

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

**Mikrostruktur transkallosaler motorischer Fasern,  
interhemisphärische Inhibition und handmotorische Funktion bei Kindern  
mit Periventrikulärer Leukomalazie**

Dissertation

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

vorgelegt von  
Berit Kirmess  
aus  
Oldenburg

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Florian Heinen

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Steffen Berweck

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Inga Katharina Koerte

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2022

Meiner Familie

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><i>Einleitung</i></b> .....	<b>4</b>
<b>1.1</b>	<b>Pathogenese der periventrikulären Leukomalazie</b> .....	<b>6</b>
<b>1.2</b>	<b>Formen der PVL</b> .....	<b>7</b>
<b>1.3</b>	<b>Bildgebende Diagnostik periventrikulärer Schäden</b> .....	<b>8</b>
1.3.1	Physikalische Grundlagen der Diffusionstensorbildgebung .....	9
1.3.2	Traktographie.....	10
<b>1.4</b>	<b>Handmotorik und Spiegelbewegungen</b> .....	<b>11</b>
<b>1.5</b>	<b>Zielsetzung</b> .....	<b>14</b>
<b>2</b>	<b><i>Methoden und Material</i></b> .....	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Studiendesign und Kollektiv</b> .....	<b>15</b>
2.1.1	Ethikvotum.....	15
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	15
2.1.3	Studienteilnehmer mit BS-CP/PVL .....	17
2.1.4	Probanden der Kontrollgruppe.....	17
2.1.5	Aufklärung und Einverständnis.....	17
<b>2.2</b>	<b>Diffusionstensorbildgebung</b> .....	<b>18</b>
2.2.1	Der Magnetresonanztomograph .....	18
2.2.2	Datenakquisition .....	19
2.2.3	DTI-Datenauswertung.....	19
2.2.4	Traktographie.....	20
<b>2.3</b>	<b>Transkranielle Magnetstimulation</b> .....	<b>21</b>
2.3.1	Stimulator und Spule.....	21
2.3.2	Elektromyogramm .....	21
2.3.3	Detektionssystem .....	23
2.3.4	EMG-Datenanalyse.....	27
<b>2.4</b>	<b>Spiegelbildliche Mitbewegungen</b> .....	<b>28</b>
2.4.1	Klinische Untersuchung.....	28
2.4.2	Bewertung der Spiegelbewegungen.....	29
2.4.3	Apparative Untersuchung .....	30
2.4.4	Berechnung des Spiegelquotienten .....	31
<b>2.5</b>	<b>Statistische Analyse</b> .....	<b>32</b>
2.5.1	Diffusionstensorbildgebung .....	32

## Inhaltsverzeichnis

---

2.5.2	Neuronavigierte TMS .....	32
2.5.3	Handmotorik .....	33
<b>3</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b> .....	<b>34</b>
<b>3.1</b>	<b>Magnetresonanztomographie</b> .....	<b>34</b>
3.1.1	Konventionelle MRT-Sequenzen.....	34
3.1.2	DTI und Traktographie .....	34
3.1.3	MRT Schnitte der Probanden mit Periventrikulärer Leukomalazie .....	38
<b>3.2</b>	<b>Transkranielle Magnetstimulation</b> .....	<b>39</b>
3.2.1	Motorische Ruheschwelle .....	40
3.2.2	Ipsilaterale silent period - Latenz.....	40
3.2.3	Ipsilaterale silent period - Dauer .....	41
3.2.4	Ipsilaterale silent period - Fläche .....	41
<b>3.3</b>	<b>Spiegelbildliche Mitbewegungen</b> .....	<b>43</b>
3.3.1	Klinische Untersuchung.....	43
3.3.2	Computergestützte Handmotorikmessung .....	44
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>47</b>
<b>4.1</b>	<b>Zusammenfassung der Hauptergebnisse</b> .....	<b>47</b>
<b>4.2</b>	<b>Diskussion der Methoden</b> .....	<b>47</b>
4.2.1	Magnetresonanztomographie .....	47
4.2.2	Transkranielle Magnetstimulation .....	48
4.2.3	Spiegelbildliche Mitbewegungen.....	49
<b>4.3</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b> .....	<b>50</b>
4.3.1	Ergebnisse Magnetresonanztomographie.....	50
4.3.2	Ergebnisse der Transkranielle Magnetstimulation .....	55
4.3.3	Spiegelbildliche Mitbewegungen.....	56
<b>4.4</b>	<b>Fehlermöglichkeiten und Schwachpunkte der Studie</b> .....	<b>58</b>
<b>4.5</b>	<b>Schlussfolgerung und Ausblick</b> .....	<b>59</b>
<b>5</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b> .....	<b>60</b>
<b>6</b>	<b><i>Summary</i></b> .....	<b>62</b>
<b>7</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>64</b>
<b>8</b>	<b><i>Anhang</i></b> .....	<b>73</b>
<b>8.1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>73</b>

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>8.2</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>75</b>
<b>8.3</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>78</b>
<b>8.4</b>	<b>Untersuchungsprotokolle</b> .....	<b>79</b>
8.4.1	Untersuchungsprotokoll TMS.....	79
8.4.2	Anleitung Neuronavigation.....	81
8.4.3	Bedienungsprotokoll BrainView/TMS .....	82
	<b><i>Danksagung</i></b> .....	<b>83</b>
	<b><i>Affidavit</i></b> .....	<b>84</b>

## 1 Einleitung

Weltweit sterben jedes Jahr etwa 6 Millionen Kinder vor dem fünften Lebensjahr (1, 2). In den ersten 28 Lebenstagen ist die Sterblichkeit mit 45% besonders hoch. Unter den Ursachen sind die Frühgeburtlichkeit und ihre Komplikationen mit 1,1 Millionen Kindern führend (1, 2). In Europa ist die Frühgeburt und ihre Komplikationen sogar für 60% der Sterblichkeit im ersten Lebensjahr verantwortlich (3). Jährlich kommen weltweit 15 Millionen Kinder als Frühgeborene zur Welt - in Deutschland ist jedes zwölfte lebendgeborene Kind ein Frühgeborenes (4, 5).

Über Jahrzehnte nahm die Zahl der Frühgeborenen zu: 2010 waren es weltweit mit 6,5% aller Neugeborenen fast doppelt so viele, wie 1990 mit 3,6% (4). In den Industrienationen wurden im Wesentlichen drei Faktoren für die Zunahme der Frühgeburten verantwortlich gemacht: Erstens der vermehrte Einsatz von reproduktionsmedizinischen Verfahren mit erhöhtem Risiko von Mehrlingsschwangerschaften, zweitens die steigende Zahl von Spätgebärenden und drittens die verbesserte Vorsorge in der Frühschwangerschaft mit Austragen des Kindes bis zum Zeitpunkt mit erhöhter Überlebenschance (3, 6-8). Mittlerweile zeigen Erhebungen aus der Zeit von 2000 bis 2010 eine Stagnation der Frühgeborenenrate (9).

Frühgeborene können in drei Subgruppen unterteilt werden: Late and Moderate preterm (LAMP) von 32 bis 37 Schwangerschaftswochen (SSW) (Geburtsgewicht (GG) um 1500g - 2500g), very low birth weight children (VLBW) mit 1000 - 1500g GG (meist 28 bis 32 SSW) und extremely low birth weight children (ELBW) mit weniger als 1000g GG (meist unter der 28 SSW). Derzeit gilt die vollendete 23. SSW als Grenze zum Überleben mit medizinischer Hilfe (3, 4, 10).

In Europa liegt der Anteil der LAMP bei 85% aller Frühgeborenen. Therapeutisch reicht bei diesen Kindern meist eine Versorgung durch Überwachung der Vitalparameter und Unterstützung der Ernährung aus. Die Mortalität der LAMP liegt bei unter einem Prozent (11, 12). Der Anteil Frühgeborener von 28 bis 32 SSW bzw. VLBW macht 4% bis 9% aus (3, 11). Sie erhalten häufig eine intensive neonatologische Versorgung. Ihre Mortalität liegt bei 6,3 % (Tabelle 1). Der Anteil Frühgeborener unter 28 SSW bzw. ELBW liegt bei 5% in Europa (3, 11). Die ELBW-Frühgeborene benötigen eine spezialisierte intensivmedizinische Therapie. Häufig entwickeln diese Kinder

behandlungsbedürftige akute Komplikationen und langfristige Folgeerkrankungen. Sie versterben in 30%, unter der 24 SSW sogar in 79% (Tabelle 1) (13, 14).

Gestationsalter spezifische Mortalitätsraten pro 1000 Lebendgeborene in Europa					
Gestationsalter [in SSW]	22–23	24–27	28–31	32–36	≥37
Mittel	794	305	63.4	8.8	1.1
in Prozent	79%	30%	6.3%	0.9%	0.1%

*Tabelle 1: Neonatale Mortalitätsraten von Frühgeborenen pro 1000 Lebendgeborene aus 23 europäischen Ländern, 2004. Berücksichtigt sind Todesfälle von Lebenstag 0 – 27 Tage (13, 14).*

Im Gegensatz zur verminderten Mortalität in den letzten Dekaden, hat sich die Morbidität bei Frühgeborenen nicht wesentlich vermindert (15). Je unreifer das Frühgeborene, desto schwerer ist das Ausmaß der Folgeerkrankungen (16). Insbesondere ELBW Kinder entwickeln häufig moderate bis schwere Behinderungen (16, 17). In 40% liegen schwere kognitive Einschränkungen vor. Seltener sind schwere Beeinträchtigungen des Hörens (1-2%), sowie des Sehens (2-10%) (16, 17). Kognitive Defizite wie Gedächtnisstörung, verspätetes Sprechen, verminderte Organisationsfähigkeit (15, 18) und Lernschwierigkeiten sind häufig (19, 20).

Insgesamt ist die häufigste Hirnschädigung bei Frühgeborenen die Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) (21, 22). Magnetresonanztomographische Studien von Frühgeborenen unter 30 SSW ergaben, dass 72-80% der Kinder Veränderungen im Sinne einer PVL zum Zeitpunkt des berechneten Entbindungstermins aufwiesen (23-25). Das Risiko für eine PVL stieg mit abnehmendem Gestationsalter des Kindes und mit niedrigerem Geburtsgewicht. So waren hauptsächlich Frühgeborene unter 32 SSW von PVL betroffen (26).

Eine häufige Spätfolge nach ehemaliger Frühgeburt ist das klinische Bild einer Zerebralparese (CP). Ein Fünftel bis ein Zehntel aller Frühgeborenen ist von einer CP betroffen (27, 28). Ursächlich sind perinatale Hirnschäden. Die häufigste Form ist mit 55-60% die bilaterale spastische beinbetonte Zerebralparese (BS-CP). Die Klinik reicht von leichten Beeinträchtigungen, bis hin zur schwersten Form mit spastischer Tetraparese (in 17%) (27-30). Anatomisch und bildmorphologisch weisen Kinder mit BS-CP häufig Läsionen einer PVL auf.

## 1.1 Pathogenese der periventrikulären Leukomalazie

Bei der Entstehung der PVL spielen die Prä-Oligodendrozyten (PräOL) unterhalb des Neokortex eine Schlüsselrolle (21, 22, 31). Diese befinden sich in den Wochen 24 bis 40 der Gestation in aktiver Entwicklung. Um die 28. SSW machen die Prä-OL 90% aller Oligodendrozyten aus (26, 32). Diese umgeben die Axone, um bei vollendeter Differenzierung das Myelin zu produzieren. Im Zellversuch erwiesen sich diese Prä-OL als besonders anfällig für:

- (1) Schäden durch freie Radikale wie Sauerstoff- und Nitritradikale, da sie einen verminderten Schutz gegenüber oxidativem Stress haben; (33)
- (2) Exzitotoxizität durch Glutamat (wird z. B. bei Ischämie freigesetzt), aufgrund ihrer reichlichen Expression von Glutamatrezeptoren (33); und
- (3) Schädigung durch Zytokine wie Interferon-Gamma (freigesetzt von den zahlreich vorhandenen Astrozyten) und Tumor-Nekrose-Faktor aus der aktivierten Mikroglia (26) (Abbildung 1).

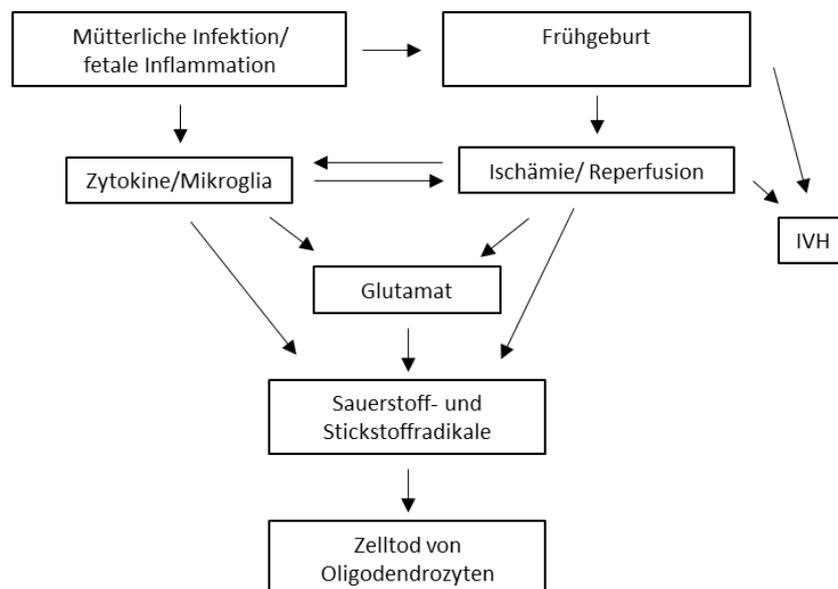


Abbildung 1: Die Pathogenese der periventrikulären Leukomalazie modifiziert nach Volpe 2008 (33), IVH: Intraventrikuläre Hemorrhagie.

Ein weiterer Faktor, der zum Absterben von PräOL beiträgt ist die Unreife der Blutgefäße. Zwischen der 24. und der 40. SSW sprossen beim Fetus zerebrale Gefäße aus, welche die tiefe subkortikale weiße Substanz penetrieren und versorgen. Bei Blutdruckschwankungen kommt es durch gestörte Autoregulation der fetalen Blutgefäße

in Erwiderung auf wechselnde Blutdrücke rasch zur Ischämie (34-37). Studien mit Tiermodellen zeigten, dass es bei der Reperfusion nach Ischämie zu inflammatorischer Reaktion mit Aktivierung von Makrophagen und Sekretion von Zytokinen kommt (21, 38). Infolgedessen kommt es zur Freisetzung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffradikalen, welches die Nekrose von PräOL, Axonen und anderen Neuronen, insbesondere in der tiefen periventriculären weißen Substanz, begünstigen (Abbildung 1) (33, 39). Durch diesen Bereich ziehen die Fasern des absteigenden kortikospinalen Traktes (corticospinal tract - CST), der transkallosalen Fasern (transcallosal motor fibers - TCMF) und des Corpus Callosums (CC) (40-42).

## 1.2 Formen der PVL

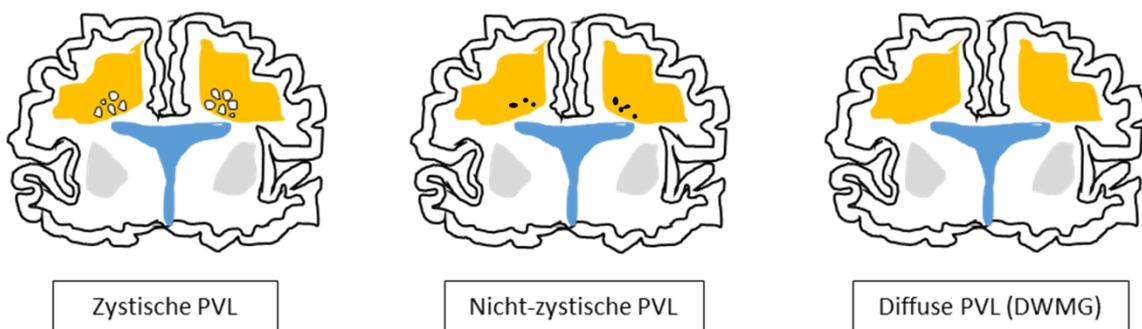


Abbildung 2: Formen der PVL sind die zystische PVL, die nicht-zystische PVL und die DWMG (diffuse white matter gliosis).

In Studien werden drei Formen der PVL in absteigender Reihenfolge ihres Schweregrades unterschieden (26, 33, 38) (Abbildung 2):

- (1) Bei der zystischen PVL sind alle neuronalen Zellen von der Schädigung betroffen, welches sich durch makroskopische Nekrose mit anschließender Zystenbildung auszeichnet (26).
- (2) Die nicht-zystische bzw. diffuse PVL ist Folge mikroskopischer fokaler Nekrosen bzw. Zysten, welche sich zu Gliazellen entwickeln (33).
- (3) Die DWMG (engl.: Diffuse white matter gliosis) oder auch DEHSI (engl.: diffuse excessive high signal intensity) ist durch diffuse Astroglieose ohne fokale Nekrose charakterisiert. In der Literatur wird sie als mildeste Form der PVL diskutiert (22, 43). Diese diffuse erhöhte Signalintensität im MRT konnte bei 80% aller Frühgeborenen zum errechneten Entbindungstermin nachgewiesen werden (24). Weitere Studien bestätigten ein häufiges Vorkommen (22, 44). Die klinische

Bedeutung bleibt unklar. Volpe vermutete ursächlich ein Defizit an reifen Oligodendrozyten und verminderte Myelinisierung (26).

### 1.3 Bildgebende Diagnostik periventrikulärer Schäden

Lediglich die ausgeprägte, zystische PVL lässt sich sonographisch diagnostizieren. Zunächst bildet sich periventrikulär eine echoreiche Zone, schließlich zeigt sich der zystische und gliotisch-narbige Umbau (45). Die nicht-zystische PVL und die DWMG können hauptsächlich in der Magnetresonanztomographie diagnostiziert werden (23, 45, 46). Im Ultraschall ist die DWMG nicht erkennbar, präsentiert sich jedoch mit diffusen periventrikulären Auffälligkeiten der weißen Substanz im MRT und mit Auffälligkeiten in diffusionsgewichteten MRT-Messungen (44).

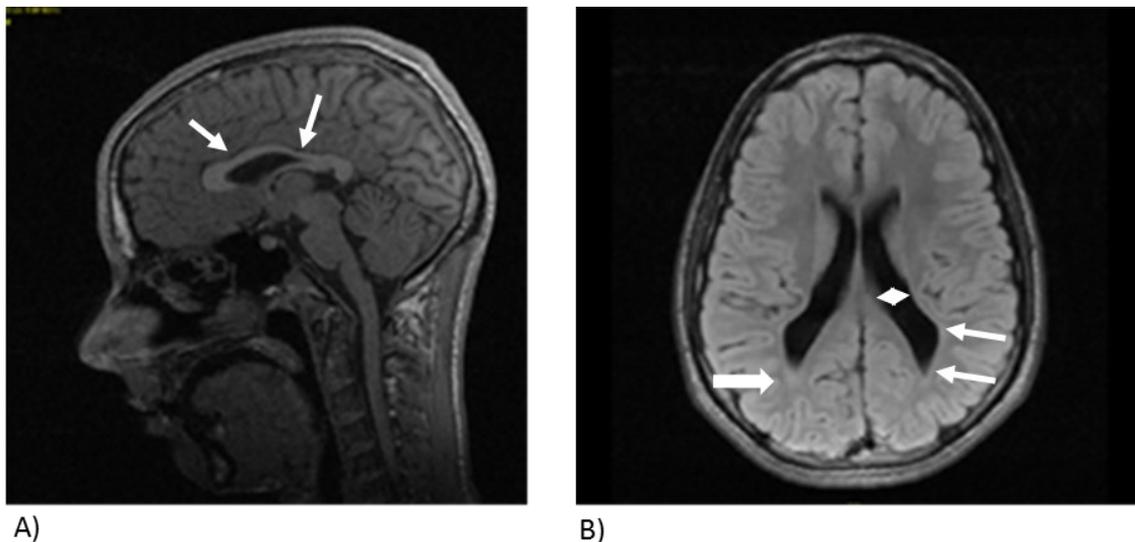


Abbildung 3: MRT-Schnittbilder der FLAIR-Sequenz eines sechsjährigen Kindes mit PVL. A) sagittaler Schnitt: die Pfeile markieren Schmälerungen des CC; B) coronarer Schnitt: die schmalen Pfeile zeigen auf die typisch eckig-ausgezogenen Hinterhörner der Seitenventrikel, die Raute markiert die Erweiterung des Seitenventrikels, und der breite Pfeil links zeigt eine leichte periventrikuläre Gliose. Zudem zeigt sich ein Substanzverlust periventrikulär.

Insgesamt erlaubt die MRT die Abgrenzung der periventrikulären gliotischen Areale vom Liquor cerebrospinalis. Charakteristische MRT-Befunde bei ausgeprägter PVL sind peritrigonale und periventrikuläre hyperintense Areale der weißen Substanz (breiter Pfeil Abbildung 3B) und erweiterte Seitenventrikel mit eckig-konfigurierte Ausziehungen (schmale Pfeile in der Abbildung 3B). Eine Volumenminderung der weißen Substanz ist häufig. Häufig zeigt sich eine Ausdünnung im Bereich des posterioren Corpus und

Splenium des Balkens (schmale Pfeile in der Abbildung 3A), sowie eine Myelinisierungsverzögerung (45, 47, 48).

Neuere diffusionsgewichtete MRT-Untersuchungsverfahren erlauben Aussagen über die Mikrostruktur des Gehirns (49, 50) (Kapitel 1.3.1).

### 1.3.1 Physikalische Grundlagen der Diffusionstensorbildung

Die Diffusionstensorbildung (engl.: diffusion tensor imaging, DTI) misst die Diffusion von Wassermolekülen im Körpergewebe. Le Bihan wandte Ende der 80er Jahre erstmals die diffusionsgewichtete Bildgebung an (51).

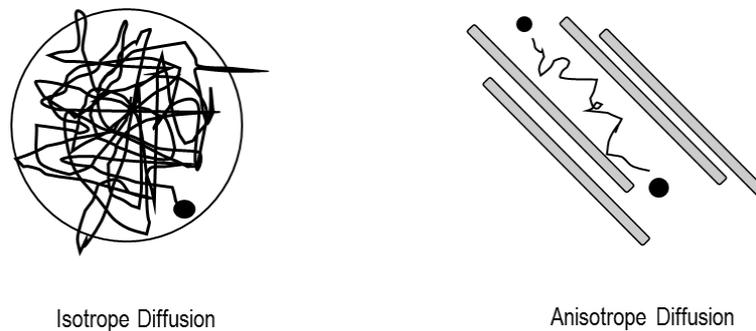


Abbildung 4: Isotrope und anisotrope Diffusion. Links: Dargestellt ist die Brown'sche Molekularbewegung eines einzelnen Wasserstoffmoleküls in freier Flüssigkeit, wie bspw. im Liquor cerebrospinalis eines Hirnventrikels. Die Bewegung ist über die Zeit in alle Richtungen gleich, also ungerichtet (= isotrop). Rechts: Die Bewegung eines Wasserstoffmoleküls wird durch das umliegende Gewebe begrenzt, ist über die Zeit gerichtet (= anisotrop), wie beispielsweise innerhalb eines Nervenfaserbündel der weißen Substanz.

Bei der freien Diffusion bewegen sich die Teilchen ungehindert in alle Richtungen in Form einer Kugel. Diese Richtungsunabhängigkeit wird Isotropie genannt. Umgekehrt wird Diffusion als anisotrop (also richtungsabhängig) bezeichnet, wenn die freie Diffusion von Teilchen durch strukturelle Barrieren verhindert wird, und vorwiegend in eine Richtung stattfindet. Eine ungerichtete, freie oder isotrope Diffusion liegt beispielsweise im Liquor cerebrospinalis vor. Dagegen findet in den dicht gepackten, myelinisierten Axonen der weißen Substanz eine richtungsabhängige Diffusion der Wassermoleküle statt (Abbildung 4).

Um Diffusion in alle Raumrichtungen zu beschreiben, bedient man sich eines mathematischen Modells, welches die scheinbare Diffusionsrichtung berechnet. Mittels

eines Tensors  $D$ , einer mathematischen  $3 \times 3$  Matrix mit sechs Freiheitsgraden, werden die Molekülbewegungen und ihre Korrelation untereinander beschrieben (49, 51).

Gängige Diffusionsparameter sind Trace (in anderen Untersuchungen auch als „mean diffusivity“ (MD) oder „Apperant diffusion coefficient“ (ADC) bezeichnet) ist ein Maß der Diffusion in einem Gewebe, es misst die gesamte Diffusion in einem Voxel (Bildelement) in  $\text{mm}^2/\text{s}$ . Dies entspricht der Summe der drei Eigenvektoren ( $\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$ ). Eine hohe Trace liegt bei ungerichteter „freier“ Diffusion vor, und geht mit einer hohen Diffusion in alle Richtungen einher.

Ein häufig verwendeter Parameter zur Darstellung des Grades der Anisotropie, also der gerichteten Diffusion, ist die fraktionale Anisotropie (FA). Die FA entspricht dem Verhältnis vom longitudinalen Eigenvektor  $\lambda_1$  zu den beiden transversalen Eigenvektoren  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$ :

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}$$

Diese nimmt Werte von 0 = isotrop (reine isotrope Diffusion), bis 1 = anisotrop (reine anisotrope Diffusion) an (49). Da es sich um einen Quotienten handelt, hat die FA keine Maßeinheit.

### 1.3.2 Traktographie

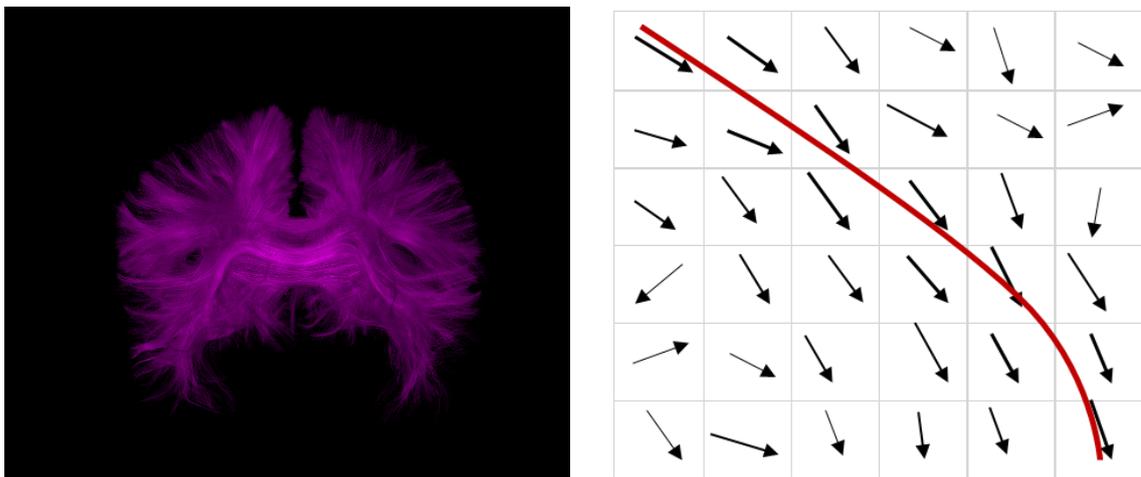
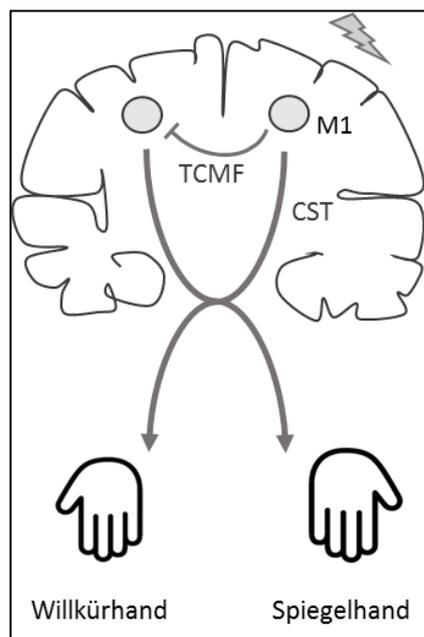


Abbildung 5: Links: Schematische Darstellung des Fibertracking. Die Pfeile stellen die Vektoren auf Basis der FA-Maps der jeweiligen Voxel dar. Ein Algorithmus verbindet die Vektoren, und bildet so den Nervenfaserverlauf ab (rote Linie). Rechts: Traktographie: Dargestellt sind die gesamten Kommissurenfasern des Corpus Callosums.

