominante) und im Vergleich für junge und ältere Erwachsene (durchschnittliches

Alter 22 Jahre versus 67 Jahre) Veränderungen bei der über dem Daumenareal erhobenen SICl gemessen. Cirillo et al. beschreiben hierbei eine Zunahme der absoluten MEP-Amplituden um 21% nach dem Training im Vergleich zu vorher. Dies war gleichermaßen für beide Hemisphären und unabhängig vom Alter der Probanden messbar und kann unter anderem im Sinne einer gesteigerten Erregbarkeit kortikospinaler und spinaler Motoneurone gedeutet werden (Ziemann et al. 2001). Auch wir konnten im Rahmen unserer Untersuchungen gesteigerte MEP-Amplituden bei Einzelstimulation nach der Intervention im Vergleich zu vorher nachweisen. Für die lokomotorische Aufgabe ist der Mittelwert der MEP-Amplituden aller Probanden nach Training um 25% erhöht, für die kognitive Aufgabe um 37%. Jedoch war in keinem der beiden Fälle die Größenänderung als statistisch signifikant anzugeben. Trotz der fehlenden Signifikanz lässt sich damit zumindest ein gewisser Effekt unseres Trainingsparadigmas vermuten. Diese Annahme wird gestützt durch die Resultate ähnlicher vorausgegangener Untersuchungsparadigmen (Perez et al. 2004, Jensen, Marstrand and Nielsen 2005, Smyth, Summers and Garry 2010). Eventuell könnten diese Erkenntnisse ein Ansatzpunkt beim Einsatz von Bewegungsübungen im Rahmen rehabilitativer Maßnahmen werden.

Bei den Messungen der Auswirkung repetitiver Daumenbewegungen von Cirillo et al. konnte nachgewiesen werden, dass die SICl bei keiner der beschriebenen Untersuchungs- und Probandenkonstellationen (s.oben) nach Training signifikant verändert war. Gefolgert wurde daraus, dass es wohl durch die jeweilige Muskelaktivität zu aufgabenspezifischen kortikomotorischen plastischen Veränderungen kommt, nachweisbar aber nur über die absolute Größenveränderung der erhobenen MEPs. Dies legt nahe, dass die Ursache für die plastischen Vorgänge nicht in einer Modulation der GABAergen Hemmung im primär motorischen Kortex zu vermuten ist, die ja bei Veränderungen der SICl zugrunde liegen (siehe hierzu 1.4.4). Andererseits konnten Liepert et al. eine Reduktion der SICl infolge Training (Liepert et al. 1998) nachweisen, allerdings fehlt auch hier die statistische Signifikanz der nachgewiesenen Resultate. Die naheliegende Schlussfolgerung ist demzufolge, dass zwar durch motorische Aktivität die SICl sehr wohl moduliert werden kann, dass dafür aber sehr

anspruchsvoll und selektiv Muskeln aktiviert werden müssen. Diese Bedingung scheint weder durch die repetitive Daumenbewegung bei Cirillo et al., noch durch unsere kognitiv-motorische Bewegungsfolge erfüllt zu sein.

Die ICF wird in der Arbeit von Liepert et al. und auch von einigen anderen Autoren als nicht sehr relevant gewertet (Smyth et al. 2010, Perez et al. 2004, Reis et al. 2008). Auch Perez et al. bestimmten die SICI und ICF vor und nach verschiedenen motorischen Trainingsparadigmen (unterschiedlich anspruchsvolle Bewegungen im Sprunggelenk bzw. passive Bewegung). Sie beschreiben als Ergebnis lediglich für die SICI nach anspruchsvoller Bewegung eine Verringerung, für die ICF ergaben sich keine relevanten Veränderungen infolge der Intervention. Die Erregbarkeit der Interneurone scheint also hauptsächlich durch verstärkte oder abgeschwächte Inhibition gesteuert zu werden. Die Fazilitation spielt scheinbar eine eher untergeordnete Rolle. Warum bei den von uns im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchung erhobenen Daten die ICF nach der lokomotorischen Intervention statistisch signifikant im Vergleich zu vorher gesteigert ist, kann letztlich im Kontext der präsentierten Vergleichsstudien nicht endgültig eingeordnet werden. Allerdings ist die ICF wie bereits beschrieben ein noch wenig untersuchtes Phänomen. Hierbei, sowie bezüglich der Frage, welchen Einfluss verschiedene motorische Übungen auf die Interneuronen-vermittelte Pyramidenzellerregbarkeit haben können, besteht weiterer Forschungsbedarf.

4.2.2 Auswirkung der Interventionen auf Postaktivationshemmung

Ein großer Teil der Arbeiten zur Auswirkung lokomotionsähnlicher Bewegung auf plastische Vorgänge im ZNS beschäftigt sich mit den Folgen von Bewegung der unteren Extremität. Die dabei erhobenen Daten sind nur eingeschränkt mit den im Rahmen unserer Arbeit für die obere Extremität aufgezeichneten Ergebnissen zu vergleichen. Die Übertragbarkeit von Erkenntnissen für die untere auf die obere Extremität ist gerade beim Menschen, wo die quadrupedale Koppelung evolutionsbedingt nur noch eine relativ geringe Rolle spielt, nicht unproblematisch. Experimentelle Versuche an Tieren, wie etwa durch de Leon et al. (1998) an

spinalisierten Katzen, können nur bedingt übertragen werden, da die quadrupedale Kopplung beim Tier und die mit dem aufrechten zweibeinigen Gang des Menschen einhergehende komplexe Funktion der Hände und Arme relevante Unterschiede bedingen. Trotz dieser Differenzen existieren aber auch heute noch viele Gemeinsamkeiten, wie unter 1.1.2 bereits erläutert.

Eine Arbeit, die sich mit der neuronalen Kontrolle rhythmischer Armbewegungen, im Sinne einer aufgaben- und bewegungsphasenabhängigen Modulationen von H-Reflexen der Unterarmmuskeln beschäftigt und auch auf die Vergleichbarkeit mit ähnlichen Daten für die untere Extremität eingeht, wurde 2003 von Zehr et al. publiziert. Hier wurden unter anderem Modulationen der H-Reflexe des Musculus flexor carpi radialis (FCR) und des Musculus deltoideus (Pars clavicularis) bilateral untersucht. Unter der Fragestellung, wie phasen- und aufgabenabhängig die H-Reflexe am Arm moduliert werden, wurden unter anderem rhythmische Armbewegung und statische Kontraktion verglichen, sowie die H-Reflex Variabilität während der verschiedenen Phasen eines Handergometerdurchgangs untersucht. Im Unterschied zum Bein konnte für die obere Extremität keine Modulationen durch Bewegung des kontralateralen Arms festgestellt werden. Was die weitere phasen- und aufgabenspezifische Regulation betrifft, scheint eine gewisse Vergleichbarkeit mit der unteren Extremität aber durchaus möglich zu sein. Infolge dieser Beobachtung sollen in der weiteren Diskussion auch Daten aus Arbeiten zur unteren Extremität zum Vergleich herangezogen werden. Zehr beschreibt für die H-Reflexamplituden während zyklischer Bewegung im Vergleich zu statischer Kontraktion signifikant kleinere Amplituden. Die Stimulation des Nervus medianus wurde hier allerdings während zyklischer Bewegung in jedem dritten Durchgang, während statischer Kontraktion alle ein bis drei Sekunden durchgeführt. Die Darstellung der H-Reflexamplituden erfolgte in % von M_{max} . Bei Stimulationsfrequenzen von somit etwa zwischen 1 – 0,3 Hz, ist dabei ein Einfluss der PAD auf die Amplitudengröße (vergleiche 1.5.3) relativ wahrscheinlich. Eine Berechnung der PAD wurde jedoch nicht durchgeführt. Eine Vergleichbarkeit mit den von uns vorgelegten Daten ist des Weiteren nur beschränkt möglich, da die Messungen nicht in Ruhe, sondern während Bewegung bzw. während isometrischer Kontraktion stattfanden und aufgrund fehlender Berechnung

keinerlei begründete Aussage über eine eventuell vorliegende PAD getroffen werden kann.