In der Traktographie wird auf der Basis der diffusionsgewichteten Sequenzen der Verlauf von Nervenfasern dreidimensional abgebildet (52-55). Auf der Grundlage des Diffusionsparameter Fraktionale Anisotropie (FA) kann für jeden Bildpunkt des MRT (Voxel) ein FA Wert vergeben, und sogenannte FA-Maps erstellt werden. Ein Algorithmus ermöglicht die jeweiligen longitudinalen Eigenvektoren der benachbarten Voxel zu verbinden (Abbildung 5).

#### 1.4 Handmotorik und Spiegelbewegungen

Spiegelbewegungen nennt man Mitbewegungen der kontralateralen Hand bei unimanueller Willkürbewegung. Nach Planung der Bewegung und ihrer Vorbereitung in der supplementär-motorischen Rinde, kommt es zur Aktivierung des primären Motorkortex (M1) im Gyrus präcentralis. Über den absteigenden kortikospinalen Trakt (CST) erfolgt die (Willkür-) Bewegung der kontralateralen Hand.



*Abbildung 6: Schematisch dargestellt ist das motorische System bei unimanueller Willkürmotorik. Vom primären Motorkortex (M1) ziehen transcallosale motorische Fasern (TCMF) auf die Gegenseite. Die TCMF führen zur Inhibition des kontralateralen M1. Vermittelt wird dies vermutlich über Interneurone. Der kontralaterale M1 wird inhibiert, es kommt zur Unterdrückung von Spiegelbewegungen der „Spiegelhand“.*

Bei der Initiierung von Bewegung werden zunächst beide M1 aktiviert. Es kommt zur spiegelbildlichen Mitbewegung der kontralateralen Hand. Spiegelbildliche

Mitbewegungen sind bei Kindern häufig, lassen mit zunehmendem Alter nach (56) und nehmen mit zunehmender Kraftausübung zu (57). Mittels Kraftmesser konnten geringe spiegelbildliche Mitbewegungen noch bei Erwachsenen nachgewiesen werden (58-60). Neben dem CST aktiviert der M1 auch Fasern des Corpus Callosum (CC), der größten Kommissurenbahn des Gehirns. Diese transkallosalen motorischen Fasern (TCMF) führen zum homologen kontralateralen M1 (61, 62). Nach Aktivierung der transkallosalen Fasern kommt es zur Inhibition des kontralateralen M1, interhemispärische Inhibition genannt. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge sind bisher nicht vollständig verstanden. Durch die Hemmung des kontralateralen CST wird die spiegelbildliche Mitbewegung der ipsilateralen Hand verhindert. Die transkallosalen motorischen Fasern spielen somit eine wichtige Rolle bei unimanueller oder asymmetrischer Bewegung wie Schreiben oder Spielen eines Instrumentes (63-65) (Abbildung 6).

Die interhemispärische Inhibition kann funktionell mithilfe der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) gemessen werden (66). Der TMS-Parameter „ipsilaterale Innervationsstille“ (ipsilaterale silent period, iSP) beschreibt die elektrophysiologische Fähigkeit einer Hemisphäre die kontralaterale Hemisphäre über transkallosale neuronale Verbindungen zu hemmen. Die iSP-Parameter reflektieren die Fähigkeit zur transkallosalen Inhibition (64, 67). Untersuchungen belegten, dass die interhemisphärische Inhibition im Laufe der Kindheit reift (66, 68, 69), und bis zum Jugendalter von etwa 15 Jahren erwachsenenähnlich ist (59, 70-72).

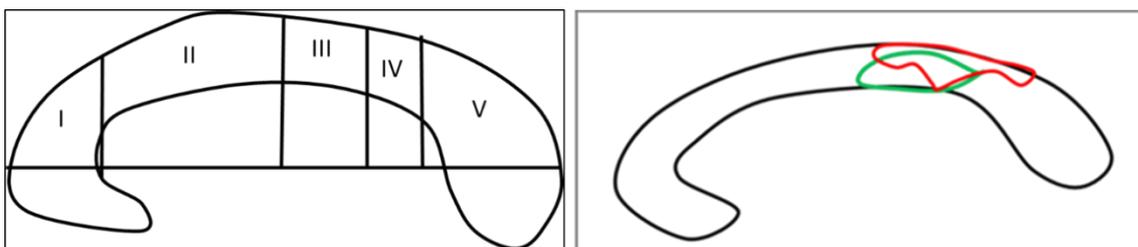


Abbildung 7: Links: Region I: präfrontal; Region II: prämotorisch and supplementär motorisch; Region III: motorisch; Region IV: sensorisch; Region V: parietal, temporal, und occipital., modifiziert nach Hofer und Frahm 2006. Rechts: Darstellung der Topografie der transcallosalen Fasern, modifiziert nach Wahl 2007.

Anatomisch liegen der interhemisphärischen Inhibition, wie bereits erläutert, die transkallosalen motorischen Fasern (TCMF) zugrunde. Diese ziehen im posterioren

Bereich durch das Corpus Callosum (CC). Eine Überarbeitung der bekannten Einteilung des CC in fünf Regionen nach dem Witelson-Schema, erfolgte durch Hofer und Frahm mittels Kombination aus transkranieller Magnetstimulation (TMS) und DTI (62, 73). Die primär motorischen Fasern kamen hier weiter posterior als zuvor zu liegen (Region III) (62, 74) (Abbildung7).

Ähnlich wie für die Repräsentation der Körperregionen im motorischen Gyrus praecentralis (motorischer Homunkulus) konnte Wahl et al. durch die Kombination von funktioneller MR, DTI und Traktografie eine „somatotopische Gliederung“ der transkallosalen motorischen Fasern (TCMF) im CC nachweisen. Die TCMF der Hand verliefen hier weiter ventral und anterior, als die TCMF der Beine (75) (Abbildung7).

## 1.5 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die motorische Funktion und insbesondere die interhemisphärische Inhibition bei Kindern mit PVL zu charakterisieren und zu quantifizieren. Langfristig soll diese Studie einen Beitrag dazu leisten, einen objektiven, quantitativen Marker für motorische Funktion bei PVL zu identifizieren.

Vor dem Hintergrund, dass in Deutschland jedes zwölfte Kind vor der vollendeten 37. SSW zur Welt kommt, ist das verbesserte Verständnis von perinatalen Hirnschäden wie PVL (betrifft ca. 80% aller Frühgeborenen < 32 SSW) von hoher Relevanz. Insbesondere die Vorgänge und Schädigungsmuster der transkallosalen motorischen Fasern bei PVL sind noch unverstanden.

Die Haupthypothese war, dass eine gestörte Mikrostruktur der transkallosalen Fasern bei BS-CP/PVL zu verminderter inhibitorischer Kompetenz führt, die wiederum mit vermehrten spiegelbildlichen Mitbewegungen einhergeht.

Um dies zu erreichen, führten wir eine Studie an Kindern und Jugendlichen mit BS-CP/PVL und einem gesunden Kontrollkollektiv durch. Drei komplementäre Methoden wurden gezielt eingesetzt: 1) die DTI zur Quantifizierung der Mikrostruktur der TCMF; 2) die TMS zur Messung der inhibitorischen Kompetenz; und 3) die Messung von Spiegelbewegungen.

Die folgenden Hypothesen wurden untersucht:

- Kinder und Jugendliche mit BS-CP/PVL zeigen Auffälligkeiten in der konventionellen MRT im Vergleich zu Kontrollprobanden.
- Die TCMF bei BS-CP/PVL enthalten weniger Fasern und weisen eine veränderte Mikrostruktur mit Auffälligkeiten in den diffusionsgewichteten Messungen auf (verminderte FA und erhöhte Trace).
- Die funktionelle interhemisphärische Inhibition bei BS-CP/PCL ist gestört.
- Die Probanden mit BS-CP/PVL weisen vermehrte spiegelbildliche Mitbewegungen in der klinischen Untersuchung und messbar erhöhte Spiegelquotienten auf.
- Die Ergebnisse aus den diffusionsgewichteten Messungen und der TMS korrelieren mit den Ergebnissen der handmotorischen Beeinträchtigung.

## 2 Methoden und Material

### 2.1 Studiendesign und Kollektiv

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive klinisch-experimentelle Studie. Teilnehmer mit BS-CP/PVL wurden bezüglich des transkallosalen und kortikospinalen motorischen Systems mittels TMS, DTI, sowie hinsichtlich ihrer Handmotorik untersucht. Die Daten wurden mit einer alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollgruppe verglichen.

#### 2.1.1 Ethikvotum

Die Zustimmung der lokalen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU für die Studie lag zu Beginn der Untersuchung vor (Nr. 350/04).

#### 2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

##### 2.1.2.1 Studienteilnehmer mit BS-CP/PVL

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die klinisch gestellte Diagnose einer bilateralen spastische, beinbetonten Zerebralparese (BS-CP) (G80.1 nach ICD-10-GM), sowie eine kernspintomographisch diagnostizierte, zugrundeliegende PVL (BS-CP/PVL). Die Einschlusskriterien waren die GMFCS Grade I-III (Gross Motor Function Classification System) und MACS Grade I-II (Manual Ability Classification System). Ausschlusskriterien stellten Epilepsie (da bei repetitiver TMS ein epileptischer Anfall ausgelöst werden kann) (76, 77) und ein ventrikulo-peritonealer Shunt (da die Auswirkung der TMS auf ein implantiertes Shuntsystem bisher nicht ausreichend untersucht wurde) dar. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

##### 2.1.2.2 Kontrollprobanden

Das Kontrollkollektiv bestand aus Rechtshändern, um den Einfluss der Händigkeit und damit einhergehende unterschiedliche Organisation der Hemisphären zu vermeiden.

##### 2.1.2.3 Kriterien für alle Studienteilnehmer

Einschlusskriterien für alle Patienten und Probanden betragen ein Alter zwischen 10-18 Jahren und Rechtshändigkeit. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen absoluter MRT-

Kontraindikationen wie Herzschrittmacher oder Cochleaimplantate, und relativer MRT-Kontraindikationen wie Metallimplantate (aufgrund möglicher Erwärmung oder Verschiebung durch die magnetischen Wechselfelder), feste Zahnspangen (aufgrund von durch das Metall verursachter Artefakte im MRT-Bild), das Vorliegen einer Schwangerschaft, psychiatrische Erkrankung, oder die Einnahme von die Blut-Hirnschranke überquerende Medikamente.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>BS-CP/PVL</b>	
Radiologisch gesicherte PVL (via MRT)	Epilepsie, VP-Shunt
Klinisch gesicherte spastisch-bilaterale CP	GMFCS $\geq$ IV
GMFCS I-III	MACS $\geq$ III
MACS I-II	Schwere mentale Retardierung
<b>Kontrollprobanden</b>	
Rechtshändigkeit	
<b>Alle Studienteilnehmer</b>	
Alter 10-18	Schwangerschaft
	Psychiatrische oder neurologische Vorerkrankung
	Bluthirnschranke überwindende Medikamente

*Tabelle 2: Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien von BS-CP/PVL und den Kontrollprobanden.*

#### 2.1.2.4 Rekrutierung

Die Probanden mit BS-CP/PVL wurden hauptsächlich aus dem Patientenpool der Spezialambulanz der Abteilung für Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in München unter der Leitung von Prof. Dr. F. Heinen rekrutiert. Mithilfe der freundlichen Zusammenarbeit der kinderorthopädischen Abteilung der orthopädischen Klinik München Harlaching unter der Leitung von Dr. med. Peter A. Bernius konnten ebenfalls Probanden rekrutiert werden. Das Kontrollkollektiv wurde über Freunde und Bekannte der Mitarbeiter des Dr. von Haunerschen Kinderspitals gefunden.

Insgesamt identifizierten wir 63 Jugendliche mit der Diagnose „spastische, diplegische Zerebralparese“ (G80.1 nach ICD-10-GM) im Alter von 10-18 Jahren. Davon wiesen 38 Ausschlusskriterien auf (Tabelle 3). Weitere achtzehn BS-CP/PVL Patienten, waren nicht an einer Studienteilnahme interessiert. Als Gründe wurden aufwändige Anreise, hoher Zeitaufwand der Studie, sowie Vorbehalte gegenüber den Untersuchungstechniken genannt.

Rekrutierung Probanden mit BS-CP/PVL	Anzahl	Vorliegende Ausschlusskriterien	Häufigkeit
		Hemiparese	14
		Epilepsie	10
		Shunt	9
		Schwere mentale Retardierung	2
		Diskinetische CP	2
		GMFCSIV/V	4
Gesamt	63		
Vorliegen von Ausschlusskriterien	38		
Absagen	18		
Untersuchte Probanden	7		

*Tabelle 3: Links: Übersicht über Rekrutierung der Probanden mit BS-CP/PVL. Rechts: Auflistung über Art und Anzahl der Ausschlusskriterien. Ein Proband konnte ein oder mehr Ausschlusskriterien aufweisen.*

### 2.1.3 Studienteilnehmer mit BS-CP/PVL

In der vorliegenden Studie wurden sieben Kinder und Jugendliche im Alter von 11 bis 17 Jahren mit BS-CP/PVL eingeschlossen. Darunter befanden sich drei Jungen und vier Mädchen. Ihr durchschnittliches Alter betrug  $15 \frac{1}{12}$  Jahre  $\pm 2 \frac{3}{12}$  Jahre. Die Beeinträchtigung der motorischen Funktion entsprach bei fünf Kindern einem GMFCS Level I, und bei zwei Kindern Level II. Die Handmotorikfunktion MACS ordneten wir in zwei Fällen einem Level II, bei den übrigen Probanden einem Level I zu. Bei zwei der BS-CP/PVL lag Linkshändigkeit, und bei zwei Rechtshändigkeit vor. Drei Probanden mit BS-CP/PVL konnten ihre Händigkeit nicht eindeutig festlegen (Tabelle 4).

### 2.1.4 Probanden der Kontrollgruppe

Das Kontrollkollektiv umfasste zwölf neurologisch gesunde, rechtshändige Jugendliche. Darunter waren fünf Jungen und sieben Mädchen. Ihr durchschnittliches Alter betrug  $15 \frac{3}{12}$  Jahre  $\pm 1 \frac{8}{12}$  Jahre (Tabelle 4).

### 2.1.5 Aufklärung und Einverständnis

Alle Probanden und deren Erziehungsberechtigte klärten wir ausführlich über das Ziel der Studie, deren Durchführung und Risiken schriftlich und mündlich auf. Vor Beginn der Untersuchung wurde jedem Teilnehmer der Ablauf erklärt. Ausdrücklich wiesen wir darauf hin, dass die Teilnahme freiwillig, und eine Unterbrechung der Untersuchungen jederzeit möglich wäre. Das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Studie aller Probanden bzw. deren Erziehungsberechtigte lag zu Beginn der Untersuchungen vor.

Kollektiv	ID	Geschlecht	Alter [Monate]	Alter [Jahre]	Händigkeit	GMFCS	MACS
<b>BS-CP/PVL</b>		4f: 3m					
	BS-CP_1	f	213	17 + 9/12	x	I	II
	BS-CP_2	m	199	16 + 7/12	re	I	II
	BS-CP_3	f	198	16 + 6/12	x	II	I
	BS-CP_4	m	190	15 + 10/12	li	I	I
	BS-CP_5	f	182	15 + 2/12	re	I	I
	BS-CP_6	m	147	12 + 3/12	li	I	I
	BS-CP_7	f	141	11 + 9/12	x	II	I
<b>Mittel</b>			<b>181.43</b>	<b>15 + 1/12</b>			
<b>Kontrolle</b>		7f: 5m					
	KTR_1	m	205	17 + 1/12	re		
	KTR_2	m	205	17 + 1/12	re		
	KTR_3	m	197	16 + 5/12	re		
	KTR_4	m	196	16 + 4/12	re		
	KTR_5	f	189	15 + 9/12	re		
	KTR_6	f	188	15 + 8/12	re		
	KTR_7	f	184	15 + 4/12	re		
	KTR_8	f	182	15 + 2/12	re		
	KTR_9	m	182	15 + 2/12	re		
	KTR_10	f	182	15 + 2/12	re		
	KTR_11	f	149	12 + 5/12	re		
	KTR_12	f	139	11 + 7/12	re		
<b>Mittel</b>			<b>183.17</b>	<b>15 + 3/12</b>			

Tabelle 4: Demographische Angaben zu den Studienteilnehmern mit BS-CP/PVL und zur Kontrollgruppe. BS-CP (Bilateral Spastische Zerebralparese), KTR (Kontrollkollektiv), GMFCS (Gross Motor Function Classification System), MACS (Manual Ability Classification System).

## 2.2 Diffusionstensorbildung

### 2.2.1 Der Magnetresonanztomograph

Die Bildgebung wurde an einem 1.5 Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomographen Magnetom Sonata (Maestro Class, Siemens Medical Solutions, Erlangen; Germany) am Institut für Klinische Radiologie im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FRCR, FACR) durchgeführt. Zur Aufnahme des Schädel-MRTs verwendeten wir eine 8-Kanal-phased-array-Kopfspule mit paralleler Bildgebung. Diese Kopfspule besaß mit 24 cm einen kleineren Durchmesser, als herkömmlichen Kopfspulen, wodurch ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis gewährleistet wurde.

### 2.2.2 Datenakquisition

Die Sequenzenfolge der kranialen MRT Aufnahmen unserer Studie dauerte insgesamt 40 Minuten. Die folgenden Sequenzen wurden aufgenommen:

MPRAGE (Magnetization prepared rapid gradient echo imaging): Zunächst wurde die T1-gewichtete dreidimensionale MP-RAGE-Sequenz mit 3D-Inversions-Recovery-GRE-Sequenz mit einer Ortsauflösung von  $1,1 \times 1,1 \times 1,1 \text{ mm}^3$  akquiriert. Die "time to echo" (TE) betrug 3,9ms, die "time to relaxation" (TR) 1570ms. Es wurden 160 sagittale Schnittbilder mit einer Matrix von  $256 \times 256$  und einem Field of View von  $270 \times 270 \text{ mm}^2$  in einer Messzeit von 6 Minuten 42 Sekunden angefertigt. Es resultierten 160 gescannte Schnitte je 167kb im DICOM-Format. In unserer Untersuchung dienten die 160 Schnittbilder der MPRAGE-Sequenz (engl: magnetization prepared rapid gradient echo imaging) als Grundlage für die neuronavigierte transkranielle Magnetstimulation (siehe 2.3).

FLAIR (fluid-attenuated Inversion-Recovery): Die Parameter der FLAIR-Sequenz waren: TE 93 ms, TR 7450 ms, Matrix  $256 \times 208$  FOV  $230 \times 187 \text{ mm}^2$ , und eine resultierende Voxelgröße von  $0,9 \times 0,9 \times 3,6 \text{ mm}^3$ . Im Rahmen der vorliegenden Studie diente die FLAIR-Sequenz (Fluid-Attenuated Inversion-Recovery-Sequenz) zum Nachweis bzw. Ausschluss intrazerebraler Auffälligkeiten. FLAIR-Sequenzen ermöglichen die Signalunterdrückung von Flüssigkeiten, wie z.B. von Liquor cerebrospinalis. Dadurch ist es möglich Läsionen des Hirnparenchyms mit nur geringem Kontrastverhalten zum gesunden Gewebe zu erkennen (78, 79).

DTI: Direkt im Anschluss wurde die diffusionsgewichtete Stejskal-Tanner-Sequenz, beruhend auf der EPI (echo planar Imaging) - Sequenz mit Diffusionsgradienten in sechs verschiedene Raumrichtungen mit folgenden Parametern akquiriert: TR 8000 ms, TE 79 ms, b-Werte 0 und  $1000 \text{ s/mm}^2$ , Beschleunigungsfaktor 2. Aus dem Field of View  $230 \times 230 \text{ mm}^2$  und einer Matrix von  $128 \times 128$  resultierte eine Voxelgröße von  $1,8 \times 1,8 \times 3,6 \text{ mm}^3$ . Sechsenddreißig axiale Schichten parallel zur AC-PC-Linie (anteriore Kommissur – posteriore Kommissur-Linie) wurden vom gesamten Schädel aufgenommen.

### 2.2.3 DTI-Datenauswertung

Zunächst prüften wir die DTI-Daten auf Bildqualität und Artefakte. Anschließend wurde der MRT-Datensatz per DICOMToNrrd-Converter in der Software 3DSlicer Version 3.6

(<http://www.slicer.org/>: Slicer3-3.6-2010-6-10-win-32.exe) implementiert, und vom DICOM ins Nrrd-Format umgewandelt. Aus den individuellen Nrrd-Datensätzen berechnete das Programm 3DSlicer Tensor-Datensätze. Diese sogenannten „maps“ wurde für die Parameter fraktionale Anisotropie (FA) und Trace ermittelt. Diese Vorgehensweise wandten wir für den kortikospinalen Trakt (CST) und das Corpus Callosum (CC) an.

## 2.2.4 Traktographie

Die Messungen wurden von zwei Untersuchern unabhängig voneinander ausgewertet. Dies waren ein Untersucher der Studie, und ein erfahrener Untersucher, der blind zu den Daten der Studienteilnehmer war. Die Ergebnisse wurden verglichen und schließlich gemittelt. Die ermittelten Fasertrakte wurden bezüglich der FA und Trace analysiert.

### 2.2.4.1 Traktographie des kortikospinalen Traktes (CST)

Die „Regions of Interest“ (ROI) markierten die beiden unabhängigen Untersucher individuell auf Basis der farbgewichteten „FA-Maps“ unter Berücksichtigung der T1-gewichteten Schichten. Für die Traktographie des CST wurde je eine ROI in den primären Motorkortex (M1) und in den anterioren Pons gelegt. Zunächst verfolgten wir den Faserverlauf ausgehend vom M1 zum anterioren Pons und anschließend, entgegengesetzt, vom Pons zum M1. Faserverläufe fassten wir zu einem Fasertrakt zusammen. Auf diese Weise wurde der CST für jede Hemisphäre berechnet.

### 2.2.4.2 Traktographie der transkallosalen motorischen Fasern (TCMF)

Um den Verlauf der transkallosalen motorischen Fasern (TCMF) zu ermitteln, legten beide Untersucher zunächst eine „Region of interest“ (ROI) fest, welche das gesamte Corpus Callosum (CC) auf einer midsagittalen Schicht abdeckte. Dann wurden Fasern je vom rechten und linken M1 bis zum CC verfolgt und abgebildet. Vom CC ausgehend, wurden Fasern zu den M1 projiziert. Diese vier Faserverläufe reduzierten wir zu einem kohärenten Faserverlauf pro Datensatz.

Wir beendeten die Traktographie, wenn ein Voxel entweder eine zuvor determinierte FA ( $< 0,1$ ) unterschritt, oder eine bestimmte Trakt-Krümmung ( $> 0,8$ ) zwischen zwei benachbarten Voxeln erreicht wurde.

## 2.3 Transkranielle Magnetstimulation

### 2.3.1 Stimulator und Spule

Für die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) verwendeten wir den Magnetstimulator MagproX100 (Medtronic A/S, Skovlunde, Dänemark). Der monophasische Stromimpuls umfasste eine Dauer von 70  $\mu$ s. Die achtförmige Doppelspule (Schmetterlingsspule Typ MC B70, Medtronic A/S Skovlunde, DK) mit einem Durchmesser von 2 x 100 mm, einer maximalen Feldstärke von 1,9 Tesla und einem magnetischen Gradienten von 45kT7s, ermöglichte die fokale Reizung des Kortex (Abbildung 8, 8.4.1 Anleitung Neuronavigation).

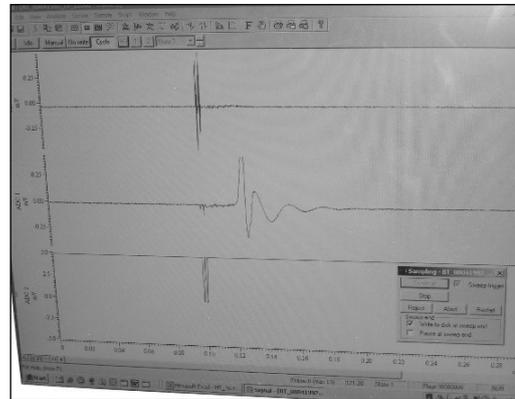
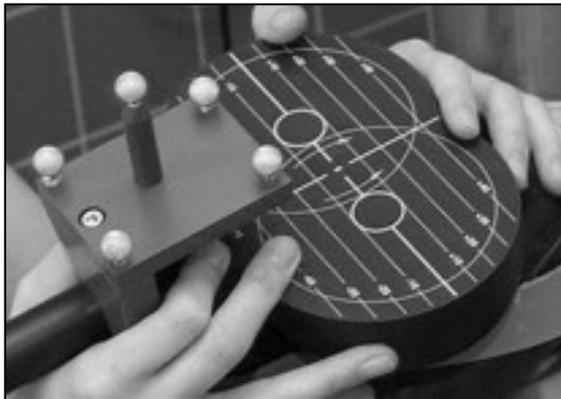


Abbildung 8: Links: Schmetterlingsförmige Magnetspule. Rechts: MEP im Elektromyogramm, ausgelöst von der Magnetspule.

### 2.3.2 Elektromyogramm

Es erfolgte die Aufzeichnung der via TMS ausgelösten Impulse als MEPs im Elektromyogramm (EMG). Die Muskelaktivität des peripheren Zielmuskel Musculus interosseus dorsalis manus I (MDI) leiteten wir ab. Die Haut über dem jeweils linken und rechten MDI wurde mit „SkinPure“-Paste (Nihon Kohden GmbH, Rosbach, D) entfettet und gereinigt. Anschließend fixierten wir die selbstklebenden 9 mm bipolaren Ag/AgCl+ Arbeits-Oberflächenelektrode der Firma Neuroline® (Disposable Neurology Electrodes Type 700 10-J, Ambu A/S, Ballerup, Dänemark) jeweils über dem Muskelbauch des MDI. Die Referenzelektrode wurde über der Ansatzsehne des MDI, auf dem Metacarpophalangealgelenk II, platziert (Abbildung 9, links). Die Erdung der

Probanden gewährte eine Erdungselektrode fixiert an der Innenseite des linken Unterarmes (Abbildung 9, rechts).



*Abbildung 9: Positionierung der Elektroden: Links: Ableitung über Muskelbauch des MDI (M. interosseus dorsalis manus I) und Referenzelektrode über der Ansatzsehne des MDI. Rechts: Positionierung der Erdung an linker Unterarminnenseite.*

Die Muskelaktivität des linken und rechten MDI I wurde zeitgleich über zwei Kanäle aufgezeichnet. Ein Verstärker und Filter System (Model D360 8-Channel Isolated Patient Amplifier and Filter System, Digitimer Ltd., Herfordshire, United Kingdom) verstärkte und filterte das EMG-Signal mit einem Bandpassfilter von 5kHz. Der Digitalisierung der analogen Datensätze diente der Analog-Digital-Wandler Micro 1401 ADC (Analog Digital Converter, Cambridge Electronic Design (CED), Cambridge, UK). Das Softwareprogramm Signal 3.03 ® (CED, Cambridge, UK) diente zur zeitgleichen, graphischen Darstellung des EMG und zur Speicherung und Analyse der Datensätze. Die Aufzeichnung eines Stimulus bestand aus einem Prästimulusintervall von 100 ms, und einer Dauer von insgesamt 400 ms, unabhängig vom Untersuchungsparadigma.

### 2.3.3 Detektionssystem

Das Erkennen des Probandenschädels erfolgte mithilfe eines Detektionssystem bestehend aus einer Infrarot-Kamera (Polaris Vicra, Northem Digital Inc., Ontario Canada) und mit Infrarotlicht-Reflektoren ausgestatteten Objekten: Magnetspule, einem Stirnband und einem Markierungsstift. Die Infrarotkamera erkannte diese Objekte und übertrug die Daten in ein gemeinsames dreidimensionales Koordinatensystem im PC (Abbildung 10 und Abbildung 11).



*Abbildung 10: Links: Aufbau der neuronavigierten TMS: schmetterlingsförmige Magnetspule, Magnetstimulator (im Hintergrund), Geräteturm und Infrarot-Kamera (v.l.n.r.). Rechts: Magnetschmetterlingsspule und Headset mit infrarot-reflektierenden Kugeln*

#### 2.3.3.1 MRT-Datenverarbeitung und Spulenpositionierung

Anschließend lasen wir die 160 Schnitte der MPRAGE-Sequenz in die Software BrainVoyager QX (Brain Innovation, Maastricht, Niederlande) ein. Zunächst wandelten wir die Dateien vom DICOM-Format in VMR-Dateien um. BrainVoyager QX berechnete und speicherte dann einen anatomischen 3D-Datensatz. Zur standardisierten Navigation erfolgte die Ausrichtung an der Comissura anterior und Comissura posterior. Eine Seitwärtsneigung wurde mithilfe der Software ebenfalls ausgeglichen.

Im Anschluss erstellten wir in BrainVoyager eine dreidimensionale Oberflächendatei des individuellen Schädels (Abbildung 12). Dieser Datei wurden die Referenzpunkte Nasion, der Tragus beider Ohrmuscheln und vier zufällige Punkte an der Schädeloberfläche des Probanden mittels Markierungsstift und Detektionssystem (Abbildung 11) zugewiesen.

Das an die Referenzpunkte angepasste MRT wurde in die Navigationssoftware BrainView (Frauenhofer Institut, Stuttgart, Deutschland) eingespielt. Ungenauigkeiten von unter 3 mm wurden toleriert. So erhielten wir auf unserem Bildschirm den 3D-Datensatz des Studienteilnehmers.



Abbildung 11: Markierung der Referenzpunkte Nasion (links) und Tragus (rechts).

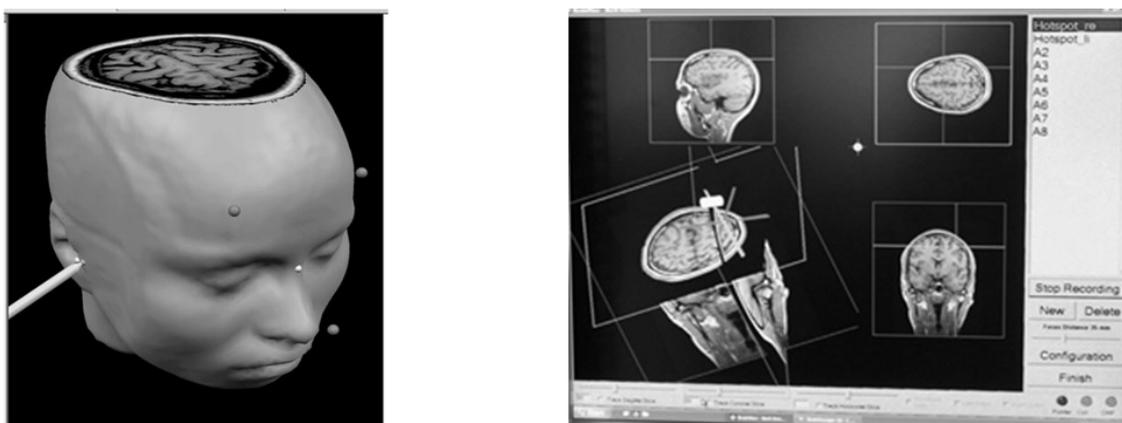


Abbildung 12: Links: Berechnete Oberflächendatei zum Einlesen und Abgleich der Referenzpunkte mit dem individuellen anatomischen 3D-Datensatz des Gehirns. Rechts: Das Fadenkreuz stellt die Position der Magnetspule zur neuronavigierten Stimulation in BrainView dar.

Daraufhin suchten wir unseren Stimulationsort per Fadenkreuz (Repräsentation der Spule) im 3D-Datensatz. Für eine zielgerichtete Suche nach dem Stimulationsort des MDI orientierten wir uns dabei an dem sogenannten „hand knob“. Dieser gilt als anatomisch-kernspintomographische Erkennungsstruktur des Handareals im Primären Motorkortex M1 des Gyrus praecentralis (80). Im axialen Schnittbild hat der „hand knob“ eine y-förmige Figur, im sagittalen Schnittbild eine hutförmige Figur. Die Doppelspule wurde tangential auf dem Schädel positioniert um einen horizontalen Gewebestrom zu induzieren. Der nach dorsal ausgerichtete Spulengriff wick maximal 45° Grad von der

Sagittallinie ab, welches eine von posterolateral nach anteromediale Stromrichtung im Kortex erzeugte um eine optimale Stimulierung der kortikalen Interneurone der absteigenden kortikospinalen Bahn zu erreichen (Abbildung 10). Vor jeder TMS-Untersuchung war das Einlesen des jeweiligen Probanden zur Erfassung der Lage und Orientierung im Raum von Neuem vorzunehmen.

Zur TMS-Untersuchung nahmen die Studienteilnehmer auf einem bequemen Untersucherstuhl Platz. Je nach Untersuchungsparadigma wurde der Proband angewiesen die Handmuskulatur zu relaxieren oder anzuspannen (tonische Vorinnervation) (Abbildung 13). Die Muskelaktivität des Zielmuskels wurde dem Probanden und Untersucher während der gesamten Untersuchung über den Monitor visuell rückgemeldet. Zunächst wurde die rechte und anschließend die linke Hemisphäre untersucht. Unabhängig vom Untersuchungsparadigma betrug das Intervall zwischen zwei Stimuli 10 Sekunden. Hierdurch minimierten wir eine neurophysiologische Beeinflussung der aufeinanderfolgenden Stimuli.



*Abbildung 13: Ableitung der iSP unter beidseitiger tonischer Vorinnervation des MDI I mittels Pinzettengriffes und mit Kraftmesser in der rechten Hand zur Bestimmung der maximalen Kraft.*

### 2.3.3.2 Hotspot-Detektion

Als Hotspot bezeichneten wir den Stimulationsort mit der maximalen MEP-Amplitude am relaxierten Zielmuskel MDI I. Zunächst legte der Proband seine Hände ruhig auf das Kissen um eine maximale Entspannung der Handmuskulatur zu erreichen. Wir gingen halbstandardisiert vor: Zu Beginn wurde die Stimulatorintensität (SO) auf 60% eingestellt. Hierbei lösten wir in den meisten Fällen ein MEP aus. Andernfalls wurde die Intensität schrittweise erhöht. Alle Stimuli wurden mithilfe der Neuronavigationssoftware Brainview aufgezeichnet.

Begonnen wurde im motorischen Handareal „hand knob“ im primären motorischen Kortex (M1). Im Abstand von 1 cm aller sechs Freiheitsgrade des Fadenkreuzes der Spule setzten wir die Stimuli (Abbildung 12). Da die Spulenposition jedes Stimulus gespeichert wurde, konnten wir die Stimulationsorte, welche ähnlich große MEP-Amplituden auslösten, direkt vergleichen. Um den Ort des größten MEP-Ausschlages wurde nochmals in alle Richtungen im Abstand von ca. 0,5 cm gereizt. Mithilfe Neuronavigationssoftware wurde der endgültige Hotspot der Hemisphäre abgespeichert. Der individuelle Hotspot konnte so jederzeit wieder abgerufen werden. Benötigt wurden zwischen 15 und 50 Stimuli zur Hotspot-Detektion.

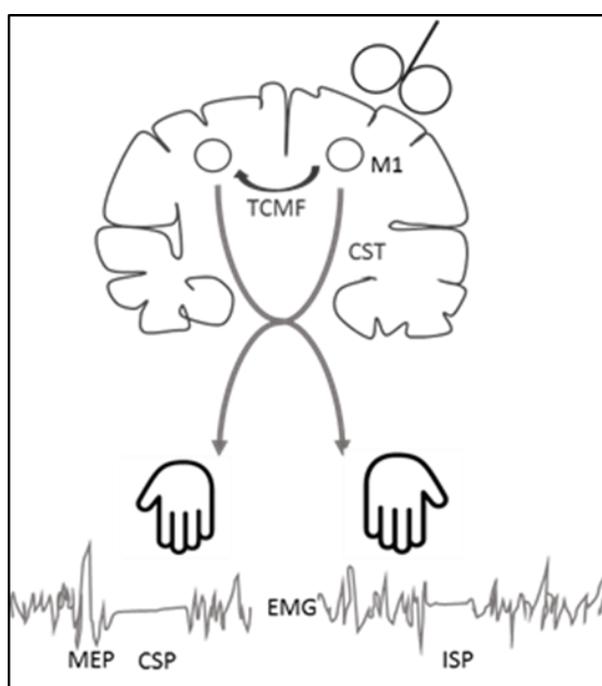


Abbildung 14: Dargestellt ist schematisch die TMS-Spule überhalb des Motorkortex M1. Über den Impuls wird der CST aktiviert. Es kommt zum MEP der Willkürhand. Gleichzeitig hemmen die transkallosalen motorischen Fasern (TCMF) den kontralateralen M1, so dass sich ipsilateral im EMG eine Pause, die ipsilaterale silent Period (iSP), zeigt.

### 2.3.3.3 Motorische Ruheschwelle (RMT)

Die Ruheschwelle (engl.: resting motor threshold, RMT) war definiert als die kleinste Stimulationsintensität bei der ein motorisch evoziertes Potential (MEP) ausgelöst werden kann. Mit dem Verfahren „maximum-likelihood-threshold-hunting-procedure“ nach Awiszus bestimmten wir die motorische Ruheschwelle (engl.: resting motor threshold, RMT) standardisiert mit 20 Stimuli. Vorteil dieses Vorgehens war die genauere

Bestimmung der RMT mit weniger Stimuli als andere gängige Verfahren wie die IFCN Prozedur, oder das Mills-Nithi-Verfahren (81).

#### 2.3.3.4 Ipsilaterale silent period (iSP)

Die Ipsilaterale silent period (iSP) bestimmten wir am ipsilateralen Handmuskel MDI unter 50% tonischer Vorinnervation der Handmuskeln nach Jung und Ziemann (82). Mithilfe eines Kraftmessers wurde zunächst die maximale Muskelkraft des Zielmuskels durch Ausführung des Pinzettengriffes mit gestreckten Daumen und Zeigefinger bestimmt (Abbildung 13). Der Proband wurde gebeten beidseits Daumen und Zeigefinger mit etwa 50% der Maximalkraft des Muskels zu kontrahieren.

Wir untersuchten die iSP bei 80% der Stimulatorintensität mit jeweils 15 Impulsen, da in eigenen Untersuchungen (nicht publiziert) die validesten iSP-Werte bei 80% SO (stimulator output) aufgenommen werden konnten. In iSP-Studien wurde entweder mit 80% (64, 82) oder 100% SO (83, 84) stimuliert. Die Aufnahmezeit betrug 2 kHz, das ISI betrug 10 Sekunden (Abbildung 15)

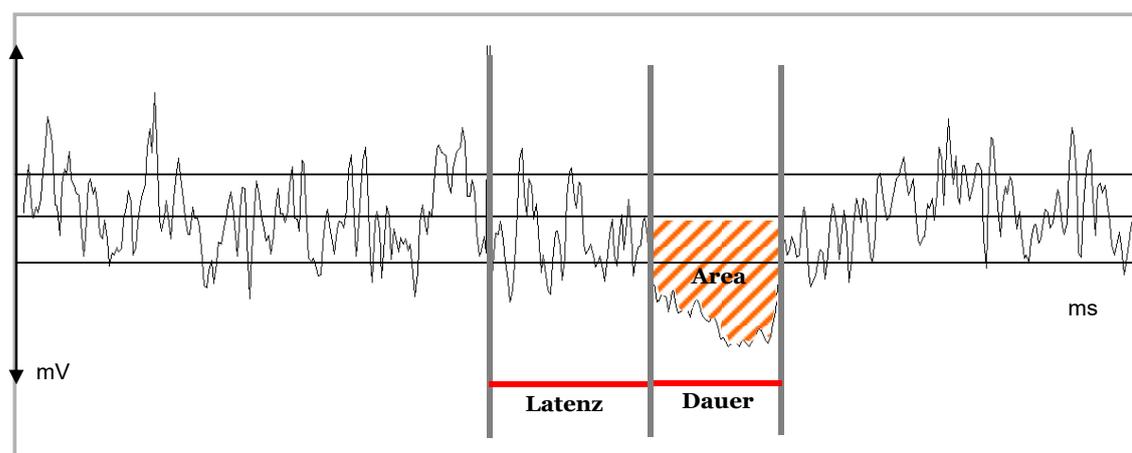


Abbildung 15: Exemplarische Darstellung der iSP Parameter. Latenz: Zeit in ms nach Stimulus bis zum Auftreten der iSP; Dauer: Dauer der iSP in ms;  $nArea-iSP$ : Ausmaß der iSP im Verhältnis zum Prä-Stimulus EMG.

#### 2.3.4 EMG-Datenanalyse

Die EMG-Datenanalyse erfolgte mithilfe der CED Software Signal Version 3.03 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, England).

Alle EMG-Daten der verschiedenen Untersuchungsparadigmen wurden zunächst visuell auf Artefakte kontrolliert. EMG Kurven ohne Vorinnervation nahmen wir aus der Wertung. Die jeweils 15 EMG Datensätze bei Stimulatorintensität 80%, wurden

rektifiziert, gemittelt und mit einem modifiziertem Signal-Skript der mathematischen Methode nach den Veröffentlichungen von Garvey 2001 und den Modifikationen nach Garvey 2005 (85, 86) ausgewertet.

Das Skript, modifiziert nach Garvey 2001 und 2005, ging folgendermaßen vor: Zunächst wurde aus den Datenpunkten des Prä-Stimulus-Intervalls eine Baseline der EMG Vorinnervation mithilfe der „Mean Consecutive Difference“ zwischen den Datenpunkten gebildet, und deren zweite Standardabweichung berechnet. Im Intervall von 25 ms bis 100 ms nach Einsetzen des Stimulus, wurde der Abfall von fünf aufeinanderfolgenden EMG-Datenpunkten unter die untere Grenze der zweiten Standardabweichung als Einsetzen der iSP detektiert. Das Ende der iSP wurde definiert als erster Punkt eines Intervalles von zehn Punkten, die diese Grenze wieder überschritt. Alle „Pausen“ im Intervall wurden detektiert und die zuerst gefundene Pause zur iSP deklariert. Getrennt für die linke und rechte Hemisphäre ergaben sich unter 80% Stimulatorintensität zwei iSP-Datensätze pro Proband. Untersucht wurde die iSP hinsichtlich ihrer Latenz und Dauer, basierend auf der Veröffentlichung von Garvey 2001 und 2005. Zusätzlich bestimmten wir die iSP-Fläche ( $nAreae\_iSP$ ) als Ausmaß der iSP, wie beschrieben von Trompetto (87) (Abbildung 15). Je größer die iSP-Fläche ist, desto ausgeprägter ist die interhemisphärische Hemmung.

## 2.4 Spiegelbildliche Mitbewegungen

### 2.4.1 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung saßen sich Studienteilnehmer und Untersucher gegenüber. Der Untersucher erklärte die auszuführenden Aufgaben und führte sie selbst vor. Dann beobachtete er die Ausführung des Probanden - insbesondere auf eventuelle spiegelbildliche Mitbewegungen der inaktiven Hand. Die Aufgaben wurden zuerst mit der rechten und dann mit der linken Hand ausgeführt. Die jeweils inaktive Hand sollte währenddessen ruhig in Ausgangsstellung gehalten werden.

Test 1: Sequentielle Fingeropposition: Der Proband tippte nacheinander mit der Daumenkuppe je einmal an die Kuppe der Finger II-V derselben Hand - anschließend in umgekehrter Reihenfolge. Die Aufgabe sollte so schnell wie möglich fünfmal durchgeführt werden.

Test 2: Finger Schnipsen: Der Proband schnipste zehnmal mit dem Zeigefinger vom Daumen weg, während die Finger III-V ausgestreckt liegen blieben.

Test 3: Faust öffnen: Beide Hände lagen flach in Pronationsstellung auf den Oberschenkeln. Der Proband sollte fünfmal die Hand zur Faust schließen und wieder öffnen, bis alle Finger maximal gespreizt waren.

Test 4: Finger spreizen gegen Widerstand: Beide Hände lagen flach in Pronationsstellung auf den Oberschenkeln. Der Untersucher hält Zeige- und Mittelfinger der ausgestreckten Hand des Probanden zusammen, während der dieser versucht, die Finger auseinanderzuspreizen (Abbildung 16).

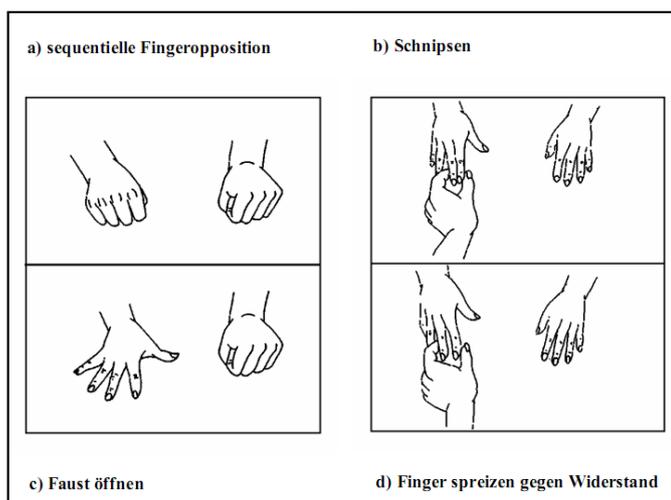


Abbildung 16: Dargestellt sind die klinischen Tests 1-4 (a-d) zur Beobachtung von Spiegelbewegungen (Esslinger 2001)

## 2.4.2 Bewertung der Spiegelbewegungen

Als spiegelbildliche Mitbewegungen wurden nur Bewegungen der passiven Hand bezeichnet, welche symmetrisch und zeitgleich zu den Bewegungen der aktiven Hand erfolgten. Folgendermaßen wurden die Bewegungen gewertet: 0: keine Mitbewegung homologer Muskeln der Gegenseite, 1: leichte bis mittelstarke Mitbewegungen, 2: starke ausgeprägte Mitbewegungen.

Die Werte wurden in Prozentangaben umgerechnet, das heißt der Wert 0 entsprach 0% spiegelbildlicher Mitbewegung, der Wert 1 entsprach 50% und der Wert 2 entsprach 100% (also maximaler) spiegelbildlicher Mitbewegung. Alle vier Aufgaben einer Hand wurden zu einem Mittelwert zusammengefasst so dass sich für jeden Probanden ein Wert für die rechte und einer für die linke Hand ergab, der die individuelle Spiegelaktivität der jeweiligen Person darstellte.

### 2.4.3 Apparative Untersuchung

Für die apparative Untersuchung stellte uns Prof. A. Danek (Klinikum der Universität München, Großhadern, Abteilung Neurologie) ein validiertes computergestütztes Setting zur Verfügung. Konzipiert und untersucht wurde es von Dr. Esslinger, Uttner und Hermsdörfer (88-90), und adaptiert durch Dr. Teresa Fuchs (88, 91).

Zu Beginn der Untersuchung saß der Proband in entspannter Haltung, mit Blick auf den Bildschirm. Dabei waren die Unterarme auf die Armlehnen eines Stuhles gestützt, so dass die Hände frei getragen wurden. Dabei hielten die Probanden zwei zylinderförmige Kraftaufnehmer (à 15g) jeweils zwischen Daumen und Zeigefinger (Pinzettengriff). Die Kraftaufnehmer zeichneten die isometrischen Kräfte der Fingermuskeln in einem Bereich von 0 bis 100 N mit einer Messgenauigkeit von  $\pm 0,1$  N auf. Über einen Messverstärker wurden die Daten alle 10 ms an den Computer übermittelt. Während die aktive Willkürhand Aufgaben ausführte, hielt die inaktive Spiegelhand die Kraftaufnehmer mit möglichst geringer Kraft, so dass sie gerade nicht aus der Hand fielen (Abbildung 17).

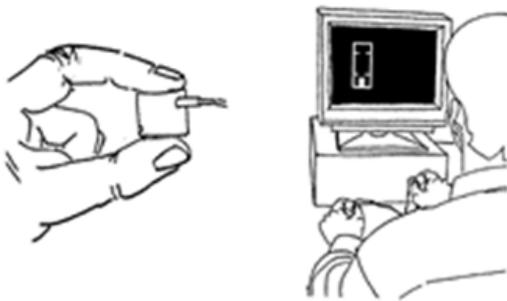


Abbildung 17: Versuchsaufbau (aus Esslinger 2000)

Die Probanden bekamen über einen Bildschirm visuelle Rückmeldung über den sogenannten „Kraftbalken“ der jeweils aktiven Hand. Diesen bewegten sie durch Druck auf die Kraftaufnehmer innerhalb bestimmter Zielwerte auf und ab (Abbildung 17). Zunächst wurde die individuelle Maximalkraft beider Hände durch dreimaliges Drücken mit maximaler Kraft mit der rechten und linken Hand ermittelt (max. 100 N). Die Werte der individuellen Maximalkräfte wurden notiert. Einmalig instruierten wir die Probanden, ab jetzt alle Aufgaben nur mit einer Hand auszuführen und die inaktive Hand ruhig zu belassen. Insgesamt wurden acht Versuche mit unterschiedlichen Bedingungen (s.u.) über jeweils 15 Sekunden durchgeführt. Die spiegelbildliche Mitbewegungen der passiven Hand wurde gleichzeitig über den Kraftaufnehmer erfasst. Es wurden langsame und schnelle Kraftwechsel verlangt, die langsamen mit einer Frequenz von 1/s, vorgegeben

durch ein Metronom, die schnellen mit maximal möglicher Frequenz. Folgende Versuchsbezeichnungen wurde festgelegt:

AF01 + AF03 rechte Hand aktiv, Spiegelhand links	langsam
AF02 + AF04 rechte Hand aktiv, Spiegelhand links	schnell
FA01 + FA03 linke Hand aktiv, Spiegelhand rechts	langsam
FA02 + FA04 linke Hand aktiv, Spiegelhand rechts	schnell

#### 2.4.4 Berechnung des Spiegelquotienten

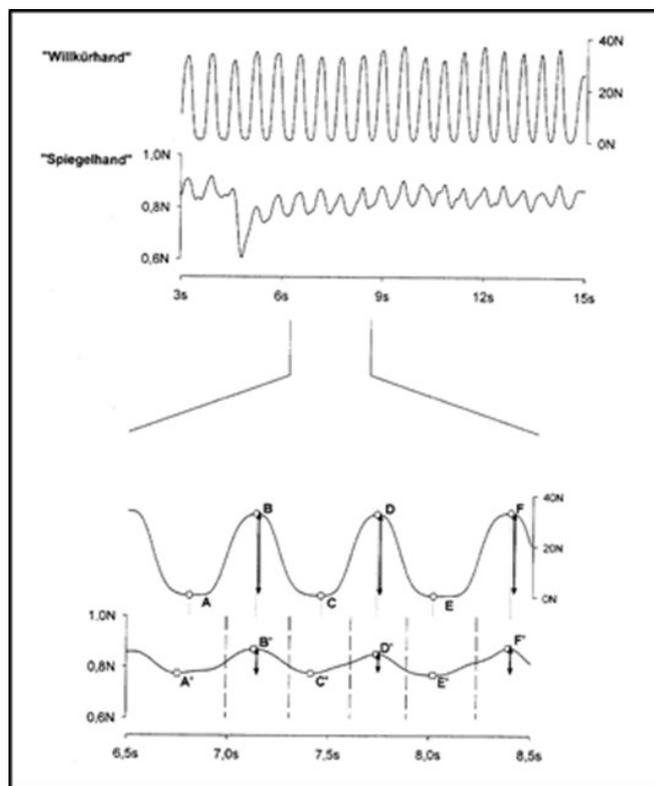


Abbildung 18: Schematische Darstellung der Auswertung zur Berechnung des Spiegelquotienten (aus Esslinger 2001). Für die errechneten Minima (A, C, E) und Maxima (B, D, F) der Kraftkurve der Willkürhand (obere Kurve) sucht das Programm nach entsprechenden Minima (A', C', E') und Maxima (B', D', F') der Kraftkurve der Spiegelhand (untere Kurve). Der Spiegelquotient  $SQ$  wird aus den Kraftdifferenzen ( $\rightarrow$ ) berechnet.  $SQ = \text{Kraftdifferenz der Willkürhand} / \text{Kraftdifferenz der Spiegelhand}$ .

Die Berechnung des Spiegelquotienten orientierte sich an die Arbeit von Esslinger (88). Wir berechneten Frequenz und lokale Extremwerte (Maxima und Minima) der Kraftkurven beider Hände. Von der aktiven Willkürhand ausgehend wurden

korrespondierende Maxima und Minima der passiven Spiegelhand gesucht. Der sogenannte „Spiegelquotient“ (SQ) errechnete sich aus dem Verhältnis der Kraftamplituden zwischen Minimum und Maximum der Spiegelhand und den der Willkürhand (Abbildung 18).