Die Postaktivationsdepression oder homosynaptische Depression wurde bislang nur in wenigen Studien als Maß für plastische Vorgänge auf spinaler Ebene verwendet, beispielhaft zu nennen sind hier vor allem die Arbeiten von Meunier et al (2007) sowie von Sosnoff und Motl (2010). Bei der Arbeit von Meunier handelt es sich um eine Untersuchung, in der die Auswirkungen einfacher lokomotorischer im Vergleich zu denen komplizierter lokomotorischer Bewegungen auf die H-Reflexe des Musculus soleus (Sol H) ermittelt wurden. Wie auch in der von uns vorgelegten Arbeit, dient einfache zyklische Bewegung, in diesem Falle der Beine, als Beispiel für eine einfache motorische Intervention. Für die komplexe Aufgabe sollten gesunde Probanden auf einem Fahrradergometer bei wechselndem Pedalwiderstand ein konstantes Tempo einhalten. Vor und nach der Intervention wurden die H-Reflexe bestimmt und daraus die PAD errechnet. Es konnte eine eindeutige Zunahme der PAD nach der komplizierten Aufgabe, im Sinne einer Abnahme der zum Teststimulus genormten H-Reflexamplituden beobachtet werden. Bei der einfachen Übung zeigten sich nach dem Training keine signifikanten Veränderungen. Dies unterscheidet sich deutlich von den Ergebnissen, die in unserer Untersuchung am Arm zu beobachten waren. Wir konnten ja für Stimulationsfrequenzen von 0.5, 1 und 2 Hz nach einfacher lokomotionsähnlicher Bewegung bereits eine signifikante Verringerung der HSD, im Sinne einer relativen Zunahme der H-Reflexamplituden zur Amplitudengröße bei Interstimulusintervallen von 10 Sekunden beobachten. Folgende Abbildungen verdeutlichen die Ergebnisse im Vergleich.

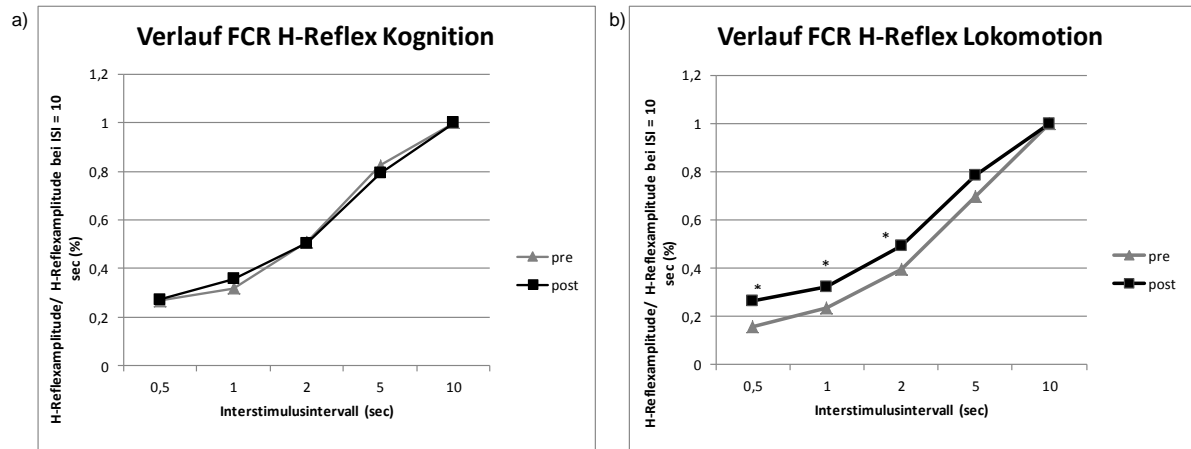


Abbildung 21 : Entwicklung der FCR H-Reflexamplituden in der vorliegenden Arbeit abhängig vom Interstimulusintervall

(H-Reflexamplituden genormt zur Amplitudengröße bei ISI von 10 Sekunden)

- a) Verlauf vor und nach Intervention Kognition fast identisch.
- b) Verlauf vor und nach Intervention Lokomotion unterscheiden sich deutlich, genormte FCR H-Reflexamplituden nach Intervention größer als vorher (* markiert statistisch signifikante Unterschiede)

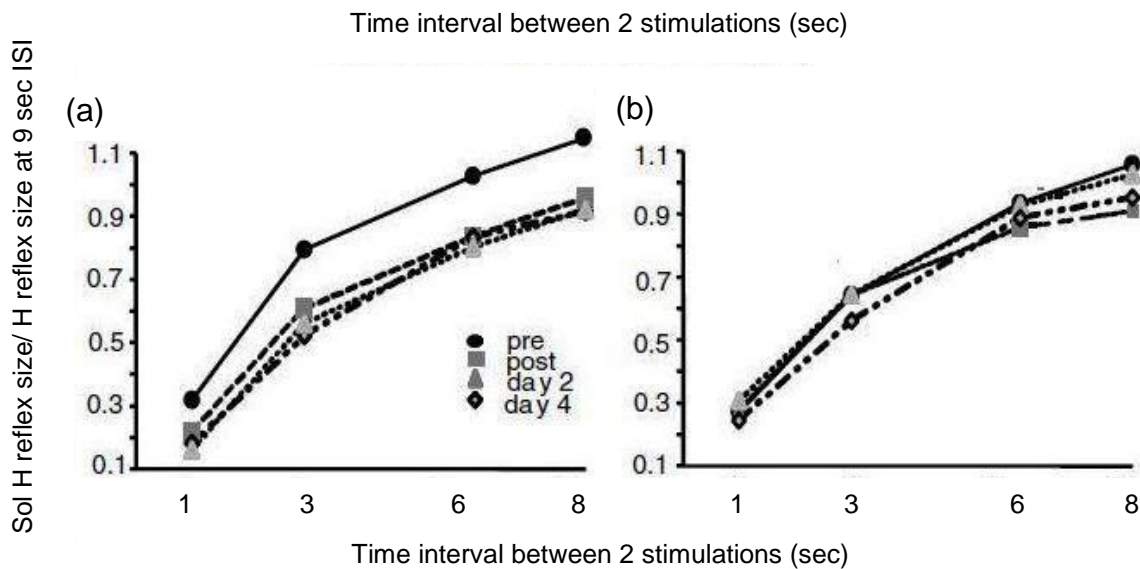


Abbildung 22: Modulation der PAD beim Sol H-Reflex vor und nach Intervention

(H-Reflexamplituden genormt zu Amplitudengröße bei ISI von 9 Sekunden)

Vergleichbar sind nur die pre und post Messungen. (a) vor und nach der komplexen Aufgabe, (b) vor und nach der einfachen lokomotorischen Aufgabe.

(a) nach komplexem Training gesteigerte PAD

(b) nach einfachem Training keine H-Reflexmodifikation (Meunier et al. 2007)

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es bei den von uns präsentierten Daten zu einer signifikanten Veränderung der PAD postinterventionell kommt. Allerdings entgegen den Ergebnisse von Meunier et al. im Sinne einer Abnahme der PAD, und zwar bereits bei der einfachen lokomotionsähnlichen Übung. Da hierzu vergleichbare Daten zu PAD und den Auswirkungen motorischer Interventionen für die obere Extremität derzeit nicht vorliegen, gehen wir davon aus, dass hier ein relevanter Unterschied für die Modulierbarkeit der PAD zwischen oberer und unterer Extremität vorliegt, der diesen Gegensatz begründet.

Noch ungeklärt ist die genaue klinische Relevanz der PAD. Stein et al. beschreiben in Ihrer Arbeit von 2007 eine deutliche Reduktion der PAD am vorgespannten Muskel (M. soleus) beim Vergleich von Sitzen und Stand,

begründet durch die verschiedenen Aktivitätslevel von Agonisten und Antagonisten.

Bedacht werden muss auch, dass bei Patienten mit spastischen Erkrankungen die PAD typischerweise reduziert ist. Dies wurde für obere und untere Extremität bereits demonstriert und hängt mutmaßlich mit der typischen Übererregbarkeit der Reflexe zusammen (Aymard 2000, Grey et al. 2008). Vermutet wird, dass die Reduktion der PAD über eine Veränderung der Aktivierungsmuster von Ia-Afferenzen und Motoneuronen zur Entwicklung der Spastik beiträgt (Nielsen et al. 2007). Dies erschwert die Beurteilung der bei unserer Untersuchung erhobenen signifikanten Verringerung der PAD nach einfacher lokomotorischer Bewegungsübung.

Zur Vervollständigung soll hier noch eine weitere Möglichkeit zur Erfassung subkortikaler Modulationen erwähnt werden. Neben der Messung der PAD konnten auch durch EMG-Ableitung nach magnetischer Stimulation kortikospinaler Axone über dem zerviko-medullären Übergang (CMEP) Veränderungen infolge einer motorischen Intervention dokumentiert werden. Dies wurde in einer aktuell 2012 vorgestellten Arbeit von Giesebrecht et al. beschrieben. Es wurden die Effekte ballistischer Fingerbewegung mit einer komplexen visuell-motorisch zu erlernenden Bewegungsübung verglichen. Nach der ballistischen Bewegung war eine gesteigerte kortikospinale Leitungsfähigkeit in Form einer Zunahme der EMG Amplituden, abgeleitet über dem rechten ersten dorsalen Musculus Interosseus nachweisbar. Die komplexe Aufgabe erbrachte keine messbaren Veränderungen. Kortikale Parameter wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht ermittelt. Der Nachweis einer signifikanten Modulation auf subkortikaler Ebene durch einfaches Training der oberen Extremität, stützt die von uns vorgestellten Thesen.