## 2.5 Statistische Analyse

Bei der statistischen Auswertung der Daten erhielten wir Unterstützung durch das Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Medizinischen Fakultät LMU. Für alle Analysen galt, dass Werte die sich mit einer Wahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  unterschieden, als signifikant betrachtet wurden. Die Software SPSS (SPSS 17.0 für Windows, SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) kam ebenfalls zur Anwendung.

### 2.5.1 Diffusionstensorbildgebung

Mithilfe von SPSS und nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests untersuchten wir den Unterschied der DTI-Daten zwischen den beiden Gruppen und erstellten Grafiken (Boxplots) zur Visualisierung der Daten.

Die Messergebnisse der Traktographie der beiden Untersucher wurden miteinander verglichen, um deren hohe Übereinstimmung sicher zu stellen. Ermittelt wurden die Unterschiede mittels des Bland-Altman-Diagramm (Syn. m-d-Plot). In dieser graphischen Darstellungsmethode, werden die Differenzen der beiden Messungen in Form eines Punktdiagrammes gegen den Mittelwert der beiden Untersucher aufgetragen. Dies ermöglicht die optische Beurteilung über die Schwankungsbreite der Übereinstimmung, sowie die Einschätzung ob ein Untersucher prinzipiell höhere oder niedrigere Werte lieferte, und damit einen systematischen Fehler vorlag (92). Zur leichteren Auswertung wurden im Diagramm drei Linien markiert: der Mittelwert und jeweils die 1,96-fache Standardabweichungen der Werte (negative und positive SD).

### 2.5.2 Neuronavigierte TMS

Für die statistische Auswertung der unterschiedlichen TMS Parameter RMT, iSP-Latenz, -Dauer und iSP-Fläche erstellten wir mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Tests und erstellten Boxplots zur Visualisierung der Ergebnisse.

### 2.5.3 Handmotorik

#### 2.5.3.1 Klinische Untersuchung

Die statistische Auswertung der klinischen Handmotoriktestung auf Spiegelbewegungen erzielten wir mit Mann-Whitney-U-Tests und Grafiken durch SPSS.

#### 2.5.3.2 Apparative Untersuchung

Ein gemischt-lineares Modell wurde vom IBE zur Analyse der computer-gestützten Handmotorikdaten angepasst. Im Modell wurde durch das Einsetzen der Einflussgrößen der zu erwarteten Spiegelquotienten als Schätzwerte mit 95%-Konfidenzintervall vorhersagt, um signifikante Effekte zu erkennen. Normalverteilte Fehler erhielten wir durch Logarithmierung der Spiegelquotienten.

Folgendes Modell wurde angepasst:

$$\begin{aligned}
 & E(\log(SQ_{ij}) | b_i) \\
 & = \beta_0 + \beta_1 speed_{ij} + \beta_2 group_{ik} + \beta_3 hand_{il} \\
 & \quad + \beta_4 speed_{ij} hand_{il} + \beta_5 group_{ik} hand_{il} \\
 & \quad + b_i, \quad i = 1, \dots, 19, j = 1, 2, k = 1, 2, l = 1, 2
 \end{aligned}$$

Der Index  $i$  bezog sich auf die 19 Probanden, der Index  $j$  auf die beiden Geschwindigkeiten langsam und schnell, der Index  $k$  auf die beiden Gruppen (Kontrolle, BS-CP/PVL), der Index  $l$  auf die beiden Willkürhände (AF, FA).

Wir analysierten Werte für die Geschwindigkeit, die Gruppen und die Hand (Willkür- oder Spiegelhand) der Spiegelbewegungen. Außerdem nahmen wir die Wechselwirkungseffekte zwischen Geschwindigkeit und Hand, und zwischen Gruppe und Hand als feste Effekte in das Modell auf. Zusätzliche Kraft (50% der Maximalkraft) hatte keinerlei Auswirkungen auf das Ergebnis. Auch wurden zufällige Effekte (Intercept) für die einzelnen Probanden modelliert.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Magnetresonanztomographie

##### 3.1.1 Konventionelle MRT-Sequenzen

Die FLAIR- und MPRAGE-Sequenzen der sieben Probanden mit BS-CP/PVL wiesen Gliosen und Volumenminderung in der posterioren periventrikulären weißen Substanz auf. Die Seitenventrikel waren bei BS-CP/PVL leicht vergrößert, und wiesen die für PVL typischen Ausziehungen nach lateral auf. Auch das Corpus Callosum war bei den Probanden mit BS-CP/PVL verschmälert, insbesondere im posterioren Teil des Corpus und des Spleniums (Abbildung 21). In den konventionellen MRT-Bilder der Kontrollgruppe ließen sich keine Pathologien identifizieren.

##### 3.1.2 DTI und Traktographie

Für alle sieben Teilnehmer mit BS-CP/PVL konnten qualitativ gute diffusionsgewichtete Sequenzen für die MRT-DTI Analyse erhoben werden.

Trakt		Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung		p-Wert	Differenz
		Kontrollen	BS-CP/PVL		
CST links	FA	478.47 $\pm$ 34.05	486.10 $\pm$ 62.04	0.739	7.63
	Trace	2.31 $\pm$ 0.10	2.47 $\pm$ 0.20	0.036	0.16
CST rechts	FA	484.06 $\pm$ 35.98	493.95 $\pm$ 34.33	0.571	9.89
	Trace	2.27 $\pm$ 0.08	2.43 $\pm$ 0.20	0.028	0.16
TCMF	FA	429.49 $\pm$ 21.04	372.22 $\pm$ 60.74	0.010	57.27
	Trace	2.55 $\pm$ 0.13	2.95 $\pm$ 0.29	0.001	0.40

*Tabelle 5: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte mit ihrer Standardabweichung für FA und Trace [mm<sup>2</sup>/sec] für die Kontrollen und BS-CP/PVL. Den p-Wert berechneten wir mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U Test. Der Unterschied zwischen den BS-CP/PVL und der Kontrollen ist als Differenz dargestellt. CST = kortikospinaler Trakt; TCMF = transkallosale motorische Fasern, FA =Fraktionale Anisotropie.*

### 3.1.2.1 Transkallosale Motorische Fasern

In den diffusionsgewichteten Messungen wiesen die transkallosalen motorischen Fasern (TCMF) der Teilnehmer mit BS-CP/PVL im Vergleich zu den gesunden Jugendlichen der Kontrollgruppe sowohl eine signifikant niedrigere FA [ $p= 0.010$ ], als auch einen statistisch signifikant verminderten Wert für Trace [ $p= 0.001$ ] auf (Tabelle 5).

In der Traktographie kamen die TCMF der Probanden mit BS-CP/PVL deutlich schmaler als in der Kontrollgruppe zur Darstellung (Abbildung 19).

### 3.1.2.2 Cortikospinaler Trakt

Den CST betreffend, war in der Gruppe mit BS-CP/PVL Trace für den linken und rechten CST signifikant erhöht [CST links  $p=0, 036$ ; CST rechts  $p=0.028$ ] (Tabelle 5).

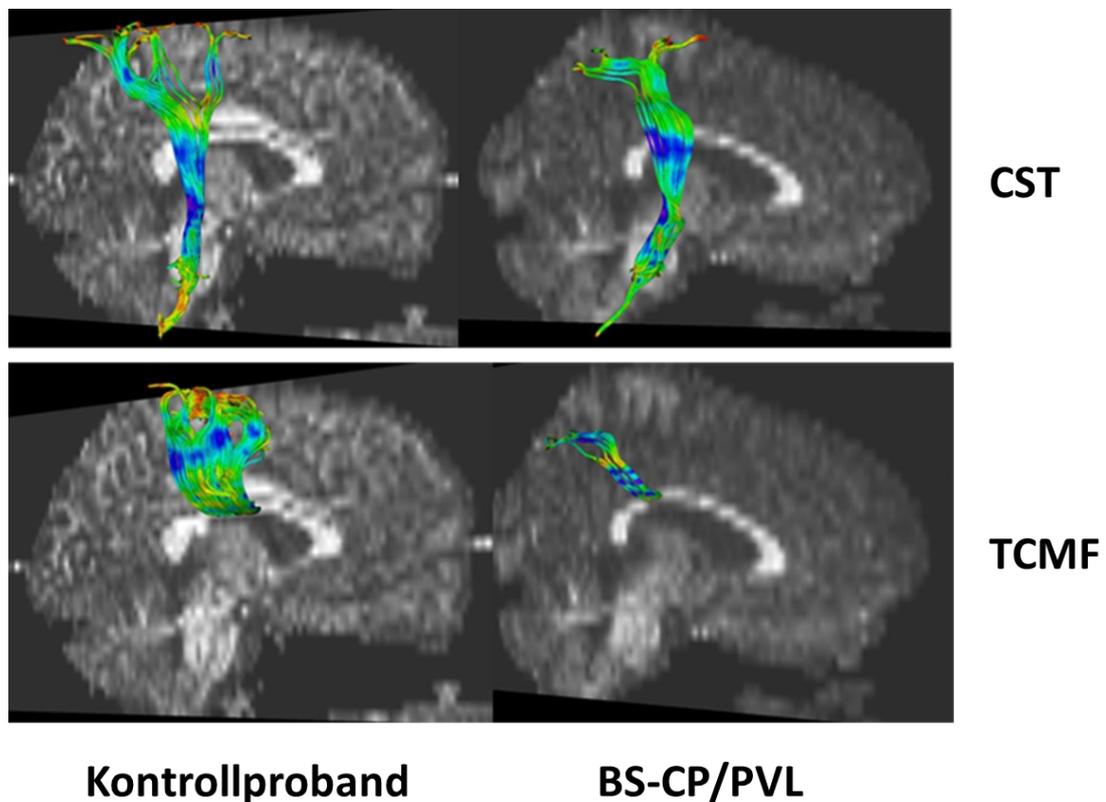


Abbildung 19: Die Grafiken zeigen Beispiele eines kortikospinalen Traktes (CST) (oben) und der transkallosalen motorischen Fasern (TCMF) (unten), eines gesunden Kontrollprobanden (links) und eines Probanden mit BS-CP/PVL (rechts).

Die Werte für Fraktionale Anisotropie FA und auch in den Faserverläufen der Traktographie erbrachten weder für den linken, noch den rechten CST signifikante

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen [CST links  $p=0.739$ ; CST rechts  $p=0.571$ ] (Tabelle 5).

### 3.1.2.3 Vergleich der DTI-Auswertung der Studienuntersucher

Im Bland-Altman-Diagramm überprüften wir die Übereinstimmung der Messwerte der zwei unabhängigen Untersucher. Für die ROI-DTI-Werte der FA und Trace von TCMF und CST lagen die Differenzen der Messungen der beiden Untersucher relativ gleichmäßig um den Mittelwert der beiden unabhängigen Studienuntersucher. Hinweis auf systematische Fehler zeigten sich nicht. Nach der Annäherung von Bland Altman ist bei einer Fallzahl von  $N = 18$  mit einer Messung außerhalb der beiden äußeren Linien (welche dem Mittelwert der Differenz plus bzw. minus der zweiten Standardabweichung entsprechen) im Diagramm zu rechnen. In unserer Untersuchung zeigten sich zwei Messungen für die FA des linken CST außerhalb dieser Linien. Für die Messungen FA des rechten CST, Trace, sowie linker und rechter CST und Trace des TCMF, lag jeweils ein Punkt außerhalb der Linien. Bei der Bestimmung der FA der TCMF (in der Abbildung „CC FA“) lagen alle Messungen beider Untersucher innerhalb der Standardabweichungen. Es gab also kaum „Ausreißer“. Zusätzlich legten die Diagramme nahe, dass beide Untersucher Werte mit ähnlicher Schwankungsbreite ermittelten (Abbildung 20). Obgleich die Schwankungsbreite bei den transkallosalen Werten („CC FA“ und „CC trace“) etwas größer war, als für den CST.

## Ergebnisse

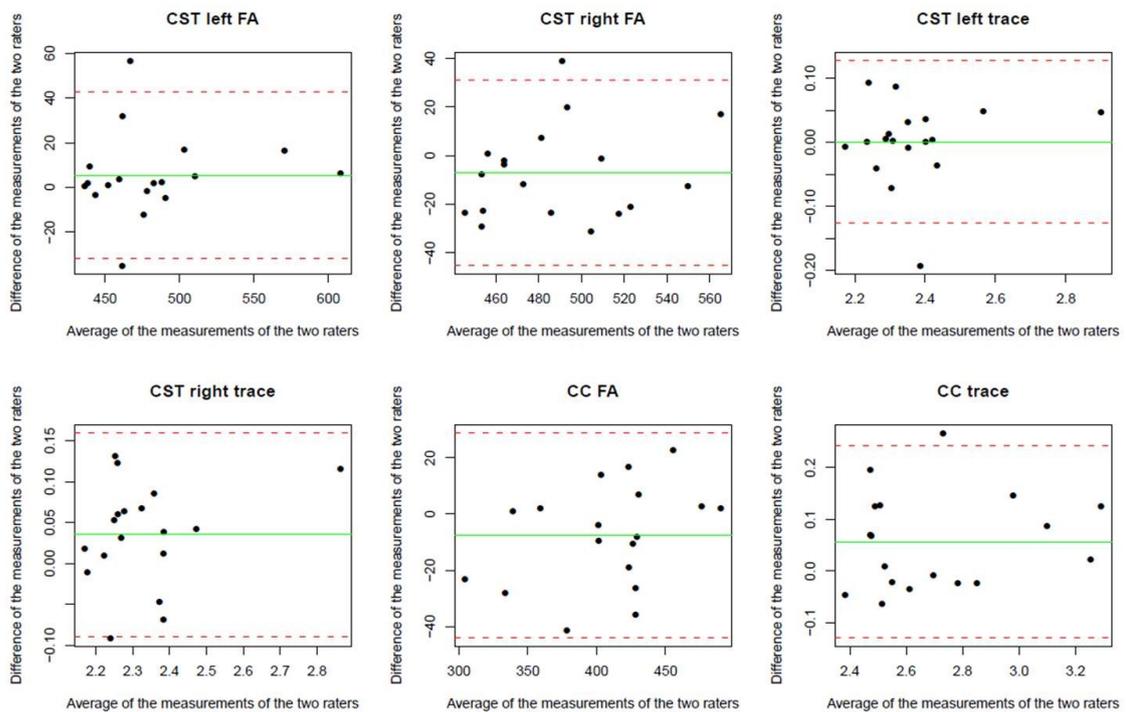
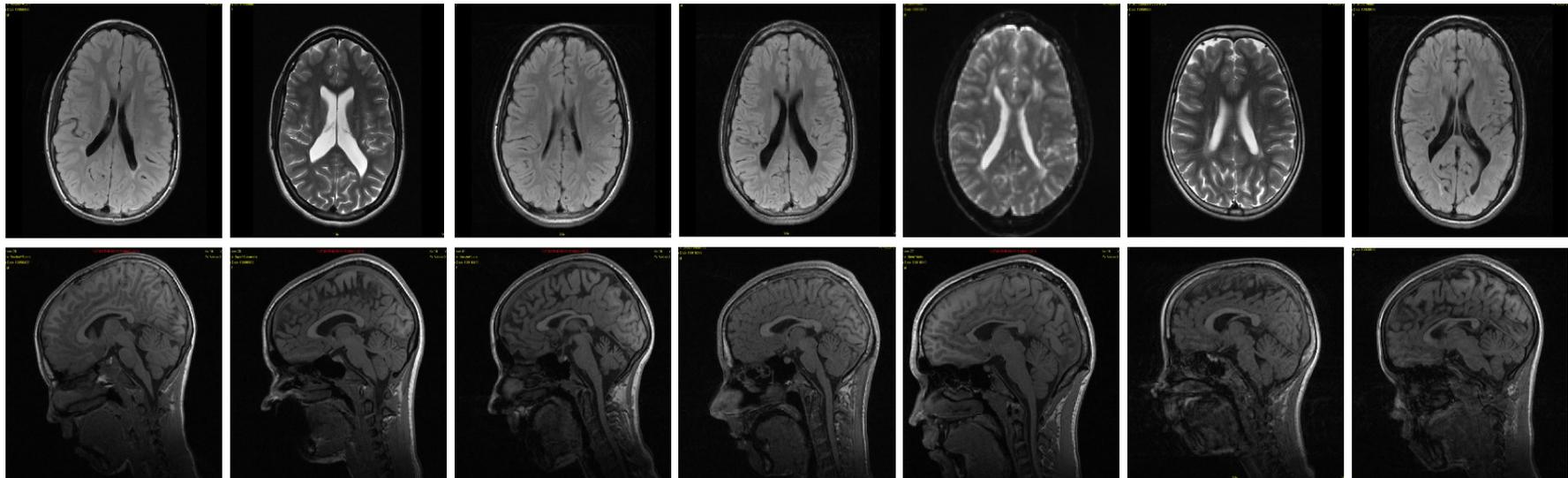


Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramme: Graphische Darstellung der Übereinstimmung von DTI Messungen zweier Untersucher. Dargestellt für FA und Trace der transkallosalen motorischen Fasern (CC = TCMF), und linkem und rechtem CST (left and right CST). Die Differenzen der Messungen der beiden Untersucher werden in Form eines Punktdiagrammes gegen den Mittelwert der beiden Untersucher aufgetragen. Drei Linien dienen der leichteren Auswertung (Mittlere Linie: Mittelwert der Differenz, Obere Linie: Mittelwert der Differenz plus der zweiten Standardabweichung der Differenz, Untere Linie: Mittelwert der Differenz minus der zweiten Standardabweichung der Differenz) (92).

### 3.1.3 MRT Schnitte der Probanden mit Periventrikulärer Leukomalazie



*Abbildung 21: Axiale und sagittale MRT-Schnittbilder der sieben Probanden mit BS-CP/PVL. Alle Schnitte wiesen Verminderung der periventrikuläre weißen Substanz posterior auf. Sowie leicht vergrößerte Ventrikel mit eckigen Ausziehungen und Verschmälerungen des posterioren Corpus Callosums.*

### 3.2 Transkranielle Magnetstimulation

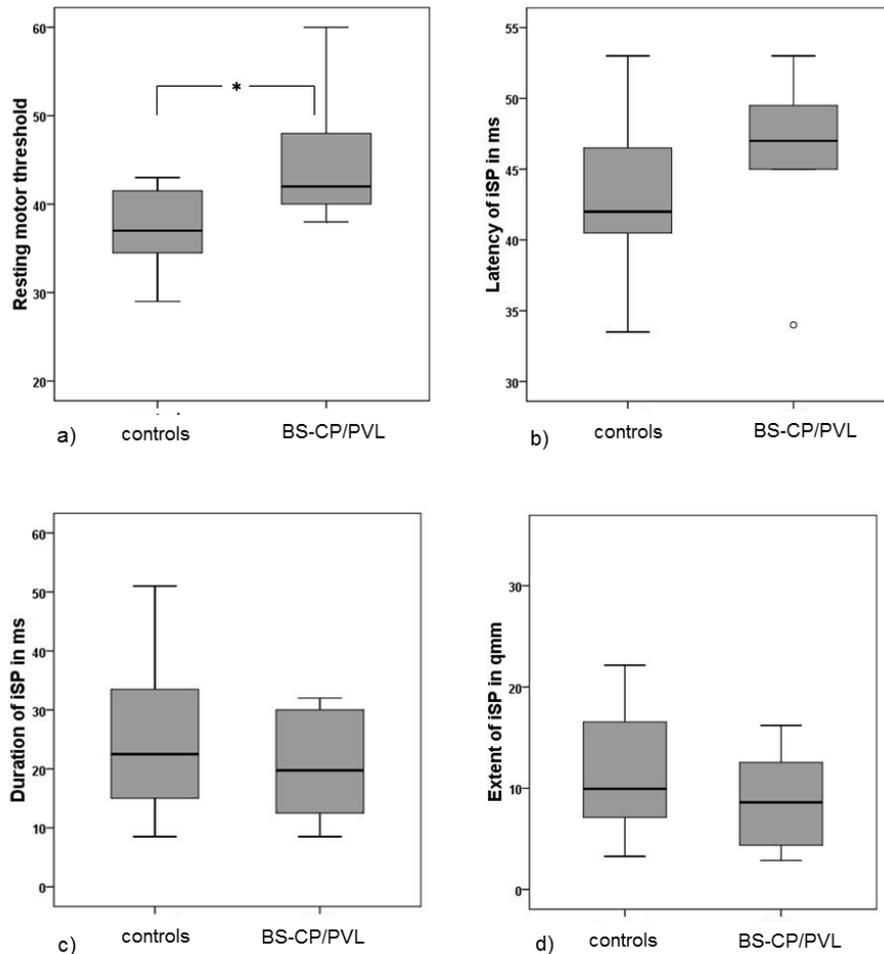


Abbildung 22: Darstellung der gemittelten iSP-Parameter in Bloxspots für die linke Hemisphäre: a) Resting motor threshold (RMT) b) iSP-Latenz (Latency of iSP) c) Dauer der iSP (Duration of iSP) und d) iSP-Fläche (extent of iSP). „\*“ entspricht  $p < 0,05$ .

Die Ergebnisse der gemittelten Messungen der RMT und iSP-Werte für die linke und rechte Hemisphäre der Probanden mit BS-CP/PVL und der Kontrollgruppe sind in Tabelle 6 dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich für die linke und rechte RMT, sowie für die Dauer der iSP für die rechte Hemisphäre. Nachfolgend werden die Ergebnisse der jeweiligen TMS-Parameter der BS-CP/PVL und der Kontrollteilnehmer im Vergleich dargestellt. Zwei Probanden tolerierten die Messung bei 100% Stimulatoroutput (SO) des Ipsilaterale silent period (iSP)-Paradigmas nicht, weshalb die Untersuchung in diesen Fällen abgebrochen wurde.

### 3.2.1 Motorische Ruheschwelle

Die motorische Ruheschwelle (RMT) der BS-CP/PVL-Teilnehmer war problemlos ermittelbar und lag bei beiden Hemisphären dieser Gruppe signifikant höher, als bei den Kontrollprobanden (Tabelle 6, Abbildung 22, Abbildung 23)

	<b>RMT</b> In %SO	
	links	rechts
<b>BS-CP/PVL</b>	42,0	65,0
<b>Kontrollen</b>	38,5	56,5
<b>p-Wert</b>	0,045	0,03

*Abbildung 23: Abgebildet ist der Median der RMT der linken und rechten Hemisphäre in Prozent des maximalen Stimulatoroutput (SO) für die Gruppe der BS-CP/PVL und die Kontrollgruppe.*

### 3.2.2 Ipsilaterale silent period - Latenz

Die Werte zeigten ein leicht verzögertes Einsetzen der iSP bei den Probanden mit BS-CP/PVL im Vergleich zu den Kontrollprobanden, mit ausgeprägterem Effekt für die linke Hemisphäre. Das Signifikanzniveau wurde nicht unterschritten (Tabelle 6, Abbildung 22, Abbildung 24).

	<b>iSP-Latenz</b>	
	links	rechts
<b>BS-CP/PVL</b>	47,0	43,0
<b>Kontrollen</b>	42,0	42,3
<b>p-Wert</b>	0,31	0,52

*Abbildung 24: Abgebildet ist der Median der Latenz in ms bei einer Intensität von 80% des Stimulators für die Gruppe der Probanden mit BS-CP/PVL und für die Kontrollgruppe für jeweils die linke und rechte Hemisphäre.*

### 3.2.3 Ipsilaterale silent period - Dauer

Die Werte für die iSP-Dauer der Teilnehmer mit BS-CP/PVL lag unterhalb denen vom Kontrollkollektiv, mit deutlich höherer Variabilität. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (Tabelle 6, Abbildung 22, Abbildung 25).

	iSP-Dauer	
	links	rechts
BS-CP/PVL	19,8	18,5
Kontrollen	22,5	31,3
p-Wert	0,51	0,07

Abbildung 25: Abgebildet ist der Median der Dauer der iSP in ms für die Probanden mit BS-CP/PVL und für die Kontrollgruppe für die linke und rechte Hemisphäre bei 80% Stimulatoroutput (SO).

### 3.2.4 Ipsilaterale silent period - Fläche

Die Fläche der iSP bzw. das Ausmaß der iSP unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. In den Boxplots konnte man dennoch erkennen, dass die Fläche der iSP bei BS-CP/PVL tendenziell kleiner war, und das Ausmaß der interhemisphärischen Inhibition damit tendenziell geringer (Tabelle 6, Abbildung 22, Abbildung 26).

	iSP-Fläche	
	links	rechts
BS-CP/PVL	8,6	8,5
Kontrollen	9,9	13,3
p-Wert	0,40	0,29

Abbildung 26: Darstellung des Medians der iSP-Fläche in mm<sup>2</sup> für Probanden mit BS-CP/PVL und die Kontrollgruppe für beide Hemisphären. Die iSP wurde gemessen bei 80% Stimulatoroutput (SO).

## Ergebnisse

ID	Geschlecht	Alter	RMT		iSP-Latenz		iSP-Dauer		iSP-Fläche	
			in % SO		in ms		in ms		in mm <sup>2</sup>	
			links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts
BS-CP_1	f	17:9	43	60	34,0	36,0	22,5	23,0	8,1	12,3
BS-CP_2	m	16:7	38	57	48,5	40,5	32,0	31,0	12,6	16,9
BS-CP_3	f	16:6	60	65	45,0	48,0	12,5	8,5	4,4	4,2
BS-CP_4	m	15:10	42	68	49,5	62,0	30,0	14,0	16,2	6,9
BS-CP_5	f	15:2	40	59	53,0	50,5	8,5	11,0	2,9	4,1
BS-CP_6	m	12:3	53	89	45,5	37,5	17,0	18,5	9,1	8,6
BS-CP_7	f	11:9	40	74	x	43,0	x	21,5	x	8,5
KTR_1	m	17:1	33	54	41,0	35,0	51,0	37,5	22,2	21,1
KTR_2	m	17:1	40	57	39,0	49,0	22,5	9,0	9,6	3,7
KTR_3	m	16:5	41	60	42,5	44,5	24,5	17,5	11,1	7,7
KTR_4	m	16:4	42	57	52,5	42,0	18,0	33,0	9,9	15,1
KTR_5	f	15:9	37	50	33,5	33,5	34,0	29,0	17,0	13,2
KTR_6	f	15:8	29	51	40,0	45,0	33,0	32,5	16,1	16,4
KTR_7	f	15:4	36	62	42,0	n	14,5	n	6,8	1,3
KTR_8	f	15:2	42	56	53,0	38,5	15,5	32,5	7,5	18,9
KTR_9	m	15:2	32	56	41,0	42,5	36,0	37,5	18,5	25,1
KTR_10	f	15:2	36	53	50,5	38,5	10,5	30,0	4,5	13,3
KTR_11	f	15:2	43	65	42,5	50,0	8,5	17,0	3,3	7,6
KTR_12	f	15:2	63	80	x	x	x	x	x	x
<b>Median</b>	BS-CP/PVL		42,0	65,0	47,0	43,0	19,8	18,5	8,6	8,5
	Konrollen		38,5	56,5	42,0	42,3	22,5	31,3	9,9	13,3
<b>Mittelwert</b>	BS-CP/PVL		45,1	67,4	45,9	45,4	20,4	18,2	8,9	8,8
	Konrollen		39,5	58,4	43,4	41,9	24,4	27,6	11,5	13,0
<b>p-Wert</b>			0,045	0,03	0,31	0,52	0,51	0,07	0,40	0,29

*Tabelle 6: Tabellarische Darstellung von Median, Mittelwert und p-Wert (Mann-Whitney-U) der iSP-Parameter: RMT, Latenz, Dauer und Fläche der linken und rechten Hemisphäre, für die Probanden mit BS-CP/PVL und die Kontrollgruppe. ID= Identifikationsnummer, SO=Stimulatoroutput der Magnetspule, das Alter ist dargestellt in Jahren und Monaten, x = es wurde keine iSP ausgelöst.*

### 3.3 Spiegelbildliche Mitbewegungen

#### 3.3.1 Klinische Untersuchung

Patienten mit BS-CP/PVL präsentierten stärkere spiegelbildliche Mitbewegungen als die Probanden der Kontrollgruppe (Abbildung 27). Dies zeigte sich sowohl für die rechte als auch für die linke Willkürhand. In Test 4 (Finger spreizen gegen Widerstand) waren die Spiegelbewegungen in beiden Gruppen stark ausgeprägt. Dabei wiesen die Probanden mit BS-CP/PVL einen Unterschied zwischen rechter und linker Willkürhand. Bei aktiver linker Hand waren bei BS-CP/PVL deutlich mehr Spiegelbewegungen zu beobachten als bei Gesunden. Für die aktive rechte Hand konnte dies nicht gezeigt werden.