4.2.3 Vergleich im Hinblick auf rehabilitative Verfahren

Inzwischen hat aktives und assistiertes Bewegungstraining in der Rehabilitation nach Rückenmarkschädigung an Bedeutung gewonnen.

Für die untere Extremität existieren bereits vielfältige Arbeiten zur Auswirkung von Laufbandtraining bei Patienten mit kompletter und partieller Durchtrennung des Rückenmarks. Beispielhaft soll eine Arbeit von Wirz, Colombo und Dietz (2001) angeführt werden. Hier wurde nach kontinuierlichem, gewichtsunterstütztem Laufbandtraining über durchschnittlich 137 Tage eine signifikante Zunahme der EMG-Aktivität der Beinstreckermuskeln bei allen untersuchten Patienten nachgewiesen, einhergehend mit einer funktionellen lokomotorischen Verbesserung in der Gruppe der Patienten mit inkompletter Rückenmarksschädigung. Über einen Zeitraum von drei Jahren konnten diese Veränderungen bei Patienten mit nur inkompletter Schädigung, die demzufolge auch alltäglich lokomotorisch aktiv waren, weiterhin nachgewiesen werden. Bei allen Patienten mit komplett durchtrenntem Rückenmark, die kein Training erhielten und auch im Alltag nicht aktiv sein konnten, bildete sich die gesteigerte EMG-Aktivität kontinuierlich zurück. Hier wurde also ein eindeutiger Effekt des lokomotorischen Trainings bereits nachgewiesen. Welche neuronalen Mechanismen diese funktionelle Verbesserung verursachen, konnte jedoch bislang nicht endgültig geklärt werden. Wie aber lassen sich diese Erkenntnisse in Verbindung zu den von uns hier vorgestellten Resultaten für die obere Extremität stellen?

Auch für die funktionelle Rekonvaleszenz der oberen Extremität nach Rückenmarkverletzungen oder zerebraler Schädigung existieren vielfältige Untersuchungen. Hierbei werden allerdings lokomotionsähnliche Bewegungen der Arme im Rahmen der Rehabilitation bei spinal oder zerebral bedingter Störung der Armfunktion nicht eingesetzt. Armkurbeltraining wird zwar als positiv für Herzkreislaufparameter und allgemeine Fitness nach Rückenmarkverletzungen auf Brustwirbelhöhe beschrieben (Jacobs 2009), direkte Untersuchungen über die Auswirkung handergometrischen Trainings bei Beeinträchtigung der Arm- und Handfunktion existieren jedoch nicht.

In der Therapie nach Schlaganfall werden, neben klassischer Physiotherapie, Methoden wie etwa die *Constraint induced movement therapie*, bilaterales Training alltäglicher Bewegungen, die Spiegeltherapie oder auch mentale Trainingsmethoden angewandt (Platz 2009). Wie unter 1.3.2 beschrieben, wurde

bei gesunden Probanden für mentales Training bereits eine identisch induzierbare Vergrößerung des kortikalen Hand- und Unterarmareals wie nach praktischem Training einer 5-Finger-Klaviertastenfolge bewiesen. Dieser Mechanismus scheint auch bei Patienten mit kortikalen Schädigungen wie etwa nach Schlaganfall zu greifen. Müller et al. (2007) zeigen, dass Patienten ebenso von mentalem wie praktischem Durchführen sequentieller Fingerübungen profitieren und im Vergleich zu konventionell therapierten Patienten eine bessere Kraft und Funktionalität der oberen Extremität entwickeln. Auch wenn in der von uns präsentierten Untersuchung auf kortikaler Ebene beim Erlernen der Bewegungsfolge kein relevanter Unterschied bezüglich der Modulation der Pyramidenzellerregbarkeit nachweisbar war, ist, wie bereits oben beschrieben, eine Größenveränderung des betreffenden Kortexareals nach derartigem Training durchaus möglich. Auch eine Korrelation zwischen Größenzunahme eines Areals und Zunahme der intrakortikalen Fazilitation scheint theoretisch gut vorstellbar. Die Frage warum wir keinen nennenswerten Effekt nachweisen konnten, muss im Rahmen dieser Untersuchung weiter unbeantwortet bleiben.

Speziell mit den Auswirkungen lokomotionsähnlicher Arm- und Beinbewegung auf die Spastizität der unteren Extremität bei an Multipler Sklerose (MS) erkrankten Patienten beschäftigten sich Sosnoff und Motl (2010). Im Rahmen dieser Untersuchung konnte, gemessen anhand der Reduktion der Soleus H-Reflexamplitude und klinischer Parameter, nachgewiesen werden, dass sowohl durch Beinergometer-, aber auch durch Handergometertraining bei den betroffenen Probanden die Spastizität der Muskulatur reduziert werden konnte. Welcher Mechanismus hier zugrunde liegt, blieb allerdings unklar. Eine Veränderung der ebenfalls ermittelten PAD war nicht zu verzeichnen. Die Auswirkungen der Bewegung der oberen Extremität fielen zwar deutlich geringer aus (ca. 50% weniger Effekt auf H-Reflexamplitude als bei direktem Training der von der Spastik betroffenen Muskulatur der unteren Extremität), aber gerade für sehr stark betroffene Patienten, etwa mit Kontrakturen der spastischen unteren Extremität, stellt dies einen guten Therapieansatz im Rahmen der Neurorehabilitation dar. Wie sich bei spastischen Veränderungen der Muskulatur der oberen Extremität ein entsprechendes Training auswirken würde, ist noch

nicht weiter untersucht. Hier stellen sich jedoch einige Fragen, bedenkt man die im Rahmen unserer Untersuchung nachgewiesene Reduktion der PAD und damit Zunahme der H-Reflexamplituden. Ist es möglich, dass bei den an MS erkrankten Probanden die Regulationsmechanismen im Vergleich zu den plastischen Vorgängen bei gesunden Studienteilnehmern anderen Ursprungs sind? Auch Sosnoff und Motl gehen ja von einem präsynaptischen Regulationsmechanismus aus, schließen aber die PAD als Ursache aus. Hier besteht offensichtlich noch Klärungsbedarf im Rahmen weiterer Untersuchungen.

Zur Therapie spinal bedingter Störungen der Arm- und Handfunktion ist die Datenlage derzeit nicht eindeutig. Der wahrscheinlichste Grund hierfür ist die oftmals schwere und zum Teil auch vital bedrohliche Einschränkung bei Patienten mit schweren Rückenmarkverletzungen, was die funktionelle Rehabilitation erschwert und zunächst auch zweitrangig erscheinen lässt. Zudem liegt bei den meist kontusionsbedingten Rückenmarkschädigungen der Halswirbelsäule beim Menschen oft ein Defekt über mehrere Segmente vor. Dies, sowie die Tatsache, dass durch die dichte räumliche Anordnung einer großen Zahl von Motoneuronen und Nervenwurzeln gerade im Hals- und Brustmarkbereich die Schädigung beinahe immer auch zusätzlich das periphere Nervensystem betrifft, erhöht die Schwierigkeit geeignete Therapieansätze zu finden noch weiter (Dietz 2008).

Dennoch ist es wichtig weiterhin intensiv nach möglichen Ansätzen für rehabilitative Therapien der oberen Extremität zu suchen, da vor allem bei Störung der Armfunktion die resultierende Einschränkung der Lebensqualität von den Betroffenen als besonders drastisch empfunden wird. Snoek et al. beschreiben in einer Arbeit von 2004, dass 77% einer Gruppe befragter tetraplegischer Patienten sich von einer Verbesserung ihrer eingeschränkten Handfunktion eine wesentliche bzw. sehr wesentliche Steigerung ihrer Lebensqualität erwarten. Die Verbesserung aller anderen beeinträchtigten Funktionen wurde von den Betroffenen als weniger relevant eingestuft.

4.3 Interpretation

Bislang existieren keine Arbeiten, in denen mit gleichen technischen Methoden die Auswirkungen der hier angewandten lokomotorischen bzw. kognitiv motorischen Trainingsparadigmen der oberen Extremität auf spinale und kortikale Parameter überprüft wurden. Somit konnte in der vorliegenden Arbeit erstmals eine signifikante Reduktion der PAD am M. flexor carpi radialis nach 20 Minuten einfacher lokomotionsähnlicher Bewegung der Arme beschrieben werden. Zusätzlich konnten wir nach lokomotionsähnlichem Training eine Steigerung der ICF nachweisen.

Die reduzierte PAD kann aus den oben genannten Gründen durchaus im Sinne einer plastischen Veränderung auf spinaler Ebene gedeutet werden. Ob diese Modulationen über längere Zeit oder nur kurz anhalten, sollte noch weiter untersucht werden. Im Hinblick auf die funktionelle Rehabilitation nach Verletzungen des Rückenmarks mit Auswirkungen auf die motorischen Möglichkeiten der oberen Extremität lassen sich jedoch bereits jetzt Spekulationen anstellen. Grundsätzlich muss mit in Betracht gezogen werden, dass bei früheren Untersuchungen an Patienten mit Hemiplegie nach Schlaganfall eine im Vergleich zur gesunden Seite verringerte PAD auf der paretischen Körperhälfte zu erheben war. Dies war sowohl am Musculus soleus wie auch am Musculus flexor carpi radialis zu messen. In Bezug auf diese Beobachtung wird diskutiert, ob nicht die im zeitlichen Verlauf nach zerebraler Schädigung auftretende Verringerung der PAD einen Anteil an der Entwicklung der Spastizität betroffener Extremitäten hat und somit die nachweislich gesteigerten Muskeleigenreflexe mit erklären könnte (Aymard et al. 2000). Den von uns erhobenen Daten zufolge ergibt sich nach dem Training einer lokomotionsähnlichen Bewegung ebenfalls eine Reduktion der PAD. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu der unter anderem von Meunier et al. beschriebenen Zunahme der PAD nach komplex lokomotorischer Bewegung der Beine. Fraglich bleibt in Anbetracht dieser Beobachtungen, ob für die obere Extremität eine Reduktion der PAD hier schlicht als plastische Veränderung im Sinne einer synaptischen Plastizität betrachtet werden darf, oder ob im gegebenen

Fall nicht etwa durch lokomotionsähnliches Training der Arme der Entwicklung einer Spastizität sogar Vorschub geleistet werden würde. Die aktivitätsabhängige Plastizität des Rückenmarks muss in diesem Zusammenhang wohl kritisch betrachtet werden, da sie zwar einerseits Perspektiven zu funktioneller Rehabilitation eröffnet, damit aber auch zu inkompletter Regeneration und somit erworbener Dysfunktion beitragen könnte (Wolpaw 2007). Allerdings erscheint die Anwendung aktiver, lokomotionsähnlicher Trainingsparadigmen im Rahmen rehabilitativer Therapie und die weitere Erforschung dieser Thematik gerade wegen der erfolgten Nachweise plastischer Veränderungen in jedem Fall sinnvoll (Meunier et al. 2007), besteht doch mittels einfacher und nicht invasiver Methoden die Chance zu funktioneller Verbesserung. Zu beachten ist hier der Unterschied zu den Ergebnissen nach gewöhnlichen Therapieverfahren. Gerade infolge Inaktivität bei Patienten mit spastischer Veränderung der Muskulatur konnten unter anderem Sosnoff und Motl (2010) eindeutig eine Verschlechterung der bestehenden Symptomatik im Vergleich zu den günstigen Auswirkungen aktiver Bewegungstherapie nachweisen. Es wird sicherlich nötig sein hier weitere Untersuchungen zur PAD und den Auswirkungen lokomotionsähnlicher Trainingsprogramme an der oberen Extremität abzuwarten, um eine verlässliche Aussage treffen zu können.

4.4 Kritische Beurteilung des experimentellen Aufbaus

Gerade im Vergleich mit den oben erwähnten Arbeiten sollen mögliche Schwachpunkte der hier präsentierten Untersuchungen und denkbare Einflussfaktoren auf die Ergebnisse erwogen werden.

Die Probandenzahl ist mit 12 Probanden und cross-over-Design im Vergleich zu klinischen Studien eher klein. Verlässlichere Aussagen über die erhobenen Parameter lassen sich erst bei zahlenmäßig größer angelegten Untersuchungen machen. Allerdings arbeiten viele der zum Vergleich herangezogenen Arbeiten mit einer ähnlichen Probandenzahlen. Meunier et al. präsentieren beispielsweise Ergebnisse von Untersuchungen an 14 gesunden Probanden für die anspruchsvolle, bzw. 9 Testpersonen für die einfache Übung. Bei Mazzochio et al. wurden insgesamt 18 Personen untersucht, von Pascual-Leone et al. 15 bzw. 18 Probanden. Da aber, ebenso wie bei den beispielhaft genannten Autoren, das Hauptinteresse den grundlegenden Auswirkungen spezieller motorischer Aktivität auf kortikale bzw. spinale Parameter gilt, ist die kleine Probandenzahl zunächst gerechtfertigt. Vielversprechende Ergebnisse sollten später in größer angelegten Untersuchungen repliziert werden.

Ob die angewandten Untersuchungsmethoden für die Fragestellung wirklich geeignet sind, wurde bereits im Rahmen der Diskussion ausführlich erörtert.

Auch auf die eventuell Einfluss nehmenden Faktoren bei der Probandenauswahl wie etwa Alter, Geschlecht und Trainingszustand, soll im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden. Für den Einfluss des Alters, etwa auf die kortikale Erregbarkeit, gibt es in der Literatur widersprüchliche Angaben. Bei der zum Vergleich der TMS-Parameter herangezogenen Arbeit von Cirillo et al. konnte kein Unterschied zwischen verschiedenen Altersklassen festgestellt werden. Was den Trainingszustand der Probanden angeht, kann eine Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Die Probanden wurden beispielsweise nicht auf die Fähigkeit, ein Instrument zu spielen, befragt. Unter der Annahme, dass für geübte Musiker das Einüben der kognitiv-motorischen Bewegungsfolge leichter fällt und demzufolge der kognitive Anspruch

interindividuell nicht einheitlich ist, kann dies als möglicher beeinflussender Faktor nicht ausgeschlossen werden. Bei einem ausgewogenen Geschlechterverhältnis ($w : m = 7:5$) kann ein Einfluss des Geschlechts auf die Untersuchungsergebnisse als zu vernachlässigen angenommen werden.

Ebenfalls nicht überprüft wurde im Rahmen unserer Untersuchungen, ob die völlige Muskelentspannung bei allen Probanden wirklich gegeben war. Auch dies könnte einen gewissen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben. Bei der TMS-Messung kann in Ruhe ein Einfluss spinaler Parameter auf die Muskelantwort vernachlässigt werden, durch Muskelvorspannung würden die Ergebnisse aber verfälscht. Im Rahmen der Untersuchung war ein zusätzliches Monitoring des Hintergrund-EMGs zur vollständigen Sicherung der Muskelentspannung technisch nicht möglich. Durch gründliche Einweisung und Beobachtung der Probanden kann ein störender Einfluss als bestmöglich reduziert angenommen werden.

Zusammenfassend ist auf jeden Fall zu empfehlen, dass bei einer Vertiefung der hier präsentierten Untersuchung die angewandten Trainingsparadigmen modifiziert werden. Sehr wahrscheinlich könnte bei der kognitiv betonten Aufgabe etwa durch Einführen komplizierender Faktoren, wie beispielsweise zusätzlicher Vorgabe eines Zeitschemas, der Lerneffekt und damit auch die Wahrscheinlichkeit für einen kortikal nachweisbaren plastischen Effekt gesteigert werden.

5 Zusammenfassung

Die H-Reflex-Postaktivationsdepression (PAD) dient immer öfter zur Erfassung von Modulationen der Erregbarkeit an Synapsen auf spinaler Ebene. Durch einen streng homosynaptisch vermittelten Mechanismus ist sie gut von anderen Regulationsmechanismen abgrenzbar. Auch die mittels TMS-Doppelpulsparadigma ermittelte intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen (SICI), ebenso wie die intrakortikale Bahnung (ICF), spiegeln eine Erregbarkeit wieder. Diese ist bezogen auf kortikale Interneurone, die die Pyramidenzellererregbarkeit modulieren.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, mittels der oben genannten Techniken die Auswirkung verschiedener motorischer Interventionen auf PAD, SICI und ICF zu ermitteln. Geprüft werden sollte mit dem nachfolgend vorgestellten Untersuchungsansatz die Hypothese, dass bei gesunden Probanden das Erlernen einer zyklischen, lokomotionsähnlichen Armbewegung zu stärker ausgeprägter spinaler Plastizität führt als das kognitive Erlernen einer motorischen Bewegungsfolge. Für die untere Extremität wurde bereits mehrfach eine Assoziation von zyklischer Bewegung und spinalem motorischem Lernen beschrieben. Für die obere Extremität ist diese Thematik noch weitgehend unerforscht.

Hierfür wurden am Musculus flexor carpi radialis des rechten Armes mittels Oberflächen-Elektromyografie nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus am Oberarm H-Reflexamplituden bzw. nach magnetischer Stimulation über dem Unterarmareal des primär motorischen Kortex motorisch evozierte Potentiale aufgezeichnet. Bei 12 gesunden Probanden wurden in zwei getrennten Sitzungen zunächst PAD, SICI und ICF ermittelt. Anschließend wurde bei einer Sitzung für 20 Minuten auf einem Handergometer eine lokomotionsähnliche Bewegung trainiert. Abschließend wurden wiederum PAD, SICI und ICF erhoben. In einer anderen Sitzung wurde die Handfahrradübung durch das Erlernen und anschließend 15 malige auswendige Vorführen einer Bewegungsfolge ersetzt

(kognitives motorisches Lernen). Die Zuordnung der Intervention zu erster oder zweiter Sitzung erfolgte zufällig.