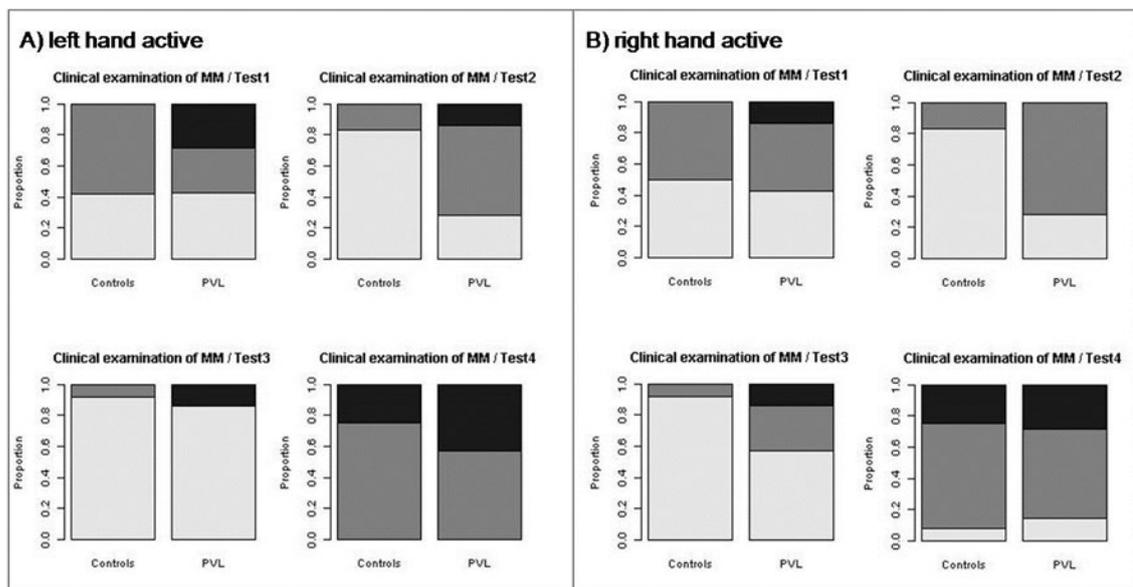


Abbildung 27: Klinische Untersuchung auf Spiegelbewegungen A) Die linke Hand führte die Untersuchung aktiv durch, die passive rechte Hand wird beobachtet. B) Die rechte Hand ist aktiv, die linke wird auf spiegelbildliche Mitbewegungen untersucht. 0 =Keine Spiegelbewegungen (hellgrau), 1 = leichte Spiegelbewegungen (dunkelgrau), 2 = starke Spiegelbewegungen (schwarz). Kinder mit BS-CP/PVL zeigten mehr Spiegelbewegungen in allen vier Tests. Test vier provozierte stärkere Spiegelbewegungen in beiden Gruppen.

## 3.3.2 Computergestützte Handmotorikmessung

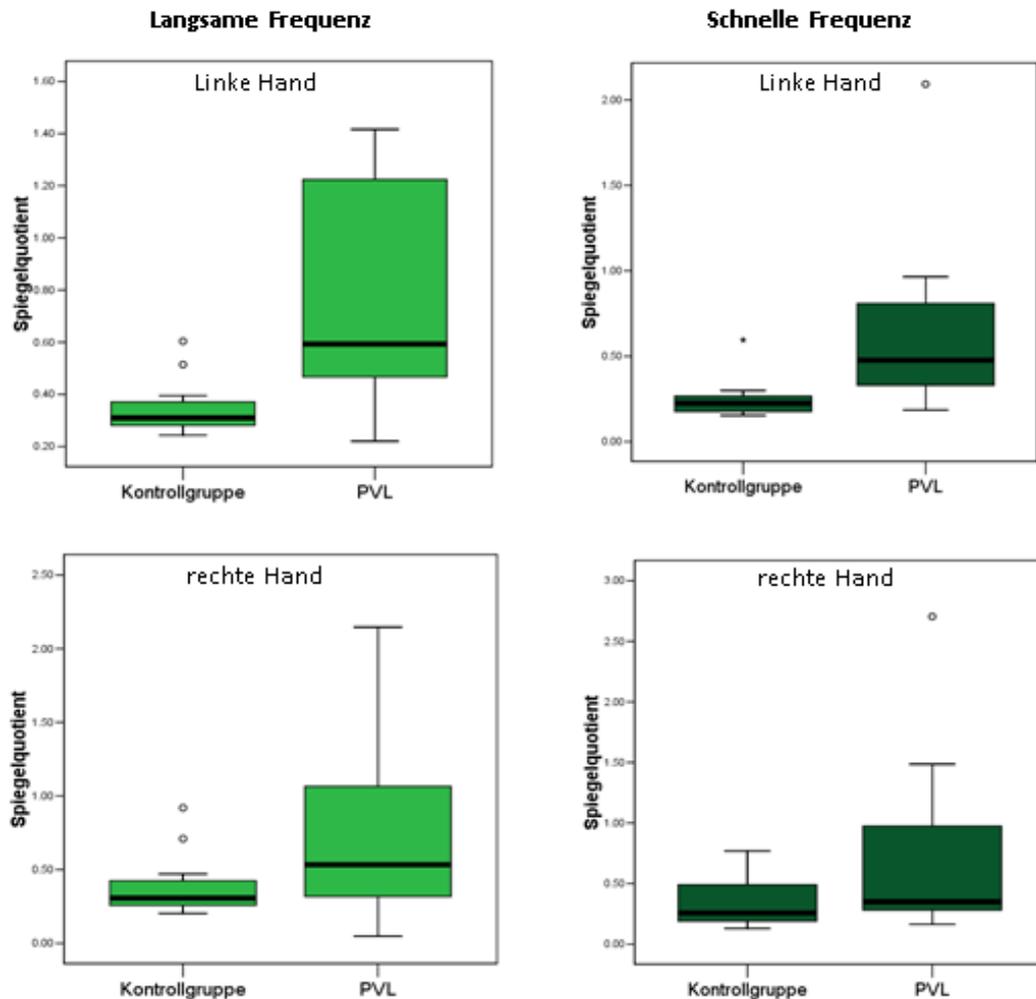


Abbildung 28: Boxplots der Spiegelquotienten (SQ) der BS-CP/PVL -Gruppe und der Kontrollgruppe dargestellt für die jeweils aktive Hand mit langsamen (1/Sekunde) und schnellen Kraftwechselln (maximale Frequenz). Unter allen vier Bedingungen wiesen Probanden mit BS-CP/PVL mehr spiegelbildliche Mitbewegungen der passiven Hand auf und ihre Variabilität war ebenfalls größer.

Die Ergebnisse der Probanden mit BS-CP/PVL ergaben unter allen vier Bedingungen (langsame und schnelle Kraftwechsel, rechte und linke Hand) stärkere spiegelbildliche Mitbewegungen, als die Kontrollgruppe.

Die Variabilität im Ausmaß der Spiegelbewegungen war bei Probanden mit BS-CP/PVL größer (s. Boxplots Abbildung 28)

Das Säulendiagramm zeigt deutlich die höheren Spiegelquotienten (SQ) bei BS-CP/PVL unter allen vier Bedingungen im Vergleich zuden Kontrollprobanden. Zudem war der SQ in beiden Gruppen bei hoher Frequenz niedriger, als bei langsamer Frequenz. Bei aktiver linker Hand fiel der SQ bei den Probanden mit BS-CP/PVL geringer aus, als bei der rechten Hand - unabhängig von der Frequenz mit der die Bewegungen ausgeführt wurden (Abbildung 29).

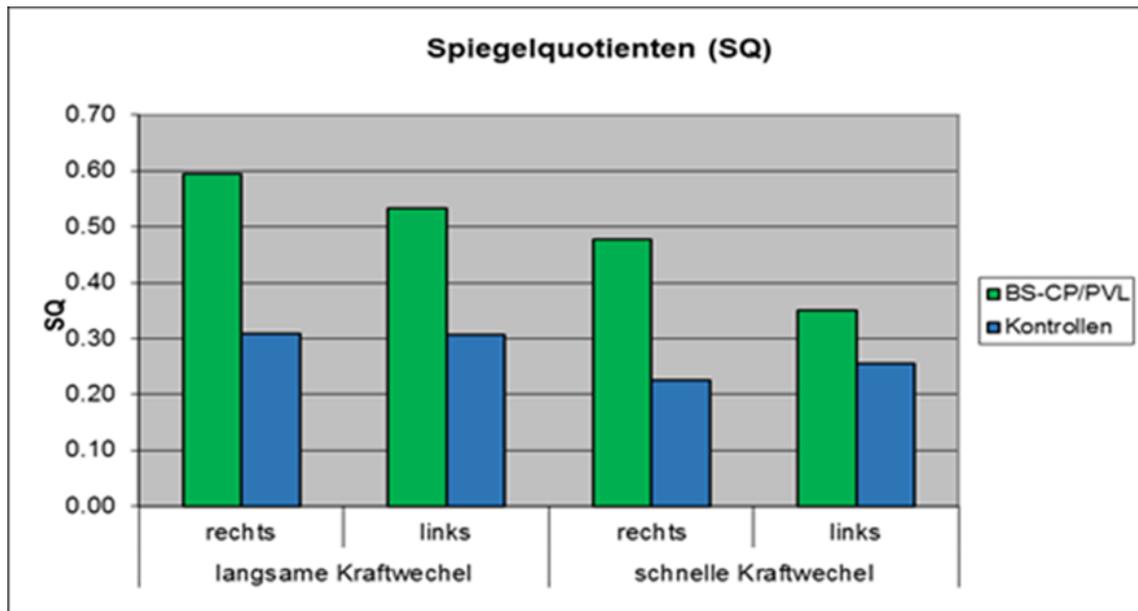


Abbildung 29: Im Säulendiagramm sind die Spiegelbewegungen der jeweils passiven Hand unter den vier Bedingungen (langsame und schnelle Kraftwechsel, aktive linke und rechte Hand) für beide Gruppen abgebildet. Die SQ sind für BS-CP/PVL unter allen vier Bedingungen gegenüber den Kontrollen größer. Zweitens sind die SQ in beiden Gruppen bei hoher Frequenz kleiner als bei langsamer Frequenz der Bewegung. Drittens sind die SQ bei BS-CP/PVL bei aktiver linker Hand geringer als bei der rechten Hand (unabhängig der Frequenz).

Im gemischt linearen Modell wurden normalverteilte Fehler durch Logarithmierung der Spiegelquotienten erreicht (Tabelle 7). Die Schätzwerte mit 95%-Konfidenzintervall zur Bezugsgruppe (Kontrolle, langsam, Hand AF) sind der folgenden Tabelle zu entnehmen: Das gemischt-lineare Modell errechnete um den Faktor 0,7 [Gruppe BS-CP/PVL 95% KI 0,07 - 1,33] größere SQ der Probanden mit BS-CP/PVL, im Vergleich zum Kontrollkollektiv.

Mit hoher Geschwindigkeit verringerten sich signifikant ( $p = 0,01$ ) die Spiegelbewegungen der rechten Hand in beiden Gruppen um den Faktor -0,29 [Frequenz

## Ergebnisse

95% KI (-0,49) – (-0,10)]. Für die linke Hand lag der Effekt knapp unter der Signifikanzgrenze (Frequenz:linke Hand Faktor 0.23 [95% KI (-0.04) - 0.50]). Innerhalb der Gruppe der BS-CP/PVL wies die linke Hand um den Faktor -0.29 [Gruppe BS-CP/PVL:linke Hand 95% KI (-0.57) – (-0.01)] signifikant kleinere Spiegelbewegungen auf als die Rechte. Für die Kontrollgruppe zeigte sich dies nicht.

Feste Effekte		Coef	lower	est.	upper	
(Intercept)	p-Wert					
	<.0001	$\beta_0$	-1.433	-1.06	-0.687	
Frequenz	0.012*	$\beta_1^*$	-0.479	-0.288	-0.098	
Gruppe	0.071	$\beta_2^*$	0.069	0.701	1.334	
Hand	0.687	$\beta_3$	-0.258	-0.041	0.176	
WW Frequenz:Hand	0.094	<b>Wechselwirkungen</b>				
WW Gruppe:Hand	0.046*	Frequenz:linke Hand	$\beta_4$	-0.037	0.234	0.505
		Gruppe BS-CP/PVL:linke Hand	$\beta_5^*$	-0.568	-0.286	-0.005
		<b>Zufällige Effekte (Standardabweichungen):</b>				
		Level: id				
		sd((Intercept))	0.416	0.594	0.85	

*Tabelle 7: Gemischt-lineares Modell: Abgebildet sind die festen Effekte mit links: p-Werten, bezogen auf Kontrollgruppe, aktive rechte Hand und langsamer Frequenz (Signifikanz  $p < 0,05$ ). Rechts die Schätzwerte mit 95%-Konfidenzintervall. Die Effekte beziehen sich rechts auf beide Gruppen. Wechselwirkungen zwischen Frequenz und aktiver linker Hand, sowie zwischen BS-CP/PVL und der aktiven linken Hand sind aufgeführt. Negative Schätzwerte haben einen negativen Effekt auf den Spiegelquotient (SQ), und gehen mit niedrigerem SQ einher. Positive Schätzwerte entsprechen höheren SQ.-Werten. „\*“= signifikant (Signifikanz Schätzwert est. und 95% Konfidenzintervall haben das gleiche Vorzeichen).*

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dieser Arbeit wurde die Funktion der TCMF bei Kindern mit BS-CP/PVL charakterisiert und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Probanden mit BS-CP/PVL zeigten charakteristische periventrikuläre Auffälligkeiten in den konventionellen MRT-Sequenzen. Die TCMF wiesen signifikante Unterschiede im Diffusionsverhalten zwischen BS-CP/PVL und einem gesunden Kontrollkollektiv auf. Die Faserzahl der transkallosalen Fasern und die inhibitorische Kompetenz waren bei Probanden mit BS-CP/PVL deutlich vermindert. Gleichzeitig fanden sich stärker ausgeprägte spiegelbildliche Mitbewegungen in der klinischen und apparativen Messung der Handmotorik im Vergleich zu den gesunden Kontrollen.

### 4.2 Diskussion der Methoden

#### 4.2.1 Magnetresonanztomographie

Die konventionelle MRT-Diagnostik bot als nicht-invasives Verfahren die Möglichkeit einen detaillierten Einblick in die Morphologie des Hirngewebes zu erhalten.

Die DTI ließ das Ausmaß von Läsionen an Nervenfaserbahnen wesentlich detaillierter und frühzeitiger aufzeigen, als konventionelle MRT-Sequenzen. Mithilfe der unterschiedlichen DTI-Parameter, wie FA und Trace, konnten Schädigungen der weißen Substanz quantifiziert werden (50, 93). Die DTI erlaubte es ferner, Faserverläufe der weißen Substanz darzustellen (94). Somit stellten DTI und Traktographie Messmethoden um die transkallosalen motorischen Fasern und den absteigenden kortikospinalen Traktes zu untersuchen.

Die Herausforderung der diffusionsgewichteten Messungen im komplexen biologischen Gewebe bestand in der Interpretation der Parameter (93, 95, 96). Eine Vielzahl von Strukturen haben Einfluß auf die Diffusionseigenschaften des Gewebes. Insgesamt wird heute davon ausgegangen, dass die Myelinisierung einen wichtigen Einfluss auf die Anisotropie von Gewebe hat (93, 97, 98). Auch Mikrotubuli und axonaler Transport wurden als Einflussfaktoren auf die Anisotropie untersucht, konnten jedoch in Studien kein nennenswerter Effekt erbringen (99). Zudem beeinflussen Dichte der umgebenden

Neuroglia die Anisotropie (62, 99). Ein homogener Aufbau dicht gepackter Axone mit intakter Zellmembran erhöht die gerichtete anisotrope Diffusion, da sie die Diffusion quer zum Axon vermindern (50, 97, 98). Im Liquor beträgt die FA aufgrund der ungerichteten Diffusion nahezu 0. In der weißen Substanz kann sie zwischen 0.1 und 1.0 variieren. Im Corpus Callosum, der größten Kommissurenbahn des Gehirns mit sehr homogener Struktur, fand man sehr hohe Werte für Anisotropie im Vergleich zu anderen Faserbahnen. Die FA beträgt hier zwischen 0,8 und 0,9 (100). Untersuchungen von Hofer und Frahm maßen im Splenium und Genu des Corpus Callosums die höchsten Werte für die Anisotropie. Als Grund dafür wurden die besonders dünnen, zahlreichen und dicht gepackten Axone in diesem Bereich postuliert (62). Regionen des ZNS mit vielen kreuzenden Fasern, wie transpontine Fasern und das Centrum semiovale, zeigten niedrigere FA Werte (101). Die Anisotropie des CC ist auch vom Alter abhängig: Die fraktionale Anisotropie des CC nahm bis zur dritten Lebensdekade zu (102). In der Region III des Corpus Callosums (CC), dem Bereich unserer Messungen, lagen die TCMF der Hand (Abbildung 7). Hier verlaufen keine kreuzenden oder abzweigenden Axone (75).

Allerdings kann mit der DTI nicht die Beschaffenheit eines einzelnen Axons, sondern das eines Faserbündels dargestellt werden, denn die Ortsauflösung der DTI-Daten ist mit 1-5 mm gering, wohingegen der Durchmesser eines Axons nur wenige Mikrometer beträgt (55). Insgesamt stellen FA und Trace sensitive, aber nicht spezifische Parameter für Integrität eines Gewebes bzw. für die mikrostrukturelle Architektur der Weißen Substanz dar (93, 94, 96, 103).

#### 4.2.2 Transkranielle Magnetstimulation

Die TMS ist eine wenig invasive und sensitive Methode um die Funktion des pyramidalen motorischen Systems zu untersuchen (104). Durch die Messung des EMGs wurde die Nervenleitung vom Motorkortex bis zum Zielmuskel gemessen. Die Neuronavigation gilt als die präziseste Technik zur Bestimmung der genauen Spulenposition (105). Die Neuronavigation ermöglichte uns die Orientierung an den individuellen anatomischen Strukturen, wie dem Handareal des Primären Motorkortex (hand knob) (80). Die Umwandlung und das Einlesen der anatomischen MRT-Bilder des jeweiligen Teilnehmers war aufwändig, jedoch problemlos durchführbar.

Als Parameter für die funktionelle Reife inhibitorischer kortikaler Neurone ist die iSP allgemein hin akzeptiert und gut untersucht (64, 107). Die iSP reift vom Kindesalter bis in die frühe Adoleszenz. Während sie bei Vorschulkindern noch nicht messbar ist, kann die iSP bei Kindern ab dem Schulalter, also ab 6-7 Jahren, zuverlässig ausgelöst werden (68). In diesem Alter setzt die iSP später ein, ist kürzer, und weniger ausgeprägt (108) als im Vorschulalter.

### 4.2.3 Spiegelbildliche Mitbewegungen

#### 4.2.3.1 Klinische Untersuchung

Die klinischen handmotorischen Tests führte ein geübter Untersucher mithilfe einer standardisierten Methode durch (71, 72, 109). Es handelte sich jedoch um einen subjektiven, untersucherabhängigen Test. Das von uns verwendete, dreistufige Bewertungssystem erlaubte eine leichte Beurteilung und Auswertung. Höherstufige Bewertungssysteme ermöglichen zwar eine höhere Genauigkeit, jedoch können Schwierigkeiten in der Objektivität und der Nachuntersuchung durch einen anderen Untersucher entstehen.

#### 4.2.3.2 Computergestützte Handmotorikmessung

Für gesunde Kinder bis zu Erwachsenen konnten mithilfe der apparativen Untersuchung der spiegelbildlichen Mitbewegungen „Normwerte“ in Form von Spiegelquotienten etabliert werden (88).

Da Spiegelbewegungen verglichen mit der Willkürbewegung mit wesentlich geringeren Kräften einhergehen, ließen sich mit dieser Methode geringste assoziierte Bewegungen detektieren, die mit bloßem Auge nicht sichtbar sind (57, 88). Eine Studie mit 52 Probanden unterschiedlicher Formen der Cerebralparese im Alter von 6 bis 41 Jahren erwies, dass die Methode ebenfalls bei Cerebralparese geeignet ist (110). Die Aufgaben der Messungen waren einfach durchführbar (unimanuelles Drücken des Kraftmessers mit maximaler Kraft, einmal pro Sekunde, mit maximaler Frequenz), jedoch von der Motivation und Konzentration des Probanden abhängig. Die Verwendung dieser computergestützten Methode hatte zum Vorteil, dass sie standardisiert, objektiv und relativ schnell an einem großen Kollektiv durchführbar war.

---

## 4.3 Diskussion der Ergebnisse

### 4.3.1 Ergebnisse Magnetresonanztomographie

#### 4.3.1.1 Schädigungsmuster der Probanden mit BS-CP/PVL

Die Schädigungsmuster all unserer Teilnehmer mit BS-CP/PVL ließen sich hypoxisch-ischämischer Läsionen im Sinne einer PVL zuschreiben. Passend zu früheren Studien zeigten sich in den T1 und T2 gewichteten Sequenzen periventrikuläre Gliosen und periventrikuläre Volumenminderung der weißen Substanz, sowie leichte Ventrikelerweiterung mit eckig konfigurierte Ventrikelausziehung und eine Verschmälerung des Balkens, insbesondere im posterioren CC (Abbildung 7) (41, 45, 47). Diese Ergebnisse stimmten mit anderen Studien überein, die eine Volumenminderung der weißen Substanz ebenfalls im posterioren Bereich des CC beschrieben (111, 112). Dies ist der Bereich, in dem interhemisphärische motorische Fasern mit inhibitorischer Kompetenz auf die kontralaterale Hemisphäre ziehen (69, 75). Die Probanden mit PVL in unserer Studie wiesen insgesamt milde PVL-typische Läsionen auf. Ihre Klinik war geprägt von leichter Einschränkung der motorischen Funktion bei GMFCS von I-II und MACS I-II, sowie gute kognitive Fähigkeiten. Somit korrelieren die milden bildgebenden Auffälligkeiten gut zur milden Klinik der Probanden mit BS-CP/PVL.

Autoren anderer Studien wiesen kernspintomographisch ebenfalls geringe symmetrische periventrikuläre Schäden nach, insbesondere der posterioren weißen Substanz, bei Probanden mit BS-CP (113). Dagegen wurde bei Patienten mit spastischer Tetraparese ausgeprägte Substanzminderungen der posterioren und anterioren periventrikulären weißen Substanz identifiziert (42). Messungen der Volumenminderung der weißen Substanz bei PVL erwiesen sich ebenso als gutes Kriterium für die Schwere der klinischen Einschränkungen (40).

#### 4.3.1.2 DTI und Traktographie der TCMF

Unsere Messungen ergaben, dass die TCMF bei den Teilnehmern mit BS-CP/PVL im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine signifikant niedrigere FA und erhöhte Werte für Trace aufwiesen. Auch in der Traktographie zeigten sich Unterschiede mit sichtbar verminderter Anzahl der Fasern der TCMF bei PVL.

Es existieren unterschiedliche DTI-Studien, die sich bereits mit dem CC bei Kindern mit CP oder PVL befassten. Nagae et al. charakterisierten mithilfe der DTI und Traktographie das Schädigungsmuster bei Kindern mit BS-CP/PVL (114). Sie stellten sowohl Auffälligkeiten in der Traktographie, als auch erhöhte Diffusionswerte im Bereich des Truncus und des Spleniums des Balkens fest. Allerdings wurden im Gegensatz zu unseren Messungen keine quantitativen Diffusionswerte wie FA oder Trace bestimmt. Nagae et al. entwickelten stattdessen ein Scoring System (mit 0 = normal 1= abnormal/geschädigt 2 = schwer geschädigt) um die geschädigten Strukturen bei BS-CP/PVL zu charakterisieren. Häufig geschädigte Strukturen waren der CST, der posteriore Anteil der Capsula interna (hierdurch ziehen absteigende kortikospinale Fasern) und sensomotorische posteriore thalamokortikale Fasern. Das untersuchte Kollektiv war allerdings deutlich heterogener als in der vorliegenden Studie: achtzehn Probanden mit Diparese, drei mit Tetraparese, zwei mit Hemiparese, sowie ein Teilnehmer mit einer ataxischen CP (114). Ähnlich wie in der vorliegenden Studie fanden Hoon et al. in der DTI von Kindern mit CP und PVL eine starke Reduzierung der Nervenfasern des posterioren Balkens im Bereich des Truncus (115). Allerdings ermittelten die Autoren keine quantitativen Diffusionsparameter.

Fan et al. zeigten im Genu und Splenium des CC bei PVL eine signifikant niedrigere FA als bei gesunden Kontrollen. Den Bereich der TCMF (Region III) des CC wurde von ihnen nicht analysiert (94). Eine andere DTI-Studie von Thomas et al. verglich Faserverläufe der weißen Substanz von Patienten mit Hemiparese mit gesunden Kontrollprobanden. Der posteriore Balken wurde mittels DTI untersucht. Hier zeigte das CC eine leicht verminderte Faserzahl (nicht statistisch signifikant), eine verminderte FA und eine erhöhte Diffusion (Dav, directionally averaged diffusion coefficient) (116). Es wurde von einer direkten Schädigung des Balkens auf der betroffenen Hemisphäre bei Probanden mit Hemiparese ausgegangen. Obwohl sich Hemiparese und BS-CP in der Ätiopathogenese unterscheiden, fanden wir ähnliche Ergebnisse: Ebenfalls lag eine reduzierte FA in den TCMF der Hand bei PVL und eine deutliche Erhöhung der Diffusion (Trace) im Vergleich zum Kontrollkollektiv vor.