Hauptergebnis der Untersuchungen ist, dass nach dem Handergometertraining eine signifikant geringere PAD für Stimulationsfrequenzen von 0,5, 1 und 2 Hz zu verzeichnen war. Die ICF war nach der einfachen lokomotionsähnlichen Intervention signifikant gesteigert. Das Erlernen der Bewegungsfolge verursachte keinerlei signifikante Veränderungen.

Diese Ergebnisse bezüglich der PAD-Messung lassen vermuten, dass auch für die obere Extremität eine Assoziation zwischen zyklischer Armbewegung und spinalem motorischen Lernen vermutet werden darf. Die gesteigerte ICF kann in Zusammenschau mit der aktuell verfügbaren Literatur nicht sicher eingeordnet werden und scheint auf eine supraspinale Modulation hinzudeuten.

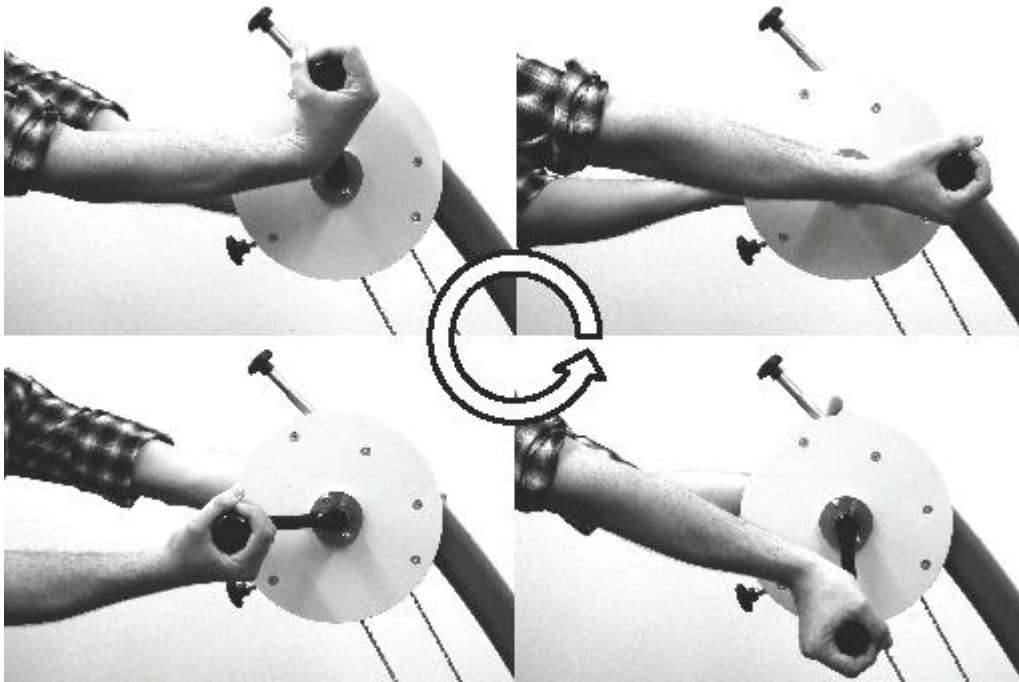
Bislang liegen nur wenige Arbeiten vor, die sich mit der Fähigkeit propriospinaler Neuronengruppen zu plastischer Veränderung als Ausdruck spinalen motorischen Lernens der oberen Extremität beschäftigen. Auch die Übertragbarkeit von Untersuchungen an der unteren Extremität und am Tiermodell ist wegen der besonders entwickelten Hand- und Armfunktion beim zweibeinig agierenden Menschen nur begrenzt möglich. Bedenkt man allerdings die relative Einfachheit dieser nicht invasiven Methoden, sind sicherlich weitere Untersuchungen, vor allem in Hinblick auf einen Erfolg durch standardmäßigen Einsatz in der Rehabilitation, eventuell auch in Form eines Ganzkörper-Lokomotionstrainings lohnend.

6 Abkürzungsverzeichnis

CPG	zentraler Pattern Generator
CS	konditionierender Stimulus (<i>conditioning stimulus</i>)
CRPS	komplexes regionales Schmerzsyndrom
CMEP	zerviko-medullär motorisch evozierte Potentiale
EMG	Elektromyografie
FCR	Musculus flexor carpi radialis
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
ICF	intrakortikale Bahnung (<i>intracortical facilitation</i>)
ISI	Interstimulusintervall
MEP	motorisch evoziertes Potential
M1	primär motorischer Kortex
MS	Multiple Sklerose
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PTP	post-tetanische Potenzierung (<i>post-tetanic potentiation</i>)
PAD	Postaktivierungshemmung (<i>post-activation depression</i>)
RMT	motorische Reizschwelle in Ruhe (resting motor threshold)
SICI	intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen (<i>short - interval intracortical inhibition</i>)
Sol H	H-Reflex des Musculus soleus
STP	Kurzzeit-Depression (<i>short-term potentiation</i>)
T	Tesla
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TS	Teststimulus
LTD	Langzeit-Depression (<i>long-term depression</i>)
LTP	Langzeit-Potenzierung (<i>long-term potentiation</i>)

7 Anhang

7.1 Schema Ergometertraining



7.2 Bewegungsfolge für kognitiv-motorische Intervention

Schriftliche Anweisung:

Grundstellung:

Handfläche nach oben

Faust schließen

Arm im Ellenbogen 90° beugen

Bewegung:

1. aus dem Handgelenk nach

- rechts
- links
- rechts
- oben
- unten
- oben

2. Faust

- öffnen
- wieder schließen

3. Arm im Ellenbogen

- strecken
- wieder beugen

4. aus dem Handgelenk

- links
- rechts
- unten
- oben

Wiederholung ab 1.

15 fehlerfreie Wiederholungen!

7.3 Übersicht über die ausgewerteten Datensätze (Tabelle 6)

a) TMS		Lokomotion						Kognition					
		pre			post			pre			post		
Interstimulusintervall (ms)		1 (absolut)	3	13	1 (absolut)	3	13	1 (absolut)	3	13	1 (absolut)	3	13
MEP-Amplitude (mV)	1	0,469	0,567	1,489	0,392	0,564	1,417	0,438	0,646	1,536	0,420	0,537	1,143
	2	1,183	0,394	1,266	0,855	0,631	1,348	0,123	0,414	1,158	0,225	0,190	1,201
	3	1,090	0,604	1,020	0,748	0,683	1,313	1,358	0,578	1,302	1,411	0,434	1,002
	4	0,497	0,302	1,199	1,058	0,236	1,398	0,355	0,259	1,445	0,241	0,704	1,320
	5	0,408	0,351	0,656	0,935	0,263	0,885	0,508	0,610	1,098	0,376	0,820	1,212
	6	0,412	0,337	0,792	0,551	0,351	1,447	0,229	0,732	1,770	0,273	0,607	1,143
	7	0,261	0,438	2,061	0,181	0,311	1,621	0,375	0,360	1,194	1,093	0,424	1,443
	8	0,261	0,693	0,779	0,537	0,594	1,303	0,947	0,374	1,622	2,446	0,152	1,427
	9	0,332	0,921	1,247	0,456	0,654	1,408	0,777	0,844	1,581	0,610	0,833	1,266
	10	0,133	0,787	1,625	0,202	0,375	1,772	0,107	0,932	2,244	0,116	0,487	1,493
	11	0,780	0,248	1,182	1,017	0,263	1,531	0,407	0,958	1,069	0,500	0,603	1,598
	12	0,439	0,792	1,385	0,852	0,550	1,653	0,704	0,777	1,387	1,071	0,936	1,197

b) H-Reflex		Lokomotion											
		pre						post					
Stimulationsfrequenz (Hz)		01 (absolut)	2	5	10	20	01 (end)	01 (absolut)	2	5	10	20	01 (end)
H-Reflex-Amplitude (mV)	1	0,261		0,372	0,366	0,141	0,689	0,212		0,429	0,322	0,200	0,380
	2	1,483			0,098	0,074	0,636	1,515			0,176	0,225	0,750
	3	0,892	0,847	0,377	0,178	0,090	0,758	1,665	0,830	0,361	0,229	0,178	0,960
	4	2,954	0,397	0,290	0,338	0,155	0,816	4,103	0,589	0,434	0,266	0,098	0,868
	5	0,792	0,657	0,281	0,140	0,114	1,000	0,525	0,605	0,333	0,305	0,207	0,632
	6	0,434	0,453	0,284	0,212	0,114	0,292	0,442	0,864	0,599	0,391	0,163	1,652
	7	1,138	0,880	0,775	0,515	0,472	0,934	0,645	0,854	0,914	0,678	0,916	1,043
	8	5,520	0,913	0,528	0,172	0,121	0,949	7,023	0,884	0,586	0,440	0,163	1,066
	9	0,869	0,644	0,251	0,088	0,028	0,784	1,826	0,725	0,292	0,071	0,068	0,768
	10	1,174	0,780	0,580	0,262	0,241	0,902	1,263	1,035	0,425	0,267	0,270	0,940
	11	0,188		0,282	0,278	0,200	0,647	0,148		0,453	0,300	0,301	1,107
	12	0,289	0,725	0,352	0,187	0,129	0,708	0,352	0,661	0,587	0,441	0,400	0,730

b) H-Reflex		Kognition											
		pre						post					
Stimulationsfrequenz (Hz)		01 (absolut)	2	5	10	20	01 (end)	01 (absolut)	2	5	10	20	01 (end)
H-Reflex-Amplitude (mV)	1	0,725	0,820	0,380	0,196	0,154	1,218	1,349	0,685	0,327	0,250	0,220	0,891
	2	1,111	0,965	0,462	0,177	0,133	0,711	0,613	0,747	0,664	0,539	0,322	0,693
	3	2,227	0,505	0,449	0,345	0,291	0,852	2,679	0,798	0,484	0,326	0,240	0,798
	4	1,700	0,964	0,621	0,289	0,292	0,609	5,368	0,939	0,493	0,357	0,294	0,598
	5	1,063	0,803	0,579	0,267	0,260	0,986	1,348	0,692	0,381	0,336	0,258	0,909
	6	0,798	0,977	0,683	0,605	0,552	1,090	1,954	0,827	0,596	0,411	0,352	0,944
	7	0,960	1,075	0,448	0,279	0,061	2,037	2,215	0,813	0,412	0,310	0,229	0,666
	8	3,564	0,687	0,464	0,231	0,154	0,776	2,658	0,918	0,939	0,422	0,258	1,818
	9	0,448	0,735	0,238	0,074	0,045	0,656	0,405	0,764	0,271	0,210	0,048	0,868
	10	0,951	0,524	0,514	0,368	0,331	0,892	1,161	0,560	0,359	0,200	0,190	0,666
	11	0,586	0,994		0,457	0,231	0,578	0,338	0,781		0,302	0,264	0,737
	12	0,480	0,821	0,762	0,551	0,706	1,070	0,331	0,964	0,637	0,620	0,615	0,982

a) Daten aus TMS-Messung

b) Daten aus H-Reflexmessung

7.4 Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung (Tabelle 9)

a) TMS	Lokomotion			
	pre		post	
Interstimulusintervall (ms)	3	13	3	13
Signifikanz	0,882	0,992	0,682	0,668
	Kognition			
	pre		post	
Interstimulusintervall (ms)	3	13	3	13
Signifikanz	0,955	0,977	0,994	0,883

b)H-Reflex	Lokomotion				
	pre				
Stimulationsfrequenz (Hz)	0,2	0,5	1	2	0,1end
Signifikanz	0,978	0,367	0,921	0,422	0,856
	post				
Stimulationsfrequenz (Hz)	0,2	0,5	1	2	0,1end
Signifikanz	0,929	0,629	0,869	0,343	0,838

b)H-Reflex	Kognition				
	pre				
Stimulationsfrequenz (Hz)	0,2	0,5	1	2	0,1end
Signifikanz	0,754	0,922	0,912	0,693	0,716
	post				
Stimulationsfrequenz (Hz)	0,2	0,5	1	2	0,1end
Signifikanz	0,990	0,935	0,898	0,743	0,254

- a) Signifikanz bei verschiedenen Interstimulusintervallen (TMS)
- b) Signifikanz bei verschiedenen Stimulationsfrequenzen (H-Reflexmessung)

8 Literaturverzeichnis

Online-Lexikon der Neurowissenschaft. ed. H. Hanser. Wissenschaft Online.

Adkins, D. L., J. Boychuk, M. S. Remple & J. A. Kleim (2006) Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. *J Appl Physiol*, 101, 1776-82.

Aimonetti, J. M. & J. B. Nielsen (2001) Changes in intracortical excitability induced by stimulation of wrist afferents in man. *Journal of Physiology-London*, 534, 891-902.

Asanuma, H. & A. Keller (1991) NEURONAL MECHANISMS OF MOTOR LEARNING IN MAMMALS. *Neuroreport*, 2, 217-224.

Aymard, C., R. Katz, C. Lafitte, E. Lo, A. Penicaud, P. Pradat-Diehl & S. Raoul (2000) Presynaptic inhibition and homosynaptic depression - A comparison between lower and upper limbs in normal human subjects and patients with hemiplegia. *Brain*, 123, 1688-1702.

Barbeau, H. & S. Rossignol (1987) Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. *Brain Res*, 412, 84-95.

Barker, A. T. & R. Jalinous (1985) NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *Lancet*, 1, 1106-1107.

Barriere, G., H. Leblond, J. Provencher & S. Rossignol (2008) Prominent role of the spinal central pattern generator in the recovery of locomotion after partial spinal cord injuries. *Journal of Neuroscience*, 28, 3976-3987.

Benardo, L. S. (1994) SEPARATE ACTIVATION OF FAST AND SLOW INHIBITORY POSTSYNAPTIC POTENTIALS IN RAT NEOCORTEX IN-VITRO. *Journal of Physiology-London*, 476, 203-215.

Berlucchi, G. (2002) The origin of the term plasticity in the neurosciences: Ernesto Lugaro and chemical synaptic transmission. *J Hist Neurosci*, 11, 305-9.

- Bischoff, C., R. Dengler & H. C. Hopf. 2008. EMG, NLG Elektromyographie, Nervenleitungsuntersuchungen ; 67 Tabellen. 150. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Bliss, T. V. P. & T. Lomo (1973) LONG-LASTING POTENTIATION OF SYNAPTIC TRANSMISSION IN DENTATE AREA OF ANESTHETIZED RABBIT FOLLOWING STIMULATION OF PERFORANT PATH. *Journal of Physiology-London*, 232, 331-356.
- Brown, T. G. (1911) The Intrinsic Factors in the Act of Progression in the Mammal. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, 84, 308-319.
- Butefisch, C. M., B. C. Davis, S. P. Wise, L. Sawaki, L. Kopylev, J. Classen & L. G. Cohen (2000) Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 3661-3665.
- Chen, C. & S. Tonegawa (1997) Molecular genetic analysis of synaptic plasticity, activity-dependent neural development, learning, and memory in the mammalian brain. *Annual Review of Neuroscience*, 20, 157-184.
- Chen, R., D. Cros, A. Curra, V. Di Lazzaro, J. P. Lefaucheur, M. R. Magistris, K. Mills, K. M. Roesler, W. J. Triggs, Y. Ugawa & U. Ziemann (2008) The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, 119, 504-532.
- Chugani, H. T., R. A. Muller & D. C. Chugani (1996) Functional brain reorganization in children. *Brain & Development*, 18, 347-356.
- Cirillo, J., N. C. Rogasch & J. G. Semmler (2010) Hemispheric differences in use-dependent corticomotor plasticity in young and old adults. *Experimental Brain Research*, 205, 57-68.
- Cohen, L. G., P. Celnik, A. PascualLeone, B. Corwell, L. Faiz, J. Dambrosia, M. Honda, N. Sadato, C. Gerloff, M. D. Catala & M. Hallett (1997) Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*, 389, 180-183.

-
- Crone, C. & J. Nielsen (1989) METHODOLOGICAL IMPLICATIONS OF THE POST ACTIVATION DEPRESSION OF THE SOLEUS H-REFLEX IN MAN. *Experimental Brain Research*, 78, 28-32.
- Curtis, D. R. & J. C. Eccles (1960) SYNAPTIC ACTION DURING AND AFTER REPETITIVE STIMULATION. *Journal of Physiology-London*, 150, 374-398.
- de Leon, R. D., J. A. Hodgson, R. R. Roy & V. R. Edgerton (1998) Locomotor capacity attributable to step training versus spontaneous recovery after spinalization in adult cats. *J Neurophysiol*, 79, 1329-40.
- DeFelipe, J. (2002) Sesquicentenary of the birthday of Santiago Ramon y Cajal, the father of modern neuroscience. *Trends in Neurosciences*, 25, 481-484.
- Di Lazzaro, V., A. Oliviero, F. Pilato, E. Saturno, M. Dileone, P. Mazzone, A. Insola, P. A. Tonali & J. C. Rothwell (2004) The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clinical Neurophysiology*, 115, 255-266.
- Di Lazzaro, V., A. Oliviero, P. Profice, E. Saturno, F. Pilato, A. Insola, P. Mazzone, P. Tonali & J. C. Rothwell (1998) Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electromyography and Motor Control-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 109, 397-401.
- Dietz, V. (2002) Do human bipeds use quadrupedal coordination? *Trends Neurosci*, 25, 462-7.
- Dietz, V. (2008) Ready for human spinal cord repair? *Brain*, 131, 2240-2.
- Dietz, V. & T. Sinkjaer (2007) Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol*, 6, 725-33.
- Donoghue, J. P. (1995) Plasticity of adult sensorimotor representations. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 749-754.
- Duque, J., F. Hummel, P. Celnik, N. Murase, R. Mazzocchio & L. G. Cohen (2005) Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *Neuroimage*, 28, 940-6.
-