Die DTI war zwar eine sensitive Methode zur Messung von Diffusionseigenschaften, jedoch ließ sich das genaue pathologisch-anatomische Korrelat der reduzierten FA und erhöhten Trace der TCMF nicht bestimmen (Vgl. 4.2.1). Tierstudien unterstützten die These, dass Demyelinisierung (50, 117) und axonaler Verlust (117) als wichtige

Einflussfaktoren für eine reduzierte Anisotropie gelten. Budde et al. gingen davon aus, dass nach einem Hirntrauma bei Ratten eine erniedrigte FA für axonale Degeneration und Demyelinisierung, und eine erhöhte FA für Aktivierung und Reorganisation des die Läsion umgebenden Nervengewebes steht.

Unsere Ergebnisse der TCMF bei Probanden mit BS-CP/PVL wiesen in der Traktographie auf eine deutliche Verminderung der Axone bzw. Faserverlust hin. Zusätzlich könnten die Nervenfasern in ihrer Dichte und ihrem homogenen Faserverlauf gestört sein, welches zu den Auffälligkeiten der Anisotropie führte (50, 93, 117). Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die TCMF bei Kindern mit BS-CP/PVL eine verminderte Faserdichte aufwiesen, in Kombination mit einer veränderten Mikrostruktur der verbleibenden Fasern.

#### 4.3.1.3 DTI und Traktographie des CST

Der CST BS-CP/PVL unterschied sich von der Kontrollgruppe in der Traktographie mit schmalere Faserverlauf, und in der DTI mit erhöhter Trace. Die FA-Werte der beiden CST unterschieden sich jedoch nicht.

Lange wurde in der Literatur davon ausgegangen, dass die spastische CP vor allem mit Schädigung des absteigenden CST assoziiert war (118-120). Eingeschränkte motorische Funktion und das Ausmaß der cerebralen Schädigungen, wie vergrößerte Ventrikel und periventrikulärer Verlust der weißen Substanz, wurden in Zusammenhang mit der Schwere einer spastischen Zerebralparese gebracht (120-122). So ist die Wahrscheinlichkeit von Schäden am pyramidalen System bei schwer betroffenen Patienten mit spastischer Tetraparese höher, als bei Patienten mit milder bilateraler spastischer CP (119). Jedoch basieren bisheriger Ergebnisse vor allem auf Untersuchungen mit konventionellen MRT-Sequenzen. Die konventionelle MRT-Untersuchung ist zwar grundsätzlich geeignet, Schäden an der weißen Substanz bei PVL nachzuweisen, jedoch sind diffusionsgewichtete Sequenzen wesentlich sensitiver in der Darstellung und Quantifizierung subtiler Veränderungen der Mikrostruktur (4.2.1) (93, 94, 123).

Grundsätzlich ist das pyramidale kortikospinale System bei PVL häufig weniger stark von periventrikulären Läsionen betroffen, als andere cortico-corticale, thalamocorticale Fasern oder Kommissurenbahnen (wie das CC) (112, 114).

Unsere Ergebnisse stimmen mit neueren Studien überein, welche belegen, dass der CST bei PVL häufig keine Änderung der FA aufwies. Interessanterweise zeigte eine Studie von Fan et al. zwar erhöhte FA-Werte am posterioren Limbus der Capsula Interna ( hier verlaufen absteigende Fasern des CST) (94), allerdings waren keine Diffusionsunterschiede im distalen CST auf Höhe des Hirnstammes zu finden. Ähnlich wie in unserer Arbeit wiesen weitere Strukturen in unmittelbarer Nähe zu den periventrikulären Läsionen, wie dem CC, ebenfalls eine verminderte Anisotropie auf (94) (Vgl.4.3.1.2). Die Autoren diskutierten als Ursache für diese widersprüchlich erscheinenden Ergebnisse eine Schädigung des CST nur in unmittelbarer Nähe der periventrikulären Läsionen, nicht jedoch weiter distal (94).

Die erhöhte Diffusion basierend auf einer erhöhten Trace im CST könnte möglicherweise Ausdruck einer Schädigung der umgebenden Glia sein. Eine verminderte FA wird häufig mit Schädigung des Axons und Demyelinisierung in Verbindung gebracht. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Fan et al. überein, welche ebenfalls keine Veränderungen der FA im CST bei PVL nachwiesen. (94).

Die milde Ausprägung der BS-CP bei unseren Probanden könnte ebenfalls ein Grund für die relative Unversehrtheit des CST gewesen sein. Yoshida et al. zeigten bei Probanden mit milder CP und einem GMFCS von I-II (entsprechend unserem Kollektiv), dass die FA vom kortikospinalen Trakt in ROI-basierter Analyse wesentlich niedriger gegenüber Gesunden ist. Überdies korrelierten diese FA Werte des CST mit dem Grad der motorischen Beeinträchtigung (GMFCS) (124).

Zusammenfassend folgerten wir, dass die Erhöhung von Trace im CST eine mikrostrukturelle Auffälligkeit bei BS-CP/PVL widerspiegelte. Die genauen Ursachen ließen sich mit den hier vorliegenden Untersuchungsmethoden nicht bestimmen. Möglicherweise kam es zu einer Schädigung der die Axone umgebenden oligodendrozytische Glia, die in ihrer Struktur gestört bzw. gelockert worden sein könnten, welches zu einem erhöhten Wassergehalt und damit zu einer erhöhten Diffusivität (Trace) führte.

#### 4.3.1.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der DTI und Traktographie

Zusammenfassend spricht die erhöhte Diffusion mit erniedrigter FA und erhöhter Trace im Bereich der TCMF für eine Läsion der Nervenfasern und des umgebendem Gewebes. Bekannte Ursachen für periventrikuläre Läsionen sind bei Frühgeborenen unreife-

bedingte Faktoren, wie der Verlust von Prä-Oligodendrozyten durch Ischämie oder durch freie Radikale und nachfolgender Myelinisierungsstörung. Für diese These könnte sprechen, dass die Nervenfasernzahl der TCMFs in der Traktographie ebenfalls verringert ist. Die Auffälligkeiten am CST sind mit erhöhter Trace, unauffälliger FA, und unauffälliger Traktographie im Vergleich zum Kontrollkollektiv, geringer ausgeprägt. Möglicherweise ist die isoliert reduzierte Diffusionsfähigkeit Ausdruck einer gestörten umgebenden Glia, ausgelöst durch die Unreife des ZNS.

Insgesamt ist das Schädigungsmuster der betroffenen Strukturen ehemals frühgeborener Kinder mit PVL vielfältig, und lässt eine Komplexität der Schäden und ihren Einfluss auf das motorische System vermuten.

#### 4.3.1.5 Limitationen der Diffusionsbildgebung

Es existierten zahlreiche technische und methodische Fehlerquellen bei der DTI. Die räumliche Auflösung der DTI-Daten war mit einer Voxelgröße von  $1,8 \times 1,8 \times 3,6 \text{ mm}^3$  relativ gering, und damit wesentlich größer als ein Axondurchmesser von wenigen Mikrometern (55). Dadurch konnten durch die DTI nur größere Faserstränge beurteilt werden.

DTI-Sequenzen waren aufgrund der relativ langen Akquisitionszeiten anfällig für Bewegungsartefakte, welche die Berechnung von FA und Trace verfälschen hätten können. Die Daten wurden daher kritisch auf Artefakte überprüft, bevor sie in die Datenanalyse eingingen.

Die Auswertung der DTI Daten barg trotz sorgfältiger Durchführung Fehlerquellen. Die hier durchgeführte Traktographie auf Basis einer ROI-Analyse war untersucherabhängig. Zur Reduktion von Messfehlern, erfolgte die Analyse der Fasertrakte von zwei unabhängigen erfahrenen Untersuchern, wobei sich eine gute Übereinstimmung zwischen den Daten ergab. Den Ursprung der TCMF im M1 für die neurophysiologischen und DTI-Untersuchungen wurde basierend auf anatomischen Makern bestimmt und nicht in wie in anderen Studien mittels funktioneller Untersuchung (fMRI). Zur endgültigen korrekten Lokalisation wurde die Ableitung des MEPS des Zielmuskels herangezogen.

### 4.3.2 Ergebnisse der Transkranielle Magnetstimulation

#### 4.3.2.1 Motorische Ruheschwelle

Das Kontrollkollektiv wies für die linke Hemisphäre eine mit 38,5% normale RMT auf. Die RMT für die rechte Hemisphäre lag bei durchschnittlich 56%. Normwerte für die RMT wurden in Studien ab einem Alter von 12 bis 13 Jahren mit etwa 50% des Stimulatoroutput (SO) (bei 100% SO) angegeben. Bei Erwachsenen lag diese in Studien bei etwa 48% SO (125). Für die Probanden mit BS-CP/PVL war die RMT beidseits signifikant erhöht im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Die RMT der linken Hemisphäre lag bei 42% links und 65% rechts.

Demnach zeigten die Probanden mit BS-CP/PVL eine erniedrigte Membranexzitabilität im ZNS. Bei Kindern mit unilateraler spastischer CP nach kongenitalem Hirninfarkt konnte eine erhöhte RMT für die betroffene Hemisphäre gezeigt werden. Ähnlich wie bei Erwachsenen nach Hirninfarkt, zeigte sich eine verminderte Erregbarkeit der kortikospinalen Neurone (126). Möglich wäre, dass die reduzierte kortikale Erregbarkeit eine Folge von Schäden der kortikospinalen Faserbahnen darstellte.

Bei den untersuchten Kindern mit BS-CP/PVL könnte die Ursache der verminderten kortikospinalen Exzitabilität in Läsionen der reifenden Oligodendrozyten gelegen haben, welches zur Nekrose und Gliose der umgebenden weißen Substanz führte (33, 127).

#### 4.3.2.2 Transkallosale Inhibition

Die inhibitorische Kompetenz war bei BS-CP reduziert, im Vergleich zu den gesunden Jugendlichen. Allerdings war der Unterschied nicht signifikant. Wir vermuteten einen Zusammenhang zwischen den Läsionen der TCMF in der DTI und ihrer inhibitorischen Verknüpfungen, durch Störung ihrer Dichte und Nervenfaserintegrität.

Die transkallosale Inhibition, gemessen als ipsilaterale silent period, iSP, war bei den Probanden mit BS-CP/PVL tendenziell (statistisch nicht signifikant) geringer ausgeprägt. Sie setzte später ein (iSP-Latenz), dauerte kürzer (iSP-Dauer), und war etwas weniger stark ausgeprägt (iSP-Area) (siehe Abbildung 22), ähnlich wie bei Kindern im Schulkindalter (108) (Kap. 4.2.2 ).

In einer Studie konnte bei vier Jugendlichen mit BS-CP keine iSP gemessen werden, im Vergleich zu gesunden Jugendlichen. Allerdings wurde in einer anderen Untersuchung mit einer geringeren Stimulatorintensität von 1.2-facher RMT gereizt (128). Dies würde in unserer Studie Stimulatorintensitäten circa zwischen 54% und 80% entsprechen. Nach

unserer Erfahrung wird eine Stimulatorintensität von mindestens 80% SO zur reliablen Auslösung der iSP benötigt. Gerade bei Kindern mit Erkrankungen des ZNS, welche eine verminderte kortikospinale Exzitabilität aufweisen, ist das Auslösen eine iSP unter höheren Stimulatorintensitäten wahrscheinlicher. In unserer Studie mit 80% SO, konnte bei allen Teilnehmern mit BS-CP/PVL eine iSP ausgelöst werden.

#### 4.3.2.3 Limitationen der Transkraniellen Magnetstimulation

Die Transkranielle Magnetstimulation konnte keine Auskunft über die genauen zugrunde liegenden neurophysiologischen Vorgänge leisten. Methodische Ungenauigkeiten versuchten wir durch unterschiedliche Maßnahmen zu reduzieren: Die RMT bestimmten wir mittels eines standardisierten „threshold-hunter“, einem Computerprogramm zur Schwellenbestimmung, um mit möglichst wenig Stimuli eine möglichst genaue motorische Ruheschwelle zu bestimmen (81). Zur Untersuchung der iSP wählten wir als Zielmuskel den für diese Methode gut untersuchten MDI-Muskel der Hand, und zur Auswertung der iSP gingen wir standardisiert nach einem modifiziertem Protokoll nach Garvey 2001 vor (85). Dieses standardisierte Verfahren sollte helfen mögliche Fehlerquellen und Störfaktoren gering zu halten.

### 4.3.3 Spiegelbildliche Mitbewegungen

#### 4.3.3.1 Ergebnisse der spiegelbildlichen Mitbewegungen

Die klinischen Untersuchungen auf Spiegelbewegungen ergaben bei den Teilnehmern mit BS-CP/PVL in allen vier Tests stärkere Ausprägungen der spiegelbildlichen Mitbewegungen, und größere interindividuelle Variabilität im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. In den feinmotorischen Tests 1-3 „sequentielle Fingeropposition“, „Finger schnipsen“ und „Faust öffnen“ wiesen die Gesunden kaum Mitbewegungen auf. Probanden mit BS-CP/PVL hatten jedoch starke spiegelbildliche Mitbewegungen. Dagegen fielen in Test 4 in beiden Gruppen starke Mitbewegungen auf, wobei Probanden mit BS-CP/PVL ausgeprägtere spiegelbildliche Mitbewegungen aufzeigten als die Kontrollprobanden. Auch in der computergestützten Untersuchung konnten wir bei den Probanden mit BS-CP/PVL unter allen Versuchsbedingungen (aktive rechte und linke Hand, schnelle und langsame Frequenz) größere Spiegelquotienten, d.h. ausgeprägtere Spiegelbewegungen, messen.

In einer klinischen und computergestützten Studie an Probanden mit Cerebralparese von Maaß wurden ebenfalls erhöhte Spiegelbewegungen um 40% und größere Spiegelquotienten um 56% im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv gemessen. Allerdings war das Patientenkollektiv heterogener als in der vorliegenden Studie: Neben wenigen Probanden mit Diparese, wurden einige Probanden mit Hemiparese und mehrheitlich solche mit Tetraparese untersucht (110).

Eine systematische Untersuchung von Spiegelbewegungen erfolgte bei Patienten mit Hemiparese (129). In einer Studie mit 22 Probanden mit Hemiparese wiesen diese Spiegelbewegungen beider Hände auf, wobei die Spiegelbewegungen der nicht-betroffenen Hand besonders ausgeprägt (bis zu fünfzehnfach), und nicht mit der Schwere der Hemiparese assoziiert war (130). Erklärt wurde dies durch die Reorganisation der beider Hemisphären bei Hemiparese (130). Auch Arbeiten von Cincotta et al. unterstützten die Hypothese, dass die Reorganisation der nicht-betroffenen Hemisphäre verantwortlich ist für die starken Mitbewegungen der gesunden Hand. Cincotta et al gingen davon aus, dass ipsilaterale kortikale Projektionen des nicht-betroffenen Kortex zur paretischen Hand verantwortlich waren (131). Nass et al. stellte bei jungen Menschen mit Hemiparese fest, dass die zunächst verstärkten Spiegelbewegungen der gesunden Hand sich bis zum Alter von zehn Jahren angleichen. Die Autoren folgerten, dass eine fortschreitende Reorganisation und Reifung dem zugrunde lag (72). Aus diesen Darlegungen wird deutlich, dass nach einem kongenitalen Hirnschaden sich weitreichende Reorganisationen der Hemisphären ausbilden können (132). Die aktuelle Studie ist eine Querschnittsuntersuchung weshalb ungeklärt bleiben muss, ob sich die Spiegelbewegungen über die Zeit verändern.

#### 4.3.3.2 Höhere Spiegelquotienten bei langsamer Frequenz

In beiden Gruppen nahmen die spiegelbildlichen Mitbewegungen bei hoher Frequenz in der apparativen Untersuchung ab - unabhängig von der ausführenden Hand. Die Spiegelbewegungen waren also bei langsamen Bewegungen stärker ausgeprägt. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen wurde dieser Effekt ebenfalls beobachtet (91). Ein möglicher Grund dafür ist, dass langsame Bewegungen mehr Präzision erfordern und ein höheres sensorisches Feedback, sowie eine größere Konzentration. Möglicherweise wird so die interne Kontrolle der Koaktivierung der kontralateralen Hemisphäre geschwächt, und es resultieren verstärkte Spiegelbewegungen (89, 133). Folglich ist das

verstärkte Auftreten von spiegelbildlichen Mitbewegungen bei langsamen Bewegungen möglicherweise ein physiologischer Vorgang.

Das Ausmaß der kongenitalen Schäden durch PVL und die Milde der Diparese mit leichten handmotorischen Einschränkungen begründeten vermutlich die insgesamt größere Variabilität im Ausmaß der Spiegelbewegungen bei BS-CP/PVL.

#### 4.3.3.3 Limitationen der handmotorischen Untersuchungen

Die handmotorischen Untersuchungen waren von der Mitarbeit und Motivation der Probanden abhängig. Allerdings wiesen alle Probanden eine gute Mitarbeit und Compliance auf.

Das Ergebnis des klinischen Tests 4 („Finger spreizen gegen Widerstand“) der klinischen Untersuchung wich stark von den anderen Ergebnissen ab. Aranyi und Rosler werteten erhöhte Spiegelbewegungen bei erhöhtem Kraftaufwand als Resultat einer verstärkten Aktivierung der aktiven Hemisphäre durch „Overflow“ also Überaktivierung. Daraus resultiert eine verminderte transkallosale Inhibition der kontralateralen Hemisphäre und erhöhte spiegelbildliche Mitbewegungen (60). Daher war Test 4 weniger geeignet um spiegelbildliche Mitbewegungen zu messen. Die Tests 1-3 dagegen stellten Spiegelbewegungen während feinmotorischer Bewegungsabläufe ohne erhöhten Kraftaufwand dar. Es waren deutliche Abstufungen erkennbar.

Die Fähigkeit zur Lateralisation erfordert primäre und supplementär-motorische Areale beider Hemisphären und war insbesondere für komplexe feinmotorische Aufgaben erforderlich (134).

## 4.4 Fehlermöglichkeiten und Schwachpunkte der Studie

Das in unserer Studie untersuchte Kollektiv war klein und die sind daher von mäßiger statistischer Signifikanz. Leider gelang es trotz umfangreicher Rekrutierungsmaßnahmen aufgrund der strengen Ein- und Ausschlußkriterien nicht, eine größere Patientengruppe in die Studie einzuschließen.

Die Probanden mit BS-CP/PVL unserer Studie zeigten eine milde CP mit Betonung der Fußmotorik. Möglicherweise unterscheiden sich Ergebnisse von schwerer betroffenen Patienten deutlicher von gesunden Kontrollprobanden, als es in der vorliegenden Studie der Fall war.

Bezüglich der Auswertung wäre es aussagekräftiger gewesen, konkrete Zusammenhänge unter den einzelnen Untersuchungsmethoden und -ergebnissen herausstellen zu können. Dazu kommen Korrelationsanalysen in Frage, welche sich aufgrund des kleinen Kollektives und sich als nicht sinnvoll herausstellten.

#### 4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Das Schädigungsmuster der betroffenen Strukturen frühgeborener Kinder mit PVL ist vielfältig, und lässt eine große Komplexität der Schäden und ihren Einfluss auf das motorische System vermuten. Unsere Ergebnisse zeigten, dass Schäden der transkallosalen Verbindungen bei BS-CP/PVL wesentlich Einfluss auf das motorische System nahmen, insbesondere auf die Lateralisierung von Handmotorik.

Die DTI ist eine sensitive Methode, um die beeinträchtigte Mikrostruktur der TCMF abzubilden. Die Diffusionsparameter der TCMFs der Teilnehmer mit BS-CP/PVL (trotz der milden klinischen Ausprägung der PVL) waren deutlich erhöht und reflektieren wahrscheinlich eine veränderte Mikrostruktur des Faserbündels. Die verminderte transkallosale Inhibition in der TMS ließ bei BS-CP/PVL eine eingeschränkte Funktionalität der transkallosalen Verbindungen vermuten. Die handmotorischen Untersuchungen ergaben ausgeprägte spiegelbildliche Mitbewegungen mit deutlich erhöhten Spiegelquotienten bei BS-CP/PVL, und damit eine verminderte Fähigkeit der unimanuellen Bewegung.

Die erhöhte Diffusivität und die erniedrigte Anisotropie wiesen auf Veränderungen der Faserverbindungen hin. Diese könnten der verminderten Fähigkeit zur physiologischen und klinischen Unterdrückung von Spiegelbewegungen zugrundeliegen.

Durch die Kombination der Methoden ermöglichten wir neue Einblicke in die Mikrostruktur der TCMF und ihre Rolle in der interhemisphärischen Inhibition, sowie ihren Einfluss auf das motorische System bei BS-CP/PVL.

Die vorliegende Studie hatte aufgrund des kleinen Patientenkollektives den Charakter einer Pilotstudie. Zukünftige, longitudinale Studien müssen zeigen, ob die FA der TCMFs möglicherweise stellvertretend für die motorische Fähigkeit zur Lateralisation der Bewegung (d.h. für geringe Spiegelbewegungen) steht, und damit ein potentieller prognostischer Parameter sein könnte. Zusätzlich zu FA und Trace könnten weitere Diffusionsparameter wie radiale und axiale Diffusion Aufschluss über die Veränderungen der Fasertrakte geben (50, 101).

## 5 Zusammenfassung

Die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) ist die häufigste Hirnschädigung im Kindesalter und tritt meist als diffuse Schädigung bei bis zu 80% der Frühgeborenen unter 32 SSW auf. In Deutschland ist jedes zwölfte Kind von Frühgeburt betroffen. Schon kurz nach der Geburt kann die PVL in der Magnetresonanztomografie (MRT) erkannt werden. Klinisch gehen periventrikuläre Läsionen häufig mit der späteren Entwicklung einer bilateralen spastischen Zerebralparese (BS-CP) und motorischen Beeinträchtigungen einher. Das motorische System kann anhand von transkallosalen motorischen Fasern und ihrer inhibitorischen Kompetenz beurteilt werden. Ziel der vorliegenden Studie war daher, quantifizierbare Erkenntnisse über das motorische System anhand von transkallosalen motorischen Fasern bei Kindern mit BS-CP zu ermitteln, um langfristig einen objektiven Marker für motorische Funktion bei PVL zu identifizieren.

Hierfür untersuchten wir sieben Probanden mit milder BS-CP/PVL (Gross Motor Function Classification System I-II und Manual Ability Classification System I-II) und zwölf gesunde Jugendliche, jeweils zwischen 11 und 17 Jahren. Drei unterschiedliche Methoden wurden gezielt kombiniert: die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie zur Beurteilung von Mikrostruktur und zur quantitativen Analyse der Nervenfaserintegrität, die transkranielle Magnetstimulation zur Beurteilung der inhibitorischen Kompetenz, und die Untersuchung auf spiegelbildliche Mitbewegungen bei unilateraler Bewegung zur Korrelation mit der motorischen Beeinträchtigung.

Die transkallosalen motorischen Fasern bei den Teilnehmern mit BS-CP/PVL wiesen deutliche Auffälligkeiten in der Diffusionsrichtung auf: Die fraktionalen Anisotropie FA war signifikant niedriger, die Diffusion "Trace" war deutlich erhöht, und das Faserbündel der TCMF sichtbar reduziert – jeweils im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Interessanterweise war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen für den absteigenden kortikospinalen Trakt (CST) deutlich weniger ausgeprägt. Während sich FA-Werte und Traktographie der CST von BS-CP/PVL und den Kontrollprobanden sehr ähnelten, war "Trace" bei BS-CP/PVL erhöht. Eine Störung der Nervenfaserintegrität insbesondere im Bereich der handmotorischen Fasern des Corpus Callosums bei PVL, und weniger des CST könnte die Ursache sein.

In der Transkraniellen Magnetstimulation benötigten wir bei BS-CP/PVL deutliche höhere Stimulatorintensitäten zur Auslösung eines MEP als beim gesunden Kontrollkollektiv. Die transkallosale Inhibition, gemessen als ipsilaterale silent period (iSP) fiel bei BS-CP geringer aus, allerdings war der Unterschied nicht signifikant. Die Latenz der iSP war bei BS-CP/PVL verzögert, die Dauer kürzer und die iSP Area (also Ausmaß der iSP) deutlich geringer. Unsere Ergebnisse legten einen Zusammenhang zwischen der verminderten Dichte und der reduzierten Nervenfaserintegrität der TCMF in der DTI und ihrer inhibitorischen Funktion nahe.

Die klinischen Untersuchungen auf Spiegelbewegungen ergaben bei den Teilnehmern mit BS-CP/PVL ausgeprägte spiegelbildliche Mitbewegungen und große interindividuelle Variabilität. Auch in der computergestützten Untersuchung konnten wir bei den Probanden mit BS-CP/PVL größere Spiegelquotienten messen als beim Kontrollkollektiv. Eine Störung der transkallosalen inhibitorischen Fasern ist vermutlich für die erhöhten spiegelbildlichen Mitbewegungen bei BS-CP/PVL verantwortlich. Die Ergebnisse aus der DTI und TMS repräsentierten ebenfalls eine verminderte transcallosale inhibitorische Kompetenz bei BS-CP/PVL. Die einzelnen Komponenten der transkallosalen Kommunikation sind dabei noch unverstanden.

Zusammenfassend lieferten unsere Ergebnisse neue Einsichten in die mikrostrukturellen Eigenschaften der transkallosalen motorischen Fasern bei BS-CP/PVL. Die Ergebnisse dieser Studie könnten dazu beitragen in Zukunft ein potentiellen Surrogatemarkers für die motorische Fähigkeit bei PVL festzulegen.

## 6 Summary

Periventricular leucomalacia (PVL) is the most common brain damage in childhood and usually occurs as diffuse damage in up to 80% of premature infant under 32 weeks of gestation. Every twelfth child in Germany is affected by premature birth. The PVL can be detected in magnetic resonance imaging (MRI) shortly after birth. Clinically, periventricular lesions are often associated with the later development of bilateral spastic cerebral palsy (BS-CP) and motor impairments. The motor system can be assessed using transcallosal motor fibers and their inhibitory competence. The aim of the present study was therefore to determine quantifiable knowledge about the motor system using transcallosal motor fibers in children with BS-CP in order to identify an objective marker for motor function in PVL in the long term.

For this purpose, we examined seven subjects with mild BS-CP/PVL (Gross Motor Function Classification System I-II and Manual Ability Classification System I-II) and twelve healthy adolescents, each between 11 and 17 years of age. Three different methods were specifically combined: diffusion-weighted magnetic resonance tomography to assess microstructure and quantitative analysis of nerve fiber integrity, transcranial magnetic stimulation to assess inhibitory competence and the examination for mirror-image movements in unilateral movement and for correlation with motor impairment.

The transcallosal motor fibers in the participants with BS-CP/PVL showed clear abnormalities: The fractional anisotropy FA was significantly lower, the diffusion "trace" was significantly increased and the fiber bundle of the TCMF was visibly reduced - in each case compared to the control group. Interestingly, the difference between the two groups for the descending corticospinal tract (CST) was significantly less pronounced. While the FA values and tractography of the CST of BS-CP/PVL and the control subjects were very similar, "trace" was increased in BS-CP/PVL.