- Eccles, J. C. & I. A. Mc (1953) The effects of disuse and of activity on mammalian spinal reflexes. *J Physiol*, 121, 492-516.
- Edmonds, B., A. J. Gibb & D. Colquhoun (1995) MECHANISMS OF ACTIVATION OF GLUTAMATE RECEPTORS AND THE TIME-COURSE OF EXCITATORY SYNAPTIC CURRENTS. *Annual Review of Physiology*, 57, 495-519.
- Eyre, J. A. (2007) Corticospinal tract development and its plasticity after perinatal injury. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31, 1136-1149.
- Eyre, J. A., M. Smith, L. Dabydeen, G. J. Clowry, E. Petacchi, R. Battini, A. Guzzetta & G. Cioni (2007) Is hemiplegic cerebral palsy equivalent to amblyopia of the corticospinal system? *Annals of Neurology*, 62, 493-503.
- Faist, M., V. Dietz & E. Pierrot-Deseilligny (1996) Modulation, probably presynaptic in origin, of monosynaptic Ia excitation during human gait. *Exp Brain Res*, 109, 441-9.
- Frigon, A., G. Barriere, K. Fenelon & S. Yakovenko (2007) Conceptualizing the mammalian locomotor central pattern generator with modelling. *Journal of Physiology-London*, 580, 363-364.
- Gerloff, C., K. Bushara, A. Sailer, E. M. Wassermann, R. Chen, T. Matsuoka, D. Waldvogel, G. F. Wittenberg, K. Ishii, L. G. Cohen & M. Hallett (2006) Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain*, 129, 791-808.
- Giesebrecht, S., H. van Duinen, G. Todd, S. C. Gandevia & J. L. Taylor (2012) Training in a ballistic task but not a visuomotor task increases responses to stimulation of human corticospinal axons. *J Neurophysiol*, 107, 2485-92.
- Grafman, J. (2000) Conceptualizing functional neuroplasticity. *Journal of Communication Disorders*, 33, 345-356.
- Grey, M. J., K. Klinge, C. Crone, J. Lorentzen, F. Biering-Sorensen, M. Ravnborg & J. B. Nielsen (2008) Post-activation depression of soleus stretch reflexes in healthy and spastic humans. *Exp Brain Res*, 185, 189-97.

- Grillner, S. & P. Wallen (1985) CENTRAL PATTERN GENERATORS FOR LOCOMOTION, WITH SPECIAL REFERENCE TO VERTEBRATES. Annual Review of Neuroscience, 8, 233-261.
- Hanajima, R., Y. Ugawa, Y. Terao, K. Sakai, T. Furubayashi, K. Machii & I. Kanazawa (1998) Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. Journal of Physiology-London, 509, 607-618.
- Hebb, D. 1949. The organization of behavior: a neuropsychological theory. ed. N. Y. Wiley.
- Hooper, S. L. (2000) Central pattern generators. Current Biology, 10, R176-R177.
- Hultborn, H., M. Illert, J. Nielsen, A. Paul, M. Ballegaard & H. Wiese (1996) On the mechanism of the post-activation depression of the H-reflex in human subjects. Experimental Brain Research, 108, 450-462.
- Hultborn, H., S. Meunier, C. Morin & E. Pierrot-Deseilligny (1987) Assessing changes in presynaptic inhibition of I a fibres: a study in man and the cat. J Physiol, 389, 729-56.
- Iriki, A., C. Pavlides, A. Keller & H. Asanuma (1989) LONG-TERM POTENTIATION IN THE MOTOR CORTEX. Science, 245, 1385-1387.
- Jensen, J. L., P. C. Marstrand & J. B. Nielsen (2005) Motor skill training and strength training are associated with different plastic changes in the central nervous system. J Appl Physiol, 99, 1558-68.
- Karni, A., G. Meyer, P. Jezzard, M. M. Adams, R. Turner & L. G. Ungerleider (1995) FUNCTIONAL MRI EVIDENCE FOR ADULT MOTOR CORTEX PLASTICITY DURING MOTOR SKILL LEARNING. Nature, 377, 155-158.
- Karni, A., G. Meyer, C. Rey-Hipolito, P. Jezzard, M. M. Adams, R. Turner & L. G. Ungerleider (1998) The acquisition of skilled motor performance: Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 95, 861-868.

- Kato, H., M. Izumiyama, H. Koizumi, A. Takahashi & Y. Itoyama (2002) Near-infrared spectroscopic topography as a tool to monitor motor reorganization after hemiparetic stroke - A comparison with functional MRI. *Stroke*, 33, 2032-2036.
- Katz, R. & E. Pierrot-Deseilligny (1999) Recurrent inhibition in humans. *Prog Neurobiol*, 57, 325-55.
- Kim, Y. H., S. H. You, Y. H. Kwon, M. Hallett, J. H. Kim & S. H. Jang (2006) Longitudinal fMRI study for locomotor recovery in patients with stroke. *Neurology*, 67, 330-333.
- Kitago, T., R. Mazzocchio, G. Liuzzi & L. G. Cohen (2004) Modulation of H-reflex excitability by tetanic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 115, 858-861.
- Kleim, J. A., E. Lussnig, E. R. Schwarz, T. A. Comery & W. T. Greenough (1996) Synaptogenesis and FOS expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *Journal of Neuroscience*, 16, 4529-4535.
- Koceja, D. M., J. R. Burke & G. Kamen (1991) ORGANIZATION OF SEGMENTAL REFLEXES IN TRAINED DANCERS. *International Journal of Sports Medicine*, 12, 285-289.
- Kohn, A. F., M. K. Floeter & M. Hallett (1997) Presynaptic inhibition compared with homosynaptic depression as an explanation for soleus H-reflex depression in humans. *Experimental Brain Research*, 116, 375-380.
- Krause, P., S. Forderreuther & A. Straube (2006) [Motor cortical representation in patients with complex regional pain syndrome: a TMS study]. *Schmerz*, 20, 181-4, 186-8.
- Kujirai, T., M. D. Caramia, J. C. Rothwell, B. L. Day, P. D. Thompson, A. Ferbert, S. Wroe, P. Asselman & C. D. Marsden (1993) CORTICOCORTICAL INHIBITION IN HUMAN MOTOR CORTEX. *Journal of Physiology-London*, 471, 501-519.
- Kuno, M. (1964) MECHANISM OF FACILITATION AND DEPRESSION OF THE EXCITATORY SYNAPTIC POTENTIAL IN SPINAL MOTONEURONES. *J Physiol*, 175, 100-12.

- Lee, T. D., L. R. Swanson, A. L. Hall (1991) What is repeated in a repetition? Effects of practice conditions on motor skill acquisition. *Phys Ther* 1991;71:150-156.1
- Liepert, J., J. Classen, L. G. Cohen & M. Hallett (1998) Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Exp Brain Res*, 118, 421-6.
- Liu, Y. P., B. T. Lang, M. K. Baskaya, R. J. Dempsey & R. Vemuganti (2009) The potential of neural stem cells to repair stroke-induced brain damage. *Acta Neuropathologica*, 117, 469-480.
- Lledo, P. M., M. Alonso & M. S. Grubb (2006) Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 179-193.
- Lotze, M., C. Braun, N. Birbaumer, S. Anders & L. G. Cohen (2003) Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain*, 126, 866-72.
- Luft, A. R. & M. M. Buitrago (2005) Stages of motor skill learning. *Molecular Neurobiology*, 32, 205-216.
- Maier, M. A., M. Illert, P. A. Kirkwood, J. Nielsen & R. N. Lemon (1998) Does a C3-C4 propriospinal system transmit corticospinal excitation in the primate? An investigation in the macaque monkey. *J Physiol*, 511 (Pt 1), 191-212.
- Mazzocchio, R., T. Kitago, G. Liuzzi, J. R. Wolpaw & L. G. Cohen (2006) Plastic changes in the human H-reflex pathway at rest following skillful cycling training. *Clin Neurophysiol*, 117, 1682-91.
- McCrea, D. A. & I. A. Rybak (2008) Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. *Brain Research Reviews*, 57, 134-146.
- Meunier, S., J. Kwon, H. Russmann, S. Ravindran, R. Mazzocchio & L. Cohen (2007) Spinal use-dependent plasticity of synaptic transmission in humans after a single cycling session. *Journal of Physiology-London*, 579, 375-388.
- Molinari, M. (2009) Plasticity properties of CPG circuits in humans: Impact on gait recovery. *Brain Research Bulletin*, 78, 22-25.