A disturbance of the nerve fiber integrity, especially in the area of the hand motor fibers of the corpus callosum in PVL, and less of the CST, could be the cause.

In transcranial magnetic stimulation, we needed significantly higher stimulator intensities for triggering an MEP with BS-CP/PVL than in the healthy control group. The transcallosal inhibition, measured as the ipsilateral silent period (iSP), was reduced in BS-CP compared to the healthy adolescents, but the difference was not significant. The

latency was delayed, the duration was shorter and the iSP area (i. e. the extent of the iSP) was significantly lower. Our results suggested a relationship between the decreased density and reduced nerve fiber integrity of the transcallosal motor fibers in the DTI and their inhibitory function.

The clinical examinations for mirror movements showed pronounced mirror-image movements and great interindividual variability in the participants with BS-CP/PVL.

In the computer-aided investigation, we were also able to measure larger mirror quotients in the subjects with BS-CP/PVL than in the control group. A disruption of the transcallosal inhibitory fibers is probably responsible for the increased mirror-image movements in BS-CP/PVL. The results from the DTI and TMS also represented a reduced transcallosal inhibitory competence in BS-CP/PVL. The individual components of transcallosal communication are still not understood.

In summary, our results provided new insights into the microstructural properties of the transcallosal motor fibers in BS-CP / PVL. The results of this study could help determine a potential surrogate maker for motor skills in PVL in the future.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
3. European Perinatal Health project wS, EUROCAT and EuroNeoStat. European Perinatal Health Report: European Perinatal Health Project with SCPE, EUROCAT and EuroNeoStat; 2008 [Available from: <http://www.europeristat.com/>].
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
5. Zeitlin J, Mortensen L, Cuttini M, Lack N, Nijhuis J, Haidinger G, et al. Declines in stillbirth and neonatal mortality rates in Europe between 2004 and 2010: results from the Euro-Peristat project. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(6):609-15.
6. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth* Geneva: World Health Organization, March of Dimes, PMNCH; 2012 [
7. Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Human reproduction*. 2012;27(9):2571-84.
8. de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE. *Human reproduction*. 2012;27(4):954-66.
9. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 2013;381(9862):223-34.
10. Blencowe H, Cousens S., Chou, D., Oestergaard, M.Z., Say, L., Moller, A.B., Kinney, M., Lawn, J. 15 million preterm births:priorities for action based on national, regional and global estimates. In: Howson CP KM, Lawn JE, editor. *Born too soon: the global action report on preterm birth*. New York: March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO; 2012. p. 17 - 31.
11. Lawn J, Davidge, R, Paul, V, et al. Preterm baby survival and care around the world. In: Howson CP KM, Lawn JE, editor. *Born too soon: the global action report on preterm birth*. New York: March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO; 2012. p. 60-77.
12. Lawn JE, Kinney MV, Black RE, Pitt C, Cousens S, Kerber K, et al. Newborn survival: a multi-country analysis of a decade of change. *Health Policy Plan*. 2012;27 Suppl 3:iii6-28.
13. Mohangoo AD, Buitendijk SE, Szamotulska K, Chalmers J, Irgens LM, Bolumar F, et al. Gestational age patterns of fetal and neonatal mortality in Europe: results from the Euro-Peristat project. *PLoS one*. 2011;6(11):e24727.

14. Zeitlin J, Mohangoo A, Cuttini M, Alexander S, Barros H, Blondel B, et al. The European Perinatal Health Report: comparing the health and care of pregnant women and newborn babies in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63(9):681-2.
15. Mathur A, Inder T. Magnetic resonance imaging--insights into brain injury and outcomes in premature infants. *J Commun Disord*. 2009;42(4):248-55.
16. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, Andre M, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2008;371(9615):813-20.
17. Johnson S, Fawke J, Hennessy E, Rowell V, Thomas S, Wolke D, et al. Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation. *Pediatrics*. 2009;124(2):e249-57.
18. Taylor HG, Minich NM, Klein N, Hack M. Longitudinal outcomes of very low birth weight: neuropsychological findings. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(2):149-63.
19. de Jong M, Verhoeven M, van Baar AL. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: a review. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(3):163-9.
20. Anderson P, Doyle LW. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *JAMA*. 2003;289(24):3264-72.
21. Volpe J. *Neurology of the Newborn*. 5. ed. Philadelphia: WB Saunders Elsevier; 2008.
22. Volpe JJ. Cerebral white matter injury of the premature infant-more common than you think. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):176-80.
23. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2006;355(7):685-94.
24. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics*. 2006;118(2):536-48.
25. Maalouf EF, Duggan PJ, Rutherford MA, Counsell SJ, Fletcher AM, Battin M, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants. *J Pediatr*. 1999;135(3):351-7.
26. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):110-24.
27. Johnson A. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(9):633-40.
28. Krageloh-Mann I, Cans C. Cerebral palsy update. *Brain Dev*. 2009;31(7):537-44.
29. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology*. 2013;55(6):509-19.
30. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Developmental medicine and child neurology*. 2008;50(5):334-40.

## Literaturverzeichnis

---

31. Deng W, Pleasure J, Pleasure D. Progress in periventricular leukomalacia. *Arch Neurol*. 2008;65(10):1291-5.
32. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci*. 2001;21(4):1302-12.
33. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2):F153-61.
34. Takashima S, Tanaka K. Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. *Arch Neurol*. 1978;35(1):11-6.
35. Rorke LB. Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury. *Brain Pathol*. 1992;2(3):211-21.
36. Greisen G, Borch K. White matter injury in the preterm neonate: the role of perfusion. *Dev Neurosci*. 2001;23(3):209-12.
37. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, Saul JP, Bassan H, Limperopoulos C, et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res*. 2007;61(4):467-73.
38. Folkerth RD. Neuropathologic substrate of cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2005;20(12):940-9.
39. Billiards SS, Haynes RL, Folkerth RD, Trachtenberg FL, Liu LG, Volpe JJ, et al. Development of microglia in the cerebral white matter of the human fetus and infant. *J Comp Neurol*. 2006;497(2):199-208.
40. Hayakawa K, Kanda T, Hashimoto K, Okuno Y, Yamori Y, Yuge M, et al. MR imaging of spastic diplegia. The importance of corpus callosum. *Acta Radiol*. 1996;37(5):830-6.
41. Skranes JS, Martinussen M, Smevik O, Myhr G, Indredavik M, Vik T, et al. Cerebral MRI findings in very-low-birth-weight and small-for-gestational-age children at 15 years of age. *Pediatr Radiol*. 2005;35(8):758-65.
42. Davatzikos C, Barzi A, Lawrie T, Hoon AH, Jr., Melhem ER. Correlation of corpus callosal morphometry with cognitive and motor function in periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics*. 2003;34(5):247-52.
43. Rutherford MA, Supramaniam V, Ederies A, Chew A, Bassi L, Groppo M, et al. Magnetic resonance imaging of white matter diseases of prematurity. *Neuroradiology*. 2010;52(6):505-21.
44. Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC, Larkman DJ, Kennea NL, Kapellou O, et al. Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):1-7.
45. Ertl-Wagner B. Hypoxisch-ischämische Läsionen im Kindesalter. *Pädiatrische Neuroradiologie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007. p. 145 - 61.
46. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(5):805-9.
47. Neil JJ, Inder TE. Imaging perinatal brain injury in premature infants. *Semin Perinatol*. 2004;28(6):433-43.

48. Skranes JS, Nilsen G, Smevik O, Vik T, Brubakk AM. Cerebral MRI of very low birth weight children at 6 years of age compared with the findings at 1 year. *Pediatr Radiol*. 1998;28(6):471-5.
49. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(4):534-46.
50. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002;17(3):1429-36.
51. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161(2):401-7.
52. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1999;45(2):265-9.
53. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med*. 2000;44(4):625-32.
54. Stieltjes B, Schluter M, Hahn HK, Wilhelm T, Essig M. [Diffusion tensor imaging. Theory, sequence optimization and application in Alzheimer's disease]. *Radiologe*. 2003;43(7):562-5.
55. Mori S, van Zijl PC. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):468-80.
56. Hermsdorfer J, Mai N, Marquardt C. Evaluation of precision grip using pneumatically controlled loads. *J Neurosci Methods*. 1992;45(1-2):117-26.
57. Danek A. Spiegelnbildliche Mitbewegungen: Phänomenologie und kortikale Mechanismen [Habilitationsschrift]. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 1997.
58. Armatas CA, Summers JJ, Bradshaw JL. Mirror movements in normal adult subjects. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1994;16(3):405-13.
59. Lazarus JA, Todor JI. Age differences in the magnitude of associated movement. *Dev Med Child Neurol*. 1987;29(6):726-33.
60. Aranyi Z, Rosler KM. Effort-induced mirror movements. A study of transcallosal inhibition in humans. *Exp Brain Res*. 2002;145(1):76-82.
61. Chepuri NB, Yen YF, Burdette JH, Li H, Moody DM, Maldjian JA. Diffusion anisotropy in the corpus callosum. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(5):803-8.
62. Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2006;32(3):989-94.
63. Cincotta M, Ziemann U. Neurophysiology of unimanual motor control and mirror movements. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(4):744-62.
64. Meyer BU, Roricht S, Graf von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*. 1995;118 ( Pt 2):429-40.

65. Welniarz Q, Dusart I, Gallea C, Roze E. One hand clapping: lateralization of motor control. *Frontiers in neuroanatomy*. 2015;9:75.
66. Koerte I, Eftimov L, Laubender RP, Esslinger O, Schroeder AS, Ertl-Wagner B, et al. Mirror movements in healthy humans across the lifespan: effects of development and ageing. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(12):1106-12.
67. Meyer BU, Roricht S, Niehaus L. Morphology of acallosal brains as assessed by MRI in six patients leading a normal daily life. *J Neurol*. 1998;245(2):106-10.
68. Heinen F, Glocker FX, Fietzek U, Meyer BU, Lucking CH, Korinthenberg R. Absence of transcallosal inhibition following focal magnetic stimulation in preschool children. *Ann Neurol*. 1998;43(5):608-12.
69. Meyer BU, Roricht S, Woiciechowsky C. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol*. 1998;43(3):360-9.
70. Abercrombie ML, Lindon RL, Tyson MC. Associated Movements in Normal and Physically Handicapped Children. *Dev Med Child Neurol*. 1964;6:573-80.
71. Mayston MJ, Harrison LM, Stephens JA. A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Ann Neurol*. 1999;45(5):583-94.
72. Nass R. Mirror movement asymmetries in congenital hemiparesis: the inhibition hypothesis revisited. *Neurology*. 1985;35(7):1059-62.
73. Zarei M, Johansen-Berg H, Smith S, Ciccarelli O, Thompson AJ, Matthews PM. Functional anatomy of interhemispheric cortical connections in the human brain. *J Anat*. 2006;209(3):311-20.
74. Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain*. 1989;112 ( Pt 3):799-835.
75. Wahl M, Lauterbach-Soon B, Hattingen E, Jung P, Singer O, Volz S, et al. Human motor corpus callosum: topography, somatotopy, and link between microstructure and function. *J Neurosci*. 2007;27(45):12132-8.
76. Nowak DA, Hoffmann U, Connemann BJ, Schonfeldt-Lecuona C. Epileptic seizure following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(7):1631-3.
77. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;108(1):1-16.
78. Weishaupt DK, Victor D.; Marincek, Borut; , editor. *Wie funktioniert MRI?* 6 ed: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2009.
79. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, et al. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics*. 2006;26(2):513-37.
80. Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, et al. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*. 1997;120 ( Pt 1):141-57.

81. Awiszus F. TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2003;56:13-23.
82. Jung P, Ziemann U. Differences of the ipsilateral silent period in small hand muscles. *Muscle Nerve.* 2006;34(4):431-6.
83. Buchmann J, Gierow W, Weber S, Hoepfner J, Klauer T, Wittstock M, et al. Modulation of transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) by medication with methylphenidate (MPH). *Neuroscience letters.* 2006;405(1-2):14-8.
84. Garvey MA, Barker CA, Bartko JJ, Denckla MB, Wassermann EM, Castellanos FX, et al. The ipsilateral silent period in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology.* 2005;116(8):1889-96.
85. Garvey MA, Ziemann U, Becker DA, Barker CA, Bartko JJ. New graphical method to measure silent periods evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(8):1451-60.
86. Garvey MA, Barker CA, Bartko JJ, Denckla MB, Wassermann EM, Castellanos FX, et al. The ipsilateral silent period in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(8):1889-96.
87. Trompetto C, Bove M, Marinelli L, Avanzino L, Buccolieri A, Abbruzzese G. Suppression of the transcallosal motor output: a transcranial magnetic stimulation study in healthy subjects. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung.* 2004;158(2):133-40.
88. Esslinger O. Physiologische Spiegelbildliche Mitbewegungen - Eine Untersuchung von 195 gesunden Probanden im Alter von 5 bis 85 Jahren [Medizinische Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität München; 2001.
89. Uttner I, Kraft E, Nowak DA, Müller F, Philipp J, Zierdt A, et al. Mirror movements and the role of handedness: isometric grip forces changes. *Motor Control.* 2007;11(1):16-28.
90. Hermsdorfer J, Danek A, Winter T, Marquardt C, Mai N. Persistent mirror movements: force and timing of "mirroring" are task-dependent. *Exp Brain Res.* 1995;104(1):126-34.
91. Fuchs T. Die Anisotropie transcallosaler Bahnen - Ein potentieller Surrogatmarker für motorische Entwicklung? [Medizinische Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2009.
92. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-10.
93. Jones DK, Knosche TR, Turner R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage.* 2013;73:239-54.
94. Fan GG, Yu B, Quan SM, Sun BH, Guo QY. Potential of diffusion tensor MRI in the assessment of periventricular leukomalacia. *Clin Radiol.* 2006;61(4):358-64.
95. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, Chen R, Penix LR, Virts A, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage.* 2001;13(6 Pt 1):1174-85.
96. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics.* 2007;4(3):316-29.

97. Gulani V, Webb AG, Duncan ID, Lauterbur PC. Apparent diffusion tensor measurements in myelin-deficient rat spinal cords. *Magn Reson Med.* 2001;45(2):191-5.
98. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15(7-8):435-55.
99. Beaulieu C, Allen PS. Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Magn Reson Med.* 1994;31(4):394-400.
100. Chanraud S, Zahr N, Sullivan EV, Pfefferbaum A. MR diffusion tensor imaging: a window into white matter integrity of the working brain. *Neuropsychol Rev.* 2010;20(2):209-25.
101. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Boudos R, DuBray MB, Oakes TR, et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *Neuroimage.* 2007;34(1):61-73.
102. Koerte I, Heinen F, Fuchs T, Laubender RP, Pomschar A, Stahl R, et al. Anisotropy of callosal motor fibers in combination with transcranial magnetic stimulation in the course of motor development. *Invest Radiol.* 2009;44(5):279-84.
103. Huppi PS, Murphy B, Maier SE, Zientara GP, Inder TE, Barnes PD, et al. Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatrics.* 2001;107(3):455-60.
104. Siebner HAZ, U. Das TMS-Buch, Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation: Springer Verlag; 2007.
105. Kammer T, Vorweg M, Herrnberger B. Anisotropy in the visual cortex investigated by neuronavigated transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage.* 2007;36(2):313-21.
106. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol.* 1996;40(3):367-78.
107. Garvey MA, Mall V. Transcranial magnetic stimulation in children. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(5):973-84.
108. Garvey MA, Ziemann U, Bartko JJ, Denckla MB, Barker CA, Wassermann EM. Cortical correlates of neuromotor development in healthy children. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(9):1662-70.
109. Woods BT, Teuber HL. Mirror movements after childhood hemiparesis. *Neurology.* 1978;28(11):1152-7.
110. Maaß S. Spiegelbildliche Mitbewegungen bei Kindern und Jugendlichen mit infantiler Zerebralparese. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2003.
111. Holsti L, Grunau RV, Whitfield MF. Developmental coordination disorder in extremely low birth weight children at nine years. *J Dev Behav Pediatr.* 2002;23(1):9-15.
112. Hoon AH, Jr., Stashinko EE, Nagae LM, Lin DD, Keller J, Bastian A, et al. Sensory and motor deficits in children with cerebral palsy born preterm correlate with diffusion tensor imaging abnormalities in thalamocortical pathways. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(9):697-704.
113. Serdaroglu G, Tekgul H, Kitis O, Serdaroglu E, Gokben S. Correlative value of magnetic resonance imaging for neurodevelopmental outcome in periventricular leukomalacia. *Developmental medicine and child neurology.* 2004;46(11):733-9.

## Literaturverzeichnis

---

114. Nagee LM, Hoon AH, Jr., Stashinko E, Lin D, Zhang W, Levey E, et al. Diffusion tensor imaging in children with periventricular leukomalacia: variability of injuries to white matter tracts. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(7):1213-22.
115. Hoon AH, Jr., Lawrie WT, Jr., Melhem ER, Reinhardt EM, Van Zijl PC, Solaiyappan M, et al. Diffusion tensor imaging of periventricular leukomalacia shows affected sensory cortex white matter pathways. *Neurology.* 2002;59(5):752-6.
116. Thomas B, Eyssen M, Peeters R, Molenaers G, Van Hecke P, De Cock P, et al. Quantitative diffusion tensor imaging in cerebral palsy due to periventricular white matter injury. *Brain.* 2005;128(Pt 11):2562-77.
117. Budde MD, Janes L, Gold E, Turtzo LC, Frank JA. The contribution of gliosis to diffusion tensor anisotropy and tractography following traumatic brain injury: validation in the rat using Fourier analysis of stained tissue sections. *Brain : a journal of neurology.* 2011;134(Pt 8):2248-60.
118. Volpe JJ. Edward B. Neuhauser lecture. Current concepts of brain injury in the premature infant. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;153(2):243-51.
119. Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med.* 1994;330(3):188-95.
120. Staudt M, Pavlova M, Bohm S, Grodd W, Krageloh-Mann I. Pyramidal tract damage correlates with motor dysfunction in bilateral periventricular leukomalacia (PVL). *Neuropediatrics.* 2003;34(4):182-8.
121. Krageloh-Mann I, Horber V. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(2):144-51.
122. Yokochi K, Aiba K, Horie M, Inukai K, Fujimoto S, Kodama M, et al. Magnetic resonance imaging in children with spastic diplegia: correlation with the severity of their motor and mental abnormality. *Dev Med Child Neurol.* 1991;33(1):18-25.
123. Mathur AM, Neil JJ, Inder TE. Understanding brain injury and neurodevelopmental disabilities in the preterm infant: the evolving role of advanced magnetic resonance imaging. *Semin Perinatol.* 2010;34(1):57-66.
124. Yoshida S, Hayakawa K, Yamamoto A, Okano S, Kanda T, Yamori Y, et al. Quantitative diffusion tensor tractography of the motor and sensory tract in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(10):935-40.
125. Garvey MA, Gilbert DL. Transcranial magnetic stimulation in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2004;8(1):7-19.
126. Berweck S, Walther M, Brodbeck V, Wagner N, Koerte I, Henschel V, et al. Abnormal motor cortex excitability in congenital stroke. *Pediatr Res.* 2008;63(1):84-8.
127. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res.* 2001;50(5):553-62.
128. Heinen F, Kirschner J, Fietzek U, Glocker FX, Mall V, Korinthenberg R. Absence of transcallosal inhibition in adolescents with diplegic cerebral palsy. *Muscle Nerve.* 1999;22(2):255-7.
129. Westphal C. Ueber einige Bewegungs-Erscheinungen an gelähmten Gliedern. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1875;5:803-34.

## Literaturverzeichnis

---

130. Kuhtz-Buschbeck JP, Sundholm LK, Eliasson AC, Forssberg H. Quantitative assessment of mirror movements in children and adolescents with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(11):728-36.
131. Cincotta M, Borgheresi A, Liotta P, Montigiani A, Marin E, Zaccara G, et al. Reorganization of the motor cortex in a patient with congenital hemiparesis and mirror movements. *Neurology.* 2000;55(1):129-31.
132. Staudt M, Gerloff C, Grodd W, Holthausen H, Niemann G, Krageloh-Mann I. Reorganization in congenital hemiparesis acquired at different gestational ages. *Ann Neurol.* 2004;56(6):854-63.
133. Lazarus JA, Todor JI. The role of attention in the regulation of associated movement in children. *Dev Med Child Neurol.* 1991;33(1):32-9.
134. Jancke L, Peters M, Himmelbach M, Nosselt T, Shah J, Steinmetz H. fMRI study of bimanual coordination. *Neuropsychologia.* 2000;38(2):164-74.

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

ADC	engl. : apparent diffusion coefficient, Diffusionskoeffizient
BS-CP	Bilateral-spastische Zerebralparese
CC	Corpus Callosum, Balken
CP	engl. : Cerebral Palsy, Zerebralparese
CST	engl. : corticospinal tract, kortikospinaler Trakt
DEHSI	engl. : diffuse excessive high signal intensity
DTI	engl. : diffusion tensor imaging, Diffusionstensor-Bildgebung
DWMG	engl. : diffuse white matter gliosis
ELBW	engl.: extremely low birth weight
EMG	Elektromyogramm
EPI	engl.: echo planar Imaging, Echoplanare-Sequenz
FA	Fraktionale Anisotropie
FLAIR	engl. : fluid-attenuated Inversion-Recovery
FOV	engl. : Fields of view
LAMP	engl. : Late and Moderate preterm
MRT	Magnetresonanztomographie
GG	Geburtsgewicht
GMFCS	engl. : Gross Motor Function Classification System
IHI	interhemisphärische Inhibition
ISI	Interstimulus Intervall
iSP	engl. : ipsilateral silent Period, ipsilaterale Inervationsstille
IVH	Intraventrikuläre Hemorrhagie
M1	Primärer Motorkortex
MACS	engl. : Manual Ability Classification System
MD	engl. : mean diffusivity
MDI	engl. : First Dorsal interosseus muscle, Musculus interosseus dorsalis I
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MPRAGE	engl. : Magnetization prepared rapid gradient echo imaging

## Verzeichnisse

---

MRI	engl. : Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
Prä-OL	Prä-Oligodendrozyten
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
PWI	engl. : periventricular white matter injury
RF-Impuls	engl. : Radiofrequency-Impuls
RMT	engl. : resting motor threshold, motorische Ruheschwelle
ROI	engl. : Region of Interest
SE	Spin-Echo
SMA	engl. : supplementary motor area
SO	engl. : stimulator output, Stimulationsintensität bei TMS
SQ	Spiegelquotient
SSW	Schwangerschaftswoche
TCMF	engl. : Transcallosal motor fibers, transkallosale motorische Fasern
TE	engl. : Time to echo, Echozeit
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TR	engl. : Time of repetition, Repetitionszeit
VLBW	engl. : Very low birth weight, Geburtsgewicht kleiner 1500 Gramm
WS	Weißer Substanz
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Die Pathogenese der periventrikulären Leukomalazie modifiziert nach Volpe 2008 (33), IVH: Intraventrikuläre Hemorrhagie. ....</i>	6
<i>Abbildung 2: Formen der PVL sind die zystische PVL, die nicht-zystische PVL und die DWMG (diffuse white matter gliosis). ....</i>	7
<i>Abbildung 3: MRT-Schnittbilder der FLAIR-Sequenz eines sechsjährigen Kindes mit PVL. A) sagittaler Schnitt: die Pfeile markieren Schmälerungen des CC; B) coronarer Schnitt: die schmalen Pfeile zeigen auf die typisch eckig-ausgezogenen Hinterhörner der Seitenventrikel, die Raute markiert die Erweiterung des Seitenventrikels, und der breite Pfeil links zeigt eine leichte periventrikuläre Gliose. Zudem zeigt sich ein Substanzverlust periventrikulär.....</i>	8
<i>Abbildung 4: Isotrope und anisotrope Diffusion. Links: Dargestellt ist die Brown'sche Molekularbewegung eines einzelnen Wasserstoffmoleküls in freier Flüssigkeit, wie bspw. im Liquor cerebrospinalis eines Hirnventrikels. Die Bewegung ist über die Zeit in alle Richtungen gleich, also ungerichtet (= isotrop). Rechts: Die Bewegung eines Wasserstoffmoleküls wird durch das umliegende Gewebe begrenzt, ist über die Zeit gerichtet (= anisotrop), wie beispielsweise innerhalb eines Nervenfaserbündel der weißen Substanz. ....</i>	9
<i>Abbildung 5: Links: Schematische Darstellung des Fibertracking. Die Pfeile stellen die Vektoren auf Basis der FA-Maps der jeweiligen Voxel dar. Ein Algorithmus verbindet die Vektoren, und bildet so den Nervenfaserverlauf ab (rote Linie). Rechts: Traktographie: Dargestellt sind die gesamten Kommissurenfasern des Corpus Callosums.....</i>	10
<i>Abbildung 6: Schematisch dargestellt ist das motorische System bei unimanueller Willkürmotorik. Vom primären Motorkortex (M1) ziehen transcallosale motorische Fasern (TCMF) auf die Gegenseite. Die TCMF führen zur Inhibition des kontralateralen M1. Vermittelt wird dies vermutlich über Interneurone. Der kontralaterale M1 wird inhibiert, es kommt zur Unterdrückung von Spiegelbewegungen der „Spiegelhand“.....</i>	11
<i>Abbildung 7: Links: Region I: präfrontal; Region II: prämotorisch and supplementär motorisch; Region III: motorisch; Region IV: sensorisch; Region V: parietal, temporal, und occipital., modifiziert nach Hofer und Frahm 2006. Rechts: Darstellung der Topografie der transcallosalen Fasern, modifiziert nach Wahl 2007. ....</i>	12
<i>Abbildung 8: Links: Schmetterlingsförmige Magnetspule. Rechts: MEP im Elektromyogramm, ausgelöst von der Magnetspule. ....</i>	21
<i>Abbildung 9: Positionierung der Elektroden: Links: Ableitung über Muskelbauch des MDI (M. interosseus dorsalis manus I) und Referenzelektrode über der Ansatzsehne des MDI. Rechts: Positionierung der Erdung an linker Unterarminnenseite.....</i>	22