- Morin, C., E. Pierrot-Deseilligny & H. Hultborn (1984) Evidence for presynaptic inhibition of muscle spindle Ia afferents in man. *Neurosci Lett*, 44, 137-42.
- Muellbacher, W. (2001) Die Rolle des Motorkortex beim motorischen Lernen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 2001, 2 (3), 20-25.
- Muir, G. D. & J. D. Steeves (1997) Sensorimotor stimulation to improve locomotor recovery after spinal cord injury. *Trends in Neurosciences*, 20, 72-77.
- Nakajima, K., M. A. Maier, P. A. Kirkwood & R. N. Lemon (2000) Striking differences in transmission of corticospinal excitation to upper limb motoneurons in two primate species. *Journal of Neurophysiology*, 84, 698-709.
- Nakamura, H., H. Kitagawa, Y. Kawaguchi & H. Tsuji (1997) Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *Journal of Physiology-London*, 498, 817-823.
- Netz, J., T. Lammers & V. Homberg (1997) Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. *Brain*, 120, 1579-1586.
- Nicolas, G., V. Marchand-Pauvert, D. Burke & E. Pierrot-Deseilligny (2001) Corticospinal excitation of presumed cervical propriospinal neurones and its reversal to inhibition in humans. *J Physiol*, 533, 903-19.
- Nielsen, J., C. Crone & H. Hultborn (1993) H-REFLEXES ARE SMALLER IN DANCERS FROM THE ROYAL DANISH BALLET THAN IN WELL-TRAINED ATHLETES. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 66, 116-121.
- Nielsen, J. B. (2003) How we walk: Central control of muscle activity during human walking. *Neuroscientist*, 9, 195-204.
- Nielsen, J. B., C. Crone & H. Hultborn (2007) The spinal pathophysiology of spasticity--from a basic science point of view. *Acta Physiol (Oxf)*, 189, 171-80.
- Pascual-Leone, A., A. Amedi, F. Fregni & L. B. Merabet (2005) The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 377-401.

Pascual-Leone, A., D. Nguyet, L. G. Cohen, J. P. Brasil-Neto, A. Cammarota & M. Hallett (1995) Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol*, 74, 1037-45.

Perez, M. A., B. K. Lunnholt, K. Nyborg & J. B. Nielsen (2004) Motor skill training induces changes in the excitability of the leg cortical area in healthy humans. *Exp Brain Res*, 159, 197-205.

Peurala, S. H., J. F. Muller-Dahlhaus, N. Arai & U. Ziemann (2008) Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). *Clin Neurophysiol*, 119, 2291-7.

Pierrot-Deseilligny, E. (1997) Assessing changes in presynaptic inhibition of Ia afferents during movement in humans. *J Neurosci Methods*, 74, 189-99.

PierrotDeseilligny, E. (1996) Transmission of the cortical command for human voluntary movement through cervical propriospinal premotoneurons. *Progress in Neurobiology*, 48, 489-517.

Platz, T. (2009) Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall. *Neurologie & Rehabilitation*, 15, 81 – 106.

Reis, J., O. B. Swayne, Y. Vandermeeren, M. Camus, M. A. Dimyan, M. Harris-Love, M. A. Perez, P. Ragert, J. C. Rothwell & L. G. Cohen (2008) Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol*, 586, 325-51.

Roshan, L., G. O. Paradiso & R. Chen (2003) Two phases of short-interval intracortical inhibition. *Experimental Brain Research*, 151, 330-337.

Rossi-Durand, C., K. E. Jones, S. Adams & P. Bawa (1999) Comparison of the depression of H-reflexes following previous activation in upper and lower limb muscles in human subjects. *Experimental Brain Research*, 126, 117-127.

Rossignol, S. (2006) Plasticity of connections underlying locomotor recovery after central and/or peripheral lesions in the adult mammals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361, 1647-71.

- Sadato, N., A. PascualLeone, J. Grafman, V. Ibanez, M. P. Deiber, G. Dold & M. Hallett (1996) Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature*, 380, 526-528.
- Sanes, J. N. (2003) Neocortical mechanisms in motor learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 13, 225-231.
- Schott, G. D. (1993) Penfield's homunculus: a note on cerebral cartography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56, 329-33.
- Siebner, H. R. u. Z., Ulf. 2007. Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Smyth, C., J. J. Summers & M. I. Garry (2010) Differences in motor learning success are associated with differences in M1 excitability. *Hum Mov Sci*, 29, 618-30.
- Sosnoff, J. J. & R. W. Motl (2010) Effect of acute unloaded arm versus leg cycling exercise on the soleus H-reflex in adults with multiple sclerosis. *Neurosci Lett*, 479, 307-11.
- Squire, L. R. (2004) Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 171-177.
- Stein, R. B., K. L. Estabrooks, S. McGie, M. J. Roth & K. E. Jones (2007) Quantifying the effects of voluntary contraction and inter-stimulus interval on the human soleus H-reflex. *Exp Brain Res*, 182, 309-19.
- Tombari, D., I. Loubinoux, J. Pariente, A. Gerdelat, J. F. Albucher, J. Tardy, E. Cassol & F. Chollet (2004) A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable subcortical stroke patients. *Neuroimage*, 23, 827-839.
- Trimble, M. H. & D. M. Koceja (2001) Effect of a reduced base of support in standing and balance training on the soleus H-reflex. *International Journal of Neuroscience*, 106, 1-20.
- Tyc, F., A. Boyadjian & H. Devanne (2005) Motor cortex plasticity induced by extensive training revealed by transcranial magnetic stimulation in human. *European Journal of Neuroscience*, 21, 259-266.

- Ward, N. S., M. M. Brown, A. J. Thompson & R. S. J. Frackowiak (2003) Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain*, 126, 2476-2496.
- Weber, M. & A. A. Eisen (2002) Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems. *Muscle & Nerve*, 25, 160-175.
- Wehrli, W. B., Reinhard. 2003. Enzyklopädie elektrophysiologischer Untersuchungen. XIII, 542 S. : Ill., graph. Darst. München [u.a.]: Urban & Fischer.
- Wirz, M., G. Colombo & V. Dietz (2001) Long term effects of locomotor training in spinal humans. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 71, 93-96.
- Wolpaw, J. R. (2007) Spinal cord plasticity in acquisition and maintenance of motor skills. *Acta Physiol (Oxf)*, 189, 155-69.
- Wolpaw, J. R. & J. S. Carp (2006) Plasticity from muscle to brain. *Progress in Neurobiology*, 78, 233-263.
- Wolpaw, J. R. & C. L. Lee (1989) MEMORY TRACES IN PRIMATE SPINAL-CORD PRODUCED BY OPERANT-CONDITIONING OF H-REFLEX. *Journal of Neurophysiology*, 61, 563-572.
- Wolpaw, J. R. & A. M. Tennissen (2001) Activity-dependent spinal cord plasticity in health and disease. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 807-843.
- Zehr, E. P., D. F. Collins, A. Frigon & N. Hoogenboom (2003) Neural control of rhythmic human arm movement: Phase dependence and task modulation of Hoffmann reflexes in forearm muscles. *Journal of Neurophysiology*, 89, 12-21.
- Ziemann, U., W. Muellbacher, M. Hallett & L. G. Cohen (2001) Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain*, 124, 1171-81.
- Ziemann, U., J. C. Rothwell & M. C. Ridding (1996) Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *Journal of Physiology-London*, 496, 873-881.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Benita Mergner
Geburtsdatum	08.06.1979
Geburtsort	München
Familienstand	ledig

Schul- und Berufsausbildung

1985 – 1989	Grundschule Zusmarshausen
1989 – 1998	Gymnasium Aschaffenburg
1999 – 2002	Ausbildung zur Kinderkrankenschwester (Berufsfachschule für Kinderkrankenpflege am Klinikum Aschaffenburg)

Studium

10/2005 – 11/2011	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians- Universität München
11.09.2007	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
15.11.2011	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

Wahlfach	Pädiatrie (Klinikum Traunstein)
Chirurgie	Rotation Unfall-, Allgemein-, Gefäß- und Kinderchirurgie (Klinikum Traunstein)
Innere Medizin	Klinikum Augustinum (München)

Berufstätigkeit und Weiterbildung

10/2002 – 10/2005	Kinderkrankenschwester auf der kinderkardiologischen und pädiatrischen Intensivstation am Klinikum Großhadern
10/2005 – 11/2011	Kinderkrankenschwester bei der Manuela Götz GmbH für ambulante Kinderkrankenpflege in München
23.11.2011	Erteilung der Approbation als Ärztin
Seit 01/2012	Ärztin in Weiterbildung an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin „Dr. Siegfried Wolff“ in Eisenach

10 Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. Andreas Straube und Dr. Tobias Winkler für die Überlassung eines spannenden Themas, die vielen Anregungen und die jederzeit angenehme Betreuung und Zusammenarbeit.

Großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit haben auch alle Probanden, die sich für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben – vielen Dank dafür.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und allen die mich während des Studiums begleitet und unterstützt haben ganz herzlich bedanken, ohne Euch wäre ich jetzt nicht hier!