## Verzeichnisse

---

Abbildung 10: Links: Aufbau der neuronavigierten TMS: schmetterlingsförmige Magnetspule, Magnetstimulator (im Hintergrund), Geräteturm und Infrarot-Kamera (v. l .n. r.). Rechts: Magnetschmetterlingsspule und Headset mit infrarot-reflektierenden Kugeln .....	23
Abbildung 11: Markierung der Referenzpunkte Nasion (links) und Tragi (rechts). .....	24
Abbildung 12: Links: Berechnete Oberflächendatei zum Einlesen und Abgleich der Referenzpunkte mit dem individuellen anatomischen 3D-Datensatzes des Gehirns. Rechts: Das Fadenkreuz stellt die Position der Magnetspule zur neuronavigierten Stimulation in BrainView dar. ....	24
Abbildung 13: Ableitung der iSP unter beidseitiger tonischer Vorinnervation des MDI I mittels Pinzettengriff und mit Kraftmesser in der rechten Hand zur Bestimmung der maximalen Kraft. ....	25
Abbildung 14: Dargestellt ist schematisch die TMS-Spule überhalb des Motorkortex M1. Über den Impuls wird der CST aktiviert. Es kommt zum MEP der Willkürhand. Gleichzeitig hemmen die transkallosalen motorischen Fasern (TCMF) den kontralateralen M1, so dass sich ipsilateral im EMG eine Pause, die ipsilaterale silent Period (iSP), zeigt. ....	26
Abbildung 15: Exemplarische Darstellung der iSP Parameter. Latenz: Zeit in ms nach Stimulus bis zum Auftreten der iSP; Dauer: Dauer der iSP in ms; nArea-iSP: Ausmaß der iSP im Verhältnis zum Prä-Stimulus EMG. ....	27
Abbildung 16: Dargestellt sind die klinischen Tests 1-4 (a-d) zur Beobachtung von Spiegelbewegungen (Esslinger 2001) .....	29
Abbildung 17: Versuchsaufbau (aus Esslinger 2000) .....	30
Abbildung 18: Schematische Darstellung der Auswertung zur Berechnung des Spiegelquotienten (aus Esslinger 2001). Für die errechneten Minima (A, C, E) und Maxima (B, D, F) der Kraftkurve der Willkürhand (obere Kurve) sucht das Programm nach entsprechenden Minima (A', C', E') und Maxima (B', D' F') der Kraftkurve der Spiegelhand (untere Kurve). Der Spiegelquotient SQ wird aus den Kraftdifferenzen (→) berechnet. $SQ = \text{Kraftdifferenz der Willkürhand} / \text{Kraftdifferenz der Spiegelhand}$ . ....	31
Abbildung 19: Die Grafiken zeigen Beispiele eines kortikospinalen Traktes (CST) (oben) und der transkallosalen motorischen Fasern (TCMF) (unten), eines gesunden Kontrollprobanden (links) und eines Probanden mit BS-CP/PVL (rechts). ....	35
Abbildung 20: Bland-Altman Diagramme: Graphische Darstellung der Übereinstimmung von DTI Messungen zweier Untersucher. Dargestellt für FA und Trace der transkallosalen motorischen Fasern (CC = TCMF), und linkem und rechtem CST (left and right CST). Die Differenzen der Messungen der beiden Untersucher werden in Form eines Punktdiagrammes gegen den Mittelwert der beiden Untersucher aufgetragen. Drei Linien dienen der leichteren Auswertung (Mittlere Linie: Mittelwert der Differenz, Obere Linie: Mittelwert der Differenz plus der zweiten Standardabweichung der Differenz, Untere Linie: Mittelwert der Differenz minus der zweiten Standardabweichung der Differenz) (92) .....	37

## Verzeichnisse

---

Abbildung 21: Axiale und sagittale MRT-Schnittbilder der sieben Probanden mit BS-CP/PVL. Alle Schnitte wiesen Verminderung der periventrikuläre weißen Substanz posterior auf. Sowie leicht vergrößerte Ventrikel mit eckigen Ausziehungen und Verschmälerungen des posterioren Corpus Callosums...	38
Abbildung 22: Darstellung der gemittelten iSP-Parameter in Bloxspots für die linke Hemisphäre: a) Resting motor threshold (RMT) b) iSP-Latenz (Latency of iSP) c) Dauer der iSP (Duration of iSP) und d) iSP-Fläche (extent of iSP). „*“ entspricht $p < 0,05$ .	39
Abbildung 23: Abgebildet ist der Median der RMT der linken und rechten Hemisphäre in Prozent des maximalen Stimulatoroutput (SO) für die Gruppe der BS-CP/PVL und die Kontrollgruppe.	40
Abbildung 24: Abgebildet ist der Median der Latenz in ms bei einer Intensität von 80% des Stimulators für die Gruppe der Probanden mit BS-CP/PVL und für die Kontrollgruppe für jeweils die linke und rechte Hemisphäre.	40
Abbildung 25: Abgebildet ist der Median der Dauer der iSP in ms für die Probanden mit BS-CP/PVL und für die Kontrollgruppe für die linke und rechte Hemisphäre bei 80% Stimulatoroutput (SO).	41
Abbildung 26: Darstellung des Median der iSP-Fläche in mm <sup>2</sup> für Probanden mit BS-CP/PVL und die Kontrollgruppe für beide Hemisphären. Die iSP wurde gemessen bei 80% Stimulatoroutput (SO).	41
Abbildung 27: Klinische Untersuchung auf Spiegelbewegungen A) Die linke Hand führte die Untersuchung aktiv durch, die passive rechte Hand wird beobachtet. B) Die rechte Hand ist aktiv, die linke wird auf spiegelbildliche Mitbewegungen untersucht. 0 =Keine Spiegelbewegungen (hellgrau), 1 = leichte Spiegelbewegungen (dunkelgrau), 2 = starke Spiegelbewegungen (schwarz). Kinder mit BS-CP/PVL zeigten mehr Spiegelbewegungen in allen vier Tests. Test vier provozierte stärkere Spiegelbewegungen in beiden Gruppen.	43
Abbildung 28: Boxplots der Spiegelquotienten (SQ) der BS-CP/PVL -Gruppe und der Kontrollgruppe dargestellt für die jeweils aktive Hand mit langsamen (1/Sekunde) und schnellen Kraftwechseln (maximale Frequenz). Unter allen vier Bedingungen wiesen Probanden mit BS-CP/PVL mehr spiegelbildliche Mitbewegungen der passiven Hand auf und ihre Variabilität war ebenfalls größer.	44
Abbildung 29: Im Säulendiagramm sind die Spiegelbewegungen der jeweils passiven Hand unter den vier Bedingungen (langsame und schnelle Kraftwechsel, aktive linke und rechte Hand) für beide Gruppen abgebildet. Die SQ sind für BS-CP/PVL unter allen vier Bedingungen gegenüber den Kontrollen größer. Zweitens sind die SQ in beiden Gruppen bei hoher Frequenz kleiner als bei langsamer Frequenz der Bewegung. Drittens sind die SQ bei BS-CP/PVL bei aktiver linker Hand geringer als bei der rechten Hand (unabhängig der Frequenz).	45

### 8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Neonatale Mortalitätsraten von Frühgeborenen pro 1000 Lebendgeborene aus 23 europäischen Ländern, 2004. Berücksichtigt sind Todesfälle von Lebenstag 0 – 27 Tage (13, 14). ... 5

Tabelle 2: Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien von BS-CP/PVL und den Kontrollprobanden. .... 16

Tabelle 3: Links: Übersicht über Rekrutierung der Probanden mit BS-CP/PVL. Rechts: Auflistung über Art und Anzahl der Ausschlusskriterien. Ein Proband konnte ein oder mehr Ausschlusskriterien aufweisen. .... 17

Tabelle 4: Demographische Angaben zu den Studienteilnehmern mit BS-CP/PVL und zur Kontrollgruppe. BS-CP (Bilateral Spastische Zerebralparese), KTR (Kontrollkollektiv), GMFCS (Gross Motor Function Classification System), MACS (Manual Ability Classification System)..... 18

Tabelle 5: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte mit ihrer Standardabweichung für FA und Trace [mm<sup>2</sup>/sec] für die Kontrollen und BS-CP/PVL. Den p-Wert berechneten wir mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U Test. Der Unterschied zwischen den BS-CP/PVL und der Kontrollen ist als Differenz dargestellt. CST = kortikospinaler Trakt; TCMF = transkallosale motorische Fasern, FA =Fraktionale Anisotropie..... 34

Tabelle 6: Tabellarische Darstellung von Median, Mittelwert und p-Wert (Mann-Whitney-U) der iSP-Parameter: RMT, Latenz, Dauer und Fläche der linken und rechten Hemisphäre, für die Probanden mit BS-CP/PVL und die Kontrollgruppe. ID= Identifikationsnummer, SO=Stimulatoroutput der Magnetspule, das Alter ist dargestellt in Jahren und Monaten, x = es wurde keine iSP ausgelöst... 42

Tabelle 7: Gemischt-lineares Modell: Abgebildet sind die festen Effekte mit links: p-Werten, bezogen auf Kontrollgruppe, aktive rechte Hand und langsamer Frequenz (Signifikanz p< 0,05). Rechts die Schätzwerte mit 95%-Konfidenzintervall. Die Effekte beziehen sich rechts auf beide Gruppen. Wechselwirkungen zwischen Frequenz und aktiver linker Hand, sowie zwischen BS-CP/PVL und der aktiven linken Hand sind aufgeführt. Negative Schätzwerte haben einen negativen Effekt auf den Spiegelquotient (SQ), und gehen mit niedrigerem SQ einher. Positive Schätzwerte entsprechen höheren SQ.-Werten. „\*“= signifikant (Signifikanz Schätzwert est. und 95% Konfidenzintervall haben das gleiche Vorzeichen). .... 46

## 8.4 Untersuchungsprotokolle

### 8.4.1 Untersuchungsprotokoll TMS

Seite 1/2

#### Neuronavigation

Um die MRT Bilder in Brain View hochzuladen, ist es erforderlich mittels Brain Voyager einen anatomischen 3D-Datensatz im vmr.-Format herzustellen. BrainVoyager benötigt eine Sequenz von 160 anatomischen Schichtbildern je 167 kb im DICOM-Format.

Meist gehen diesen anatomischen Schichten (MPRAGE-Sequenz) 3 Übersichtsbilder (Lokalizier) voran. Empfehlenswert ist es sich die benötigte Sequenz vom Radiologen markieren bzw. separat auf einen Wechseldatenträger speichern zu lassen.

Außerdem ist äußerst wichtig, dass die MRT-Dateien radiologisch orientiert sind. D.h. dass im Schnittbild links die rechte Seite liegt und umgekehrt. Der Radiologe kann dies bestätigen oder markieren.

#### **I. Umwandeln der MRT Bilder in BrainVoyager**

- DICOM- Dateien (mit Zahlen benannter Ordner) auf der Festplatte speichern
- BrainVoyager starten → Accept
- File → Rename DICOM Files → Zielordner auswählen (Dateiordner mit DICOM files) → Rename
- (Die Dateien werden benannt, beziffert und geordnet (...0002-0160), so dass die MPRAGE Sequenz von 160 Dateien gefunden werden kann.)
- File → New Project
- Einstellungen:
  - Anatomical 3D data set (VMR) auswählen
  - File type: DICOM
  - Select First Source File → die erste Datei der 160 auswählen → Öffnen (z.B.0003-0001-0001-0160)
  - Number of slices: 160
  - Big Endian byte Order anklicken
  - Target directory: Speicherort auswählen → GO
- Erscheinen des MRT im Hintergrund, neues Fenster „Contrast & Brightness“
- Es hat sich als sinnvoll erwiesen die Helligkeit so weit runterzuregeln, dass die Fläche außerhalb des Schädels gerade noch schwarz erscheint. → OK
- Datei benennen und speichern.
- Do you want to iso-voxel data set? → Yes.
- Neues Fenster: Iso-Voxel Transformation. Einstellungen hier so belassen. Der Dateiname wird am Schluss automatisch mit \_ISO erweitert.n → Speichern
- Spatial transformation with cubic spline interpolation: Warten.
- Im nächsten Schritt sollte das Bild ausgerichtet werden, damit man nicht mit einem schiefen Datensatz arbeiten muss: Volumes → 3D Volume Tool→ Full Dialog → Talairach
- Find AC Point: Auf dem erscheinenden MRT Bild die Comissura anterior auswählen. Das Fadenkreuz mit rechter Maustaste anklicken und durch gedrückt halten verschieben. Feineinstellung in dem um die x-, y- und z-Achse rotiert.
- Find AC-PC Plane: nun um die x-Achse so rotieren, dass die horizontale Linie des Fadenkreuzes die Comissura Posterior schneidet. Wichtig ist jedoch auch die y- und z-Achse so einzustellen, dass der Interhemisphärenspalt senkrecht steht. Mit OK bestätigen: Transform.
- Anmerkung: die Kippung um die x-Achse ist nicht immer ideal für die TMS-Messungen, die Ausrichtung nach dem Interhemisphärenspalt dagegen umso wichtiger.
- Spatial Transformation die Einstellungen zur Berechnung des transformierten Datensatz sind in der Regel in Ordnung. Der Dateiname wird automatisch um \_ACPC erweitert →GO
- Spatial transformation with cubic spline interpolation: Warten.
- Fenster „3D Volume Tool“ schließen.
- Taskleiste → Meshes: → Create Mesh→ Create Mesh→ Erscheinen einer beigen Wolke
- Auf der Symbolleiste oben rechts zwei mal hintereinander Das Kopf Sympol (Morph Mesh) klicken.
- Das Programm berechnet die Oberfläche aus den MRT-Schichten. (Optional:
  - Wireframe Mesh, der Kopf erscheint als Gitternetz, was ihn übersichtlicher macht)

### Einstellung am TMS Gerät

1. Am Stellrad rechts oben das Paradigma einstellen (E für Single-Pulse, T für Paired Pulse)
2. CAVE: rechts unten „Abrufen“ anklicken (nur dann übernimmt das Gerät die Einstellung)
3. Links unten Deaktivieren/ Aktivieren drücken
4. Am Stellrad links oben die Amplitude in Prozent auswählen (ca. 50% einstellen)

### Beginn der Messung

1. Proband sollte entspannt sitzen, Hände locker im Schoß, Füße zur Erdung auf Turm stellen
2. Hotspot Suche beginnen: (E als Paradigma) Spulenposition: ca. 2 cm lateral vom Scheitel und auf Präaurikulär-Linie tangential ansetzen
3. „Write to disk“-Häkchen wegdrücken (damit Impulse nicht gespeichert werden) und links oben in der Leiste „Manual“ drücken
4. „Start recording“ bei Brainview anklicken
5. Signal: „Start“ drücken (im grauen Fenster) → Impulse werden automatisch in 10 Sekunden-Abständen appliziert
6. in ca. 1 cm Schritten die Spule in den Stimulationspausen über die Schädelhälfte in dem Bereich bewegen, in dem der Hotspot vermutet wird (Lokalisation siehe Punkt 2)
7. Der Ort der höchsten Amplitude entspricht dem Hotspot
8. Hotspot speichern, indem man den Punkt bei Brainview anklickt (z.B. A34) und umbenennt (in „Hotspot rechts oder links“) → alle anderen Punkte mit „Delete“ löschen → Finish anklicken → Hotspot ist gespeichert
9. „Stop recording“ bei Brainview

### Bestimmung der motorischen Schwelle

1. Aufsuchen des Hotspots mit der Spule (beide Fadenkreuze müssen genau übereinander liegen)
2. bei Signal „More“ drücken
3. Skala des benötigten Koordinatensystems auf die benötigte Größe einstellen ( z.B. auf 0,10 oben und unten auf y-Achse)
4. Amplituden zählen, die größer und kleiner als 100 Microvolt sind
5. Stimuli-Stärke an TMS-Gerät am Stellrad links oben einstellen
6. Die motorische Schwelle ist bei der Stimuli-Stärke, bei der 50% der Amplituden größer/ gleich 100 Microvolt und 50% kleiner als 100 Microvolt sind

### Paradigma-Messung

1. Signal: rechts oben Fenster schließen, dann wieder links oben auf File → Load configuration → gewünschte Konfiguration öffnen
2. neues Fenster öffnet sich → „Automate“ → Browse (Schritte siehe oben) → „Run now“ anklicken → Koordinatensysteme erscheinen
3. Diesmal links oben in der Leiste statt „Manual“, „Cycle“ anklicken und im grauen Fenster das „Write to disk“-Häkchen drücken (nun wird alles aufgezeichnet)
4. mit Spule wieder den Hotspot aufsuchen, am TMS-Gerät gewünschtes Paradigma mit Stellrad rechts oben einstellen ( E oder T → „Abrufen“ rechts unten anklicken → links unten „Aktivieren“ → am Stellrad links oben gewünschte Stimuli-Stärke einstellen)
5. Signal: „Start“ im grauen Fenster drücken
6. Paradigma läuft automatisch ab
7. Messung kann unterbrochen werden, indem im grauen Fenster bei Signal „Stop“ gedrückt wird; Fortführung der Messung an gleicher Stelle möglich durch „Continue“
8. Falls Messung abgebrochen und erneut von vorne gestartet werden muss: „Restart“ drücken → Computer fragt: „Do you really want to stop sampling?“ → „Ja“ → Messung erneut beginnen
9. Falls Messung ganz abgebrochen werden soll: „Abort“ drücken
10. Am Ende der Messung „Finish“ anklicken → OK → Fenster rechts oben schließen → Speichern „Ja“ → Messungen sind gespeichert

### Mögliche Probleme

1. Falls das Fadenkreuz zittert, muss die Kamera besser positioniert, oder der Raum verdunkelt werden (die Kamera wird durch einfallendes Licht leicht geblendet und erkennt dann das Headset oder die Spule nicht gut)

## 8.4.2 Anleitung Neuronavigation

- Select vertex Mode anklicken (Symbolleiste rechts, grauer Kopf mit Pfeil) Seite 2/2
- 
- Rechte Maustaste: Viewpoint Dialog → Ansicht aussuchen (Bsp. Für das Nasion ist frontal geeignet)
- Rechte Maustaste → Fiducials Dialog → es öffnet sich neues Fenster
- dann Cursor ins Feld Nasion im Fiducial Dialog setzen Fiducial durch klicken mit Maustaste auf Gitterkopf setzen
- fdp. Datei speichern: Save...
- entstandene srf Datei speichern: File → Save as...
- CAVE: Datei muss genau gleich benannt sein wie die xml Datei und
- im gleichen Ordner abgespeichert sein!

### **II. Umwandeln im HexEditor**

- Da die Version BrainVoyagerQX nicht mit Brainview kompatibel ist, muss man die software HexEditor öffnen um den binären Code ändern zu können.
- dazu die eben erstellte \_ISO\_ACPC vmr Datei öffnen
- Cursor vor die erste blaue Zahl links oben setzen und 4x auf „Strg+D“ drücken bis der erste Code 0001 heisst
- Speichern

Jetzt sind die dcm.Dateien in einen vmr. Datensatz umgewandelt, und der Proband kann mittels BrainView eingelesen werden.

### **III. BrainView:**

- Anlegen eines neuen Probanden
- als Volume Datei die eben erstellte vmr Datei auswählen
- CAVE: Häkchen in Data in radiological convention (L/R flipped) setzen, sonst kann es später zu Problemen führen, da Brain View rechts und links nicht den MRT Bildern zuordnen kann.
- Define reference Points: Einlesen, Setzen der Oberflächen Punkte des Kopfes mittels Kamera und Pointer
- mit ok reference points bestätigen
- BrainView erstellt dabei automatisch eine sfh Datei, die das Programm im gleichen Ordner abspeichert wie die xml Datei

### **IV. Brain Voyager:**

Abgleich der MRT-Oberfläche mit Reference Points

- Taskleiste EEG-MEG → Load Surface Points (.sfh-Datei, surface Punkte des Probanden aus BrainView)
- Taskleiste EEG-MEG → Fit fiducials
- Taskleiste EEG-MEG → Fit surface points (Einstellungen belassen) → OK → OK
- entstandene srf Datei speichern unter

Nun hat Brain Voyager die drei Oberflächenpunkte Nasion, Left and Right Preauricular mit den eingelesenen Punkten aus BrainView abgeglichenen. Welche sichtbar nur wenige Millimeter voneinander abweichen sollten.

### **V. Hochladen des transformierten MRT in Brainview**

- Load Proband → Datei auswählen
- Edit Proband → Load Brain Voyager Transformation → OK

Falls keine Fehlermeldung erscheint hat alles geklappt, um Start TMS klicken zu können muss man mittels Register Proband nochmals die Surface Points abgleichen. Die Punkte sollten möglichst unter Fit Error 2.00 liegen → Start TMS

## 8.4.3 Bedienungsprotokoll BrainView/TMS

### **Bedienungsprotokoll für BrainView/ TMS/ Signal**

#### **Hochfahren und Verbinden**

1. PC groß (Brainview) und PC klein (Signal) hochfahren
2. Magnetstimulator (Medtronic MagProX100) hochfahren
3. Kamera anschließen und einschalten, BEVOR Programm Brainview aufgerufen wird
4. Verbinden des Magnetstimulators und des „1401“ (schwarzer Amplifier) erst, wenn alles hochgefahren ist; (BNC-Kabel vom „digital outputs 0“ des Amplifiers in Anschluss des Magnetstimulators Rückseite links oben)

#### **Signal**

1. Signal soll nur geöffnet werden, wenn am Digitimer „Power“ grün, und „Error“ und „Busy“ nicht mehr rot leuchten → dazu „360 D Client“ öffnen, warten, bis Tabellen auf Bildschirm erscheinen und dann wieder schließen.
2. Signal 2.15 oder 3.0 öffnen → File → Load Configuration → gewünschte Konfiguration öffnen (BrainView)
3. neues Fenster öffnet sich → „Automate“ → „Browse“ (neben „Path“) → d → z.B. DFG → z.B. ATX → z.B. Kontrollprobanden → OK;
4. bei „File name template“ gibt man Dateinamen ein: Initialen(Nach /Vorname) \_Geb.Datum \_#Gabe \_Paradigma\_stimulierter Kortex (z.B. bv\_21071975\_A1\_re)
5. „Run now“ anklicken
6. Es erscheinen drei Koordinatensysteme untereinander; von oben nach unten: ADC0 → linke Hand, ADC1 → rechte Hand, ADC2 → Kontrollskala

#### **Brainview**

1. Öffnen (durch Doppelklick) → Load Proband → Dateinamen auswählen, bzw. neu eingeben → Öffnen
2. Neues Fenster ist geöffnet: Vor-, Nachname, Geb.datum eingeben
3. Bei „Volume Data File Name“ Browse anklicken:
  - D: BrainView → Probanden → Kopf\_ZweiLayers.vmr (Glaskopf erscheint)
  - **Oder:** MRT auswählen
4. links unten: „Define Reference Points“ wählen (neues Fenster öffnet sich) → Punkte benennen → OK
5. neue Punkte mit „New Points“ setzen (z.B. Nasenspitze); zusätzlich Oberflächenpunkte an Sagittallinie und seitlich davon setzen
6. Ersten Punkt markieren, „Set Point“ erst anklicken, wenn „DRF“ und „Pointer“ (rechts unten am großen Bildschirm) grün leuchten und die Spitze des Pointers richtig platziert ist (zur Kontrolle Lautsprecher am großen Computer vorne anschließen; Ton muss aufhören)
7. „OK“ → wieder „OK“ → Glaskopf erscheint → Glaskopf links unten mit der Maus in der Ebene einstellen, in der man am besten das Fadenkreuz sieht
8. „Start TMS“ anklicken → entweder „neu“ oder „Studie“ aussuchen
9. „Start Recording“ anklicken

#### **Vorbereitung der EMG-Ableitung am Probanden**

1. Proband sollte zur besseren Erdung die Schuhe, Uhr, Haarklammern etc. ausziehen und die Füße auf Turm aufstellen
2. grüne Erdung mit Elektroden-Gel an eine Unterarm-Innenseite, handgelenksnah festkleben; (nicht auf behaarte Haut!) + einstecken (siehe Foto)
3. Elektroden-Messpunkte entfetten (mit Peeling-Gel)
4. Jeweils eine Elektrode als Referenz auf den Knochenvorsprung des Metacarpophalangeal-Gelenks des Daumens kleben + einstecken (siehe Foto) → rot
5. Jeweils eine Elektrode auf den medialen Bauch des M. flexor pollicis brevis kleben + einstecken (siehe Foto) → blau
6. linke Hand in 1 einstecken, rechte Hand in 2 einstecken
7. Zum Auffinden des M. flexor poll.brevis muss der Proband mit dem Daumen gegen einen Widerstand Richtung palmar drücken (siehe Foto)
8. Das Headset (DRF) sollte dem Probanden rutschfest aufgesetzt werden, in der Weise, dass die Reflektoren auf der Stirn zu liegen komme

## Danksagung

Herrn Professor Dr. med. F. Heinen gilt mein großer Dank für die Überlassung des Themas, die mitreißende Begeisterung für die Neuropädiatrie und die langjährige Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Professorin Dr. Inga Katharina Koerte. Mit Euphorie hat mich Inga in das wissenschaftliche Arbeiten und die klinisch-experimentellen Untersuchungen eingeführt, und war stets ein kompetenter Ansprechpartner.

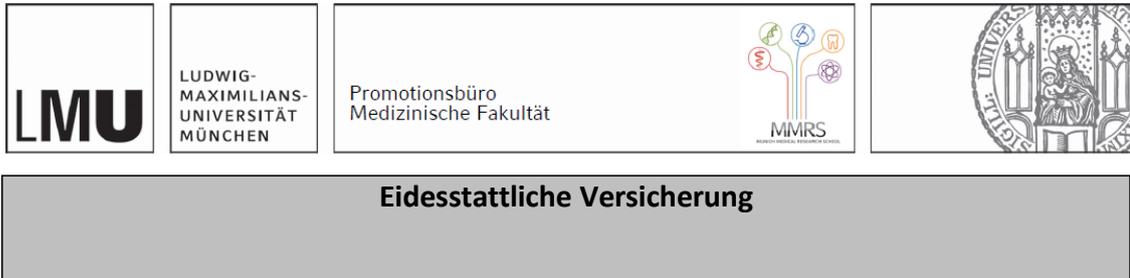
Ohne die engagierte und motivierende Mitarbeit meiner lieben Mitdoktorandinnen Dr. Teresa Fuchs und Julia Münch wäre die Durchführung unserer Studien undenkbar, und nur halb so kurzweilig gewesen. Mein herzlicher Dank gilt ebenso Professor Dr. med. Steffen Berweck für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung, die wissenschaftlichen Diskussionen und der technischen Unterstützung. Für die Zusammenarbeit und Betreuung der radiologischen Messungen, danke ich Frau Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner, und für die Bereitstellung der apparativen Handmotorikuntersuchung Herrn Professor Dr. med. Danek. Den Studienteilnehmern danke ich besonders für ihre Teilnahme an der Studie und Geduld während der Untersuchungen.

Tiefe Dankbarkeit gilt meinen Eltern, Elke und Wolfgang Kirmess, für ihre Unterstützung während des Studiums und darüber hinaus. Ihr habt stets an mich geglaubt.

Meinem Bruder Thorsten verdanke ich viel, auch seinen Rat, Motivation und Hilfe bei technischen Schwierigkeiten. Auch danke ich Gerlinde von Herzen für ihren unermüdlichen Einsatz, die vielen Stunden Zugfahrt, die Betreuung der Kinder und das Sorgen für warme Mahlzeiten.

Meinen grandiosen Kindern Emilia, Bruno und Mateo danke ich für ihr Verständnis und die Entbehrungen. Meinem Mann Esteban danke ich für seine Liebe und Geduld - nicht nur während dieses langjährigen Projektes.

## Affidavit



Kirmess, Berit

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Mikrostruktur transkallosaler motorischer Fasern,  
interhemisphärische Inhibition und handmotorische Funktion bei Kindern mit  
Periventrikulärer Leukomalazie**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Aystetten, 25.04.2022

---

Ort, Datum

Berit Kirmess

---

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand