

**Aus dem Institut für Medizinische Psychologie und  
Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen  
Direktor: Professor Dr. N. Birbaumer**

**Induktion der kortikalen Neuroplastizität durch die  
Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) bei  
Kindern mit frühkindlicher Hirnschädigung**

**Eine magnetenzephalographische Evaluation**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Frank Ummenhofer  
aus  
Bad Saulgau**

**2010**

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Braun

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. H.-O. Karnath

---

Inhaltsverzeichnis.....	Seite
1. Einleitung.....	9
1.1. Vorwort .....	9
1.2. Das intakte somatosensorische System .....	11
1.2.1. Die somatosensorische Entwicklung .....	11
1.2.2. Die somatosensorische Verarbeitung taktiler Reize beim Gesunden .....	13
1.2.3. Die Reizverarbeitung in Area 3 des primär somatosensorischen Kortex (S1) .....	15
1.2.4. Somatotope Repräsentation der Körperoberfläche auf S1 .....	17
1.2.5. Somatosensorisch evozierte Felder (SEF) des S1 .....	18
1.2.6. SEFs des sekundär somatosensorischen Kortex (S2).....	19
1.2.7. Funktionelle Verbindungen zwischen dem somatosensorisch und dem somatomotorischen Kortex .....	20
1.2.8. Rezeptives Feld und kortikales Repräsentationsfeld .....	21
1.3. Neuronale Plastizität .....	23
1.3.1. Geschichte und Bedeutung der Neuroplastizität.....	23
1.3.5. Plastizität in verschiedenen kortikalen Systemen .....	25
1.3.6. Zelluläre Mechanismen der Plastizität .....	26
1.3.7. Langzeitpotenzierung (LTP) .....	27
1.3.8. Langzeitdepression (LDP) .....	27
1.3.9. Verschiedene Formen der Plastizität der rezeptiven Felder des S1 und deren Auswirkung auf die kortikalen Karten .....	27
1.3.10. Die klassische Form der Hebbschen Plastizität .....	28
Deprivation aller Schnurrbarthaare .....	28
Verkleinerung der Repräsentationsareale überstimulierter Barthaare ...	28
Sensorische Bereicherung.....	28
1.3.11. Ist die Plastizität eine Frage des Alters? .....	29
1.4. Kortikospinale Bahnen .....	29
1.4.1. Entwicklung im gesunden Fötus .....	29

---

1.4.2. Postnatale Entwicklung des kortikospinalen Systems .....	30
1.5. Periventricular White Matter Injury und Periventrikuläre Leukomalazie .	31
1.5.1. Läsion des periventrikulären weißen Marks.....	31
1.5.2. Krankheitsbild der infantilen Zerebralparese .....	32
1.6. Entwicklung der Bahnen nach Läsion .....	33
1.6.1. Entwicklung der kortikospinalen efferenten Bahnen .....	33
1.6.2. Entwicklung der spinothalamischen afferenten Fasern nach Schädigung.....	34
1.6.3. Mirror movements bei Persistieren von funktionellen ipsilateralen Bahnen .....	34
1.7. Constraint-Induced Movement Therapy.....	35
1.7.1. Learned Nonuse .....	36
1.7.2. Vorteile der CIMT gegenüber anderen Therapien .....	36
1.7.3. Induzierte Veränderungen der kortikalen Karte durch CIMT .....	37
1.8. Zielsetzung der Arbeit.....	37
2. Material und Methoden.....	39
2.1. Allgemeines Studiendesign.....	39
2.1.1. Patienten .....	39
2.1.2. Einteilung in zwei Studiengruppen mit unterschiedlichen Läsionen .....	39
2.1.3. Studiengruppe mit kortikaler Läsion .....	40
2.1.4. Studiengruppe mit subkortikalen periventrikulären Läsionen .....	41
2.1.5. Ein- und Ausschlusskriterien der Studien .....	41
2.1.6. Die Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) .....	42
2.2. Allgemeine Methodik der angewendeten Messverfahren .....	43
2.2.1. Transkranielle Magnetstimulation .....	43
2.2.2. Risiken des Stimulationsverfahrens.....	43
2.2.3. Magnetenzephalographie .....	44

---

2.2.4. MEG versus Elektroenzephalographie (EEG) - Vor- und Nachteile.....	45
2.2.5. Das Biot Savart'sche Gesetz und Einzel-Stromdipolmodell.....	46
2.2.6. Die Quellenlokalisierung .....	46
2.2.7. Das Kopfmodell .....	47
2.2.8. Individuell angepasstes Kopfmodell.....	47
2.2.9. Berechnung des individuellen Kopfmodells .....	50
2.3. Spezielle studienspezifische Anwendungsbeschreibung.....	52
2.3.1. Klinische Beurteilung der motorischen Restfunktion der paretischen Hand .....	52
2.3.2. Bestimmung des primär motorischen Kortex (M1) mittels TMS ...	52
2.3.3. Magnetresonanztomographie .....	52
2.4. Die magnetenzephalographische Messung .....	53
2.4.1. Vorbereitung .....	53
2.4.2. Artefaktkontrolle durch kontrollierte Patientenlagerung.....	53
2.4.3. Binaurales Rauschen.....	54
2.4.4. Pneumatisch taktile Stimulation .....	54
2.4.5. Die Magnetenzephalographen.....	55
2.4.6. Geräteeinstellung des MEG.....	56
2.5. Verarbeitung der Meßdaten .....	57
2.5.1. Offline Filter Einstellungen .....	57
2.5.2. Spiegelung der Datensätze .....	57
2.5.3. Berechnung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR).....	57
2.5.4. Dipollokalisierung aus den CTF Datensätzen .....	60
2.5.6. Statistische Auswertung .....	60
2.5.7. Korrelationsanalyse .....	60
2.6. Bildbearbeitung.....	60
2.6.1. Magnetresonanztomographische Bilder .....	60
2.6.2. Übersichtszusammenstellung der SEFs beider Studien.....	61

---

2.7. Ausschluß einzelner Versuchspersonen von der statistischen Auswertung.....	61
2.7.1. Studiengruppe mit kortikalen Läsionen (Gruppe KL) .....	61
2.7.2. Studiengruppe mit periventrikulären Läsionen (Gruppe PL) .....	61
3. Ergebnisse .....	63
3.1. Verhältnis von Signal zu Rauschen der neuromagnetischen kortikalen Erregung .....	63
3.1.1. Rauschen .....	63
3.1.2. Neuronale Gesamtaktivität des S1 (Signal) .....	64
3.1.3. Verhältnis von Gesamtaktivität zu Hintergrundrauschen (SNR) ..	67
3.2. Verhaltensdaten der PräCimt- und PostCimt-Messungen .....	70
3.3. Korrelationsanalyse der sensorischen Leistung mit Signal und Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) für die Prä- und PostCimt-Messung.....	74
3.4. Euklidische Distanz zwischen Daumen (D1) und kleinem Finger (D5) über die Messzeitpunkte PräCimt, PostCimt und Follow Up.....	76
4. Diskussion der Ergebnisse .....	81
4.1. Frühkindliche Hirnläsion vs. Apoplex des Erwachsenen – unterschiedliche Ausgangsbedingungen und bedingte Vergleichbarkeit .....	82
4.1.1. Die beiden Studiengruppen .....	82
4.2. Neuronale Gesamtaktivität des S1 .....	83
4.2.1. Interpretation der Aktivierungsunterschiede beider Gruppen.....	83
4.2.2. Gruppe PL: nicht funktionaler M1 Kortex aufseiten der Läsion ....	84
4.2.3. Dissoziation von S1 und M1 .....	84
4.2.4. Trainingsinduzierte Veränderungen der kortikalen Aktivität - Zunahme der neuronalen Aktivität nach Training .....	85
4.2.5. Gebrauchsabhängige Plastizität – induzierbar durch CIMT?.....	85
4.2.6. Zunahme der grauen Substanz durch CIMT .....	86
4.2.7. Abnahme der kortikalen Aktivität über die Phasen .....	86
4.2.8. Limitation der Ergebnisse .....	87

---

4.3. Verhaltensdaten.....	88
4.3.1. Der Gruppenunterschied – liegt die Ursache in der Lokalisation der Schädigung? .....	88
4.3.2. Korrelation der neuronalen Aktivität mit der sensorischen Leistung .....	90
4.4. Dipolorientierung während der somatosensorischen Entwicklung .....	90
4.4.1. N20 - Orientierung beim gesunden Kleinkind .....	91
4.4.2. N20 - Dipolorientierung beider Studiengruppen.....	91
4.5. Die euklidische Distanz der Dipolschwerpunkte .....	92
4.5.1. Distanz als Marker für die trainingsinduzierte Kortexreorganisation .....	92
4.5.2. Zielsetzungen bisheriger Studien.....	92
4.5.3. Erzielte Resultate.....	93
4.5.4. Aufmerksamkeitsbedingte Plastizität .....	93
4.5.5. Segregation oder Integration durch Training .....	94
4.5.6. Grenzen der magnetenzephalographischen Datenauswertung ...	96
4.5.7. Ist Integration immer auch gleichbedeutend mit schlechter Funktion?.....	97
4.6. Hebbsche Lernregel.....	97
4.6.1. Übereinstimmung von Tierversuchen und Studien am Menschen .....	98
4.7. Grenzen der Hebb`schen Plastizität .....	98
4.7.1. Vielseitigkeit der Plastizität – Speziesübergreifendes Modell .....	98
4.7.2. Sensorische Deprivation während der vulnerablen Phase .....	98
4.7.3. Überstimulation.....	99
4.7.4. Schärfung des Repräsentationsfeldes durch sensorische Bereicherung .....	100
4.8. Ein neue Variante des somatosensorischen Systems .....	101
4.8.1. Ausblick auf zukünftige Forschungsbereiche.....	102

---

5. Bildanhang .....	104
5.1.1. Demographische Daten der Studiengruppen mit kortikaler und periventrikulärer Läsion .....	105
5.1.2. Magnetresonanztomographische Bilder der Gruppe KL .....	106
5.1.3. Magnetresonanztomographische Bilder der Gruppe PL .....	109
5.1.4. N20 Aktivierung für die Gruppe KL D1 - Phasen Prä-/PostCimt	112
5.1.5. N20 Aktivierung für die Gruppe PL D1 – Phasen Prä-/PostCimt	113
5.1.6. N20 Aktivierung für die Gruppen PL und KL D1 - Phase Follow Up .....	114
5.1.7. N20 Aktivierung für die Gruppe PL D5 - Phasen Pre-/PostCimt	115
5.1.8. N20 Aktivierung für die Gruppe KL D5 - Phasen Pre-/PostCimt	116
5.1.9. N20 Aktivierung für die Gruppen PL und KL D5 - Phase Follow Up .....	117
6. Abbildungsverzeichnis .....	118
7. Literaturverzeichnis .....	120
8. Danksagung .....	135
9. Lebenslauf .....	136

## **1. Einleitung**

### **1.1. Vorwort**

In den letzten hundert Jahren hat sich durch die Erforschung von neurologischen Erkrankungen des Menschen und durch neuartige experimentelle Ansätze sowohl im Tierversuch als auch am Menschen die Sicht auf die Funktionsweise unseres Zentralnervensystems beinahe komplett geändert.

Wo früher eine Schädigung des Gehirns durch Trauma oder Schlaganfall als unabänderlich und von Gott gegeben erschien, sind heute viele Erkrankungen des Nervensystems längst nicht mehr unbehandelbar oder in ihrer Ausprägung unveränderbar.

Dieser Fortschritt bzw. Hinzugewinn von Wissen geschah nicht von heute auf morgen, sondern war der Entwicklung neuer apparativer Untersuchungstechniken wie der Magnetenzephalographie, der Kernspintomographie, der transkraniellen Magnetstimulation oder auch verschiedener Techniken der Kultivierung von Zellen geschuldet. Die neuen Möglichkeiten gingen mit einem Wandel in der Denkweise der Neurowissenschaftler einher, der in der Erforschung der Organisation der neuronalen Strukturen und deren Reorganisationsvorgänge begründet liegt, was bislang nie für möglich gehalten wurde.

Meilensteine dieses Wandels der Sichtweise der Organisation des Gehirns und dessen Reorganisation waren sicherlich die Entdeckungen von Donald Hebb zur synaptischen Verschaltung in den späten 40er Jahren des vergangenen Jahrhunderts, die zum ersten Mal das Gehirn als plastisch veränderndes Organ darstellten. Zudem konnte durch den Nachweis des Nervenwachstumsfaktors (NGF) im ausgereiften Gehirn (Levi-Montalchini und Angeletti, 1968<sup>1</sup>) zum ersten Mal ein biochemischer Marker gefunden werden, der die Regenerationsfähigkeit und das stetige Entwicklungspotenzial auch im vermeintlich ausgereiften Gehirn grundlegend unterstreicht. Nicht zuletzt waren daran auch das neu entdeckte axonale Aussprossen im Zentralnervensystem

(Wall und Egger, 1971<sup>2</sup>) sowie die Erkenntnis, dass Langzeitpotenzierung (LTP) die synaptische Übertragung erhöht und damit der Lernprozess ein aktiver biochemischer Prozess ist, daran beteiligt (Bliss und Gardner-Medwin, 1973<sup>3</sup>).

Dieser wissenschaftliche Fortschritt war nicht nur rein theoretischer Natur, sondern konnte auch zunehmend in praktisch therapeutischen Konzepten Anwendung finden. Bei Schlaganfallpatienten setzte sich innerhalb der letzten 10 Jahre zunehmend eine von Taub entwickelte Physiotherapie durch, deren Ziel es ist, auch bei länger bestehendem motorischen Defizit, eine Verbesserung der Funktion der gelähmten Gliedmaße zu erreichen. Diese Therapie findet ihre Anwendung auch bei Kindern, die während ihrer neuronalen Entwicklung im Mutterleib eine Läsion des Gehirns durch Blutung oder Hypoxie davontrugen und daher an einer Hemiparese leiden.

Die Erkrankung der infantilen Zerebralparese ist sowohl durch ein motorisches als auch ein sensibles Defizit auf der Seite der Parese gekennzeichnet. Ziel der von Taub als Constraint-Induced movement therapy (CIMT) bezeichneten Therapieform ist es, durch Einschränkung der gesunden Hand und damit durch den erzwungenen Gebrauch der gelähmten Hand eine Verbesserung der motorischen und sensiblen Komponente zu erreichen.

Genau dieser Therapieansatz soll auch in dieser Arbeit bei zwei unterschiedlichen Studiengruppen untersucht werden.

Beide Studiengruppen sind Teil eines seit mehreren Jahren laufenden Projektes zur Erforschung von frühkindlichen Hirnläsionen und deren Kompensation durch Neuroplastizität (Staudt et al., 2000<sup>4</sup>, 2002<sup>5</sup>, 2004<sup>6</sup>, 2005<sup>7</sup>, 2006<sup>8</sup>; Krägeloh-Mann, 2004<sup>9</sup>; Jünger et al., 2007<sup>10</sup>, Wilke et al., 2008<sup>11</sup>).

Im Jahr 2005 wurde hierzu die erste Studiengruppe untersucht, deren Läsion im kortikal-subkortikalen Bereich (Gruppe KL) liegt und in einer sowohl gekreuzten kortikomotorischen als auch gekreuzten somatosensorischen Bahn resultiert, wie sie auch beim Gesunden bestehen.

Die Studiengruppe aus dem Jahr 2006/ 2007 (Gruppe PL) weist auf der läsierten Hemisphäre periventrikuläre Läsionen mit intaktem kortikalem Gewebe auf. Die kortikospinalen Bahnen sind in dieser Gruppe auf der Seite der Läsion zerstört und werden durch ipsilaterale Bahnen vom intakten Kortex

kompensiert. Die thalamokortikalen Afferenzen sind in der geschädigten Hemisphäre jedoch intakt und weisen einen Faserverlauf um die Schädigung herum auf.

Ziel dieser Arbeit ist es anhand der Möglichkeiten der Magnetenzephalographie eventuell durch Constraint-Induced movement therapy (CIMT) zu erwartenden Veränderungen der somatosensorischen Komponente des sensomotorischen Systems zu evaluieren.

Die Bedeutung der somatosensorischen Komponente liegt in deren mannigfachen Interaktion mit dem motorischen System. Eine Beeinträchtigung hat somit immer auch eine negative Rückkopplung auf die Motorik (siehe auch Kapitel 2.2.7).

Im Folgenden sollen die Fähigkeit des Gehirns zur Regeneration und Adaptation nach Schädigung und die Anpassung auf sich verändernde Umwelteinflüsse (Neuroplastizität) dargestellt werden und die Übertragung des Kenntnisfortschritts auf die physiotherapeutische Anwendung. Zudem möchte ich einen Einblick in die Entwicklung des somatosensorischen Systems des Menschen geben und dessen Funktion sowohl beim Gesunden als auch beim geschädigten Gehirn darstellen. Damit soll die Grundlage für das bessere Verständnis der komplexen Entwicklung und Funktionsweise des somatomotorischen Systems gelegt werden, was für die Diskussion der Studienergebnisse von Bedeutung sein wird.

## **1.2. Das intakte somatosensorische System**

### 1.2.1. Die somatosensorische Entwicklung

Für das Verständnis von Kompensationsmechanismen im Gehirn von Kindern, die eine Schädigung der kortikalen oder subkortikalen Strukturen in ihrer Entwicklung erlitten, ist es wichtig, die normale Entwicklung der Bahnen in diesem System zu verstehen.

Durch die Entwicklung von neuartigen neurologischen Bildgebungsmethoden wie der Magnetenzephalographie oder der Kernspintomographie werden selbst Einblicke in das heranreifende Gehirn in utero ermöglicht (Hüppi et al., 1998<sup>12</sup>, Garel et al., 2003<sup>13</sup>; Inder et al., 2005)<sup>14</sup>. Durch periphere Stimulation an den Gliedmaßen lässt sich ein somatosensorisch evoziertes Potential (SEP) im

somatosensorischen Kortex hervorrufen. Dabei entsteht die magnetenzephalographische Komponente der ersten kortikalen Antwort bei Reizung des Nervus medianus von Säuglingen, die nicht wie beim Erwachsenen N20, sondern N1 (Desmedt et al., 1976<sup>15</sup>) genannt wird. Dieses N1 kann bei Frühgeborenen bereits im 7. Gestationsmonat (ca. 27./28. Woche p.c.) gemessen werden (Taylor et al., 1996<sup>16</sup>). Dies kann als Zeichen der beginnenden Reifung des somatosensorischen Kortex und dessen afferenten Bahnen verstanden werden. Auch wenn die Morphologie des N1 dem N20 Signal der ersten Antwort des primär somatosensorischen Kortex (S1) beim Erwachsenen ähnelt, so sind doch die Latenzen länger, die Feldstärke wesentlich geringer und die zeitliche Variabilität größer als beim Erwachsenen (Smith et al., 2000<sup>17</sup>; Taylor et al., 1996<sup>16</sup>). Durch Myelinisierung der Axone und Ausbildung von Synapsen nimmt die Latenz der Afferenzen graduell mit dem Gestationsalter ab. So beträgt die Latenzdauer in der 27. Woche p.c. 114 ms und liegt in der 32. Woche p.c. schon bei 71 ms (Karniski et al., 1992 a<sup>18</sup>, b<sup>19</sup>). Wenn man die Nervenleitungszeit als Maß für die Reifung der somatosensorischen Bahnen heranzieht, so ist die Reifung des somatosensorischen Systems erst im Alter von 5-10 Jahren abgeschlossen (Bartel et al., 1987<sup>20</sup>; Boor et al., 1998<sup>21</sup>; Müller et al., 1994<sup>22</sup>; Taylor und Fagan, 1988<sup>23</sup>).

### 1.2.2. Die somatosensorische Verarbeitung taktiler Reize beim Gesunden

Im vorangegangenen Kapitel wurde die Entwicklung des somatosensorischen Systems erläutert. Wie aber erfolgt die Verarbeitung eines Reizes, wie z. B. bei der Stimulation eines Fingers durch Druck einer pneumatischen Membran auf die Fingerbeere?

Dies soll im Folgenden anschaulich erklärt werden. Bei Stimulation der Finger Daumen (D1) und kleiner Finger (D5) durch eine aufblasbare Membran werden in den dermalen Papillen die Meissner-Körperchen, aber auch die pacinischen Körperchen gereizt. Die sensorische Transduktion, damit ist die Umwandlung eines mechanischen Reizes in ein elektrisches Signal gemeint, ist der erste Schritt zur Reizweiterleitung über A $\beta$ -Fasern (Purves et al., 2007<sup>24</sup>) zum Zentralnervensystem. Die Axone der A $\beta$  Fasern verlaufen in der protopathischen Bahn im peripheren Nerven und erreichen ihre Perikaryen (erstes Neuron der protopathisch sensiblen Bahn) in den Spinalganglien.

Im Hinterhorn des Rückenmarks werden die Impulse auf das zweite Neuron verschaltet. Unmittelbar danach kreuzt die Bahn auf die Gegenseite und verläuft somatotopisch geordnet kontralateral im Vorderseitenstrang. Diese Bahn wird Tractus spinothalamicus (Nieuwenhys et al., 1991<sup>25</sup>) genannt.

Über das Hirnstammtegmentum verläuft die protopathische Bahn dann wiederum in somatotoper Ordnung in den Nucleus ventralis posterior des Thalamus und wird hier auf das dritte Neuron umgeschaltet. Dessen Axone ziehen dann durch die Capsula interna zum Gyrus postcentralis und enden hier im primär somatosensiblen Kortexareal.

Damit werden die afferenten Reize einer Körperseite nach Kreuzung in der kontralateralen Hirnrinde verarbeitet. Abbildung 1 zeigt den Verlauf der protopathischen Bahn anschaulich auf.

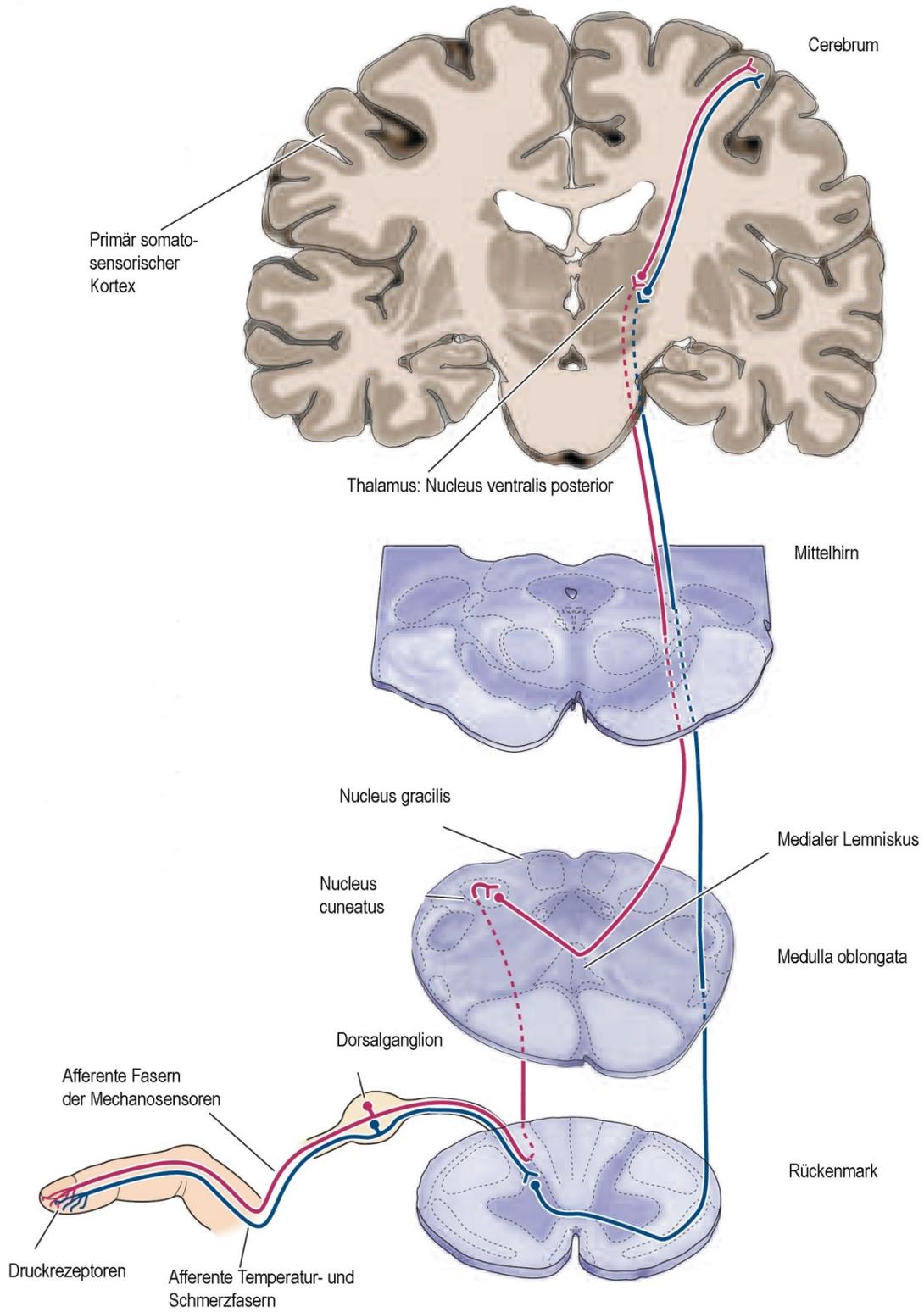


Abbildung 1: die protopathische Bahn (nach Purves et al., 2007)

### 1.2.3. Die Reizverarbeitung in Area 3 des primär somatosensorischen Kortex (S1)

Die primäre Verarbeitung der somatosensorischen Reize erfolgt im primär somatosensorischen Kortex (S1). Der topographische Aufbau ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Area 3b im primär somatosensorischen Kortex nach der Einteilung von Brodmann (siehe Schemazeichnung) liegt im postzentralen Gyrus des Parietallappens (Purves et al., 2007). Diese Area 3b (Forss et al. 1995<sup>26</sup>, Hoechstetter et al. 2001<sup>27</sup>, Kakigi et al., 2000<sup>28</sup>, Tanosaki et al., 2002<sup>29</sup>, Hari et al., 1999<sup>30</sup>, Sur et al., 1980<sup>31</sup>) ist von herausragender Bedeutung bei der Verarbeitung somatosensorischer Reize der Hand.

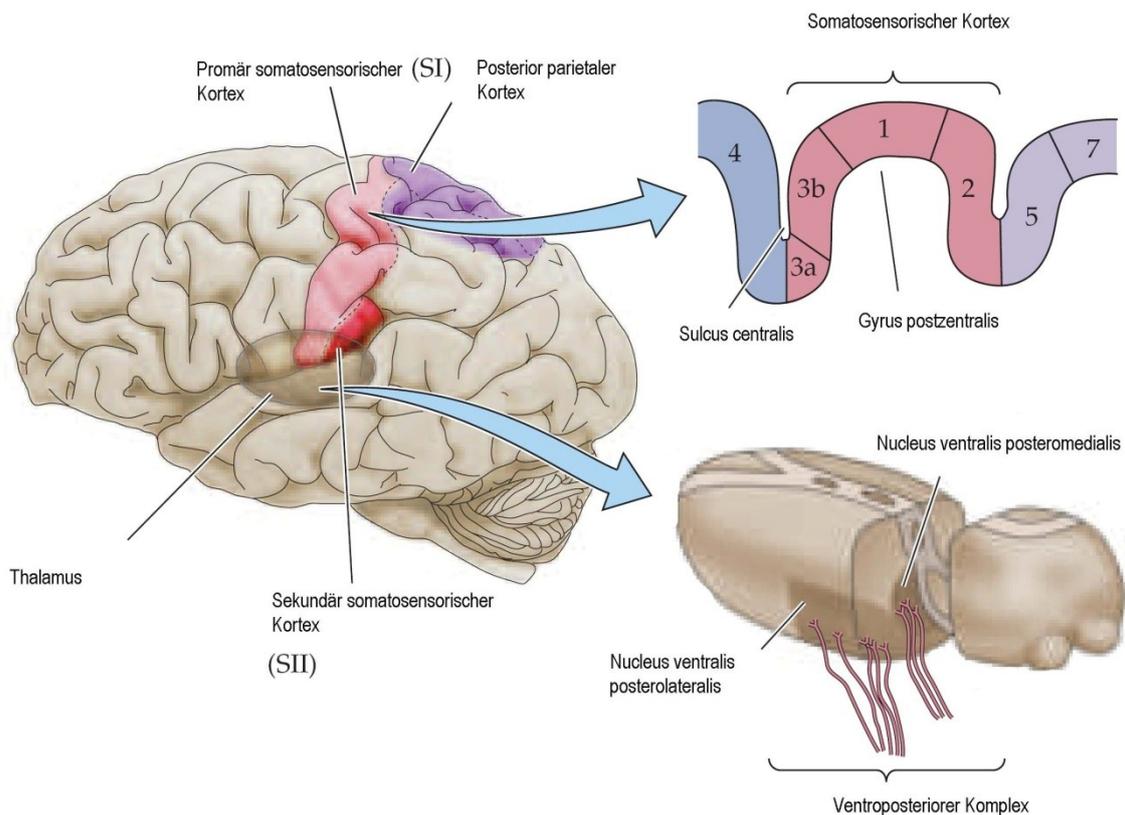


Abbildung 2: der somatosensorische Kortex und seine Assoziationsareale (Nach Purves et al., 2007)

Nach Stimulation der Hand mit einem sensorischen Reiz, wie z. B. der im Versuch verwendeten repetitiven Reizung der oberen Extremität mittels pneumatischer Stimulation, kommt es zur frühesten Aktivierung mit einem Peak nach ca. 20 und 40 ms Stimulation der unteren Extremität. Der elektrische Fluss entlang der Fasern in Area 3b läuft von den tiefen Schichten zu den oberflächlichen Schichten der Area 3b des primär somatosensorischen Kortex (S1) (Towe 1966<sup>32</sup>). Die MEG misst hierbei überwiegend Ströme, die tangential zur Kopfoberfläche gerichtet sind. Radial orientierte Ströme tragen nicht zu den außerhalb des Kopfes auftretenden Magnetfeldern bei. Aus diesem Grund werden Reizantworten in S1 der posterioren Wand des Sulcus centralis zugeschrieben (Hari und Forss, 1999<sup>30</sup>; Kakigi et al., 2000<sup>28</sup>), das der Area 3b nach Brodmann entspricht.

Basierend auf intrakraniellen Ableitungen beim Menschen (Penfield und Boldry, 1937<sup>33</sup>) und bei Menschenaffen (Nelson et al., 1980<sup>34</sup>) liegt die zu erwartende Aktivierung nach Stimulation des kleinen Fingers in diesem somatosensorischen Areal medial, posterior und dorsal zur Repräsentation des Daumens.

Wie in vielen anderen Studien (Braun et al., 2000<sup>35</sup>, 2001<sup>36</sup>; Druschky et al., 2000<sup>37</sup>; Elbert et al., 1995<sup>38</sup>, 1998<sup>39</sup>; Hashimoto et al., 2004<sup>40</sup>; Mogilner et al., 1993<sup>41</sup>; Rossini et al., 1998<sup>42</sup>; Weiss et al., 2000<sup>43</sup>) zur Untersuchung plastischer Veränderungen des somatosensorischen Kortex wurde in der vorliegenden Arbeit der Daumen und der kleine Finger stimuliert, deren Repräsentationsareale bei Stimulation der Hand am weitesten auseinander liegen. Die Areae 3b und Area 1 reagieren hauptsächlich auf Stimulation der Haut, wohingegen die Area 3a (Huerta et al., 1990<sup>44</sup>, Jones et al., 1980<sup>45</sup>) die Aktivität der Propriozeptoren wiedergibt. Area 2 (Porter, 1992<sup>46</sup>) ist sowohl für die Verarbeitung propriozeptiver und taktiler Information verantwortlich, wobei diesem Areal insbesondere die Funktion der Integration des afferenten Reizeinstroms zukommt, und damit die Grundlage der Stereognosis bildet. Die Stereognosis ist für die manuelle Erkennung von Objekten wichtig. Diese ist z. B. bei der Alzheimer Erkrankung (Huff et al., 1987<sup>47</sup>) gestört.

#### 1.2.4. Somatotope Repräsentation der Körperoberfläche auf S1

Die für ein bestimmtes Hautareal zuständige kortikale Repräsentation ist nicht ungeordnet, sondern folgt einem definierten Schema. Die Körperoberfläche des Menschen ist dabei in somatotoper Ordnung auf dem primär somatosensorischen Kortex repräsentiert. Auf dieser Karte der Körperoberfläche, die auch „Homunkulus“ genannt wird, nehmen das Gesicht und die Hände, entsprechend ihrer Bedeutung für Sprache und manuelle Fertigkeiten, eine überproportional große Fläche ein (Penfield und Boldrey, 1937<sup>33</sup>; Metman et al., 1993<sup>48</sup>). Eine ähnliche somatotope Ordnung ist auch im primär motorischen Kortex nachweisbar (Penfield und Rasmussen, 1950<sup>49</sup>, Corsi, 1991<sup>50</sup>).

Bereits 1978 (Brenner et al., 1978<sup>51</sup>) konnten erste somatosensorisch evozierte Felder aus dem S1 abgeleitet werden, die einen Abstand von ca. 2 cm für die Distanz vom Daumen zum kleinen Finger ergaben. Durch Messung von intrakraniellen Ableitungen (Sutherling et al., 1988<sup>52</sup>, Mäkelä et al., 1999<sup>53</sup>) konnten die Messungen mittels Magnetenzephalographie (Baumgartner et al., 1991<sup>54</sup>; Hari et al., 1993<sup>55</sup>; Tecchio et al., 1997<sup>56</sup>) bestätigt werden, die eine Distanz von medial für den kleinen Finger (D5) nach lateral für den Daumen (D1) auf dem primär somatosensorischen Kortex von ca. 15-20 mm ergaben.

### 1.2.5. Somatosensorisch evozierte Felder (SEF) des S1

Die früheste kortikale Antwort nach Stimulation der unteren Körperhälfte tritt nach 40 ms, die der oberen Körperhälfte nach 20 ms (Allison et al., 1991<sup>57</sup>) auf. Die Richtung dieses Stroms ist bei der frühen Aktivierung von den tiefen Schichten zu den oberflächlichen Schichten der Area 3b gerichtet. Solch ein Strom würde einem oberflächlichen positiven Potential nach anterior (frontal) und einem oberflächlichen negativen Potential nach posterior (parietal) zum Sulcus centralis entsprechen, in Übereinstimmung mit den Polaritäten der

## Kortikale Aktivierung im S1

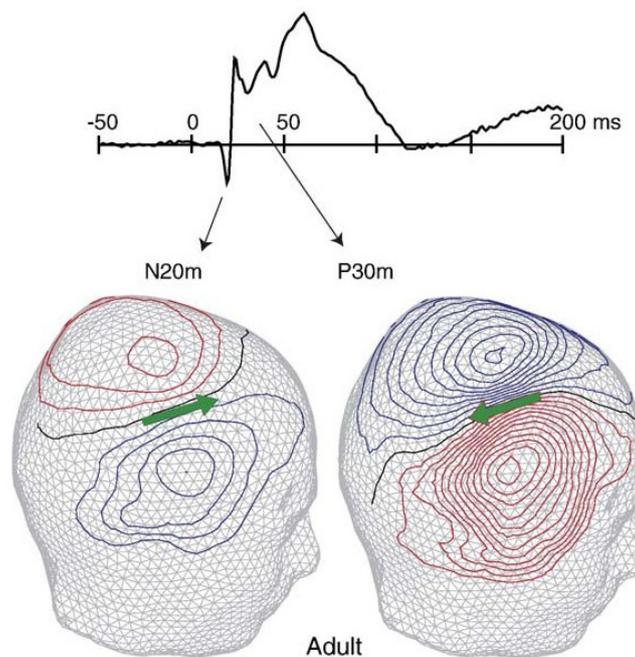


Abbildung 3: Die Abbildung gibt die erste Aktivität, N20, und die Zweite, P30 genannt, im primär somatosensorischen Kortex wieder. Der grüne Pfeil im unteren Schaubild gibt die Flussrichtung der intrazellulären Ströme des S1 wieder, die das in Rot und Blau dargestellte Magnetfeld hervorrufen (Nach Lauronen et al., 2006<sup>1</sup>)

somatosensorisch evozierten Potentiale, die vom menschlichen Skalp abgeleitet werden.

Der nächstfolgende Peak tritt nach 30 ms (P30) bei Stimulation der oberen Extremität auf und besitzt eine umgekehrte Polarität (Hari, 199930). Diese

frühen (20-40 ms) Aktivitätsfelder liegen im primär somatosensorischen Kortex im postzentralen Gyrus (Gallen et al. 1993<sup>58</sup>, Hämäläinen et al., 1993<sup>59</sup>) und reichen bis zu den späten Aktivierungen mit 100 ms. Der sekundär somatosensorische Kortex wird bei Stimulation der oberen Körperhälfte nach 40-60 ms für ca. 150 ms aktiviert. Damit sind rein primär somatosensorisch evozierte Felder in einem Bereich von 20-40 ms nach Stimulation zu messen. Es wurden auch ipsilaterale SEFs im S1 Kortex nach Stimulation bei gesunden Probanden gefunden, allerdings variieren diese in ihre Latenz (90-287 ms) und in ihrem Ursprungsort, weswegen ihre exakte Herkunft unbekannt ist (Korvenoja et al., 1995<sup>60</sup>). Um die Größe der kortikalen Handrepräsentation und eventuell auftretende Veränderungen abschätzen zu können, wurde für die Versuchsanordnung die Stimulation von Daumen (D1) und kleinem Finger (D5) gewählt.

#### 1.2.6. SEFs des sekundär somatosensorischen Kortex (S2)

Neben einer Aktivierung im primären somatosensorischen Kortex lösen taktile Reize eine Aktivierung im sekundär somatosensorischen Kortex (S2) aus. S2 liegt im Sulcus lateralis posterior zu S1 und medial zum auditorischen Kortex (A1).

Bei unilateraler Stimulation tritt die Aktivierung dabei immer bilateral auf, da der S2 rezeptive Felder in beiden Hemisphären besitzt (Hari et al, 1984<sup>61</sup>; Karhu et al., 1999<sup>62</sup>). Nach Stimulation der oberen Extremität kommt es zu einem Maximum der Erregung im S2 nach 100 ms. Richtet der Proband dabei seine Aufmerksamkeit auf den Stimulus, nimmt die Amplitude des Signals noch deutlich zu (Hari et al., 1990<sup>63</sup>, Mauguière et al., 1997 b<sup>64</sup>, Mima et al., 1998<sup>65</sup>). Der S2 weist wie der S1 eine somatotope Ordnung auf (Penfield und Jasper, 1954<sup>66</sup>). Seine Bedeutung im Zentralnervensystem liegt hierbei zum einen in der Integration von Sinneswahrnehmungen beider Körperhälften und deren Fusion zu einem gemeinsamen Körperschema sowie in der Zwischenverarbeitung von taktilen Reizen vom S1 Kortex über die Inselrinde zum limbischen System (Murray und Mishkin, 1984<sup>67</sup>). Auch bei der sensorimotorischen Integration ist er beteiligt, so sind die SEFs des S2 nach

der Stimulation des Nervus medianus bei gleichzeitiger Bewegung des Fingers vergrößert (Huttunen et al., 1996<sup>68</sup>; Forss und Jousmäki, 1998<sup>69</sup>).

### 1.2.7. Funktionelle Verbindungen zwischen dem somatosensorisch und dem somatomotorischen Kortex

Die kongenitale Hemiparese wird über das motorische Defizit definiert. Allerdings ist, aufgrund der Verschaltungen des somatosensorischen und somatomotorischen Kortex, eine Beeinträchtigung der Sensorik meist ebenfalls vorhanden (Cooper et al., 1995<sup>70</sup>), was wiederum die Motorik dieser Extremität beeinträchtigt. So wurden in verschiedenen Studien die somatosensorischen evozierten Potentiale nach Stimulation peripherer Nerven auf der paretischen Seite abgeleitet, dabei zeigten sich, abhängig von der Lage der Läsion, stark variabel ausgeprägte oder aber gar keine Potentiale (Wong et al., 1982<sup>71</sup>), die entweder kortikal oder subkortikal lokalisiert sind (siehe auch Ergebnisteil). Anhand der folgenden Schemazeichnung (Abbildung 4: Hummel und Cohen, 2005<sup>72</sup>) wird deutlich wie stark ausgeprägt die Verschaltungen der

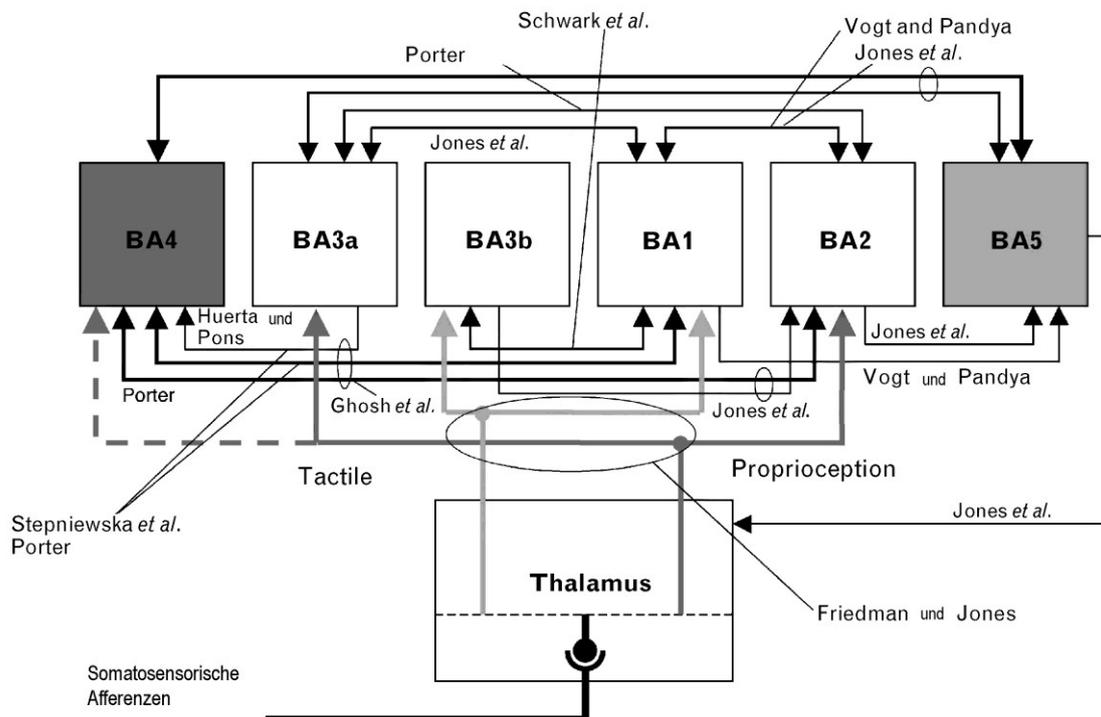


Abbildung 4: Funktionelle Verschaltungen zwischen dem somatosensorischen Kortex (BA 3 a, b), dem motorischen Kortex (BA 4) und dem Thalamus als Relaisstation.

somatosensorischen mit den somatomotorischen Zentren sind. (BA = Brodman Area; BA 1,2,3,5; BA 4 = primär motorischer Kortex). In diesem System funktioniert der Thalamus als Relaisstation für den somatosensorischen Input aus den Extremitäten. Die schwarz unterlegten Pfeile zeigen die kortiko-kortikalen Verbindungen, die tiefen thalamo-kortikalen Verbindungen werden in dunklem Grau und die „taktile“ thalamo-kortikalen Verbindungen in hellem Grau dargestellt.

Folglich beeinflussen Veränderungen des somatosensorischen Inputs gleichzeitig den motorischen Output und tragen so zum Erlernen motorisch funktioneller Aufgaben beim Gesunden bei und zur funktionellen Reorganisation nach Zerstörung von Hirngewebe von Patienten mit Hirnschädigung (Pearson, 2000<sup>73</sup>; Pavlides et al., 1993<sup>74</sup>). In den Assoziationsfeldern werden schließlich die Sinneseindrücke der verschiedenen Systeme integriert. Somit lässt sich erkennen, dass bei der Verarbeitung von taktilen Reizen nie ein Areal allein verantwortlich ist, sondern verschiedene Bereiche des Kortex und der subkortikalen Strukturen an deren Verarbeitung beteiligt sind.

#### 1.2.8. Rezeptives Feld und kortikales Repräsentationsfeld

Bei der Zweipunktdiskrimination, wie sie in dieser Arbeit zur Evaluation der Diskriminationsleistung angewendet wird, spielen rezeptive Felder eine Rolle. Aber was bedeutet eigentlich rezeptives Feld?

Das rezeptive Feld eines somatisch sensorischen Neurons ist der Hautbereich, bei dessen taktiler Stimulation eine Reizantwort nur im dazugehörigen Axon oder Zellkörper hervorgerufen wird. So sind die rezeptiven Felder eines mechanosensorischen Neurons der Finger durchschnittlich 1-2 mm groß, an der Handinnenfläche beträgt die Größe bereits 5-10 mm, auf dem Rücken sogar über 2 cm.

Die Bedeutung liegt darin, dass die sensorisch diskriminatorischen Anforderungen an die Fingerspitzen wesentlich höher sind im Vergleich zur Rückenhaut, da die Finger bei der Manipulation kleiner Gegenstände feine Strukturen ertasten müssen (Goldstein, 2002<sup>75</sup>). Am Finger sind die rezeptiven Felder daher wesentlich kleiner und erlauben so eine deutlich bessere Diskrimination taktiler Reize.

Ein rezeptives Feld lässt sich z.B. durch reversible Betäubung dieses Areals durch Lokalanästhetika bestimmen (Nicoletti et al., 1993<sup>76</sup>). Durch die lokale Betäubung kommt es vorübergehend zu einem Verlust der sensorischen Information dieses Areals. Die Neuronen, die bislang die sensorische Information dieses Hautareals verarbeiteten, übernehmen, solange die Betäubung anhält, die Verarbeitung des sensorischen Inputs der an den betäubten Bereich angrenzenden Hautareale. Somit sind die rezeptiven Felder keineswegs statisch, sondern unterliegen dynamischen Veränderungen. Neben Deafferenzierung führt auch ein verstärktes Training zu Änderungen der kortikalen Reorganisation. Jenkins trainierte Eulen-Äffchen darauf, eine taktile Diskriminationsaufgabe mit dem 2. und 3. Finger zu bewerkstelligen. Durch intrakranielle Ableitung der kortikalen Repräsentation konnte er eine Vergrößerung für die verstärkt genutzten Finger feststellen (Jenkins et al., 1990<sup>77</sup>).

Im Gegensatz zum rezeptiven Feld bezeichnete das kortikale Repräsentationsfeld hingegen den Bereich des somatosensorischen Kortex, in dem die Afferenzen eines Körperteils repräsentiert werden. Das Repräsentationsfeld der Hand im somatotopisch geordneten primären somatosensorischen Kortex ist dabei größer als andere Hautareale mit vergleichbarer Flächenausdehnung, wie z.B. die der Füße.

Im ersten Kapitel der Einleitung wurde das somatosensorische System von seiner Entwicklung bis zur Reizverarbeitung im Kortex besprochen, im zweiten Teil dieser Einleitung soll nun die neuronale Plastizität in ihrem mannigfaltigen Vorkommen im gesunden und im kranken Gehirn verdeutlicht und deren Bedeutung für die vorliegende Arbeit hervorgehoben werden.

### **1.3. Neuronale Plastizität**

#### 1.3.1. Geschichte und Bedeutung der Neuroplastizität

Das Wort Plastizität entstammt dem griechischen Wort „plastikos“ und bedeutet soviel wie „sich formen“. Im Zusammenhang mit Neuroplastizität bezieht sich dieser Begriff auf die Fähigkeit des Gehirns sich neu zu formen, zu erinnern, zu vergessen oder auch sich nach einer Verletzung neu zu organisieren.

Das Konzept der Neuroplastizität lässt sich auf Ramón y Cajal im Jahr 1928 (Cajal, 1928<sup>78</sup>) zurückführen, der das periphere Nervensystem nach Schädigung des Nervus medianus beobachtete und eine Regeneration der geschädigten peripheren Nerven entdeckte. Beinahe 70 Jahre zuvor beschrieb Paul Broca im Jahr 1860 wie fokal umschriebene Hirnläsionen im Sprachzentrum des ZNS die Sprache beeinträchtigen. Daraus schloss er, dass bestimmte Areale im Gehirn für eine Funktion wie z. B. das Sprechen verantwortlich sind. Allerdings wurde zu dieser Zeit noch eine Schädigung der neuronalen Strukturen als dauerhaft und unabänderlich betrachtet. Dennoch war seine Arbeit von großer Bedeutung bei der topographischen Zuschreibung von Hirnarealen zu bestimmten Funktionen, die wichtig ist bei der Beobachtung von Plastizität durch Schädigung.

Bereits im Jahr 1912 stimulierten Brown und Sherrington den Motorkortex bei Primaten durch repetitive elektrische Stimulation und konnten dadurch die sonst bei Stimulation in diesem Bereich erfolgte Flexion in eine Extension verändern. Damit konnten Sie die Veränderbarkeit einer bestimmten kortikalen Struktur nachweisen, von der zuvor angenommen wurde, dass sie fortwährend bei Stimulation die gleiche Antwort hervorrufen würde. Dabei wird die neuronale Plastizität nicht nur bei Schädigung neuronaler Strukturen beobachtet, denn sie lässt sich auch als Ausdruck der Anpassung auf veränderte Umweltbedingungen des Gehirns definieren.

So zeigte Donald Hebb (Hebb, 1947<sup>79</sup>) in seinen Versuchen mit Ratten, die mehr Bewegungsfreiheit hatten und einer anregenden Reizumgebung ausgesetzt waren, dass diese bessere Gedächtnis- und Lernfunktionen aufwiesen, als Ratten, die nur in einem schlichten Käfig mit monotoner

Umgebung gehalten wurden. Seine Versuche führten ihn zu einer neuen Hypothese zur neuronalen Plastizität. Die als Hebbsche Regel Eingang in die wissenschaftliche Literatur finden sollte. Jedoch bedurfte es erst der bahnbrechenden Arbeit von Merzenich et al. (Merzenich et al., 1983 a<sup>80</sup>, b<sup>81</sup>, 1984<sup>82</sup>; Jenkins et al., 1990<sup>77</sup>; Recanzone et al., 1992 a<sup>83</sup>, b<sup>84</sup>) um das kortikale Remapping und die dynamische Plastizität des Kortex zurück in das Bewusstsein der Wissenschaft zu rücken und machten es fortan zum Gegenstand aktueller Forschung in den Neurowissenschaften.

Auf die genauen Mechanismen der neuronalen Plastizität möchte ich später in diesem Kapitel noch mal näher eingehen.

Merzenich et al. wandten drei verschiedene Herangehensweisen zur Erforschung der Plastizität an:

#### 1.3.2 Reaktion auf periphere Nervenverletzung

Die rezeptiven somatosensorischen Felder nach Amputation eines Fingers (Merzenich et al., 1984<sup>82</sup>) und nach Resektion des Nervus medianus (Merzenich et al., 1983<sup>81</sup>, 1984<sup>82</sup>) waren nicht mehr innerviert und damit ihrer Afferenz beraubt. Die Neuronen des zuvor verwendeten rezeptiven Feldes lagen jedoch nicht brach, sondern wurden durch Ausbreitung der intakten rezeptiven Felder der innervierten Finger übernommen und so wieder einem Nutzen zugeführt. Damit war der Nachweis erbracht, dass die rezeptiven Felder keine statische Form und Ausdehnung besitzen, sondern veränderbar sind.

#### 1.3.3 Gebrauchsabhängige Plastizität

Versuchsaffen wurden darauf trainiert, entweder den Fingerdruck auf eine vibrierende Platte (Jenkins et al., 1990<sup>77</sup>) zu steuern oder die Frequenzunterschiede durch Stimulation der Fingerkuppe (Recanzone et al., 1992 a<sup>83</sup>, 1992 b<sup>84</sup>, 1992 c<sup>86</sup>) auseinander zu halten. Beides mal wurden die kortikalen Repräsentationsareale der involvierten Hautareale vergrößert.

#### 1.3.4 Modifizierung des somatosensorischen Inputs

Artefizielle Syndaktylie wurde hierbei durch einen chirurgischen Eingriff (Clark et al., 1988<sup>85</sup>) an zwei benachbarten Fingern erreicht. Die ehemals voneinander unabhängigen kortikalen Repräsentationsareale wurden durch diesen Eingriff verschmolzen. Bei Stimulation der zusammengenähten Finger konnte nur ein vergrößertes Areal mit einer fingerübergreifenden Repräsentation gefunden werden.

#### 1.3.5. Plastizität in verschiedenen kortikalen Systemen

Die Plastizität ist kein Phänomen das nur in einem Bereich des menschlichen Kortex vorkommt, sie lässt sich in verschiedenen Bereichen feststellen. So sind die okularen Dominanzsäulen des visuellen Kortex bei vielen Spezies von Geburt an fast vollständig entwickelt (Katz und Crowley, 2002<sup>86</sup>). Wird jedoch eines der beiden Augen mehrere Tage durchgängig dem Einfluss des Tageslichtes entzogen, so nimmt die Breite der Säule in der Schicht IV des primär visuellen Kortex des deprivierten Auges ab und die Säulen des intakten Auges zu (Hata und Stryker, 1994<sup>87</sup>, Hubel, Wiesel und LeVay, 1977<sup>88</sup>). Plastische Veränderungen sind besonders auch für die Gedächtnis- und Lernfunktionen von essenzieller Bedeutung. So sind bei Medizinstudenten nach der Vorbereitung auf das Physikum (Draganski et al., 2006<sup>89</sup>) und auch noch drei Monate nach dem Examen die graue Substanz im Parietalkortex und im Hippokampus vermehrt.

Diese unterschiedlichen Studien an verschiedenen Regionen des menschlichen Gehirns führen zu dem Schluss, dass der Kortex sich dynamisch an Veränderungen anpasst und rezeptive Felder sich je nach Input entweder vergrößern oder verkleinern.

Somit ist die Plastizität als jegliche morphologische oder funktionelle Veränderung der kortikalen Eigenschaften als Antwort des Gehirns auf sich verändernde Umweltbedingungen oder Schädigungen des Nervensystems zu verstehen (Bloedel et al., 1996<sup>90</sup>, Shadmehr et al., 2005<sup>91</sup>).

### 1.3.6. Zelluläre Mechanismen der Plastizität

Genauso unterschiedlich wie die Art der Plastizität durch Verletzung wie Amputation einer Gliedmaße, Deafferenzierung durch Lokalanästhesie, Veränderung im Gebrauch oder Modifizierung des sensorischen Inputs hervorgerufen wird, ist auch die Entstehung der Plastizität auf zellulärer Ebene. Der Plastizität liegen Veränderungen auf zellulärer Ebene zugrunde, deren Vorhandensein von sehr kurzer Dauer aber auch sehr langer Dauer sein kann. Ein Mechanismus besteht in der Demaskierung horizontaler inhibitorischer Neuronen (Sanes und Donoghue 1997<sup>92</sup>, 2000<sup>93</sup>), ein anderer besteht in der Modifikation der Stärke synaptischer Verbindungen, wie sie durch die Langzeitpotenzierung (LTP) und die Langzeitdepression (LDP) (Hess und Donoghue, 1996<sup>94</sup>) verursacht werden. Ein weiterer wichtiger Mechanismus liegt in der Reduktion der lokalen Inhibition von Neuronen (Jacobs und Donoghue, 1991<sup>95</sup>, Hess et al., 1996<sup>96</sup>).

Diese Verminderung der Inhibition konnte vor wenigen Jahren nach Schlaganfall (Liepert et al., 2000<sup>97</sup>) nachgewiesen werden, was bei diesen Patienten zu vermehrter Plastizität führte. Weiterhin können eine erhöhte Exzitabilität (Halter et al., 1995<sup>98</sup>) und die anatomischen Veränderungen durch axonales Wachstum mit Bildung von neuen Synapsen (Toni et al., 1999<sup>99</sup>) zu Plastizität führen. Nach Schädigung der Gehirns substanz mit darauffolgender Physiotherapie der betroffenen Extremität wird sicherlich nicht nur ein Mechanismus der Plastizität in Anspruch genommen. Vielmehr ist sie auf mehreren Ebenen gleichzeitig vorhanden, wobei die anatomischen Veränderungen durch axonale Arborisation, damit ist die Ausbildung neuer axonaler Strukturen gemeint, und Bildung neuer Synapsen sicherlich am längsten Zeit in Anspruch nimmt. Es gibt aber auch erste Hinweise auf Bildung neuer Neurone nach Schädigung und Untergang von Zellköpern, wie es beim Schlaganfall vorkommt (Gauthier et al., 2008<sup>100</sup>).

Donald Hebb formulierte in seinem Buch „Organization of Behaviour: a neuropsychological approach“ eine bis heute gültige Regel, die ähnlich formuliert von William James im Jahr 1890 veröffentlicht wurde: Wenn ein Axon der Zelle A eine Zelle B erregt, diese wiederholt und dauerhaft zur Erzeugung

von Aktionspotentialen in Zelle B beiträgt, so resultiert dies in Wachstumsprozessen oder metabolischen Veränderungen in einer oder in beiden Zellen, die bewirken, dass die Effizienz von Zelle A in Bezug auf die Erzeugung eines Aktionspotentials in B größer wird. Oder auch kurz gesagt: „Neurons that fire together wire together“.

Zwei wichtige Mechanismen der Plastizität, die auf der Hebb'schen Regel basieren und im vorangehenden Abschnitt erwähnt wurden, sollen kurz erläutert werden.

#### 1.3.7. Langzeitpotenzierung (LTP)

Bei der Langzeitpotenzierung wie sie von Bliss beschrieben wurde (Bliss und Gardner-Medwin, 1973<sup>3</sup>) kommt es durch wiederholte, stunden- oder tagelange Erregung der Synapse zu einer beträchtlichen Vergrößerung der synaptischen Potentiale.

Der wichtigste Ort für das Vorkommen von LTP befindet sich im Hippokampus, der am Gedächtnis und Lernprozess maßgeblich beteiligt ist. Donald Hebb postulierte bereits im Jahr 1949, dass die Stärkung der synaptischen Bahnen die Grundlage des Lernens darstellt. Hebb's grundsätzliche Idee basierte auf der Annahme, dass eine Veränderung der Anzahl, des Verteilungsmusters und der Stärke der Synapsen vonstatten geht.

#### 1.3.8. Langzeitdepression (LDP)

Als Gegenstück zur Langzeitpotenzierung ist die Langzeitdepression ebenfalls für das Erlernen von Fähigkeiten von Bedeutung. Hier kommt es zu einer langfristigen Desensibilisierung der postsynaptischen Rezeptoren (Bolshakov und Siegelbaum, 1994<sup>101</sup>). Wird die LDP künstlich blockiert, lernen Mäuse beispielsweise schlechter sich räumlich zu orientieren (Migaud et al., 1998<sup>102</sup>).

#### 1.3.9. Verschiedene Formen der Plastizität der rezeptiven Felder des S1 und deren Auswirkung auf die kortikalen Karten

Ein klassisches Untersuchungsgebiet für die Neuroplastizität ist der primär somatosensorische Kortex (S1). Tierstudien haben sich für die invasive Untersuchung als am besten geeignet erwiesen, da spezielle Tiermodelle, die an Ratten untersucht wurden, äußerst effizient sind. Die Entwicklung des Tiers

vom Neugeborenen zum adulten Tier lässt sich dabei relativ rasch verfolgen. Hier können durch direkte intrakranielle Ableitungen des primär somatosensorischen Kortex die rezeptiven Felder untersucht werden. Durch Manipulation der Schnurrbarthaare von Ratten, die von den Tieren zur Exploration ihrer Umgebung benutzt werden, kann die Hebbsche Plastizität hervorragend am Tiermodell nachgewiesen werden.

#### 1.3.10. Die klassischen Formen der Hebbschen Plastizität

Verstärkter Gebrauch eines Barthaares oder Training der Diskriminationsleistung der Barthaare führt zu vergrößerten kortikalen Repräsentationsfeldern dieser Barthaare. Die Repräsentation der weniger benutzten Barthaare wird hingegen verkleinert. Die wird auch als Hebbsche Plastizität bezeichnet, da es den Regeln der Hebbschen Plastizität folgt (Hebb, 1949<sup>103</sup>). Wird dagegen ein Barthaar von einer Stimulation depriviert, so nimmt auch dessen kortikale Repräsentation entsprechend dem verringerten sensorischen Input ab (Fox, 2002<sup>104</sup>, Wallace und Fox, 1999<sup>105</sup>).

#### Deprivation aller Schnurrbarthaare

Werden alle Barthaare entfernt, so resultieren daraus breit angelegte, diffuse rezeptive Felder, deren somatotope Ordnung gestört ist (Stern et al., 2001<sup>106</sup>).

#### Verkleinerung der Repräsentationsareale überstimulierter Barthaare

Es gibt jedoch auch Formen der Neuroplastizität, die sich nicht mit der Hebbschen Regel erklären lassen. So ist bei einer Stimulation der Barthaare von Ratten, die über 24 Stunden anhält, eine Verkleinerung des Repräsentationsareals feststellbar, die überhaupt nicht in das Konzept der Hebbschen Plastizität passt (Welker et al., 1992<sup>107</sup>). Dies könnte als Habituation auf den konstanten Reiz verstanden werden, der für das somatosensorische System als zunehmend unbedeutend eingestuft wird.

#### Sensorische Bereicherung

Werden ausgewachsene Ratten aus einer Umgebung mit wenig Stimulation in eine Umgebung mit vielen sensorischen Reizen gebracht, so ziehen sich die Repräsentationszonen für die Barthaare zusammen, womit eine Schärfung der Randzone der Repräsentationsfelder erreicht wird (Polley et al., 2004<sup>108</sup>).

Offensichtlich kommen im primär somatosensorischen Kortex (S1) verschiedene Formen der Plastizität vor, von denen nicht alle der Hebb'schen Regel folgen (Frostig, 2006<sup>109</sup>). Auch ist ein vermehrter somatosensorischer Input nicht zwangsläufig mit einer Vergrößerung der rezeptiven Felder einhergehend, sondern kann durchaus auch eine Konzentration und Schärfung des rezeptiven Feldes verursachen.

#### 1.3.11. Ist die Plastizität eine Frage des Alters?

Die Fähigkeit des Gehirns sich plastisch zu verändern ist keineswegs nur im heranreifenden Gehirn zu erwarten, sondern ist auch Bestandteil des ausgereiften Nervensystems (Celnik et al., 2004<sup>110</sup>, Doyon et al., 2005<sup>111</sup>, Nudo et al., 2003<sup>112</sup>, Sawaki, 2005<sup>113</sup>).

Allerdings ist die gebrauchtsabhängige Plastizität beim Erwachsenen (Sawaki et al., 2003<sup>114</sup>) im Vergleich zum Kind verringert. Bereits Mitte des 20. Jahrhunderts forschte Kennard (Kennard, 1942<sup>115</sup>) an Primaten und fand bei der artefiziellen Läsion des Motorkortex bei jungen Affen ein besseres Rehabilitationsergebnis als bei älteren Affen. Dieser Hinweis auf eine gesteigerte Plastizität im jungen Organismus im Vergleich zum älteren, wurde als das Kennard Prinzip bekannt. Jedoch werden auch beim Erwachsenen jeden Tag tausende neuer Synapsen und Neurone (Kaplan und Bell, 1984<sup>116</sup>, Kaplan und Hinds, 1977<sup>117</sup>; Hastings et al., 2000<sup>118</sup>) gebildet, die von vitaler Bedeutung für das Lernen im Kurz- und Langzeitgedächtnis sind.

### **1.4. Kortikospinale Bahnen**

#### 1.4.1. Entwicklung im gesunden Fötus

Für das Verständnis der beiden unterschiedlichen Läsionen beider Studiengruppen und der dadurch hervorgerufenen Reorganisation ist es von großer Bedeutung, einerseits die normale Entwicklung zu verstehen sowie deren weitere Entwicklung nach Schädigung.

Im Alter von 6 bis 7 Wochen p.c. (post conceptionem) zeigen sich an Embryonen durchgeführten Studien eine bis dahin nur geringe Entwicklung der kortikalen Platte, aus der später der reife Kortex mit der grauen Substanz entsteht (Hagan et al., 1999<sup>119</sup>).

Ab zirka der 8. Woche p.c. erreichen die ersten Axone des kortikospinalen Trakts die Medulla Oblongata (Humphrey, 1960<sup>120</sup>, O'Rahilly und Muller, 1994<sup>121</sup>). Die Pyramidenbahnkreuzung wird ungefähr ab einem post conceptionellem Alter von 15 Wochen entwickelt. Spätestens in der 24. Woche erreichen die kortikospinalen Axone den unteren Zervikalbereich. Nach einer Latenzphase von wenigen Wochen wird das Grau der Hirnrinde von Motoneuronen innerviert (Eyre et al., 2000<sup>122</sup>, 2002<sup>123</sup>).

Kurz vor der Geburt werden in der 40. Woche schließlich Neurofilamente exprimiert und die Entwicklung der Myelinscheiden setzt ein. Im letzten Trimenon der Schwangerschaft bilden sich kortikospinale Projektionen zu den Motoneuronen der spinalen Interneuronen aus und schaffen so die Grundlage für eine schnelle Reifung des motorischen Systems nach der Geburt (Eyre et al., 2000<sup>122</sup>).

#### 1.4.2. Postnatale Entwicklung des kortikospinalen Systems

Nach der Geburt bestehen beim Säugling immer noch ipsilaterale Innervierungen der spinalen Motoneurone, die beim Erwachsenen kaum mehr vorhanden sind und überwiegend von den gekreuzten kontralateralen motoneuronischen Bahnen ersetzt werden.

Wird nun über dem Motorkortex des Neugeborenen der primärmotorische Kortex entsprechend stimuliert und die Reizschwelle überschritten, so führt dies zu einer Bewegung in der Gliedmaße, dessen Repräsentationsfeld stimuliert wurde.

Die Latenz dieser ipsilateralen Bahn ist aufgrund der ipsilateralen kürzeren Wegstrecke im Vergleich zur längeren kontralateralen Wegstrecke verkürzt (Eyre et al., 2001<sup>181</sup>). Innerhalb der ersten 24 Monate nach der Geburt entwickeln sich die ipsilateralen Projektionen zu den Extremitäten zurück, dies konnte auch bei den mit dem Menschen eng verwandten Primaten nachgewiesen werden (Galea und Darian Smith, 1995<sup>124</sup>, Stanfield, 1992<sup>125</sup>; Joosten et al., 1992<sup>126</sup>). Jedoch können bei Kindern und Erwachsenen physiologisch normale, ipsilaterale Projektionen (ca. 8 bis 15 Prozent verbleibend) festgestellt werden, die aber aus langsamer leitenden Axonen bestehen (Nathan et al., 1986<sup>127</sup>).

Außerhalb der perinatalen Zeit bestehen beim Gesunden keine schnell leitenden ipsilateralen Bahnen. Zusätzlich wird der axonale Durchmesser in den kontralateralen kortikospinalen Projektionen im Vergleich zu den ipsilateralen Projektionen größer, was zu einer beschleunigten Nervenleitungszeit führt und deren Dominanz gegenüber den verbliebenen ipsilateralen Bahnen stärkt.

### **1.5. Periventricular White Matter Injury und Periventrikuläre Leukomalazie**

Die periventrikulären Läsionen der weißen Substanz (engl. Periventricular white matter injury, kurz PWMI) subsumieren zwei verschiedene Läsionstypen:

- *Die periventrikuläre Leukomalazie (PVL)*
- *Die diffuse Myelinisierungsstörung (diffuse PWMI)*

#### 1.5.1. Läsion des periventrikulären weißen Marks

Die Kinder und jungen Erwachsenen der Studiengruppe mit den ipsilateralen kortikomotorischen Bahnen weisen in den T1 gewichteten Aufnahmen (siehe hierzu auch die Bildbeilage im Anhang Nr. 6.1.2 und 6.1.3) unterschiedlich ausgeprägte Läsionen des periventrikulären Marks auf, die als zystische Struktur in den sagittalen und koronaren Schnitten der magnetresonanztomographischen Aufnahmen imponieren.

Die Läsionen sind oftmals mit Verringerung der Substanz des Corpus callosum einhergehend sowie einer Verschiebung der Mittellinie ohne erkennbare Raumforderung. In den axialen Schnitten ist das Cornu posterior der Seitenventrikel meist aufgrund der zystischen Vergrößerung des gesamten Ventrikels in seiner Form verändert. Durch den Verlust der weißen Substanz sind die Sulci, je nach Größe der Läsion, fast bis an die dilatierten Seitenventrikel heranreichend (Argyropoulou et al., 2003<sup>128</sup>, Papadaki-Papandreou et al., 2001<sup>129</sup>; Cioni et al., 1997<sup>130</sup>).

Die Läsion des periventrikulären Marks ist das führende Symptom von Hirnschädigungen im Säuglingsalter und kommt vor allem bei Frühgeborenen (Volpe, 2000<sup>131</sup>; Ferriero, 2004<sup>132</sup>) und Neugeborenen (Wernovsky et al., 2005<sup>133</sup>) mit angeborenem Herzfehler vor.

Durch die Fortentwicklung der neonatalen Intensivmedizin hat in den letzten beiden Jahrzehnten die Überlebensrate von Frühgeborenen, mit einem Geburtsgewicht von teils weniger als 1000 g in der 24. Gestationswoche, immer weiter zugenommen (Messerschmidt et al., 2008)<sup>134</sup>. Gleichzeitig stellt die Entwicklung der technischen Medizin den Organismus des noch unreifen Frühgeborenen auf eine harte Probe. Die Unreife der neuronalen Entwicklung, die sich in der Zeit zwischen der 24. Woche und der 32. Woche noch in einer kritischen Phase befindet, sowie die noch nicht ausgereiften Blutgefäße, Astroglia und Oligodendrozyten stellen die Basis für Läsionen durch Blutungen (Pyrds et al., 1989<sup>135</sup>, Pyrds, 1991<sup>136</sup>; Menke et al., 1997<sup>137</sup>) oder hypoxisch ischämischen Hirnschaden (Hagberg et al., 2002<sup>138</sup>) dar.

Die Inzidenz der PVL hat in den letzten Jahren aufgrund der verbesserten neonatalen Versorgung stark abgenommen, wohingegen die fokale oder nicht zystische Läsion der weißen Substanz eher zugenommen haben (Hamrick et al., 2004<sup>139</sup>, Counsell et al., 2003<sup>140</sup>; Inder et al., 2003<sup>141</sup>). Die Studiengruppe der Patienten mit kontralateralen kortikomotorischen Bahnen weisen kortikosubkortikale Läsionen auf, deren Ursache in einer Asphyxie im Bereich des Stromgebietes der Arteria cerebri media (Rademakers et al., 1995<sup>142</sup>) zu vermuten ist. Im Fall der Studiengruppe mit ipsilateralen kortikomotorischen Bahnen handelt es sich um ipsilaterale, fokal zystische Läsionen im Sinne einer PVL.

#### 1.5.2. Krankheitsbild der infantilen Zerebralparese

Die Zerebralparese ist die Manifestation einer Krankheit, deren Ursache in der Läsion der periventrikulären Substanz (PWMI) oder kortikosubkortikalen Läsion zu sehen ist.

Sie wird durch eine Schädigung des sich entwickelnden Gehirns hervorgerufen und zeichnet sich durch ein fehlendes Voranschreiten, keine Infektiosität und einem sensorimotorischen Defizit aus.

Die Inzidenz beträgt für die Zerebralparese 2 auf 1000 Geburten jährlich (Hagberg et al., 2001<sup>138</sup>; Pellegrino 2000<sup>143</sup>). Die Morphologie der Läsion stellt sich von Patient zu Patient unterschiedlich dar, weswegen die Auswirkungen für

jeden Patienten stark differieren. Zum einen ist meist die Sensorik gestört, zum anderen aber auch die sensorimotorische Verarbeitung und folglich auch die Muskelkoordination. Mit der weiteren Entwicklung des neuronalen Systems im Kleinkind kommt es zu unterschiedlich ausgeprägter Hemiplegie mit Betonung auf Seite des Armes, mitunter auch zu stärkeren Spastiken.

### **1.6. Entwicklung der Bahnen nach Läsion**

In den vorangegangenen Kapiteln wurden die normale Entwicklung der kortikospinalen Bahnen und die verschiedenen Läsionstypen behandelt. Was geschieht nun, wenn während der Ausreifung des neuronalen Systems mit seinen afferenten und efferenten Bahnen eine Schädigung durch PWMI eintritt.

#### 1.6.1. Entwicklung der kortikospinalen efferenten Bahnen

Die Schädigung der absteigenden motorischen und aufsteigenden sensorischen Bahnen in der Fetalzeit kann vom sich noch entwickelnden Gehirn durch Plastizität teilweise kompensiert werden.

In magnetresonanztomographischen Studien an Kindern mit frühem Hirnschaden wurde der Nachweis für sowohl ipsilaterale als auch kontralaterale sensorimotorische Bahnen, mit Bevorzugung der intakten Seite, erbracht (Cao et al., 1994<sup>144</sup>, Lewine et al., 1994<sup>145</sup>; Maegaki et al., 1995<sup>146</sup>; Nirkko et al., 1997<sup>147</sup>; Holloway et al., 1999<sup>148</sup>; Wieser et al., 1999<sup>149</sup>; Chu et al., 2000<sup>150</sup>; Staudt et al., 2005<sup>151</sup>, 2006<sup>152</sup>).

Normalerweise bilden sich die ipsilateralen Projektionen im Laufe der ersten 24 Lebensmonate zum großen Teil zurück. Zwar sind die ipsilateralen Bahnen in der transkraniellen Magnetstimulation noch nachweisbar, ihre Latenzen sind dabei jedoch länger und die Reizschwelle höher geworden.

Kommt es nun im letzten Trimenon der Schwangerschaft zu einer unilateralen Läsion des periventrikulären Marks, so werden die ipsilateralen Bahnen (Carr et al., 1993<sup>153</sup>, Farmer et al., 1991<sup>154</sup>) nicht zurückgebildet. Das kritische Zeitfenster, in dem die Entwicklung der efferenten Bahnen stattfindet, endet um die 30 bis 32. Woche post conceptionem (Hagberg et al., 1996<sup>155</sup>).

Die schnellen ipsilateralen Bahnen konkurrieren nun mit den kontralateralen Bahnen der betroffenen Seite, was zu einer Rückbildung dieser kontralateralen

Bahnen in der weiteren Entwicklung führt (Eyre et al., 2003<sup>156</sup>). Bei einer kortikalen Schädigung des primär motorischen Kortex (M1) kann es in dieser frühen Entwicklungsphase zu einer funktionellen Verlagerung des M1 auf direkt anliegende Kortextbereiche des primär motorischen Kortex (Maegaki et al., 1995<sup>146</sup>), auf nicht primär motorische Kortextareale (Alkadhi et al., 2000<sup>157</sup>, Bittar et al., 2000<sup>158</sup>) oder auch zu weiter entfernten Kortextarealen derselben Hemisphäre (Chollet et al., 1991<sup>159</sup>) kommen.

#### 1.6.2. Entwicklung der spinothalamischen afferenten Fasern nach Schädigung

Im Gegensatz zu den efferenten kortikospinalen Bahnen, die schon um die 24. Woche p.c. das Zervikalmark erreichen, sind die afferenten somatosensorischen Bahnen zu Beginn des 3. Trimenons noch nicht vollständig ausgebildet. Damit erreichen die thalamokortikalen Projektionen noch nicht ihr Zielgebiet im primär somatosensorischen Kortex (Kostovic, 2002<sup>160</sup>).

Staudt et al. (Staudt et al., 2006<sup>8</sup>) konnten mittels funktioneller Kernspintomographie den Faserverlauf bei den Patienten mit periventrikulären Läsionen darstellen und kamen zu dem Schluss, dass die Fasern um die Läsion herum laufen und demnach nach Eintritt der Schädigung einen alternativen Weg um die Läsion herum fanden. Zum Zeitpunkt des Eintritts der periventrikulären Läsion ist der motorische Kortex auf Seiten der Läsion durch Zerstörung seiner efferenten Bahnen nicht funktionstüchtig, der primär somatosensorische Kortex kann aber dennoch durch afferente Fasern versorgt werden.

#### 1.6.3. Mirror movements bei Persistieren von funktionellen ipsilateralen Bahnen

In der frühkindlichen Entwicklung des noch unreifen Zentralnervensystems entstehen beim Kind sogenannte „mirror movements“ (Kandel et al., 2000<sup>161</sup>). Dabei wird bei bewusster Bewegung einer Extremität die kontralaterale Extremität unwillkürlich spiegelbildlich mitbewegt. Bei der Rückentwicklung der ipsilateralen Bahnen verschwinden diese mirror movements jedoch wieder. Ist nun eine Schädigung der motorischen Bahnen aufgetreten, so kann es zu einem Fortbestehen dieser spiegelbildlichen Bewegungen kommen. Dieses

Phänomen wurde von Woods und Teuber (Woods und Teuber, 1978<sup>162</sup>), später auch von Carr (Carr et al., 1993<sup>153</sup>), erstmalig bei Kindern mit angeborener Zerebralparese beschrieben.

Ursächlich finden sich neben der infantilen Zerebralparese auch das x-chromosomal vererbte Kallmann-Syndrom (Mayston et al., 1997<sup>163</sup>), das Klippel-Feil Syndrom (Farmer et al., 1990<sup>164</sup>) und der Apoplex (Jang et al., 2003<sup>165</sup>). Diese spiegelbildlichen Bewegungen können auch bei der Studiengruppe mit ihren periventrikulären Läsionen und den ipsilateralen kortikomotorischen Bahnen beobachtet werden.

### ***1.7. Constraint-Induced Movement Therapy***

Welche therapeutischen Schlüsse können nun aus dem Wissen, über die Plastizität des Gehirns im Allgemeinen und der Möglichkeit, selbst noch nach großen Läsionen, in der frühkindlichen Entwicklung neue Bahnen zu bilden, gezogen werden? Edward Taub folgerte Mitte der 90er Jahre, dass es möglich sein müsse, nach einem Schlaganfall die Plastizität des Gehirns zu fördern und damit die paretische Extremität in ihrer Motorik zu verbessern. Daraufhin entwickelte er ein Konzept zur Förderung der motorischen Fähigkeiten der paretischen Hand.

Die Erfolge bei Schlaganfallpatienten waren erstaunlich gut, weswegen die neue Constraint-Induced movement Therapie rasch eine breite Anwendung fand (Taub et al., 1993<sup>166</sup>; Taub 1994<sup>167</sup>; Taub, 1995<sup>168</sup>; Taub et al., 1995<sup>169</sup>; Taub et al., 1999<sup>170</sup>; Taub et al., 2006<sup>171</sup>). Charakteristisch für die Constraint-Induced movement therapy ist, dass zum einen die nicht paretische Hand in einer Schiene über mehrere Stunden des Tages zur Inaktivität gezwungen wird, um Funktionsabläufe mit dieser Hand zu erzwingen, zum anderen eine physikalische und verhaltenstherapeutische Therapie der paretischen Hand erfolgt. Der Grund, warum bei der CIMT die intakte Hand während der Therapie in einer Schiene arretiert wird, erschließt sich, wenn man die Patienten nach Schlaganfall beobachtet.

### 1.7.1. Learned Nonuse

Bei länger persistierender Parese ohne Therapie der Extremität greifen die Patienten fast ausschließlich auf die gesunde Hand zurück und vernachlässigen die betroffene. Bewegungen mit der Hand, deren Motorik und Sensibilität eingeschränkt sind, führen beim Patienten zur Frustration und Vernachlässigung der paretischen Seite. Diese Phase in der ersten Zeit nach Schädigung wird von Taub (Taub, 1994<sup>167</sup>) „learned nonuse“ bezeichnet, da der Patient nur geringes Interesse an der schwerfälligen und motorisch behinderten Hand zeigt und daher lernt, die täglichen Verrichtungen mit der gesunden Hand vorzunehmen.

### 1.7.2. Vorteile der CIMT gegenüber anderen Therapien

Taub wandte sein neues Therapiekonzept zuerst bei Schlaganfallpatienten an. Dieses Konzept wurde jedoch bald an die infantile Zerebralparese angepasst, da bei den Kindern mit dieser Erkrankung einen größeren Nutzen von der Therapie erwartet wurde (Taub und Crago, 1995 b<sup>172</sup>).

Bei einem Vergleich der unterschiedlichen Therapiekonzepte mit der für Kinder adaptierten Version der CIMT stellte Taub ein deutlich besseres Ergebnis für die Constraint-Induced Therapie fest (Taub et al., 2004<sup>173</sup>). Wird kein zusätzliches Verhaltens- und Physiotherapietraining angewandt, nämlich allein die Schienung der gesunden Seite ohne eine zusätzliche komplexe physiotherapeutische Unterstützung der paretischen Hand, so konnte hier im Vergleich zu CIMT eine wesentlich geringere Verbesserung der motorischen Funktion erreicht werden (Nwaobi, 1987<sup>174</sup>, Yasukawa, 1990<sup>175</sup>; Law et al., 1991<sup>176</sup>; Crocker et al., 1997<sup>177</sup>). So ist die CIMT ein multimodales Behandlungskonzept, das nur in der Kombination von Nutzen für den Patienten ist.

Letztlich ist es wichtig, dass die Patienten den erlernten Nichtgebrauch der Hand überwinden und dank der hinzugewonnenen Motorik weiter an der Verbesserung derselben arbeiten (Taub et al., 2007<sup>178</sup>). Auch wenn der Begriff „erlernter nicht Gebrauch“ in dieser Arbeit und vielen Veröffentlichungen gebraucht wird, so ist er eher für Schlaganfallpatienten zutreffend, da diese vor

dem Schlaganfall über ein funktionierendes sensorimotorisches System verfügten. Im Falle der Kinder mit infantiler Zerebralparese besteht die Lähmung schon von Geburt an, und der Nichtgebrauch kann daher nicht erlernt werden.

### 1.7.3. Induzierte Veränderungen der kortikalen Karte durch CIMT

Eines der eindrucksvollsten Ergebnisse der letzten Jahre in Zusammenhang mit der CIMT wurde von Liepert erreicht (Liepert et al., 2000<sup>179</sup>).

Durch den Einsatz der transkraniellen Magnetstimulation, die durch Induktion eines Magnetfeldes eine Erregung der unter der Spule liegenden Neuronen hervorruft, konnte nach nur 12tägiger Constraint-Induced movement Therapie eine Verdoppelung des kortikalen Repräsentationsfeldes des primär motorischen Kortex der betroffenen Extremität nachweisen mit einer gleichzeitigen Verbesserung der motorischen Funktion. Dies ist mit dem Konzept der gebrauchsunabhängigen Plastizität vereinbar, wie sie Merzenich in seinen Grundlagenstudien an Affen entdeckte.

## **1.8. Zielsetzung der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit dient der Untersuchung der kortikalen Neuroplastizität bei zwei unterschiedlichen Patientengruppen, die mit einer relativ neuen Methode der Physiotherapie behandelt wurden. Zum einen ist es Ziel dieser Arbeit den positiven Effekt der Constraint-Induced movement Therapie, wie er für Schlaganfallpatienten nachweisbar ist, auf die Motorik und Sensibilität nachzuweisen. Zum anderen soll mithilfe der Magnetenzephalographie ein Rückschluss auf die Veränderung der kortikalen Repräsentationsfelder gezogen werden.

Von großer Bedeutung für die Wirksamkeit der Therapie ist es, eine Veränderung der kortikalen Erregung über die Zeit nachzuweisen, da hiermit der Einfluss der CIMT auf das somatosensorische System überprüft werden kann. Um dies zu erreichen, wurde die Feldaktivität über dem primär somatosensorischen Kortex zu 3 Zeitpunkten (vor, direkt danach und ein halbes Jahr nach Therapie) gemessen.

Da bei Schlaganfallpatienten eine Steigerung der neuronalen Aktivität in diesem Gebiet mit der Magnetenzephalographie nachweisbar ist, die mit einer Verbesserung der sensorischen Leistung einhergeht, soll versucht werden, diesen Effekt auch bei den Kindern dieser beiden Studiengruppen nachzuweisen.

Da die beiden Studiengruppen jeweils eine andere Lokalisation der kortikalen Läsion (kortikal vs. Subkortikal) und damit auch unterschiedliche somatosensorische Leistungen aufweisen, wird angenommen, dass das Patientenkollektiv mit den kontralateralen kortikomotorischen Bahnen und der kortikalen Läsion mehr von der Therapie profitiert. Diese Gruppe weist aufgrund schlechter sensorischer Diskriminationsleistung ein höheres Potential zur Verbesserung ihrer Leistung auf.

Anhand der euklidischen Distanz der kortikalen Repräsentation der beiden stimulierten Finger, soll eine Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsfeldes nachgewiesen werden, entsprechend den Ergebnissen der Studie von Liepert und Xerri (Liepert et al., 2000<sup>97</sup>, Xerri et al., 1998<sup>180</sup>).

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Allgemeines Studiendesign**

#### 2.1.1. Patienten

Im Rahmen des Forschungsvorhabens wurde untersucht, ob jugendliche Patienten mit unilateralen Hirnläsionen und spastischer Hemiparese von einem physiotherapeutischen Training hinsichtlich ihrer motorischen Fähigkeiten profitieren und ob sich eventuelle Änderungen in Form plastischer Änderungen der funktionellen Kortexorganisation manifestieren.

Die Patienten erlitten einseitige Läsionen wichtiger zerebraler Strukturen während ihrer fötalen Entwicklung, wie sie für die motorische und sensorische Entwicklung eines Menschen wichtig sind (Staudt et al., 2000<sup>4</sup>, 2002<sup>5</sup>, 2004<sup>6</sup>, 2006<sup>8</sup>; Krägeloh-Mann, 2004<sup>9</sup>; Jünger et al., 2007<sup>10</sup>, Wilke et al., 2008<sup>11</sup>). Die Betreuung der Studienteilnehmer erfolgt seit mehreren Jahren durch die neuropädiatrische Abteilung der Universitätskinderklinik Tübingen. Die Teilnehmer der Studien wurden aufgrund ihrer unterschiedlich ausgeprägten und lokalisierten Läsionen in zwei Studiengruppen aufgeteilt, von denen eine im Jahr 2005 und die andere im Jahr 2006/2007 untersucht wurde.

#### 2.1.2. Einteilung in zwei Studiengruppen mit unterschiedlichen Läsionen

In der Studiengruppe aus dem Jahr 2005 befinden sich ausschließlich Kinder mit kortikosubkortikalen Hirnläsionen (Gruppe KL), wohingegen die Läsionen der Studiengruppe aus dem Jahr 2006 periventrikulär, d.h. ausschließlich subkortikal, lokalisiert sind (Gruppe PL).

Die Zuweisung zu einer Studiengruppe erfolgte auf der Basis bildgebender Verfahren, wie Magnetenzephalographie, Kernspintomographie und transkranieller Magnetstimulation, mit denen sich die strukturellen und funktionellen Beeinträchtigungen, die spezifisch für die beiden Gruppen sind, darstellen lassen.

Beide Studiengruppen haben an einem zweiwöchigen physiotherapeutischen Training teilgenommen, das unter stationären Bedingungen stattfand. Vor diesem Aufenthalt (PräCimt Messung), direkt danach (PostCimt Messung) und

ein halbes Jahr danach (Follow up Messung) wurden Ausgangsmessungen bzw. Verlaufskontrollen der sensorischen und motorischen Fähigkeiten sowie die Untersuchung klinischer und motorischer Parameter durchgeführt.

Die Parameter umfassten die motorische Einschränkung durch die Hemiparese, die sensorische Zweipunktdiskrimination und das Vibrationsempfinden. Eventuell auftretende therapiebedingte neuroplastische Veränderungen im somatosensorischen bzw. motorischen System wurden mittels Magnetenzephalographie, transkranieller Magnetstimulation und Kernspintomographie erfasst. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich dabei auf Veränderungen der funktionellen Organisation des primär somatosensorischen Kortex (S1), die sich auf das physiotherapeutische Training (CIMT) zurückführen lassen.

Die Organisation des S1 wurde mittels somatosensorisch evozierter Felder anhand magnetenzephalographischer Aufzeichnungen gewonnen.

Alle Studienteilnehmer wurden über das Ziel der Studie und eventuelle Risiken und Nebenwirkungen der Untersuchungen schriftlich und mündlich aufgeklärt. Die Zustimmung der Ethikkommission der Universität Tübingen liegt für beide Studien vor.

### 2.1.3. Studiengruppe mit kortikaler Läsion (KL)

Dieser Studiengruppe wurden insgesamt 10 Kinder und junge Erwachsene (Altersverteilung 10-30 Jahre, Median 15 Jahre, Mittelwert 15,8 Jahre, davon 5 weiblich und 5 männlich) zugeordnet.

Alle Patienten weisen eine kortikosubkortikale Läsion auf, die durch eine Blutung oder einen Verschluss der Arteria cerebri media (ACM) im letzten Trimenon der Schwangerschaft bzw. perinatal entstanden ist. Die Verifikation der Läsion wurde durch eine native kernspintomographische Aufnahme (1,5 T Nativaufnahme) durchgeführt. Die Patienten dieser Gruppe weisen, wie bei Gesunden, gekreuzte kortikospinale und spinothalamische Bahnen auf. Auf der Seite der Läsion lässt sich der primär motorische Kortex als auch der primär somatosensorische Kortex identifizieren. Der Nachweis gekreuzter kortikospinaler Bahnen wurde durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) erbracht. Drei Patienten der Studiengruppe (SB, PW und VS) weisen zusätzlich

zu den kontralateralen kortikomotorischen Bahnen ipsilaterale Faserverläufe auf.

#### 2.1.4. Studiengruppe mit subkortikalen periventrikulären Läsionen (PL)

Diese Gruppe umfasste neun Kinder und junge Erwachsene (Altersverteilung 11-30 Jahre, Median 12 Jahre, Mittelwert 16 Jahre, davon 4 männlich, 5 weiblich). Die Studienteilnehmer weisen in ihren kernspintomographischen Bildern (siehe hierzu auch den Bildanhang) einseitig periventrikuläre und damit subkortikale Läsionen auf. Die Läsion trat bei den Kindern nach Ausbildung der kortikospinalen Bahnen im 3. Trimenon auf, weswegen diese Bahnen auf der Läsionsseite nicht mehr vorhanden sind (Eyre et al., 2001<sup>181</sup>).

Die motorische Funktion der paretischen Hand wird bei dieser Gruppe vom kontraläsionalen intakten Kortex übernommen, was sich mittels TMS nachweisen lässt. Aufgrund der Latenzen der motorischen Antworten, die sich mit TMS auslösen lassen, ist anzunehmen, dass die motorische Steuerung über ipsilaterale efferente Bahnen erfolgt. Das kortikale Gewebe ist in dieser Patientengruppe intakt und erlaubt so eine nahezu vollständige Funktion des primär somatosensorischen Kortex.

#### 2.1.5. Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

Als Einschlusskriterium wurde für die Studiengruppe KL eine kortikosubkortikale Läsion und für die Studiengruppe PL eine periventrikuläre Läsion vorausgesetzt. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass bei allen Versuchsteilnehmern keine Minderung der Intelligenz vorlag, die als konfundierende Variable die Untersuchungsergebnisse beeinträchtigen könnte. Feste, nicht entnehmbare Metallimplantate, welche die magnetenzephalographische und kernspintomographische Datenerfassung unmöglich machen, waren ebenso ein Ausschlusskriterium, wie eine etwaige Schwangerschaft, Auftreten von Epilepsie oder die vorausgegangene Applikation von Botulinum Toxinum an der spastisch gelähmten Extremität. Die Einnahme von Neuroleptika außerhalb des Therapieprotokolls führte ebenfalls zum Ausschluss.

#### 2.1.6. Die Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT)

Als physiotherapeutisches Training wurde eine Constraint-Induced movement Therapie 12 Tage lang unter stationären Bedingungen durchgeführt. Die Therapie wurde nach Taub (Taub et al. 1995<sup>169</sup>) gestaltet. Die intakte Hand wurde dabei mit einem Handschuh für die Verrichtung manueller Tätigkeiten unbrauchbar gemacht. Die Patienten waren daher gezwungen, ihre paretische Hand einzusetzen. Der Handschuh wurde dabei an der gesunden Hand täglich nach einem festen Schema von 9.00 Uhr bis 17.00 Uhr getragen. Zusätzlich zum Handschuh war auch eine Schiene am Unterarm angebracht, die mit einer Schlinge am Oberkörper befestigt war, sodass eine weitere Inhibition der Gelenkbeweglichkeit der intakten Hand- und Armgelenke erreicht wurde. War die Schiene mit dem Handschuh angelegt, durfte in dieser Zeit lediglich für 30 Minuten der Handschuh abgenommen werden, um z. B. mit der intakten Hand die Körperpflege zu verrichten oder Mahlzeiten zu sich zu nehmen. Während der restlichen Tageszeit war somit nur der Gebrauch der spastisch paretischen Hand erlaubt.

Des Weiteren wurden individuell angepasste Therapiesitzungen und Gruppentherapien mit gleichaltrigen Patienten abgehalten, wodurch eine gruppenspezifische Verstärkung und Verbesserung der Compliance erreicht wurde. Die physiotherapeutische Komponente des Trainings wurde speziell für jedes Kind angepasst, da die Einschränkung der motorischen Funktion nicht bei allen Kindern in gleichem Maße ausgeprägt war. So kann durch die individuelle Anpassung der physiotherapeutischen Behandlung eine für jeden Patienten optimale Physiotherapie erzielt werden. Durch ständiges Wiederholen der individuell festgelegten Übungen mit der eingeschränkten Extremität konnten Bewegungsabläufe des Alltags einstudiert und die Feinmotorik der Patienten verbessert werden.

## **2.2. Allgemeine Methodik der angewendeten Messverfahren**

### 2.2.1. Transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation hielt Mitte der 1980er Jahre Einzug in die neurologische Diagnostik und Behandlung (Barker et al., 1985<sup>182</sup>).

Die transkranielle Magnetstimulation ist ein neurophysiologisches Untersuchungsverfahren, welches mithilfe der Induktion von magnetischen Strömen über dem menschlichen Kortex ein zeitlich veränderliches Magnetfeld verursacht, das wiederum zu einer Reizleitung in den kortikalen Neuronen führt. Die Form der TMS-Stimulationsspulen gleicht in der Form einer Acht. Zur Stimulation wird der Kreuzungspunkt beider Spulen auf den Skalp des Probanden aufgesetzt und ein kurzzeitiges Magnetfeld mit einer Dauer von 200-600  $\mu$ s in beiden Spulen ausgelöst. Der Magnetpuls induziert im Strom leitenden Hirngewebe ein elektrisches Feld, das zur neuronalen Aktivierung bzw. Desaktivierung im Bereich unterhalb der Spule führt. Kommt es bei der Stimulation des primär motorischen Kortex zu einer ausreichenden Stimulation des neuronalen Gewebes und wird ein Schwellenwert überschritten, der individuell sehr unterschiedlich sein kann, so kommt es zu einer Aktivierung eines Muskels. Das am Muskel mithilfe einer elektromyographischen Ableitung messbare Signal wird dann motorisch evoziertes Potential genannt oder auch kurz MEP.

Die transkranielle Magnetstimulation hat sich in vielen Studien zur Erforschung der motorischen Bahnen des kortikospinalen Trakts bei Kindern mit angeborener spastischer Hemiparese als nützliches Instrument erwiesen (Staudt et al., 2002<sup>5</sup>; Verhagen-Metmann et al., 1993<sup>183</sup>; Maegaki et al., 1995<sup>146</sup>; Sutcliffe et al., 2007<sup>184</sup>).

### 2.2.2. Risiken des Stimulationsverfahrens

Aufklärungspflichtige Risiken sind für die TMS das Auslösen eines epileptischen Anfalls (Kellinghaus et al., 2003<sup>185</sup>), häufiger jedoch treten Kopfschmerzen nach Stimulation auf.

### 2.2.3. Magnetenzephalographie

Die Magnetenzephalographie ist eine nicht invasive Methode, mit der sich neuronale Aktivität in der grauen Substanz des Kortex eines Menschen mit einer sehr hohen zeitlichen Auflösung untersuchen lässt. Während bei der Elektroenzephalographie (EEG) elektrische Spannungen an der Kopfoberfläche, die von aktivierten Neuronen generiert werden, gemessen werden, erfasst die Magnetenzephalographie die zu den Hirnströmen orthogonalen magnetischen Felder. Da diese magnetischen Felder mit einer Stärke im Bereich von 5-500 fT jedoch im Vergleich zum Magnetfeld der Erde äußerst gering sind, wird die Messung in einer Abschirmkammer durchgeführt, die magnetische Störungen weitgehend unterdrückt. Die zeitliche Auflösung der MEG liegt ungefähr bei einer Millisekunde. Bei der Ableitung somatosensorisch evozierter Magnetfelder wird eine räumliche Auflösung von 2 Millimetern erreicht. Mit dieser Auflösung lassen sich Änderungen der funktionellen Kortexorganisation im primär somatosensorischen Kortex hervorragend nachweisen (Elbert und Flor, 1999<sup>186</sup>; Hari und Forss, 1999<sup>30</sup>; Ribary et al., 1999<sup>187</sup>). Um die von einem Stimulus ausgelöste neuronale Antwort von der kortikalen Hintergrundaktivität, die nicht an den Reiz gekoppelt ist, zu trennen, wird die Stimulation mehrfach wiederholt und die ausgelösten Antworten aufgezeichnet. Durch repetitive Stimulation und Mittelung der reizbezogenen Hirnantworten wird die zufällig zum Reiz auftretende Hintergrundaktivität reduziert. Im Gegensatz dazu bleibt die für den Reiz spezifische Antwort erhalten.

Mit dieser Methode lassen sich die reizbezogenen Antworten gut von der Hintergrundaktivität trennen. Werden nun Neurone in einem kortikalen Areal erregt, so kommt es im Dendriten zu einem Stromfluss, der die Grundlage des im MEG gemessenen Signals bildet (Hari et al., 1990<sup>63</sup>, 1999<sup>30</sup>; Lounasmaa et al., 1996<sup>188</sup>). Diese Stromquelle kann physikalisch durch einen elektrischen Stromdipol beschrieben werden, der das aktivierte Kortexareal modelliert. Dabei wird der Ort des aktivierten Kortexareals durch die Raumkoordinaten und die Richtung des Stromflusses durch die Orientierung des Dipols beschrieben.

Die Messung magnetischer Signale kortikaler Hirnaktivität erfolgt mit supraleitenden Sensoren im Innern des Dewars, einer großen mit flüssigem Helium gefüllten Messhaube. Das magnetische Signal induziert in den supraleitenden Spulen, die sich in der Messhaube in der Nähe des Kopfes befinden, einen Strom, der an die supraleitenden SQUIDs (Super Conducting Quantum Interference Device) weitergeleitet wird und in Messsignale gewandelt wird. Der Dewar ist dabei ein thermisches Isoliergefäß, das dafür sorgt, dass die Messapparatur durch das flüssige Helium auf  $-270\text{ C}^\circ$  gekühlt wird und supraleitend bleibt. Das Messsignal wird digitalisiert und von einer Workstation im Kontrollraum erfasst, auf Monitoren dargestellt und gespeichert.

#### 2.2.4. MEG versus Elektroenzephalographie (EEG) - Vor- und Nachteile

Das vom Magnetenzephalographen gemessene magnetische Feld erreicht, anders als das elektrische Feld im EEG, die Sensoren im Dewar nahezu unverzerrt von den elektrischen Eigenschaften der verschiedenen Gewebeschichten des Kopfes (Lounasmaa et al., 1996<sup>188</sup>; Nunez, 1981<sup>189</sup>; Cohen und Cuffin, 1983<sup>190</sup>).

Die vom Elektroenzephalographen gemessenen Ströme hingegen unterliegen einer Schwächung und Verzerrung des Messsignals durch die Gewebeschichten und dem ossären Teil des Kopfes bis zu den ableitenden Elektroden auf der Kopfoberfläche.

Im EEG können sowohl tangential als auch radial orientierte Ströme gemessen werden. Im Gegensatz dazu kann die MEG nur solche Ströme messen, die tangential, also parallel zur Oberfläche des Skalps verlaufen. Radiale Ströme, die von der Kopfmitte zur Oberfläche verlaufen, produzieren kein nach außen hin messbares magnetisches Feld (Hämäläinen et al., 1993<sup>59</sup>). Bei der Messung der Aktivität der primär somatosensorischen Areale des Gehirns, wie primär auditorischer, visueller und somatosensorischer Kortex, kommen jedoch aufgrund der Lage der Areale in den Fissuren des Kortex fast ausschließlich tangentielle Ströme vor, weswegen die Magnetenzephalographie für die Darstellung primärer sensorischer und motorischer Funktionen das am besten geeignete Messverfahren mit hoher zeitlicher Auflösung darstellt. Die

räumliche Auflösung ist im EEG circa um den Faktor 5 geringer als im Magnetenzephalographen.

#### 2.2.5. Das Biot Savart'sche Gesetz und Einzel-Stromdipolmodell

Die zu messenden Magnetfelder des Kortex sind mit zirka 10-15 fT äußerst gering. Mit der Entfernung vom Dipol nimmt auch dessen magnetische Feldstärke ab. Deshalb ist es von großer Bedeutung, dass während der MEG-Aufzeichnung ein sehr geringer Abstand zwischen dem Kраниum und den Aufnahmespulen besteht. Die Stärke des Magnetfeldes in einem bestimmten Abstand von der neuronalen Quelle wird durch das Biot-Savart'sche Gesetz beschrieben. Mit diesem Gesetz lässt sich für eine bestimmte Quellenkonfiguration die Verteilung des Magnetfeldes an den Aufnahmespulen berechnen, was als biomagnetisches Vorwärtsproblem bezeichnet wird (Hämäläinen et al., 1993<sup>59</sup>). Ein lokal aktives Hirnareal wird sehr gut durch eine dipolare Quelle (Dipol) beschrieben, die an einer bestimmten Stelle im Kortex einen Stromfluss repräsentiert (in Halliday, Resnick, Walker, 2005<sup>191</sup>). Ein solcher einzelner Dipol wird durch seine Ortskoordinaten (x, y, z) und durch die Orientierung des magnetischen Flusses im Raum und durch die Stromstärke definiert. Als einfachstes physikalisches Modell der Aktivität eines begrenzten Hirnareals wird der equivalent current dipole (ECD) bezeichnet, dessen Orientierung parallel zu den Pyramidenzellen des Kortex läuft (Williamson und Kaufmann, 1981<sup>192</sup>).

#### 2.2.6. Die Quellenlokalisation

Grundsätzlich will man nicht nur ein magnetisches Feld mit dem Magnetenzephalographen messen, sondern möchte auch dessen Position bestimmen. Daher muss man aus der magnetischen Flussdichte, die außerhalb des Kopfes gemessen wird, auf die Quelle innerhalb des Kopfes schließen (Hämäläinen et al., 1993<sup>59</sup>). Die Bestimmung der Quelle für eine gemessene magnetische Feldverteilung wird als inverses Problem bezeichnet. Da als Quelle nahezu unendlich viele Lösungen möglich sind, müssen bei der Berechnung dieser Quelle gewisse Randbedingungen gesetzt werden oder

Einschränkungen vorgenommen werden. Beim Eindipolmodell oder Modellen mit multiplen Dipolen geht man von einer begrenzten Zahl fokaler Quellen aus.

#### 2.2.7. Das Kopfmodell

Zur Bestimmung der Feldverteilung einer Dipolquellenkonfiguration müssen die elektrischen und geometrischen Eigenschaften des Kopfes berücksichtigt werden. Der Kopf wird dabei als elektrischer Volumenleiter modelliert. Als Volumenleiter kann entweder ein Kugelmodell des Kopfes oder ein an Patienten adaptiertes Kopfmodell, dem die kernspintomographischen Bilder des Kopfes zugrunde liegen, verwendet werden. In dieser Arbeit wurde ein kugelförmiges Kopfmodell, das an den Patienten zur genaueren Quellenanalyse adaptiert wurde, verwendet.

Zur Lösung des inversen Problems wird zunächst eine Dipolkonfiguration als Lösung angenommen. Für diese Dipolkonfiguration wird das entsprechende Magnetfeld durch Vorwärtsrechnung bestimmt und mit dem tatsächlich gemessenen Feld verglichen.

In weiteren Schritten wird die Quellenkonfiguration variiert und untersucht, ob die aktuelle Lösung besser ist als die Vorhergehende. Mit dieser auch „best-fit“ Verfahren genannten Vorgehensweise, wird so lange gesucht, bis eine Annäherung von gemessenem und errechneten Feld erreicht wird und die Abweichung beider am geringsten ist. Der ermittelte Dipol, mit seinen 3 Orts- und 3 Richtungskomponenten, repräsentiert dann den Schwerpunkt der Aktivierung in einer lokalen Kortexregion.

#### 2.2.8. Individuell angepasstes Kopfmodell

Wie oben erwähnt, erfordert die Lösung des Vorwärtsproblems, wie auch des inversen Problems die Definition eines geometrischen Modells des Kopfes. Das Modell beschreibt die elektrischen Eigenschaften der verschiedenen Gewebetypen des Kopfes als Volumenleiter und wird den individuellen anatomischen Gegebenheiten angepasst. Als erste Approximation wird aus Gründen der Einfachheit in der Regel eine Kugel als Kopfmodell verwendet.

Der Ursprung des Koordinatensystems, in dem das Kopfmodell beschrieben wird, wird durch markante Punkte des Kopfes (linke und rechte

Präaurikulärpunkte und Nasion) definiert und ist in der Abbildung 5 mit B bezeichnet.

Der Koordinatenursprung ergibt sich durch Halbierung der Verbindungsstrecke zwischen dem rechten und linken Prä-Aurikulärpunkt. Die x-Achse dieses Koordinatensystems geht vom Ursprung in Richtung des Nasions. Die y-Achse ist orthogonal zur x-Achse und liegt in der Ebene, die durch die drei Referenzpunkte definiert ist. Die z-Achse ist orthogonal zur x- und y-Achse. Die Koordinaten der Kugel werden individuell über die Kernspinaufnahmen definiert. Dazu wird nach der MEG-Aufzeichnung an den Präaurikulärpunkten (PAL = Preauricular Left, PAR = Preauricular Right) beidseits und am Nasion ein lipidhaltiger Marker angebracht, der später im MR-Bild als hyperdens zu erkennen ist. Diese 3 Marker werden in ihrer Verbindung als Ursprung eines Koordinatensystems der kernspintomographischen Aufnahmen verwandt (in Abbildung 5 mit A bezeichnet). Schließlich werden die beiden Koordinatensystem in Übereinstimmung gebracht. Dieses adaptierte Modell mit mehreren anatomisch festgelegten Markern auf der Kopfoberfläche ergibt keinen signifikanten Fehler im Vergleich zu einem Kugelmodell (Hämäläinen und Sarvas, 1989<sup>193</sup>).

Werden durch repetitive Stimuli zehntausende Neurone im somatosensorischen Kortex erregt, so kommt es bei jeder erregten Nervenzelle zu einem unidirektionalen Stromfluss vom apikalen Dendriten zum Soma, der ein elektromagnetisches Feld verursacht.

Das entstehende Feld ist das Feld eines elektrischen Dipols (Jäncke, 2005<sup>194</sup>). Um Änderungen der Dipolkoordinaten auf Grund neuroplastischer Änderungen zu erfassen, werden die Ergebnisse üblicherweise in Polar-Koordinaten angegeben. Ändert sich der Schwerpunkt der aktivierten Kortexregion, so zeigt sich dies in einer Lageveränderung des Dipols, die sich als Änderung des Azimuthwinkels und des Polarwinkels beschreiben lässt. Änderungen des Polarwinkels geben medio-laterale Verschiebungen von Repräsentationen des S1 an. Die Änderungen im Azimuthwinkel  $\varphi$  zeigen Veränderungen von anterior nach posterior auf. Die Änderungen der Exzentrizität  $\varepsilon$  beschreiben hierbei

Änderungen der Dipollokalisierung von der Tiefe zur Oberfläche des Kortex hin. Alternativ wird die Dipollokalisierung in kartesischen Koordinaten angegeben. Um die Größe der Handrepräsentation und deren Veränderung zu erfassen, lässt sich die euklidische Distanz zwischen der Lokalisation des Daumendipols und der des kleinen Fingers anhand folgender Formel berechnen:

$$D = \sqrt{(xD1 - xD5)^2 + (yD1 - yD5)^2 + (zD1 - zD5)^2} .$$

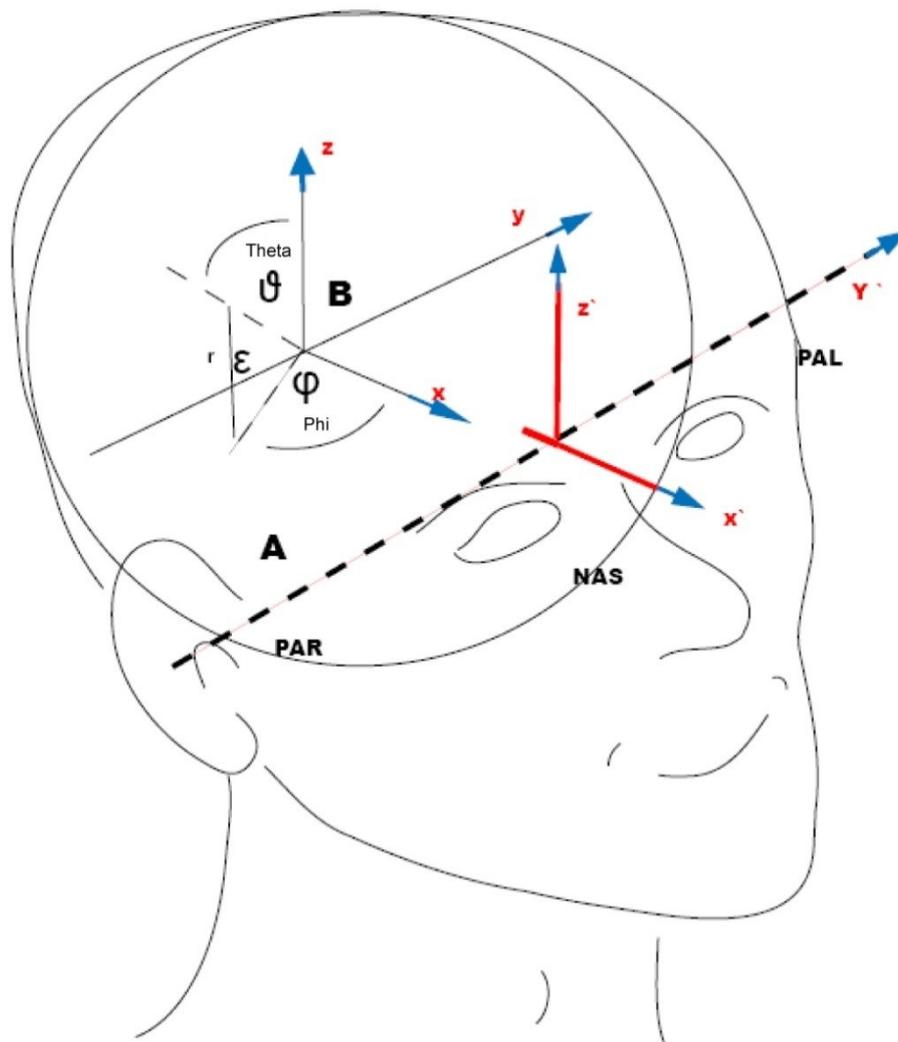


Abbildung 5: Koordinatensystem zur Berechnung der Dipollokalisierung mit Azimutwinkel  $\varphi$ , Polarwinkel  $\vartheta$  und Exzentrizität  $\varepsilon$ . Nach Braun et al., 200136.

[D1 = Digitus 1, D5 = Digitus D5]

Die Berechnung der euklidischen Distanz ist hilfreich wenn man Größenveränderungen von rezeptiven Feldern zweier Finger zueinander darstellen möchte.

#### 2.2.9. Berechnung des individuellen Kopfmodells

Das Kopfmodell jeder einzelnen Versuchsperson wurde speziell an die anatomischen Gegebenheiten angepasst. Dies wurde durch Markierung von insgesamt 36 Positionen der Kopfoberfläche des Patienten in den Kernspinaufnahmen erreicht. Im Analyseprogramm „MRI-Viewer“ (CTF Systems) wurden die kernspintomographischen Datensätze eingelesen und an die neurologische Betrachtungsweise, bei der die rechte Seite auch rechts liegt, angepasst. Nach Setzen der 36 Marker in der koronaren, axialen und sagittalen Ebene, wird der dreidimensionalen Punktwolke der Marker eine Kugel mit kleinster räumlicher Abweichung vom anatomischen Vorbild angepasst.

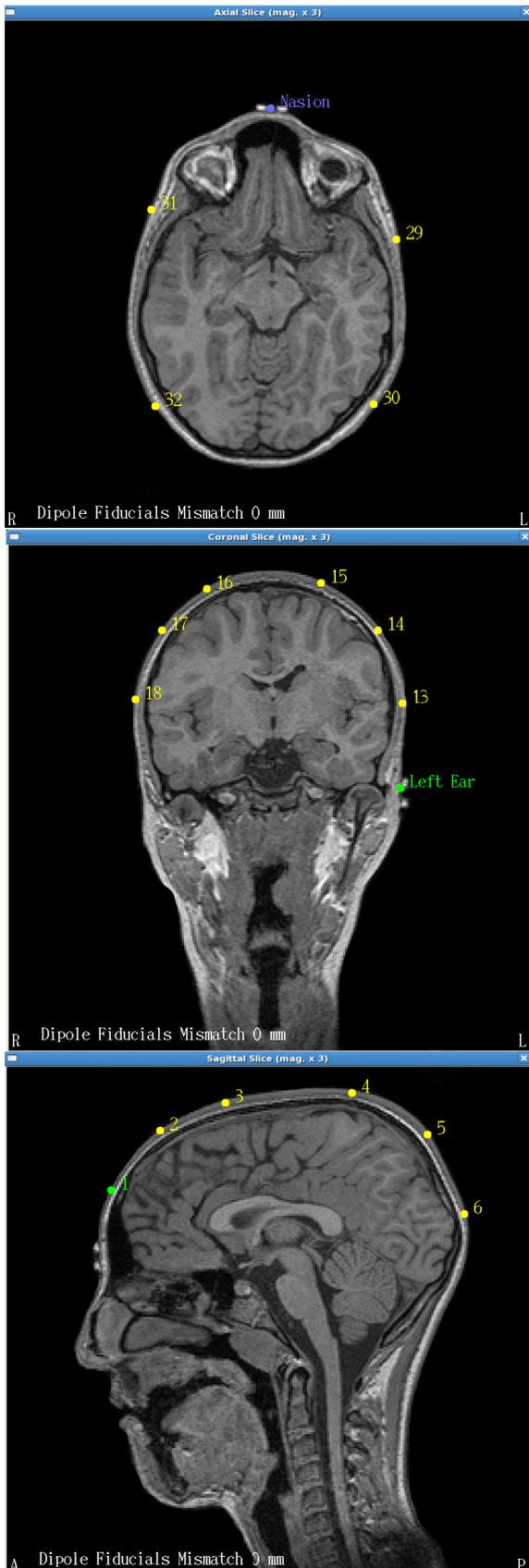


Abbildung 6:

Beispielhaft sind hier drei Schnitte in der axialen, sagittalen und koronaren Schicht dargestellt.

Als gelbe Punkte am Kranium sind einige der Marker dargestellt, die für die Erstellung des Kopfmodells anhand der magnetresonanztomographischen Bilder verwendet wurden.

Die Fiducials Nasion und Left Ear sind auf diesem Bild ebenfalls zu erkennen. In der technischen Bildgebung dienen Fiducials als Ursprung und Referenzpunkt eines dreidimensionalen Modells.

### **2.3. Spezielle studienspezifische Anwendungsbeschreibung**

2.3.1. Klinische Beurteilung der motorischen Restfunktion der paretischen Hand  
Zur Beurteilung der motorischen Funktion ist es wichtig, alle Versuchspersonen nach einheitlichen Standards zu bewerten. Wie in Staudt et al. 2002<sup>5</sup> und 2004<sup>6</sup> beschrieben, wurde die motorische Restfunktion in einer videodokumentierten Untersuchung bestimmt. Dabei ist eine normale motorische Funktion bei Opposition von kleinem Finger (D5) und Daumen (D1) vorhanden, wenn die Finger mühelos und schnell opponiert werden können. Die Unterteilung wurde folgendermaßen vorgenommen: Grad 1 ist erreicht bei langsamer Opposition, Grad 2 bei erhaltener Greiffähigkeit, Grad 3 besteht bei passiv möglicher Flexion der Finger durch den Untersucher. Bei Grad 4 ist eine höhergradige Beeinträchtigung der Motorik erreicht mit ausgeprägter Spastik der Hand.

#### 2.3.2. Bestimmung des primär motorischen Kortex (M1) mittels TMS

Zur Feststellung, ob die motorische Steuerung der paretischen Körperseite durch den kontra- oder ipsilateralen motorischen Kortex (M1) erfolgt, wurde eine Stimulation mit der transkraniellen Magnetspule vorgenommen. Hierbei wird die Spule über dem motorischen Kortex auf den Kopf des Patienten aufgesetzt (Staudt et al., 2002<sup>5</sup>). Der Erfolg der Stimulation wird durch Messung von EMG-Elektroden auf der Haut über dem Musculus abductor pollicis brevis aufgezeichnet. Die Zuweisung der VP zu der Gruppe der PL (Periventrikuläre Läsion)- oder der KL (Kortikale Läsion)-Gruppe geschah aufgrund der Untersuchungsergebnisse der TMS-Stimulation. Konnte nach Stimulation bei einer Reizstärke von 100% bzw. 200% der Amplitude der individuellen motorischen Reizschwelle keine Antwort an den EMG-Elektroden über dem Musculus abductor pollicis brevis provoziert werden, so wurde dies als ein Zeichen für das Fehlen einer kortikospinalen Bahn gewertet.

#### 2.3.3. Magnetresonanztomographie

Für die Erfassung der Läsionen und zur Erstellung des individuell an den Patienten angepassten Kopfmodells der Versuchspersonen wurden magnetresonanztomographische Nativaufnahmen mit einem 1.5 Tesla Sonata Scanner der Firma Siemens erstellt. Für die Nativaufnahmen wird kein

Kontrastmittel verwendet. Das T1-gewichtete Schädel-MRT mit einer Sequenz, bestehend aus 256 Sagittalschichten von 1 mm Abstand wurde mit einer 256 x 256 Matrix, den ganzen Kopf abdeckend, aufgezeichnet (FLASH, TR/TE = 11/4.94 ms, resolution = 1 mm<sup>3</sup>).

## **2.4. Die magnetenzephalographische Messung**

### 2.4 1. Vorbereitung

Zur Vorbereitung wurden die Kinder und jungen Erwachsenen in einem Vorraum des MEG-Zentrums neben dem Messraum auf die Messung vorbereitet. Sie erhielten OP-Kleidung und mussten sich sämtlicher ferromagnetischer Gegenstände entledigen, welche die Messung beeinflussen hätten können. Auf die sonst übliche Durchführung eines Händigkeitstestes mittels Fragebogen wurde verzichtet, da aufgrund der Hemiparese die intakte Hand als dominierende Hand eingestuft wurde.

Anschließend nahmen die Patienten im Messraum, abgeschirmt durch eine dreilagige Mu-Metallschicht (Vakuumschmelze, Hanau, Deutschland), auf dem Sitz des Magnetenzephalographen Platz. Die Metallschicht dient der Abschirmung vor magnetischen Störungen, wie sie durch Stromkabel oder das Erdmagnetfeld entstehen. Für die taktile Stimulation wurde am Daumen (D1) und kleinen Finger (D5) die Membran samt zugehörigem Schlauch befestigt.

### 2.4.2. Artefaktkontrolle durch kontrollierte Patientenlagerung

Das Ergebnis einer magnetenzephalographischen Messung wird wesentlich von der Güte der gemessenen Daten bestimmt. Daher ist es wichtig, dass Artefakte, wie sie durch Bewegung entstehen können, von Grund auf minimiert werden. Kopfbewegungen während der MEG-Messung von mehr als 5 mm sind nicht tolerierbar, weswegen vor Messbeginn Schaumstoffpads zur Polsterung zwischen dem Kopf des Patienten und dem Dewar-Helm eingebracht wurden. Zusätzlich wurde zur konstanten Kontrolle der Kopfbewegung während des Messvorgangs Fiducials (Marker) am Kopf des Patienten geklebt. Diese Marker, die 1 cm frontal des Tragus beider Ohren und am Nasion angebracht sind, dienen einerseits der Koregistrierung der kernspinanatomischen

Aufnahmen, indem sie die Achsen des Koordinatensystems definieren und andererseits zur kontinuierlichen Kontrolle der Kopfposition.

Bei einer Bewegung von mehr als 5 mm während einer Messung musste diese wiederholt werden. Größere Abweichungen wirken sich negativ auf die Genauigkeit der Lokalisation der Dipolquelle aus.

Während des Messvorgangs wurden die Kinder dazu angehalten, auf einen Projektionsschirm zu schauen, der in zirka 1 Meter Augenabstand angebracht war. Auf diesen Schirm wurde ein rotes Fixationskreuz eingeblendet, dadurch sollten willkürliche Augenbewegungen reduziert werden, die eine zusätzliche Artefaktquelle bedeuteten, zudem konnte so eine gerichtete Aufmerksamkeit auf andere Objekte verhindert werden.

#### 2.4.3. Binaurales Rauschen

Bei der pneumatischen Stimulation der Fingerkuppen ist ein Geräusch wahrnehmbar, das durch die Kompression der Membran entsteht. Zur

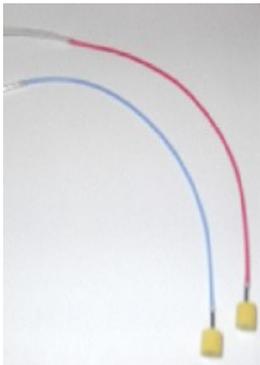


Abbildung 7:  
Silikonröhren

Unterbindung der simultanen Reizung des somatosensorischen und des auditorischen Systems wurde ein im Kontrollraum steuerbares gleichförmiges akustisches Rauschen auf beide Ohren über eine separate Luftleitung aus Kunststoffröhren (Abbildung 7) zu den Ohren der Versuchspersonen geleitet. Die Lautstärke wurde von den Kindern selbst bestimmt. Konnten Sie das Geräusch der pneumatisch taktilen Stimulation gerade nicht mehr hören, so wurde dies als ausreichende Lautstärke zur Maskierung des auditorischen Systems betrachtet.

#### 2.4.4. Pneumatisch taktile Stimulation

Somatosensorisch evozierte Felder im primär somatosensorischen Kortex wurden durch eine repetitive Stimulation der Fingerkuppen ausgelöst. Hierbei wurden bei den Patienten vor der Messung an den Fingerkuppen von Digitus 1 (D1) und Digitus 5 (D5) pneumatisch aufblasbare Membrane (4d, San Diego, USA) angebracht, die an ein Schlauchsystem angeschlossen sind. Dieses Schlauchsystem wird extern von einem Computer kontrolliert und gibt

Druckluftpulse über die Schläuche aus dem Kontrollraum in den Messraum auf die Membranen ab, welche die Fingerkuppen des Daumens (D1) und des kleinen Fingers (D5) stimulieren und damit einen somatosensorischen Reiz darstellen. Der Durchmesser des Diaphragmas beträgt 10 mm und wird im Impuls mit der Dauer von 50 ms mit 2 atm komprimiert, das einer Kraft von zirka 1,6 Newton entspricht.

Das Zeitintervall zwischen zwei Stimuli variierte zufällig zwischen 0,5 und 0,75

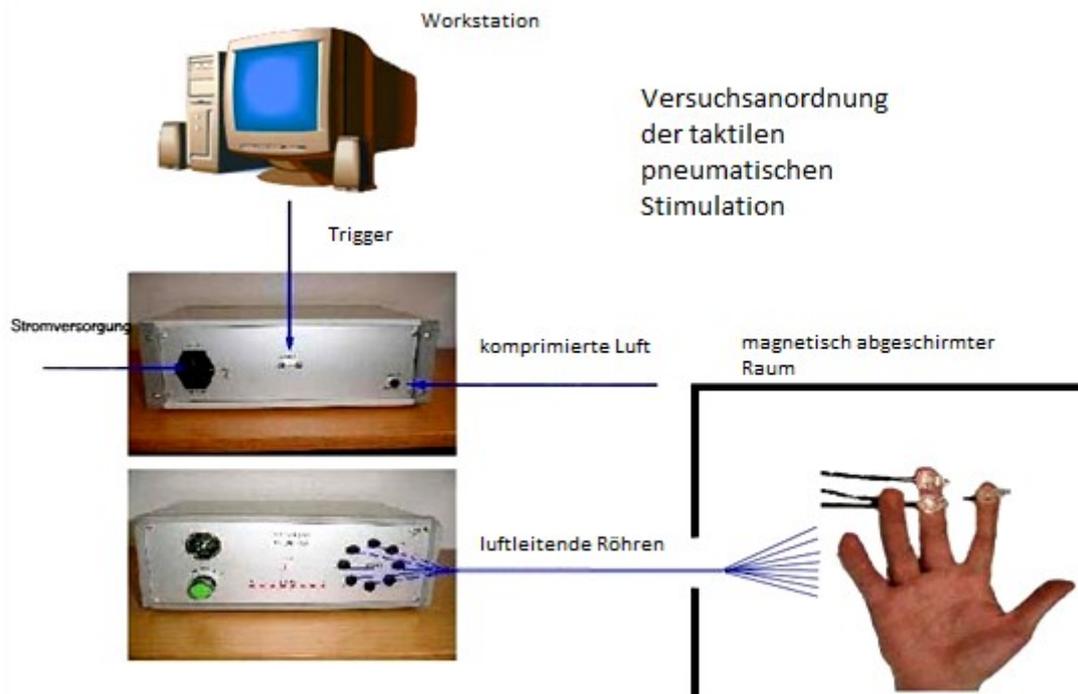


Abbildung 8: Versuchsanordnung der taktilen pneumatischen Membran

Sekunden, um Habituationseffekte zu vermeiden. Die Membranen wurden mit Heftpflaster an den Fingern befestigt, so dass deren korrekter Sitz während der Messung garantiert war. Die Messung der somatosensorisch evozierten Felder beider Hände erfolgte in getrennten Blöcken. Zwischen den Messungen beider Seiten bestand eine kurze Pause von zirka 4 Minuten, in der die Membrane an den Fingern der noch nicht gemessenen Hand angebracht wurden.

#### 2.4.5. Die Magnetenzephalographen

Für die Studie aus dem Jahr 2005 der Studiengruppe KL bis zur PostCimt Messung der Studie aus dem Jahr 2006 der Studiengruppe PL wurde ein Omega 151 Magnetenzephalograph der Firma CTF Systems (Vancouver

Canada) verwendet, der mit 151 axialen Gradiometern, die aus zwei Spulen mit entgegengesetzten Windungen bestehen und der Unterdrückung von Störfeldern dienen. Zudem ist dieser mit 30 Referenzsensoren ausgestattet, die einen durchschnittlichen Abstand der Sensoren von 3,1 cm aufweisen.

Aufgrund der Installation eines neuen MEG Systems Ende 2006 wurde die Follow Up Messung der Studiengruppe PL aus dem Jahr 2006 mit einem neuen Magnetenzephalographen aufgezeichnet. Dieses neue Gerät, namens Omega 2000 Whole-Cortex MEG System (CTF Systems Inc. Port Coquitlam, Canada), wurde ebenfalls von der Firma VSM Med. Tech. (ehemals CTF Systems) produziert. Dieses Gerät verfügt über 275 axiale Gradiometer mit einem mittleren Spulenabstand von 2,2 cm.

#### 2.4.6. Geräteeinstellung des MEG

Die MEG-Aufzeichnung erfolgte mit einer Digitalisierungsfrequenz von 625 Hz für die Aufzeichnung mit dem Omega 151 Magnetenzephalographen. Beim neuen Magnetenzephalographen wurde die Datenaufzeichnung mit einer Frequenz von 610 Hz durchgeführt. Die Zeit von der Aufzeichnung bis zum Start des Triggers, auch Prätriggerzeit genannt, fällt für den Omega 151 Magnetenzephalographen mit 50,29 ms etwas länger aus als für das neue MEG System mit einer Prätrigger Zeit von 48,96 Millisekunden. Die unterschiedliche Prätrigger Zeit wurde in der Berechnung der Latenzen der somatosensorisch evozierten Felder berücksichtigt. Als Filtereinstellung wurde während der Messung ein Tiefpassfilter von 208 Hz eingestellt, lediglich bei den Messungen mit dem Omega 2000 wurde als Tiefpassfilter eine Einstellung von 152 Hz verwandt. Der Hochpass betrug bei allen Messungen 0 Hz. Insgesamt wurden pro Versuchsperson 1000 Reizdurchgänge durchlaufen, das bedeutet, dass insgesamt 1000 pneumatische Stimuli an beiden Fingern gesetzt wurden.

Die Aufzeichnung der magnetischen Hirnantwort wurde durch den Stimulationsrechner getriggert, indem ein Synchronisationspuls beim Schalten des Ventils an den Aufzeichnungsrechner gesendet wurde. Die Dauer der Luftleitung von der Auslösung des Stimulus am Computer bis zur Übertragung des pneumatischen Reizes auf die Fingerbeere dauert 40 Millisekunden. Die erste somatosensorische Antwort N20 aus S1 ist nach weiteren 20

Millisekunden zu erwarten. Im Bildanhang dieser Arbeit sind die somatosensorisch evozierten Felder dargestellt. Die Latenz der evozierten Antworten ist dabei nicht um die Verzögerung der Reizleitung korrigiert. Demnach taucht die N20 60 Millisekunden nach Öffnen des Ventils auf.

Die Speicherung der Meßdaten erfolgte auf einer Workstation der Firma Hewlett Packard, deren Steuerung erfolgte mit der Acq Software.

## **2.5. Verarbeitung der Meßdaten**

### 2.5.1. Offline Filter Einstellungen

Um die N20-Komponente der somatosensorisch evozierten Magnetfelder zu isolieren, wurden die Daten bei der Auswertung mit einem 15 Hz Hochpassfilter und einem 80 Hz Tiefpassfilter gefiltert.

### 2.5.2. Spiegelung der Datensätze

Die Patientengruppe war hinsichtlich der Hemisphäre der Läsion uneinheitlich. Es wurde angenommen, dass sowohl für den Grad der Störung als auch für die Erholung die Seite der Läsion von sekundärer Bedeutung ist. Um eine einheitliche Darstellung zu erhalten, bzw. um zu Gruppensaussagen zu kommen, wurden bei den Patienten mit einer Parese der rechten Hand die Magnetfelder an der Mittellinie des Kopfes gespiegelt. Damit befindet sich die Läsion in den Abbildungen immer auf der rechten Seite, ganz gleich auf welcher Seite die Läsion tatsächlich vorhanden ist. Dies bedeutet eine Vereinfachung der Darstellung der somatosensorisch evozierten Felder als Grafik und damit eine wesentlich schnellere Interpretierbarkeit der Daten. Die gespiegelten Datensätze tragen in den Grafiken des Bildanhangs die Bezeichnung „mir“ für „mirror“.

### 2.5.3. Berechnung des Signal zu Rausch Verhältnisses (SNR)

Zur Beurteilung der Qualität der Ableitungen wurde der Rauschanteil (Noise) der magnetischen Antworten in dem von Artefakten bereinigten und gefilterten Signal bestimmt. Das Rauschen oder auch Störsignal wurde für die Latenzzeit von -50 ms vor Triggerauslösung bis zur Triggerauslösung gewählt, da hier das

gemessene Signal keine Anteile enthält, die von der taktilen Stimulation herrühren.

Zur Bestimmung des Rauschens wurden RMS Werte (RMS: Root Mean Square) berechnet. Das RMS ist ein Varianzmaß, bei dem die Quadratwurzel aus der Summe der quadrierten Amplitudenquadrate berechnet wird. Als Nutzsignal wurde die Amplitude innerhalb der Latenzzeit von 60 ms bis 120 ms nach Trigger angenommen, wobei der Mittelwert innerhalb des Fensters berechnet wurde und mittels RMS eine „Glättung“ (als Teil eines sog. Rectification procedures) vorgenommen wird.

So erfasst das Intervall tatsächlich Aktivitäten zwischen 20 ms bis 80 ms nach Stimulation des Fingers. Abbildung 9 stellt dies anschaulich dar. Das Verhältnis aus Nutz- und Rauschsignal bildet das Signal zu Rausch Verhältnis (SNR).

Das SNR ist von Bedeutung, wenn man eine magnetische Feldaktivität in einem bestimmten Latenzbereich ins Verhältnis zu einem Latenzbereich setzt, in dem auf keinen Fall die Aktivität in diesem Bereich von der Stimulation herrühren kann. Das so gebildete Verhältnis gibt umso zuverlässigere Ergebnisse wider, je höher dieses Verhältnis ist. Somit wird beim SNR die magnetenzephalographische Feldaktivität in der Einheit Femtotesla (fT) über einen definierten Zeitraum in Verhältnis zum Hintergrundrauschen (fT) gesetzt. Kommt es nun durch die repetitiven Stimuli zu einer starken Aktivierung des N20 Signals, äußert sich dies in einem höheren SNR Wert. Bei Nicht Aktivierung ist das Verhältnis dagegen klein, ebenso bei hochamplitudigem Hintergrundrauschen.

Um Amplitudeneffekte zwischen den einzelnen Sitzungen, wie sie durch unterschiedliche Kopf-Spulen-Abstände entstehen können, zu verhindern, dient auch hier das Signal-Rausch-Verhältnis, wenn man von immer gleichem Hintergrundrauschen ausgeht.

Die unterschiedliche Aufzeichnungsrate (625 Samples/sec. vs. 610 Samples/sec.) der beiden verwendeten Magnetenzephalographen und die unterschiedliche Prätrigger-Zeit (0,048 vs. 0,05079) wurden in der Auswertung berücksichtigt.

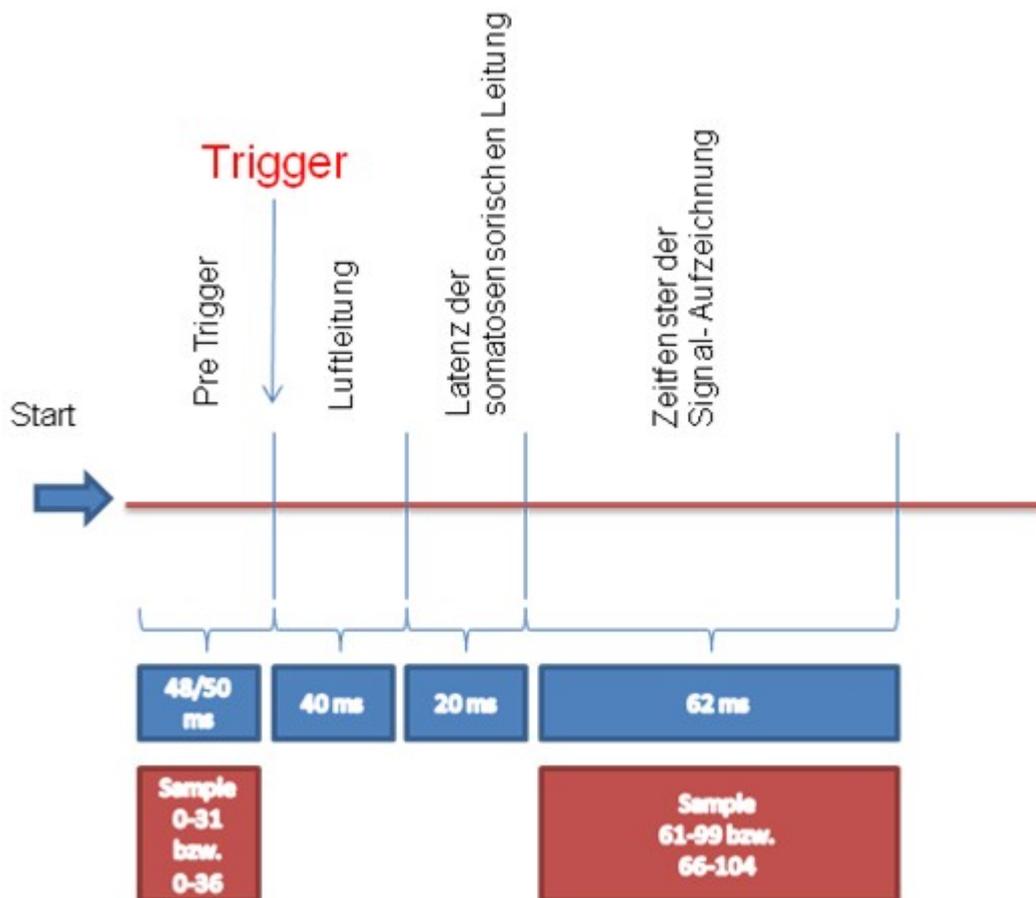


Abbildung 9: Zeitlinie vom Start des Signals bis zur Auslösung eines SEFs des N20.

#### 2.5.4. Dipollokalisierung aus den CTF-Datensätzen

Bei diesem Auswertungsschritt wurde die Software „Dipol Fit“ von CTF Systems verwendet. Es wurden die intrazerebrale Lokalisation, die Stärke und die Orientierung eines Dipols aus den gemessenen Magnetfeldverteilungen so bestimmt, dass die Abweichung zwischen dem Feld der Dipole und dem gemessenen Feld möglichst minimal war.

Die erhaltenen Dipole stellen den Schwerpunkt lokaler kortikaler Erregung dar. Bei einzelnen Patienten ließen sich zusätzlich zu den erwarteten Dipolen im somatosensorischen Kortex weitere diffuse Quellen beobachten, die hinterher als Hintergrundaktivität eingestuft wurden. Um sicherzustellen, dass die Lokalisation der Quellen der Hintergrundaktivität nicht die Lokalisation der somatosensorischen Quellen beeinträchtigt, wurde darauf geachtet, dass es zu keinen Interaktionen zwischen beiden Dipolquellen kam. Eine Restvarianz bei den Dipolfits unter 10 Prozent konnte eingehalten werden, auf der intakten Seite betrug diese stets unter 5 Prozent.

#### 2.5.6. Statistische Auswertung

Mit der Software „Statview“, Version 5.0, der Firma SAS Institute Inc. (Cary NC, USA), wurden die gewonnenen Daten in einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) statistisch ausgewertet. Die Faktoren der mehrfaktoriellen ANOVA sind im Einzelnen: Finger (D1, D5), Studie (Gruppe KL, Gruppe PL) und Phase (Prä-, Post- und Follow-Up-Messung) sowie Seite der Läsion (paretisch und intakt).

#### 2.5.7 Korrelationsanalyse

In der im Ergebnisteil vorliegenden Korrelationsanalyse wurden die Ergebnisse der Zweipunktdiskrimination mit denen des Signal Rausch Verhältnisses korreliert. Somit kann auf einen Zusammenhang der zwei Variablen hin untersucht werden.

### **2.6. Bildbearbeitung**

#### 2.6.1. Magnetresonanztomographische Bilder

Sämtliche Schnitte der koronaren, axialen und sagittalen magnetresonanztomographischen Bilder wurden mit dem Programm MRI

Viewer von CTF Inc. Gespeichert. Anschließend wurde mit dem Bildbearbeitungsprogramm Photoshop CS (Version 8.01, Adobe Systems) eine Tonwertkorrektur zur Kontrastunterstützung vorgenommen, schließlich wurden die Läsionen bzw. die Ventrikelerweiterungen als Residualzustand nach Läsion, zur besseren Anschauung rot markiert.

Der Ident-Code des MR-Bildes befindet sich in der linken oberen Ecke und wird als solcher für jede VP in dieser Arbeit fortgeführt.

#### 2.6.2. Übersichtszusammenstellung der SEFs beider Studien

Nach Bearbeitung in Plot Tool Software, Firma CTF Inc, wurden die Dateien als Postscript Dateien mit der Software Canvas 11 von ACD Systems of America Inc. neu formatiert.

### **2.7. Ausschluss einzelner Versuchspersonen von der statistischen Auswertung**

#### 2.7.1. Studiengruppe mit kortikalen Läsionen (Gruppe KL)

Bei der Versuchsperson VM aus der Gruppe mit kortikalen Läsionen fehlte der Datensatz für den Finger D5 der Ausgangsmessung vor Beginn der CIMT-Therapie (PräCimt) aufgrund technischer Probleme bei der Aufzeichnung. Fehlende Werte dieses Patienten wurden durch Bildung eines Mittelwertes der anderen VPs in der statistischen Analyse ersetzt.

Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden aus dieser Studiengruppe die VPs SB, PW und VS für die Datenauswertung ausgeschlossen, da diese zusätzlich zu den kontralateralen kortikomotorischen Bahnen ipsilaterale efferente Bahnen von der kontraläsionalen Seite aufweisen.

#### 2.7.2. Studiengruppe mit periventrikulären Läsionen (Gruppe PL)

Die Versuchsperson MS wurde aufgrund auffälliger bzw. untypischer somatosensorischer Felder ausgeschlossen. Die Auffälligkeit besteht darin, dass auf der kontraläsionalen Seite schwächere SEFs über dem somatosensorischen Kortex zu verzeichnen sind als über dem paretischen Kortex.

Bei genauer Betrachtung der magnetresonanztomographischen Bilder (siehe Bildanhang mit dem Code MS) ist eine Schädigung subthalamisch auf der

kontralateralen Seite zur bekannten Läsion zu vermuten, welche die aufsteigenden somatosensorischen Bahnen zur intakten Hemisphäre beeinträchtigt (siehe hierzu auch im Bildanhang, Tabelle 2, demographische Daten beider Studiengruppen).

### **3. Ergebnisse**

Im Folgenden werden die trainingsinduzierten Veränderungen der magnetischen Hirnaktivitäten berichtet. Die statistische Auswertung erfolgte mit einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Finger (Stufen: Daumen (D1) und kleiner Finger (D5)), Messzeitpunkte (Stufen: PräCimt, PostCimt und Follow Up) und Hemisphäre (Stufen: paretisch und intakt) und Studie (Stufen: „KL“ für die Patienten mit den kontralateralen kortikomotorischen Bahnen und kortikaler Läsion und „PL“ für die Patienten mit den ipsilateralen kortikomotorischen Bahnen und periventrikulärer Läsion), die auf Unterschiede in den einzelnen Gruppen hin untersucht werden.

#### ***3.1. Verhältnis von Signal zu Rauschen der neuromagnetischen kortikalen Erregung***

##### **3.1.1. Rauschen**

Das Rauschen im Prästimulusintervall der somatosensorisch evozierten Magnetfelder ist ein gutes Maß für die Abschätzung der kortikalen Hintergrundaktivität, die von den Versuchsbedingungen unbeeinflusst sein sollte.

Für die Faktoren Studie, Finger, Hemisphäre (Seite der Läsion) und Messzeitpunkte (Phasen der Untersuchung) sollten sich daher keine signifikanten Effekte zeigen. In der Tat konnte gezeigt werden, dass hinsichtlich der Spontanaktivität keine signifikanten Unterschiede ( $F(1,12) = 0,012$ ,  $p = 0,9159$ ) für die beiden Studien bestehen. Damit kann die Nullhypothese, dass sich beide Studien bezüglich der Spontanaktivität nicht unterscheiden, beibehalten werden, was eine Bedingung für die Vergleichbarkeit der beiden Studien ist.

Zudem gab es weder im Vergleich der Untersuchungen vor und nach dem Training ( $F(2,24) = 1,954$ ,  $p = 0,1636$ ) noch für die Interaktion Messzeitpunkte x Hemisphäre ( $F(2, 24) = 0,368$ ,  $p = 0,6962$ ) signifikante Unterschiede.

### 3.1.2. Neuronale Gesamtaktivität des S1 (Signal)

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung für die evozierten Hirnantworten zeigen signifikante Veränderung der kortikalen Erregung im Latenzbereich von 20 bis 60 ms. Dieses Intervall liegt in einem Zeitbereich, für den eine Aktivierung im primären somatosensorischen Kortex S1 erwartet wird. Für den Effekt Studie zeigt sich ein Unterschied beider Studiengruppen in der neuronalen Aktivität ( $F(1,12) = 7,37, p = 0,0166$ ).

Die Aktivität für die Studiengruppe der ipsilateralen kortikospinalen Bahnen mit periventrikulären Läsionen fällt höher aus.

Hier ist ein Anstieg über den zeitlichen Verlauf nach der zweiwöchigen Trainingsphase des CIMT zu sehen mit einem etwas stärkeren Abfall für das halbjahres Follow Up im Vergleich zum Anstieg von PräCimt zu PostCimt ( $F(2,24) = 5,206, p = 0,0132$ ). Außerdem zeigt sich auch ein Unterschied zwischen der paretischen und intakten Seite ( $F(2,24) = 17,260, p = 0,0013$ ). Auf der intakten Seite ist das Signal deutlich stärker als auf der paretischen Seite.

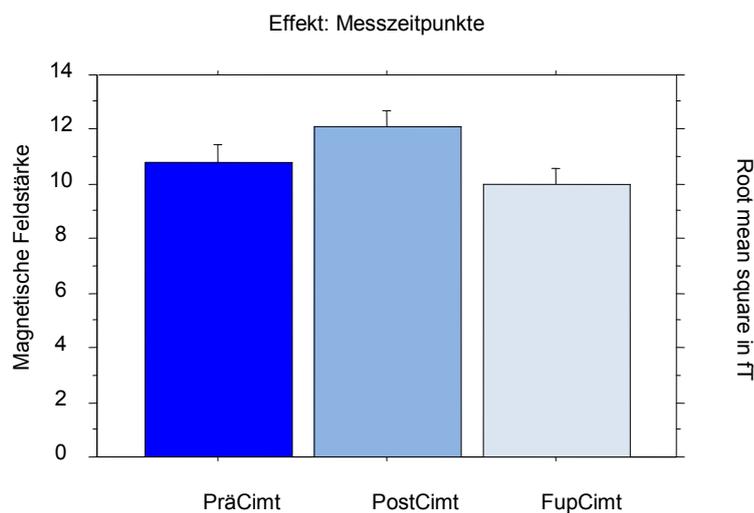


Abbildung 10: Effekt Messzeitpunkte

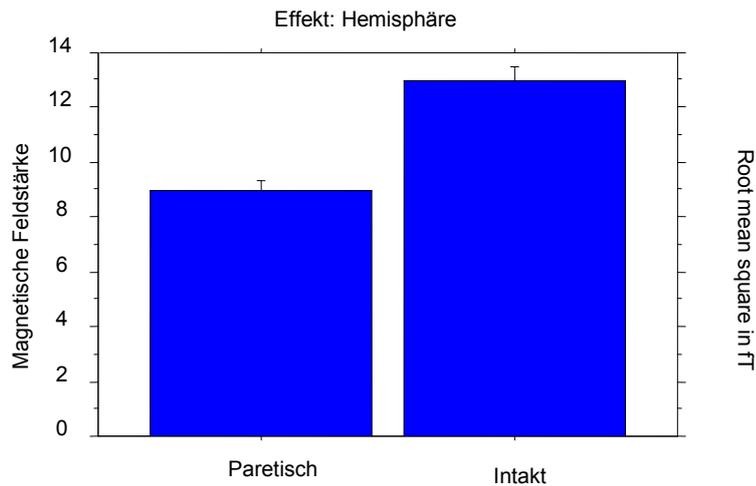


Abbildung 11: Effekt Hemisphäre

Zusätzlich untersuchte die Varianzanalyse Unterschiede der Magnetfeldamplitude bei Stimulation des Daumens D1 und des kleinen Fingers D5. Generell ist für den Daumen aufgrund seiner Wichtigkeit beim Greifen eine größere Fingerrepräsentation und damit eine stärkere Aktivierung zu erwarten.

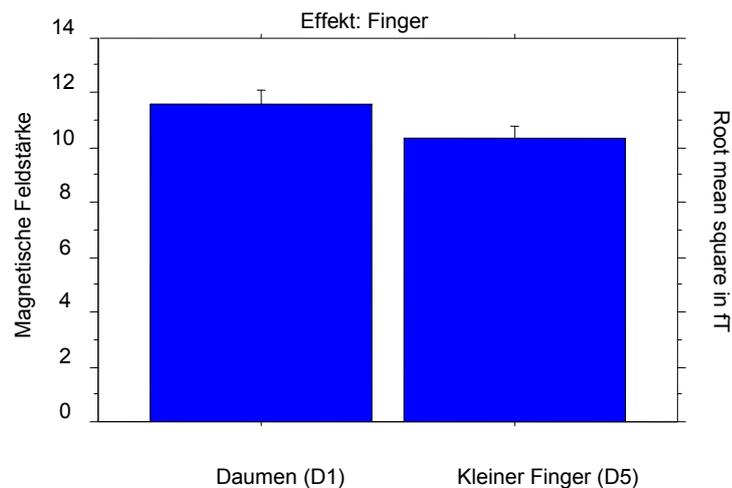


Abbildung 12: Effekt Finger

Hierbei zeigte sich ebenfalls eine signifikant größere Magnetfeldstärke für die Stimulation des Daumens als für Reizung des kleinen Fingers ( $F(1,12) = 16,388$ ,  $p = 0,0016$ ).

Die dreifache Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf (Messzeitpunkte PräCimt, PostCimt und FupCimt), Hemisphäre (paretisch und intakt) und Finger (Daumen D1 und kleiner Finger D5) zeigte ebenfalls einen signifikanten p-Wert ( $F(2,24) =$

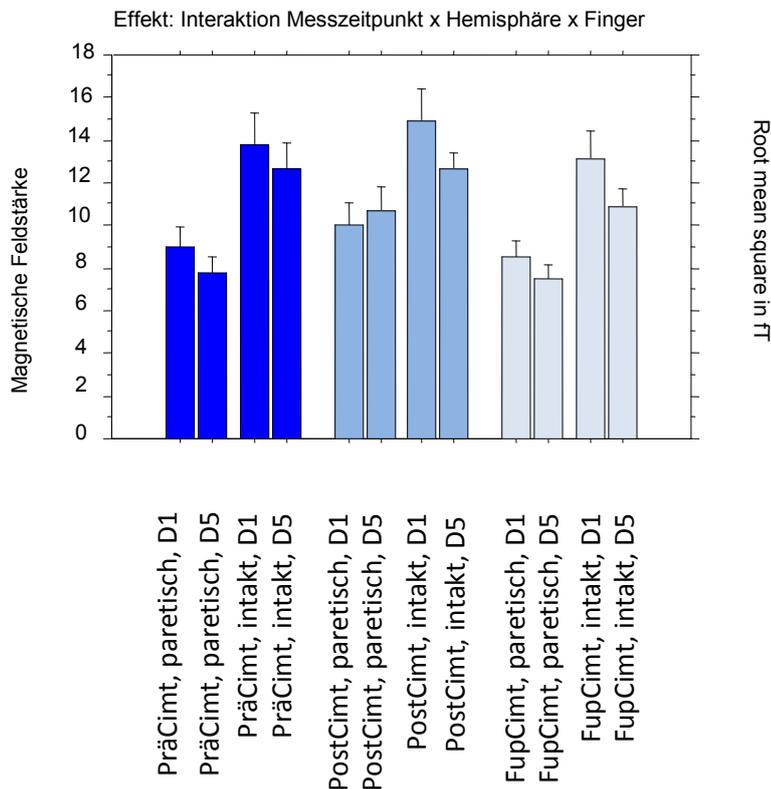


Abbildung 13: Interaktion Messzeitpunkte, Hemisphäre, Finger

4,211,  $p = 0,0271$ ).

Die Ergebnisse zeigen, dass für die Daumenstimulation auf der paretischen Seite eine Zunahme der magnetischen Aktivität zu beobachten ist, die aber geringer ausfällt, als die Zunahme für das Signal des kleinen Fingers. Letztlich fallen die Werte jedoch im Follow up für beide Finger wieder ab.

Auf der intakten Seite, die während des zweiwöchigen Trainings über die meiste Zeit des Tages von ihrer Funktion entbunden war, ist für den Daumen ein minimaler Anstieg im Signal zu sehen, der sich bis zur Follow up Untersuchung wieder auf das Ausgangsniveau einpendelt. Die Post hoc Analyse (Fishers PLSD) für den Effekt „Phase“ der statistischen Untersuchung

Prä-/ Postcimt ergibt eine Signifikanz für den Anstieg von PräCimt zu PostCimt (Mean Diff. = -1,147,  $p = 0,0376$ ) sowie eine noch stärkere Signifikanz für die Finger D1 und D5 (Mean Diff. = 1,097,  $p = 0,0061$ ).

### 3.1.3. Verhältnis von Gesamtaktivität zu Hintergrundrauschen (SNR)

Wie bei der Gesamtaktivität ist auch beim SNR ein Unterschied für beide Studien zu sehen ( $F(1,12) = 6,038$ ,  $p = 0,0267$ ). Für die Gruppe der Patienten mit periventrikulären Läsionen und ipsilateraler kortikomuskulärer Steuerung (Gruppe PL) besteht ein größeres Signal-Rausch-Verhältnis als bei der Gruppe mit den kortikalen Läsionen und kontralateralen kortikomotorischen Bahnen. Da das Rauschen für beide Studien keinen signifikanten Unterschied ergab, ist die Differenz im SNR durch eine höhere Gesamtaktivität bei der Patientengruppe mit periventrikulären Läsionen anzunehmen.

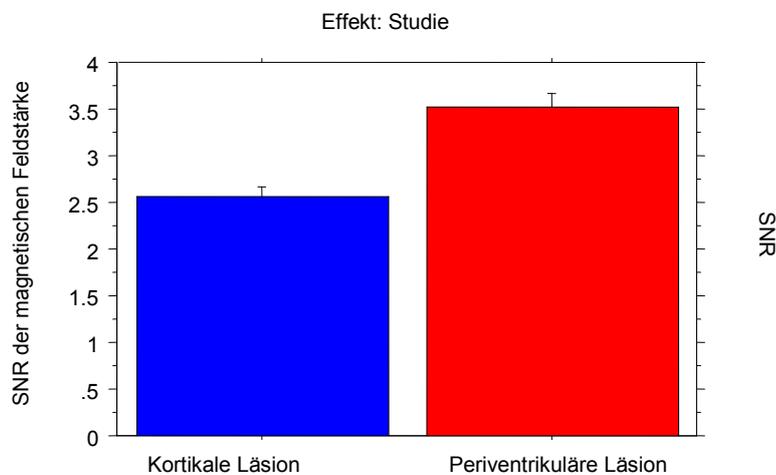


Abbildung 14: Effekt Studie des SNR

Für die zeitliche Veränderung ist auch beim Signal zu Rausch Verhältnis eine Signifikanz feststellbar ( $F(2,24) = 3,407$ ,  $p = 0,0464$ ) und fällt damit im Vergleich

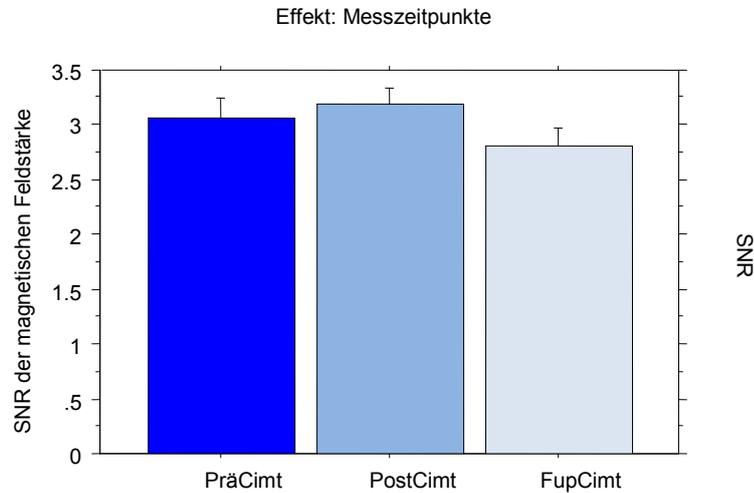


Abbildung 15: Effekt Messzeitpunkte des SNR

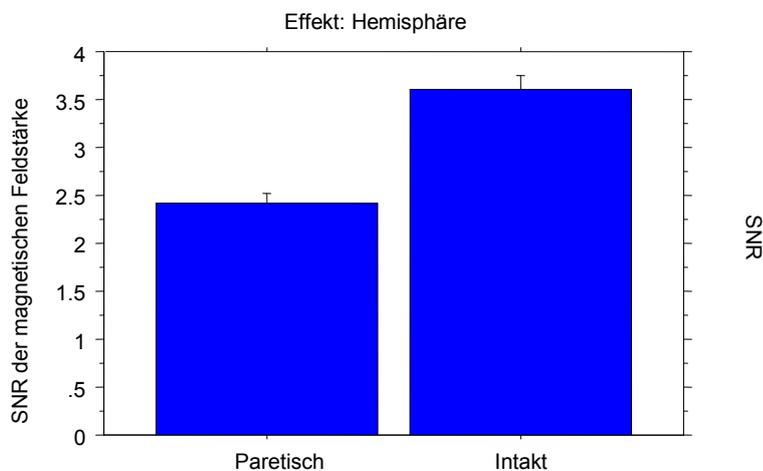


Abbildung 16: Effekt Hemisphäre des SNR

zur Amplitude des Signals etwas geringer aus. Für die Follow Up Sitzung ergibt sich eine Reduktion des SNR. Der Wert in der Follow Up Sitzung fällt damit unterhalb dessen des Ausgangswertes. Die Interaktion zwischen den Faktoren Messzeitpunkte und Hemisphäre ist nicht signifikant ( $F(2,24) = 1,632$ ;  $p = 0,2124$ ). Wird das SNR der beiden Hemisphären verglichen (paretisch/ intakt) so ergibt sich ein p-Wert von 0,0003, ( $F(1,12) = 21,639$ ). Die Gesamtaktivität ist

für die intakte Seite wesentlich höher als auf der paretischen Seite im Verhältnis zum Rauschen.

Auch für die Variable Finger ist der Daumen stärker im SNR ausgeprägt als der

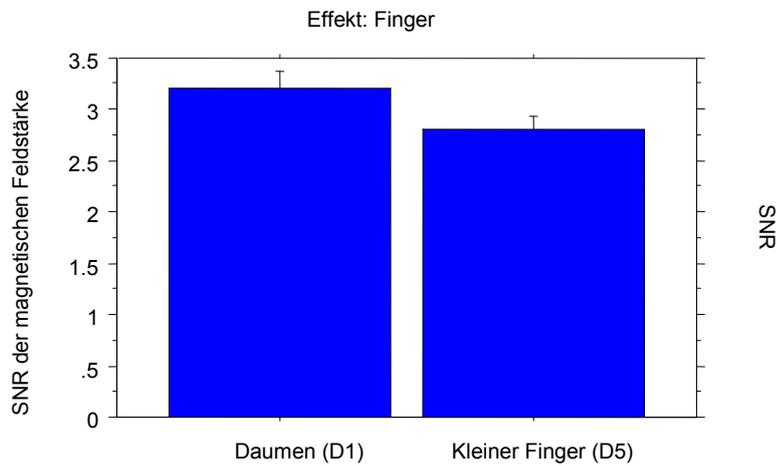


Abbildung 17: Effekt Finger des SNR

kleine Finger ( $F(1,12) = 21,169, p = 0,0003$ ).

Für die Interaktion Hemisphäre, Finger und Studiengruppe, die aussagt, dass es unabhängig von der Phase einen Unterschied zwischen den Fingern, der

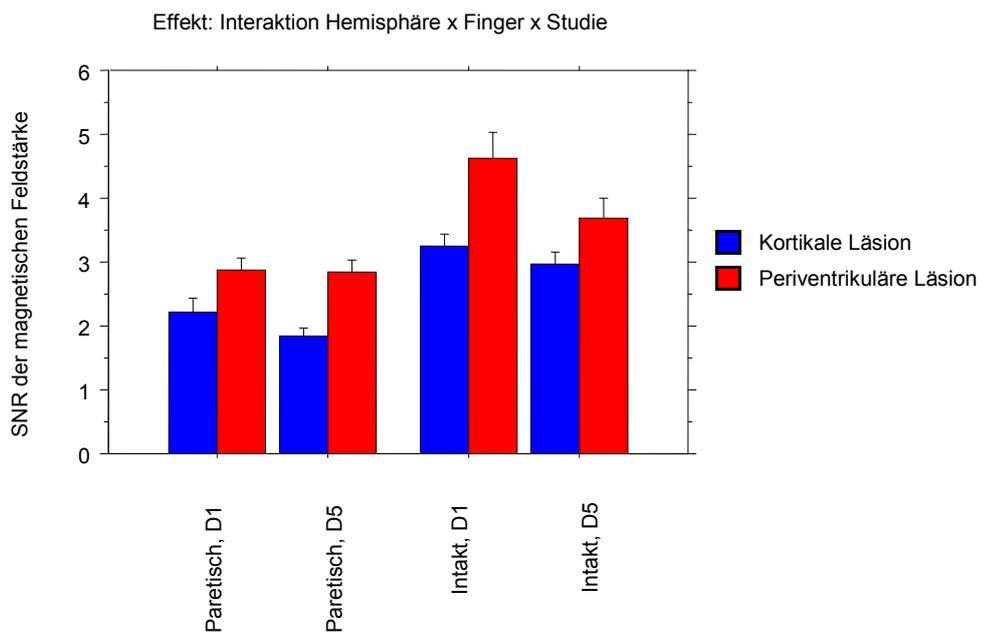


Abbildung 18: Interaktionen Hemisphäre, Finger und Studie n des SNR

Studiengruppe und der intakten und paretischen Hemisphäre gibt, ergibt sich im Gegensatz zur Auswertung der Signalamplitude ein hohes Signifikanzniveau ( $F(2,24) = 6,465$ ,  $p = 0,025$ ). So ist auf der paretischen Seite für die Gruppe mit kortikaler Läsion das SNR-Verhältnis der neuronalen Aktivierung des Daumens größer als für den kleinen Finger.

Insgesamt liegen die SNR-Werte für die Gruppe mit ipsilateraler kortikomuskulärer Ansteuerung und periventrikulärer Läsion in ihrer Aktivität jedoch höher als in der Untersuchung der Gruppe mit kontralateraler Motorsteuerung und kortikaler Läsion. Dieses Resultat ergab sich ebenfalls bei Stimulation der intakten Seite. Der Unterschied des SNR zwischen D1 und D5 fällt auf der intakten Seite für die kortikal läionierte Gruppe geringer aus als für die periventrikulär läionierte Gruppe. Auf der intakten Seite wäre eigentlich ein annähernd gleiches Niveau für beide Finger zu erwarten. Die signifikante Interaktion, die sich für die Untersuchung der magnetischen Feldaktivität für die Faktoren „Zeit“, „Läsionsseite“ und „Finger“ nachweisen ließ, tritt bei der Untersuchung des Signal-Rausch Verhältnis nicht mehr auf ( $F(2,24) = 0,248$ ,  $p = 0,7822$ ).

### **3.2. Verhaltensdaten der PräCimt- und PostCimt-Messungen**

Die Daten der Zweipunktdiskrimination aus der PräCimt und PostCimt Messung stellen die trainingsinduzierte Leistungsverbesserung durch das Constraint-Induced Training dar. Als Parameter für die sensorische Diskriminationsleistung wurde bei den Versuchspersonen die Zweipunktdiskrimination ermittelt. Je kleiner die Diskriminationsdistanz, desto besser die diskriminatorisch sensorische Leistung.

Die beiden Studiengruppen, die sich in der Lokalisation der Schädigung unterschieden, zeigen auch einen statistisch deutlichen Unterschied in der Zweipunktdiskriminationsdistanz ( $F(1,12) = 23,250$ ;  $p = 0,0004$ ). Demnach zeigt die Gruppe mit periventrikulären Läsionen und erhaltenen kortikalen Strukturen wesentlich kleinere Distanzen als die Gruppe mit kortikalen Läsionen, deren

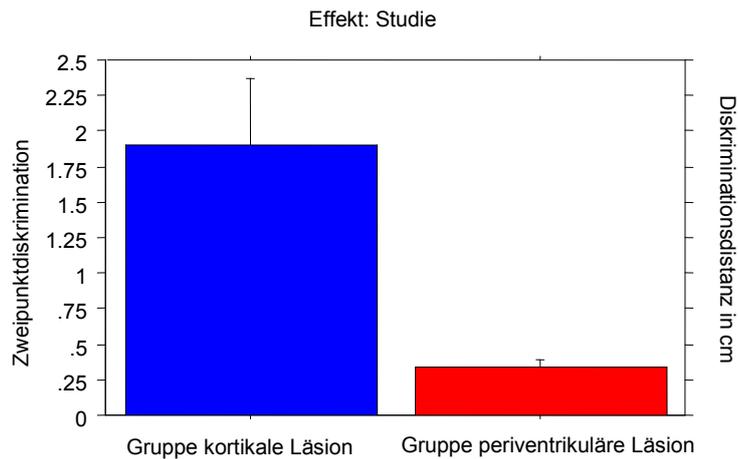


Abbildung 19: Effekt Studie der Zweipunktdiskrimination

Zweipunktdiskriminationsdistanz wesentlich größer ist.

Auch eine Änderung der Verhaltensdaten über die Messzeitpunkte, d.h. vom Prä- zum Posttrainingszeitpunkt ist zu sehen ( $F(1,12) = 14,624$ ,  $p = 0,0024$ ).

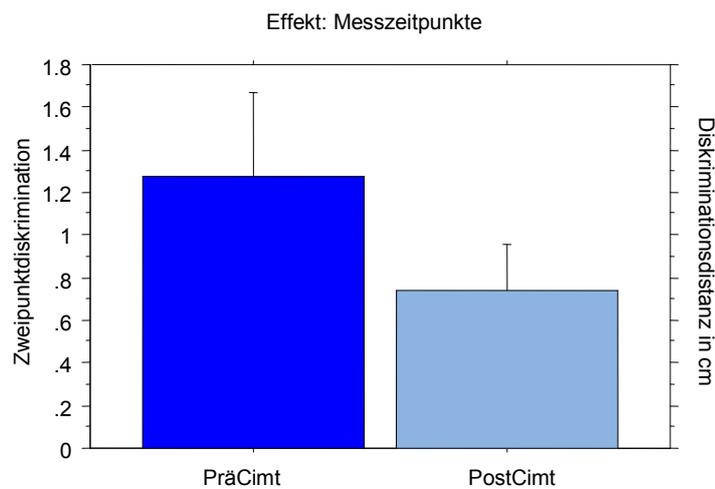


Abbildung 20: Effekt Messzeitpunkte der Zweipunktdiskrimination

Hochsignifikant sind hierbei auch die Befunde, wenn die Zweipunktdiskrimination einerseits an der paretischen und andererseits an der

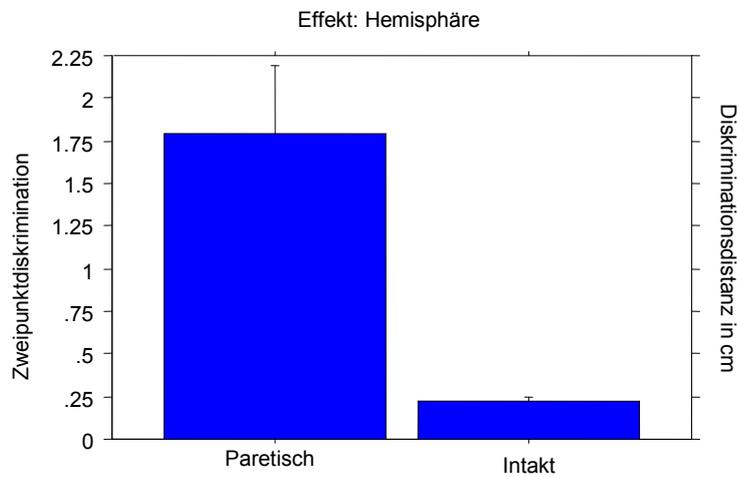


Abbildung 21: Effekt Hemisphäre der Zweipunktdiskrimination

intakten Hand durchgeführt wurde: Effekt Hemisphäre (paretische Seite vs. intakte Seite) ( $F(1,12) = 31,711$ ,  $p = 0,0001$ )

Für die Interaktion von Messzeitpunkt und Hemisphäre ( $F(1,12) = 11,332$ ,  $p =$

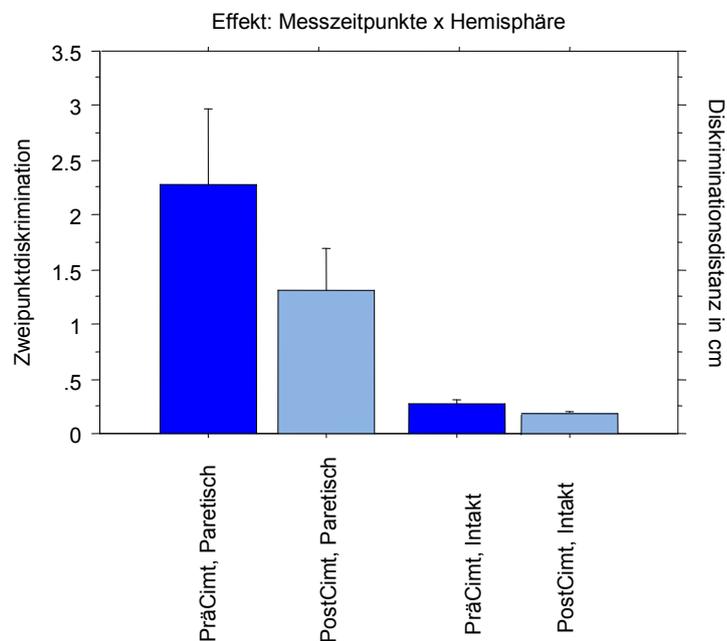


Abbildung 22: Effekt Messzeitpunkte, Hemisphäre der Zweipunktdiskrimination

0,0056) nimmt die Zweipunktdiskriminationsschwelle von PräCimt nach PostCimt ab und dementsprechend das Auflösungsvermögen zu.

Die Interaktion von „Messzeitpunkten x Hemisphäre und Studie“ zeigt eine

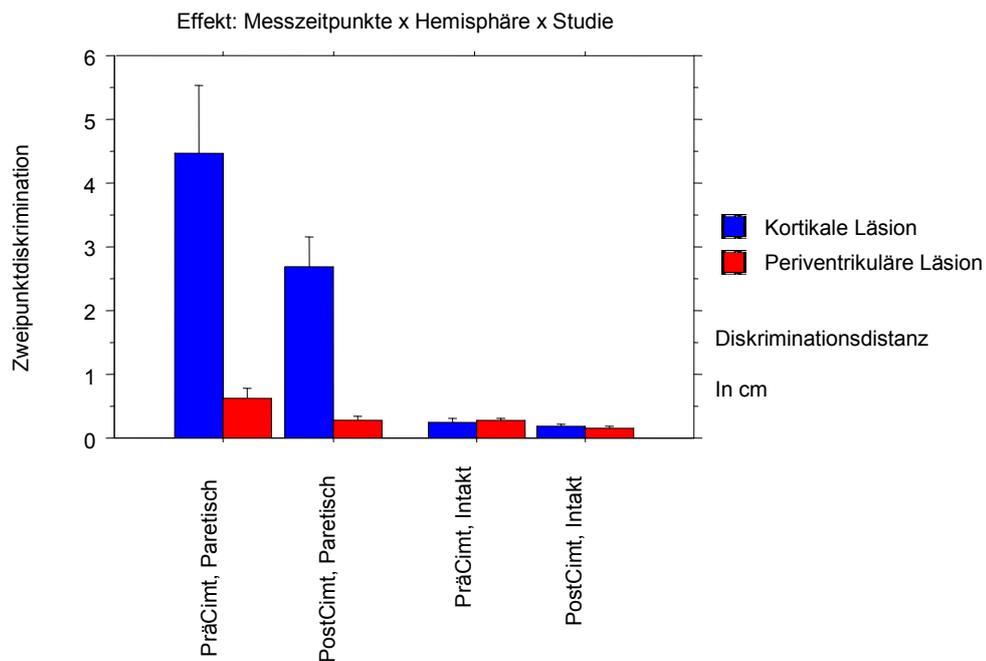


Abbildung 23: Effekt Messzeitpunkte, Hemisphäre, Studie der Zweipunktdiskrimination

hohe Signifikanz ( $F(1,12) = 6,356$ ,  $p = 0,0269$ ). Deutlich ist in der Grafik die Verbesserung der sensorischen Leistung für die Gruppe mit kortikalen Läsionen zu erkennen. Für die Studiengruppe aus dem Jahr 2006 mit ipsilateralen kortikomotorischen Bahnen und periventrikulärer Läsion ist das Ausgangsleistungsniveau bereits sehr hoch, hier zeigt sich nur eine geringfügige Verbesserung.

### 3.3 Korrelationsanalyse der sensorischen Leistung mit Signal und Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) für die Prä- und PostCimt- Messung

Zur Bestimmung, ob zwischen der Zweipunktdiskrimination und der Signalstärke, bzw. des Signal/Rausch Verhältnisses ein Zusammenhang besteht, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Abbildung 24 gibt die Korrelation der Werte aus den Signal Ergebnissen mit der Zweipunktdiskrimination der beiden Studiengruppen für die Phase PräCimt und PostCimt an.

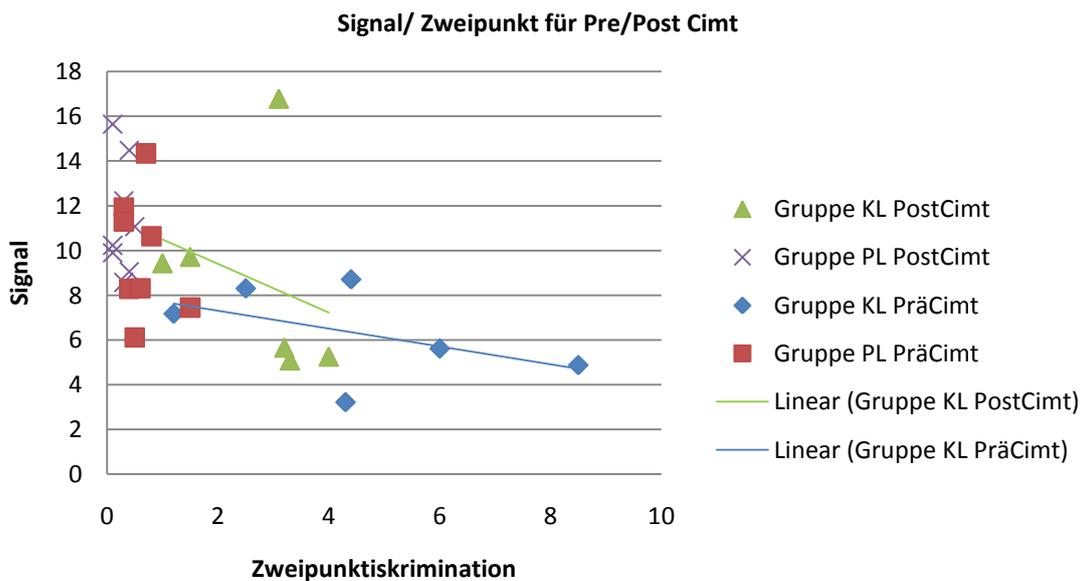


Abbildung 24: Korrelation des Signals mit der Zweipunktdiskrimination

Der Korrelationskoeffizient  $r$  beträgt für die Phase PräCimt  $r = -0,61$ . Damit besteht eine negative Korrelation zwischen dem Signal und der Zweipunktdiskriminationsschwelle. Das bedeutet, dass eine schlechtere Zweipunktdiskriminationsdistanz mit einer Abnahme der neuronalen Gesamtaktivität einhergeht. Für den Messzeitpunkt PostCimt ist der Korrelationskoeffizient  $r = -0,44$  ebenfalls negativ. Allerdings wird der

Korrelationskoeffizient von einem Ausreißer beeinflusst, der von der Regressionsgeraden stark abweicht. Um diesen Ausreißer bereinigt, beträgt der Korrelationskoeffizient  $r = -0,79$ .

Betrachtet man die Ergebnisse der Zweipunktdiskrimination getrennt für die beiden Patientengruppen, so ist für die Patientengruppe mit der kortikalen Schädigung eine Verschiebung der Diskriminationsschwellen von hohen zu niedrigen Werten hin von der Messung vor zu nach dem Training, zu beobachten. Die Diskriminationsleistung für die Gruppe PL bewegt sich schon auf sehr hohem Niveau und wird in der Phase PostCimt nur gering verbessert, hier kommt es lediglich zu einer Zunahme im Bereich der Stärke des magnetischen Hirnsignals bzw. des SN-Verhältnisses.

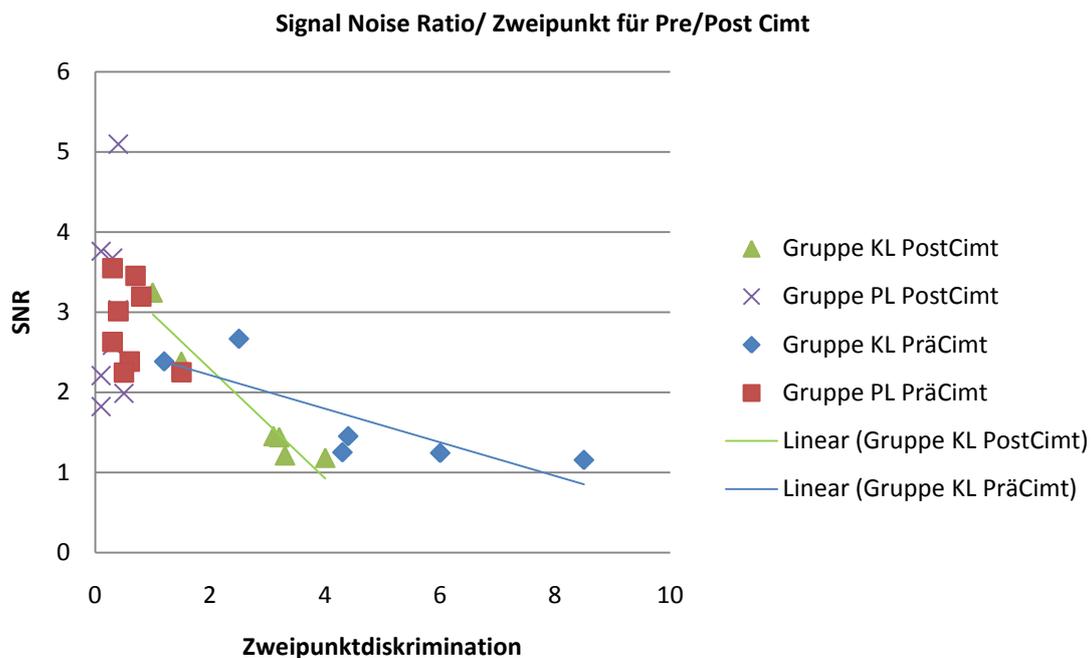


Abbildung 25: Korrelation des Signal-Rausch-Verhältnisses zur Zweipunktdiskrimination

Abbildung 25 zeigt die Korrelation der Werte des Signal-Rausch-Verhältnisses mit den Zweipunktdiskriminationsleistungen beider Studiengruppen. Durch Bildung des Verhältnisses Signal/ Rauschen ist der Ausreißer nicht mehr vorhanden. Der Korrelationskoeffizient beträgt für den Messzeitpunkt PräCimt  $r = -0,81$ .

Damit sind das Signal-Rausch-Verhältnis und die Zweipunktdiskriminationsschwelle deutlich höher negativ korreliert als die Zweipunktdiskrimination und die Magnetfeldamplitude. Bei der Verwendung des SNR-Verhältnisses als Maß für die kortikale Aktivierung ist für die Gruppe der periventrikulär geschädigten Personen des Messzeitpunkts PräCimt eine Verdichtung der Werte zu finden. Der Korrelationskoeffizient für den Messzeitpunkt PostCimt beträgt  $r = -0,66$  und fällt damit im Vergleich zum Messzeitpunkt PräCimt geringer aus. Diese Reduktion ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass durch die Verbesserung der Zweipunktdiskrimination die Streuung der Werte innerhalb der Gruppe reduziert wurde.

#### ***3.4. Euklidische Distanz zwischen Daumen (D1) und kleinem Finger (D5) über die Messzeitpunkte PräCimt, PostCimt und Follow Up***

Die kortikale Repräsentation der Hand lässt sich durch die euklidische Distanz zwischen den Dipollokalisierungen für den Daumen und den kleinen Finger beschreiben. Änderungen im Dipolabstand weisen auf Änderungen der funktionellen Organisation des somatosensorischen Kortex hin. Änderungen zwischen der Prä- und Posttrainingsphase sind ein Indiz für trainingsinduzierte plastische Änderungen der Kortexorganisation (Xerri et al., 1999<sup>195</sup>; Xerri et al., 1998<sup>180</sup>).

Zur Dipollokalisierung wurde die erste Aktivierung des somatosensorischen Kortex (N20) bestimmt und die Lage des Dipols zu diesem Zeitpunkt erfasst, dessen Orientierung nach anterior zeigt (Hari und Forss, 1999<sup>30</sup>). Siehe hierzu auch den Bildanhang der somatosensorisch evozierten Felder.

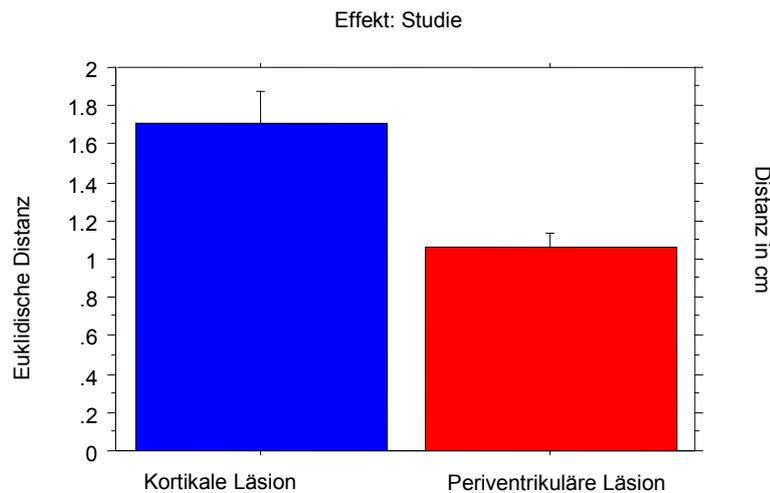


Abbildung 26: Effekt Studie der euklidischen Distanz

Für die beiden Patientengruppen fällt die euklidische Distanz deutlich unterschiedlich aus, wobei für die Gruppe der periventrikulär geschädigten Personen eine kleinere Distanz auffällt ( $F(1,12) = 10,403$ ,  $p = 0,0081$ ).

Die zeitliche Veränderung der Dipollokalisierung wird durch den Faktor „Phase“ wiedergegeben. Hier zeigt sich eine kontinuierliche Abnahme über alle Messzeitpunkte hinweg ( $F(2,24) = 4,279$ ,  $p = 0,0269$ ).

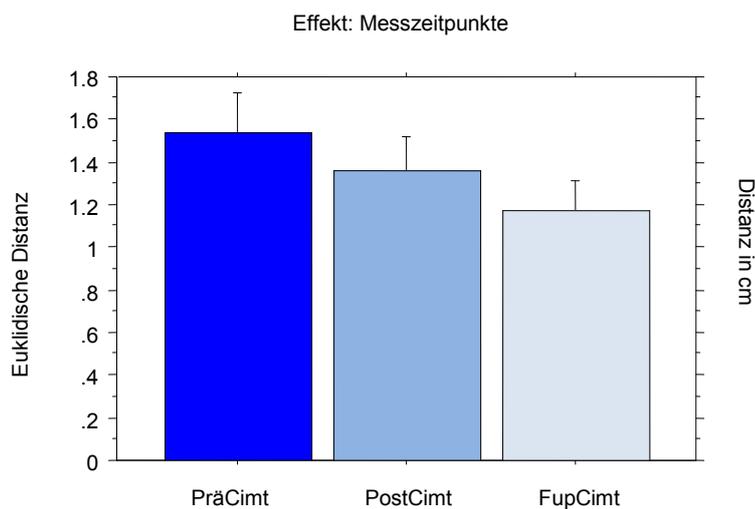


Abbildung 27: Effekt Messzeitpunkte der euklidischen Distanz

Auch für die Interaktion zwischen Phase und Studie ergibt sich eine Signifikanz ( $p = 0,0102$ ,  $F(2,24) = 5,682$ ). Auffällig ist hierbei die annähernd gleichbleibende geringe euklidische Distanz für die Studiengruppe mit periventrikulären

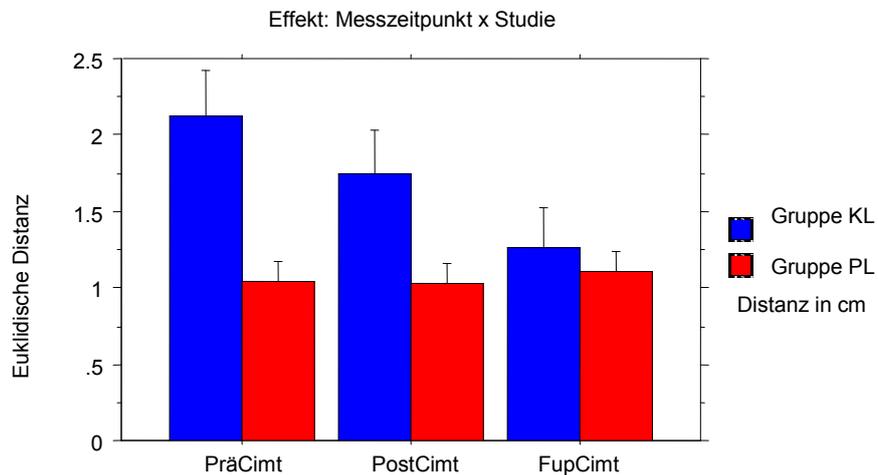


Abbildung 29: Effekt Messzeitpunkt, Studie der euklidischen Distanz

Läsionen, sowie die stetige Abnahme über die Phasen hinweg bei der Patientengruppe mit kortikaler Läsion (Gruppe KL). Wie zu erwarten, zeigt sich auch ein statistisch signifikanter Unterschied für die euklidische Distanz zwischen der paretischen und der intakten Hemisphäre ( $p = 0,0144$ ,  $F(1,12) = 8,415$ ).

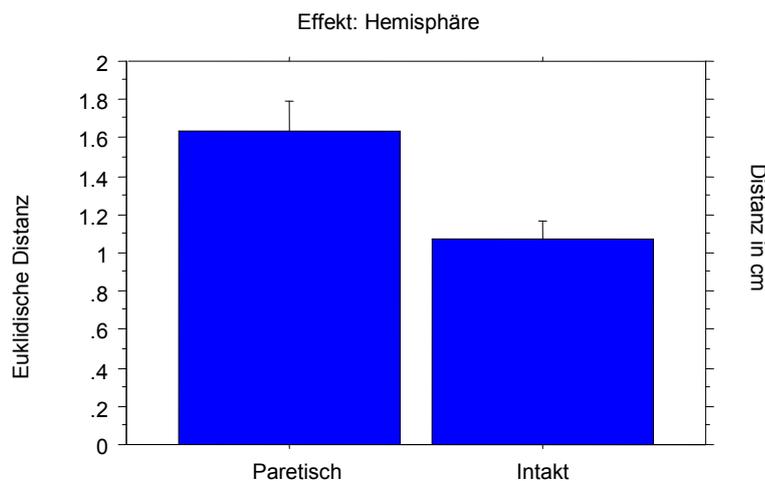


Abbildung 28: Effekt Hemisphäre der euklidischen Distanz

Interessanterweise ist die Distanz in der intakten Hemisphäre geringer als auf der paretischen Seite.

Für die Interaktion zwischen den Faktoren „Phase“ und „Hemisphäre“, also die Entwicklung der Distanz über die Zeit hinweg bei Beachtung der Variablen paretische Seite und intakte Seite, ergibt sich ein p-Wert von 0,0473 und ein F-Wert (2,24) von 3,517.

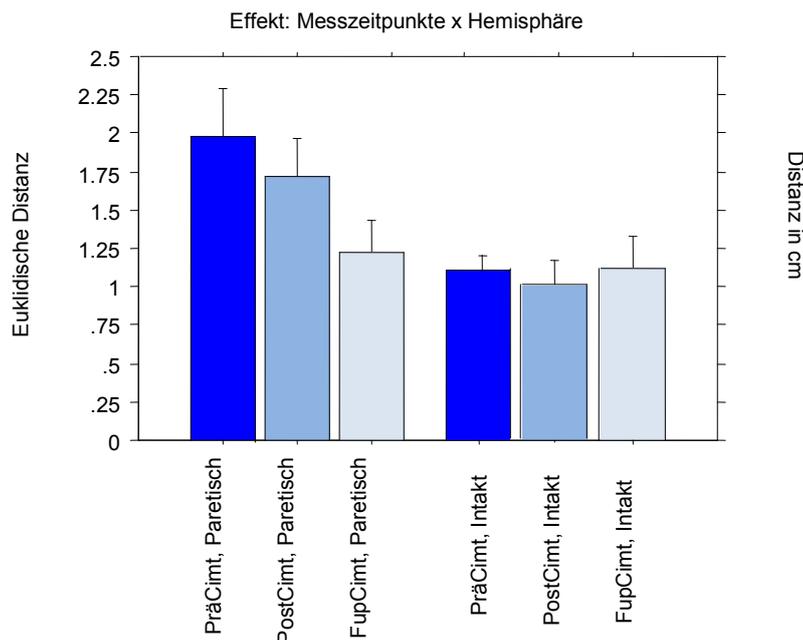


Abbildung 30: Effekt Messzeitpunkte, Hemisphäre der euklidischen Distanz

In der dazugehörigen Abbildung 30 ist eine kontinuierliche Abnahme der euklidischen Distanz auf der ipsiläsionalen Seite zu erkennen. Auf der intakten, kontraläsionalen Seite nimmt die Distanz durch das Training etwas ab, um im Halbjahres Follow Up wieder auf Ausgangsniveau anzusteigen.

Für die Studiengruppe mit periventrikulären Läsionen sind die euklidischen Distanzen der paretischen Hemisphäre nahezu gleich zu den Distanzen der intakten Hemisphäre. Bei der Studiengruppe der unilateral kortikal läsierten Patienten sind die Distanzen dagegen vor dem Training wesentlich größer im Vergleich zur gesunden Seite, verringern sich aber und nähern sich dadurch denen der intakten Seite an.

Tabelle 1: die euklidischen Distanzen beider Studiengruppen

**Gruppe:  
kortikale Läsion**

	Paretisch			Intakt		
	PräCimt	PostCimt	Follow Up	PräCimt	PostCimt	Follow Up
<b>Distanz (cm)</b>	2,89	2,17	1,30	1,34	1,32	1,22
<b>SD</b>	0,87	1,09	1,04	0,32	0,69	0,87

**Gruppe:  
periventriculäre  
Läsion**

	Paretisch			Intakt		
	PräCimt	PostCimt	Follow Up	PräCimt	PostCimt	Follow Up
<b>Distanz (cm)</b>	1,14	1,22	1,16	0,87	0,74	1,04
<b>SD</b>	0,20	0,19	0,10	0,10	0,09	0,20

Für die Interaktion zwischen den Messzeitpunkten, der Hemisphäre und den Studiengruppen ist keine Signifikanz zu verzeichnen ( $p = 0,1186$ ,  $F(2,24) = 2,353$ ).

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

Die ersten Studien zur kortikalen Plastizität zeigten, dass eine Veränderung der neuronalen Schaltkreise bei einer Schädigung eines peripheren Nervs möglich ist (Tower, 1940<sup>200</sup>).

Von der Entdeckung der Plastizität, wie sie Paul Broca (Broca, 1880<sup>196</sup>) für das Sprachareal beschreibt, mit der Möglichkeit der interhemisphärischen Kompensation bis zur Darstellung von neuronalen Aktivierungen mittels hochauflösenden Kernspintomographen und Magnetenzephalographen dauerte es allerdings mehr als 100 Jahre. Im Lauf der Zeit konnten zunehmend Belege für neuroplastische Veränderungen gefunden werden, wie z. B. eine alternative Lokalisation des Sprachkortex in der anderen Hemisphäre (Rasmussen und Milner, 1977<sup>197</sup>).

Zunächst waren diese Funde begrenzt und boten den Wissenschaftlern noch kein ausreichendes Fundament für allgemein gültige Theorien. Nachdem mehr und mehr ein breiteres Verständnis der Vorgänge im intakten und geschädigten Kortex des Menschen erlangt und die Fähigkeit des Gehirns zur Regeneration erkannt wurde, begann man die Möglichkeiten der adaptiven Plastizität für verschiedene Formen der Rehabilitationsmedizin anzuwenden.

So ist es nicht nur für den Patienten wichtig zu wissen, dass eine Therapie überhaupt funktioniert, deren Wirkung auf den Körper nicht bekannt ist. Vielmehr bietet der Erfolg einer physiotherapeutischen Anwendung auch dem Forscher die Möglichkeit mit neuartiger Technologie ein Verständnis für plastische Vorgänge im Gehirn des Patienten zu erlangen. Damit kann eine stetige Verbesserung der medizinischen Behandlung erreicht und neurowissenschaftliche Grundlagenforschung vorangetrieben werden.

In den vergangenen 10 Jahren bereiteten die Erfolge der Constraint-Induced movement Therapie den Weg für eine breite Anwendung dieser sowohl in der Rehabilitationsmedizin, als auch in der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung zur Neuroplastizität.

Primär fand die neuartige Therapie ihre Anwendung an erwachsenen Schlaganfallpatienten, die durch das Ereignis einen Verlust ihrer motorischen und sensiblen Fähigkeiten erlitten hatten (Taub et al., 1993<sup>166</sup>; Taub et al., 1999<sup>170</sup>; Taub et al., 2006<sup>171</sup>).

#### **4.1. Frühkindliche Hirnläsion vs. Apoplex des Erwachsenen – unterschiedliche Ausgangsbedingungen und bedingte Vergleichbarkeit**

Erst in den vergangenen 7 Jahren wurde das Anwendungsspektrum vom Erwachsenen auf das Kind erweitert.

Der wichtigste Unterschied zwischen Erwachsenen und Kindern, die diese neue Therapieform erhalten, ist der Zeitpunkt der Entstehung der Läsion (DeLuca et al., 2006<sup>198</sup>). So ist bei den Kindern dieser Studie eine Vernachlässigung der betroffenen paretischen Seite von Geburt an zu verzeichnen (Taub et al., 1994<sup>167</sup>, 1995<sup>169</sup>) und das geschieht in einem für die neuronale Entwicklung des noch jungen Menschen wichtigen Lebensabschnitt. So wird in den ersten Lebensjahren erst die Basis für die weitere motorische Reifung des Kindes geschaffen, die später von herausragender Bedeutung für das Ausüben von komplexen körperlichen Bewegungen ist. Zwar ist das sich noch entwickelnde Gehirn prinzipiell eher in der Lage Schädigungen, wie sie z. B. durch einen Infarkt der Arteria cerebri media auftreten, zu kompensieren (Teuber und Rudel, 1962<sup>199</sup>; Kennard 1936<sup>115</sup>; Tower, 1940<sup>200</sup>). Auch ist eine in utero aufgetretene Schädigung besser kompensierbar als eine postnatale (Carr et al., 1993<sup>153</sup>), dennoch fehlen hier die erlernten Fähigkeiten diese Extremität zu steuern und damit die präformierten neuronalen Schaltkreise, die im Gegensatz zu Schlaganfallpatienten erst noch erworben werden müssen.

Daher sind Vergleiche von Studien mit Schlaganfallpatienten mit Studien an Kindern nur bedingt zulässig, da das neuronale System der paretischen Seite nicht wie bei Erwachsenen geformt ist, sondern durch Constraint-Induced-Training erst noch geformt werden muss.

##### 4.1.1. Die beiden Studiengruppen

Die hier vorliegende Studie untersucht dabei die somatosensorische Organisation zweier Patientengruppen von denen die eine (Gruppe PL: mit

periventrikulären Läsionen) die efferenten kortikomotorischen Befehle aus dem intakten ipsilateralen Kortex erhält und die andere aus dem kontralateralen Kortex (Gruppe KL: mit kortikalen Läsionen).

Dabei weisen beide Gruppen ähnliche motorische Einschränkungen auf (Wilke et al., 2008<sup>11</sup>). Beide Gruppen besitzen auch einen funktionellen primär somatosensorischen Kortex auf der Läsionsseite (siehe hierzu die Bildanlage). Bedeutend ist an den Studienteilnehmern auch, dass konfundierende Variablen bei diesen primär ausgeschlossen wurden. Die Läsionen der Studienteilnehmer sind streng einseitig. Zusätzlich wurden zu Beginn epileptische Erkrankungen ausgeschlossen, die zu einer neuronalen Reorganisation führen können (Morimoto et al., 2004<sup>201</sup>; Voets et al., 2006<sup>202</sup>).

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie der beiden Studiengruppen mit Resultaten aus anderen Arbeiten erörtert und diskutiert.

In der vorliegenden Untersuchung wurde als Maß für die Aktivität der kortikalen Erregung im Erregungszeitraum des primär somatosensorischen Kortex die Signalamplitude (RMS) und das Signal-Rausch-Verhältnis herangezogen, das die Aktivität des S1 Kortex in dem für den S1 typischen Zeitintervall angibt.

## **4.2. Neuronale Gesamtaktivität des S1**

### 4.2.1. Interpretation der Aktivierungsunterschiede beider Gruppen

Eine taktile Stimulation der Haut führt zu einer Aktivierung des primären somatosensorischen Kortex. Die Magnetfelder, die von den neuronalen Strömen im primär somatosensorischen Kortex (S1) ausgelöst werden, lassen sich mittels Sensoren über der Kopfoberfläche aufzeichnen. Nach repetitiver Stimulation und Mittelung der Hirnantworten auf diese Reize erhält man ein charakteristisches räumlich zeitliches Aktivierungsmuster, das Informationen über die Verarbeitung taktiler Reize enthält.

In der vorliegenden Studie wurden Daumen und kleiner Finger beider Hände studiert. Für die beiden Patientengruppen zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Lokalisation der Schädigung (Staudt et al., 2006<sup>8</sup>). So ist bei der Patientengruppe mit den ipsilateralen kortikomotorischen Bahnen und periventrikulärer Schädigung wie auch bei der Gruppe mit den kontralateralen kortikomotorischen Bahnen und kortikaler Schädigung der S1 Kortex

vorhanden. Allerdings liegt hier bei der ersten Gruppe die Schädigung im periventriculären Mark und erlaubt bei dieser Patientengruppe ein intaktes primär somatosensorisches Nervengewebe im Vergleich zur Gruppe mit den kontralateralen kortikomotorischen Bahnen, deren Läsionen im kortikosubkortikalen Bereich liegen und damit direkt am oder um den Ort der primären Reizverarbeitung (Staudt et al., 2004<sup>6</sup>). Dies verdeutlicht auch die Darstellung der somatosensorisch evozierten Felder in den Diagrammen im Anhang dieser Arbeit. Die höhere gemessene Magnetfeldstärke der Gruppe mit periventriculärer Schädigung kommt in einem höheren N 20 Peak zur Geltung.

#### 4.2.2. Gruppe PL: nicht funktionaler M1 Kortex aufseiten der Läsion

Dass der primär somatosensorische Kortex bei dieser Gruppe sehr gut funktioniert, ein aktiver primär motorischer Kortex aber nicht durch TMS auslösbar ist, lässt sich durch die ontogenetische Entwicklung der Bahnen erklären.

Findet die Schädigung zu Beginn des letzten Trimenons der Schwangerschaft statt, werden die efferenten kortikomotorischen Bahnen in Mitleidenschaft gezogen. Da aber die afferenten sensiblen thalamokortikalen Bahnen zu diesem Zeitpunkt erst noch gebildet werden (Kostovic und Judas, 2002<sup>160</sup>), ist es ihnen möglich um die Läsion herum ihren Weg zum Zielort (S1) zu finden und damit die sensible Wahrnehmung zu ermöglichen. Dies konnte in einer magnetresonanztomographischen Studie im Jahr 2006 durch direktes Darstellen der Faserverläufe (diffusion tensor tractography) nachgewiesen werden (Staudt et al., 2006<sup>8</sup>). Somit ist der M1 hier zwar auf zellulärer Ebene angelegt, jedoch aufgrund mangelnder sensorischer Afferenzen nicht funktional und damit auch der Stimulation von extrakranial nicht zugänglich.

#### 4.2.3. Dissoziation von S1 und M1

Die Patientengruppe mit ipsilateralen efferenten motorischen Bahnen und periventriculärer Schädigung (Gruppe PL) weist nur einen primär motorischen Kortex auf, der sich auf der nicht läsionierten Hirnhälfte befindet und beide Körperseiten motorisch ansteuert. In Verbindung mit einem primär somatosensorischen Kortex auf der läsionierten Seite wird diese Dissoziation

der Somatomotorik genannt (Cohen, 1991<sup>203</sup>, Staudt et al., 2006<sup>8</sup>, Thickbroom et al., 2001<sup>204</sup>).

#### 4.2.4. Trainingsinduzierte Veränderungen der kortikalen Aktivität - Zunahme der neuronalen Aktivität nach Training

Sowohl in der Signalamplitude des S1 als auch im Verhältnis der Gesamtaktivität zum Hintergrundrauschen, welche die störende neuronale Hintergrundaktivität berücksichtigt, sind Veränderungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten zu erkennen, die durch das Training hervorgerufen werden. So nimmt die neuronale Aktivität in der Messung direkt nach dem zweiwöchigen Training zu, um dann im halbjährigen Follow up unter das Ausgangsniveau abzufallen. Erstaunlich ist hierbei der Abfall der neuronalen Aktivität unter das Ausgangsniveau, der keineswegs zu erwarten war, da die Verbesserung der sensorischen Diskriminationsleistung im Follow Up durchaus noch vorhanden ist (siehe Tabelle 2 im Bildanhang). Vielmehr geht man bisher von neu rekrutierten Nervenzellen durch das Training aus, die eine größere Feldaktivität hervorrufen können.

#### 4.2.5. Gebrauchsabhängige Plastizität – ist sie induzierbar durch CIMT?

In einigen Studien wurde beobachtet, wie ein motorisches Training nach artifizieller Schädigung des motorischen Kortex eine Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsfeldes schuf und damit auch eine verstärkte neuronale Feldaktivität (Nudo et al., 1996<sup>205</sup>). Dass motorisches Training bei Gesunden ähnliche Auswirkungen auf die neurokortikale Verarbeitung hat wie das Constraint-Induced Training, kann am Beispiel von Blinden anschaulich vergegenwärtigt werden, welche die Braille-Schrift mit ihren Fingern ertasten. Sie weisen hier ein größeres Repräsentationsfeld auf als Sehende, die ihre Finger weit weniger intensiv sensorisch nutzen (Pascual-Leone und Torres, 1993<sup>206</sup>). Nicht nur bei Blinden, sondern auch bei professionellen Musikern, die verstärkt ihren Daumen benutzen, ist eine Vergrößerung des Repräsentationsfeldes zu messen (Elbert et al., 1998<sup>39</sup>).

Auch Liepert interessierte sich für die gebrauchtsabhängige Plastizität bei CIMT und führte mehrere Studien an Schlaganfallpatienten durch, die ein Constraint-

Induced Training erhielten, mit dem Ergebnis eines wiederum vergrößerten motorischen Repräsentationsfeldes des Musculus abductor pollicis der paretischen Hand (Liepert et al, 1998<sup>207</sup>).

In einer kernspintomografischen Untersuchung zur neuronalen Aktivität des Gehirns nach CIMT Training bei Patienten mit kurz zuvor erlittenem Schlaganfall konnte Greenberg (Greenberg et al., 2004<sup>208</sup>) eine verstärkte Aktivierung des Kortex auf der ipsiläsionalen Seite nach CIMT Training messen, die auch noch vier Monate nach Training Bestand hatte.

#### 4.2.6. Zunahme der grauen Substanz durch CIMT

In einer neueren kernspintomographischen Untersuchung an Schlaganfallpatienten unter Mitwirkung des renommierten Erfinders der CIMT-Therapie, Edward Taub, war mittels Voxel basierten Kernspinmessungen sogar eine Zunahme der grauen Substanz der betroffenen Hemisphäre gemessen worden, was einmal mehr die erstaunlichen Fähigkeiten des menschlichen Gehirns zur Regeneration unterstreicht (Gauthier et al., 2008<sup>100</sup>). Ob diese Effekte Ursache oder Wirkung des Erfolgs des CIMT Trainings sind, bleibt noch offen, ebenso ob dieselben Veränderungen auch im heranwachsenden Gehirn stattfinden.

In der hier vorliegenden Arbeit lässt sich allerdings nicht wie in der Studie von Gauthier ein Rückschluss auf eine Zunahme der grauen Substanz ziehen. Denn die MEG misst lediglich eine neuromagnetische Erregung im Kortex, ganz gleich ob diese von bestehenden oder neu entstandenen Zellen stammt.

Den genannten Studien gemeinsam ist die Vergrößerung der kortikal aktivierten neuronalen Felder, deren Erregung sich in einer gebesserten Funktion des Erfolgsorgans ausdrückt.

#### 4.2.7. Abnahme der kortikalen Aktivität über die Phasen

Wie aber lässt sich in diesem Zusammenhang die Abnahme der kortikalen Aktivität über die Phasen verstehen, wo doch bisher nur Zunahmen der kortikalen Repräsentation und damit auch verstärkte neuronale Aktivität messbar waren? Liepert machte in seinen weiteren Untersuchungen zur Reorganisation des Kortex nach Constraint-Induced Training die Beobachtung,

dass sich nach dem Training die zuvor vergrößerten motorischen Repräsentationsfelder im Follow Up trotz gleichbleibend gebesserter Funktion verkleinerten und damit eine Verkleinerung nicht zwangsläufig mit einer Reduktion der motorischen Fähigkeiten einherging (Liepert et al., 2000<sup>97</sup>, Liepert et al., 2004<sup>209</sup>). So könnte zunächst der Anstieg der Aktivität im stimulierten Areal über die Phasen „PräCimt“ zu „PostCimt“ Ausdruck einer gesteigerten Aktivität durch prozedurales Lernen sein, wie es beim CIMT-Training erfolgt. Später wird dann im Follow Up nach erlerntem Handlungsablauf weniger metabolische Aktivität für dieselbe Bewegungskaskade bzw. Sensibilitätsempfindung im sensorischen Kortex benötigt. Letztlich kann man hier von einer deutlichen Effizienzsteigerung sprechen, man kann auch vom Mini Max Prinzip sprechen.

In einer weiteren Studie von Lotze et al. wurden professionelle und amateurhafte Musiker mittels EMG und fMRI beim imaginären und tatsächlichen Training einer Mozart Partitur gemessen, mit dem Ergebnis, dass die sensorimotorische Repräsentation bei professionellen Musikern fokussierter und in ihrer neuronalen Aktivität geringer ist im Vergleich zu dem der Amateurmusiker. Dies zeigt die Abhängigkeit der Plastizität vom Training und wie neu und damit einstudiert eine motorische oder sensible Komponente für das sensorimotorische System ist (Lotze et al., 2003<sup>210</sup>).

Auch wenn in diesen Studien der motorische Kortex zur Untersuchung diente, so ist dennoch ein Rückschluss auf den sensorischen Kortex zu ziehen, da dieser funktionell ähnlich somatotop geordnet ist und gleiche Kompensationsmechanismen nach Schädigungen aufweist.

#### 4.2.8. Limitation der Ergebnisse

Sowohl in der Signalamplitude als auch im Signal-Rausch-Verhältnis sind Aktivitätsänderungen zu sehen. Allerdings ist für ein eindeutig signifikantes Ergebnis mit Einbeziehung der Läsionsseite eine Veränderung über die Phasen mit Interaktion der Hemisphäre gefordert.

In der vorliegenden Studie konnte jedoch keine derartige signifikante Interaktion festgestellt werden, auch wenn dies aufgrund der verbesserten Leistung der paretischen Seite zu erwarten wäre. Die trainingsinduzierte Veränderung ist

nicht eindeutig einer Hemisphäre zuzuordnen. Entsprechend den trainingsinduzierten neuroplastischen Veränderungen, wie sie nach der Hebb'schen Regel (Hebb, 1949<sup>103</sup>, Wang et al., 1995<sup>211</sup>) zu erwarten wären, sollte hier eine Reduktion der Aktivität der nicht beanspruchten Extremität (nicht paretische, intakte Hand) nach dem Constraint-Induced Training zu sehen und eine verstärkte Aktivität nach erzwungenem Gebrauch der paretischen Hand zu verzeichnen sein.

Lediglich die dreifache Interaktion „Messzeitpunkte x Hemisphäre x Finger“ gibt einen richtungsweisenden Verlauf wider, mit Zunahme der Aktivität sowohl auf der paretischen als auch auf der intakten Seite nach Training und einer Abnahme der Aktivität im Follow up.

Die Leistungsunterschiede beider Gruppen werden aus der signifikanten Interaktion „Hemisphäre x Finger x Studie“ ersichtlich, wobei für den Daumen (Druschky et al., 2002<sup>212</sup>), der für den Pinzettengriff von größerer Bedeutung ist als der kleine Finger, eine höhere Aktivität zu sehen ist.

Bei insgesamt kleiner Fallzahl wurde in der hier vorliegenden Untersuchung auf eine Aufschlüsselung nach Geschlecht der Studienteilnehmer verzichtet, auch wenn neuere Studien an Tieren einen ersten Hinweis auf gesteigerte Plastizitätsvorgänge bei weiblichen Tieren aufgrund der neurologischen Wirkung der gonadalen Hormone zeigten (Kolb et al., 2003<sup>213</sup>), zumal sich ein Teil der Versuchsteilnehmer am CIMT in der Geschlechtsreife befand. In dieser Entwicklungsphase sind die gonadalen Hormone ungleich stärker aktiv als in den Lebensphasen davor und danach.

### **4.3. Verhaltensdaten**

4.3.1. Der Gruppenunterschied – liegt die Ursache in der Lokalisation der Schädigung?

Als Maßstab für die Verbesserung der Somatosensorik diene in dieser Untersuchung die Zweipunktdiskrimination, die über die afferenten, epikritischen Fasern des Hinterstrangs und schließlich die aufsteigenden gekreuzten, thalamokortikalen Bahnen vermittelt wird (Purves, 2007<sup>24</sup>).

Bezüglich der Unterschiede beider Gruppen ist hier eine schlechtere sensorische Ausgangsleistung einer Gruppe festzustellen.

So ist die Gruppe der kortikal geschädigten Patienten in ihrer Zweipunktdiskrimination wesentlich stärker beeinträchtigt als die Patientengruppe mit einer periventrikulären Schädigung und nahezu intaktem kortikalen Gewebe. Speziell bei dieser Gruppe konnte die sensorimotorische Dissoziation festgestellt werden (Tecchio et al., 2006<sup>214</sup>).

Offensichtlich spielt hier die Tatsache eine Rolle, dass sich auf der läsierten Hemisphäre der primär somatosensorische Kortex liegt und der zugehörige primär motorische Kortex sich auf der gegenüberliegenden, intakten Hemisphäre befindet, für die sensorische Leistung keine wesentliche Rolle. Daher ist trotz der interhemisphärischen Verbindung keine Beeinträchtigung entstanden. Warum die Gruppe mit kontralateralen motorischen Projektionen und kortikaler Schädigung in ihrer Sensorik wesentlich beeinträchtigt ist, lässt sich auf die vielfältige Interaktion des primär motorischen und sensiblen Kortex zurückführen.

Zwischen beiden funktionellen Systemen bestehen enge Verbindungen (siehe Kapitel 1.2.7. Funktionelle Verbindungen zwischen dem somatosensorisch und dem somatomotorischen Kortex). Letztlich kommt es zu einer wesentlich stärkeren sensorischen Verbesserung bei der Gruppe mit ipsiläsionalem sensorischem und motorischen Kortex, die sich in einer Verkürzung der Zweipunktdiskriminationsdistanz ausdrückt, da hier die Ausgangsleistung wesentlich schlechter ist und damit ein höheres Potenzial für sensorischen Gewinn besitzt.

Auch scheint hier die Lage der Läsion eine nicht unbedeutende Rolle zu spielen, da die kortikalen sensorischen Funktionseinheiten des S1 der Gruppe mit ipsilateralen kortikomotorischen Bahnen und periventrikulärer Läsion intakt sind und nicht wie bei der Gruppe mit den kontralateralen kortikomotorischen Bahnen und kortikaler Schädigung gestört ist.

#### 4.3.2. Korrelation der neuronalen Aktivität mit der sensorischen Leistung

In Korrelationsanalysen wurde untersucht, ob zwischen der sensorischen Leistung in Form der Zweipunktdiskrimination und der neuronalen Aktivität, die sich in der magnetischen Feldstärke abbildet, ein Zusammenhang besteht.

Für die Gesamtaktivität zeigt sich bei der Patientengruppe mit kortikalen Läsionen und schlechter sensorischer Ausgangsleistung eine negative Korrelation. Das bedeutet, dass bei schlechter Diskrimination auch eine geringe magnetische Feldstärke für den abgeleiteten Dipol vorherrscht, als Ausdruck einer unzureichenden kortikalen Aktivierung durch den somatosensorischen Reiz, wie er durch die taktile Stimulation der Membran ausgelöst wird. Durch das Training wird bei dieser Gruppe eine Verbesserung der sensorischen Leistung ausgelöst, was sich in einer höheren kortikalen Aktivität ausdrückt. Zwar lässt sich dies nicht mit gleichartigen Versuchsansätzen ähnlicher Studien belegen, dennoch gibt es hierzu Studien, die z. B. in der funktionellen Magnetresonanztomographie als Korrelat zur Magnetenzephalographie erhöhte Aktivität im motorischen und sensorischen Kortex der läsierten Hemisphäre nach CIMT-Therapie nachweisen konnten (Greenberg et al., 2004<sup>208</sup>, Johansen-Berg et al., 2002<sup>215</sup>).

Für die Patientengruppe mit periventrikulärer Schädigung, die nur ein geringes sensorisches Defizit aufweist, zeigt sich vor und nach Training eine bereits sehr gute sensorische Funktion mit nur geringer Varianz der Messdaten, da hier nahezu normverteilte sensorische Leistungsdaten vorliegen. Eine Korrelation kann hier damit auch keinen Nutzen der Therapie aufzeigen, weswegen eine Korrelationsanalyse hier nicht sinnvoll erscheint. Bedeutend ist hier, dass die Korrelation auch im Signal-Rausch-Verhältnis Bestand hat.

#### **4.4. Dipolorientierung während der somatosensorischen Entwicklung**

Neuere Entwicklungen der magnetenzephalographischen Technik erlauben es auch bereits Säuglinge und Kleinkinder im Magnetenzephalographen zu stimulieren und deren kortikale Antwort aufzuzeichnen.

#### 4.4.1. N20 - Orientierung beim gesunden Kleinkind

Lauronen et al. stimulierten gesunde Säuglinge und Kleinkinder taktil und zeichneten die reizevozierten Antworten auf (Lauronen et al., 2006<sup>216</sup>). Das Ergebnis der Stimulation war überraschend, denn es zeigte sich eine genau gegensinnige Orientierung des Dipols im primär somatosensorischen Kortex. Die Orientierung des Dipols veränderte sich im Lauf der neuronalen Entwicklung bei den Kindern hin zu der beim Erwachsenen von anterior zu posterior, beides Mal wurde N20 gemessen.

#### 4.4.2. N20 - Dipolorientierung beider Studiengruppen

Die Messung der Kinder mit kortikaler Läsion zeigt eine Dipolorientierung eher nach anterior. Die Dipolorientierung ist im Anhang durch den roten Pfeil in der Dipolkarte veranschaulicht (Abbildungen 37-42).

Auch wenn hier große interindividuelle Unterschiede vorherrschen, die sicherlich von der Variationsbreite der Schädigung der Kinder herrührt, so ist Ihnen dennoch ein Gruppenunterschied gemeinsam. Bei den Kindern mit nur geringer sensorischer Beeinträchtigung ist die Dipolorientierung ebenfalls weitgehend nach anterior gerichtet, wie beim gesunden Erwachsenen.

Dennoch zeigt die Gruppe KL mit ihrer Schädigung von der PräCimt-Phase zur PostCimt-Phase hin eine kortikale Reorganisation mit doch teils deutlicher Richtungsänderung. Eine gemeinsame Richtungsänderung dieser Gruppenmitglieder liegt allerdings nicht vor, dies dürfte an der doch unterschiedlichen Ausprägung der Läsion liegen.

Limitierend an diesen Ergebnissen ist sicherlich das fehlende Wissen über perinatale und juvenile kortikale Reizantworten bei somatosensorischer Stimulation, die eine Interpretation der vorliegenden Ergebnisse schwierig macht. So ist den kortikal geschädigten Kindern die somatosensorische Leistungsfähigkeit von Geburt an wesentlich beeinträchtigt, und zeigt in der Folge nur eine geringe Weiterentwicklung.

Interessant an der Studie von Lauronen zur Entwicklung der primär somatosensorischen Antwort, die sich in der Dipolorientierung des N20 Signals zeigt, wäre eine zusätzliche Erfassung der Entwicklung der kortikalen Repräsentation der Hand, indem wie in der vorliegenden Studie Daumen und

kleiner Finger in den verschiedenen Wachstumsphasen der neuronalen Entwicklung stimuliert werden. Daraus ließe sich dann die euklidische Distanz bestimmen. Dies könnte als Grundlage für die Interpretation der folgenden Ergebnisse dienen.

#### **4.5. Die räumliche Distanz der Dipolschwerpunkte**

##### 4.5.1. Distanz als Marker für die trainingsinduzierte Kortextreorganisation

Die vom Magnetenzephalographen nach repetitiver sensorischer Stimulation gemessenen Dipolschwerpunkte des primär somatosensorischen Kortex bilden die Grundlage für die Berechnung der Ausdehnung der kortikalen Handrepräsentation über die euklidische Distanz der Dipole des Daumens und des kleinen Fingers.

So können plastische Veränderungen der kortikalen Reorganisation nach dem Constraint-Induced Training als Veränderung der Dipoldistanz zueinander dargestellt werden und so einen Anhaltspunkt über die Lage der kortikalen Repräsentationsfelder zueinander geben. Diese Methode hat sich bereits mehrfach für die topographische Darstellung von Lageveränderungen im menschlichen Kortex bewährt (Braun et al., 2001<sup>36</sup>).

##### 4.5.2. Zielsetzungen bisheriger Studien

Bislang fanden die meisten CI (Constraint-Induced) Studien an Erwachsenen nach Apoplex statt, von denen die meisten Studien einen positiven Effekt auf die Motorik des untersuchten Patientengutes im Vergleich zu konventionellen physiotherapeutischen Maßnahmen (Palmer et al., 1988<sup>217</sup>, Piper et al., 1986<sup>218</sup>, Scherzer et al., 1976<sup>219</sup>) nachweisen konnte, weswegen der Erfolg primär auch anhand motorischer Parameter nachgewiesen wurde (Morris et al., 1997<sup>220</sup>, Taub et al., 1995<sup>169</sup>, 1999<sup>170</sup>, Miltner et al., 1999<sup>221</sup>, Kunkel et al., 1999<sup>222</sup>, Sterr et al., 2002<sup>223</sup>).

Nur wenige Studien beschäftigten sich bislang mit der sensorischen Komponente der Sensorimotorik bei CIMT (Raggazoni et al., 2002<sup>224</sup>, Maegaki et al., 1995<sup>146</sup>). Auch ist die somatosensorische Beeinträchtigung wesentlich schwerer zu beurteilen als die motorische (Cooper et al., 1995<sup>70</sup>, Rosenbaum et al., 2007<sup>225</sup>). Die hier vorliegende Studie beschäftigt sich als bislang erste mit

der durch die CIMT hervorgerufenen Veränderung der Distanz der Repräsentationsfelder bei Kindern mit frühkindlichen Hirnschädigungen.

#### 4.5.3. Erzielte Resultate

In dieser Studie wurde die Lage des Dipolschwerpunktes für die beiden Finger Daumen (D1) und kleiner Finger (D5) bestimmt. Anhand des Abstandes der beiden Dipole und damit des Aktivitätsschwerpunktes der kortikalen Erregung kann bei diesen auf die Größe der kortikalen Repräsentationsfelder geschlossen werden.

Grundsätzlich zeigt sich hier ein eindeutiger Gruppenunterschied mit einer größeren Distanz der Dipolschwerpunkte für die Gruppe mit kortikosubkortikaler Schädigung. Die Dipoldistanzen sind auf der läsionierten Hemisphäre der Gruppe mit periventrikulären Schädigungen wesentlich kleiner im Vergleich zur anderen Gruppe und entsprechen beinahe der Distanz der intakten Hemisphäre (Tabelle 1).

Wie den Leistungsdaten zu entnehmen ist, steigert sich die Zweipunktdiskriminationsleistung im Verlauf durch das Training, in der Darstellung der euklidischen Distanz ist hierzu eine konstante Abnahme der euklidischen Distanz über die Phasen aufseiten der paretischen Hemisphäre mit Annäherung an die Distanzwerte der intakten Seite festzustellen, wobei diese kortikale Veränderung hauptsächlich bei der Gruppe mit kortikaler Schädigung (KL) stattfindet.

Offensichtlich bewirkt das zweiwöchige Training bei der Gruppe KL eine eindeutige Dipolverlagerung mit Annäherung der Dipolschwerpunkte.

#### 4.5.4. Aufmerksamkeitsbedingte Plastizität

Das Constraint-Induced-Training erfordert einen starken Gebrauch der betroffenen Extremität und stellt für den Patienten zunächst eine gewisse Herausforderung dar, da die betroffene Extremität bislang vernachlässigt war. Nun wird diese während des Trainings einem erhöhten Gebrauch und einer erhöhten Aufmerksamkeit durch die Schwierigkeit des Gebrauchs der beeinträchtigten Hand ausgesetzt.

Dass die Aufmerksamkeit die kortikale Plastizität beeinflussen kann, wurde eindrücklich von Buchner (Buchner et al., 1999<sup>226</sup>) nachgewiesen. Hierbei wurden die Finger D2-5 mit einem Lokalanästhetikum betäubt und der Daumen und der kleine Finger sowie der Handrücken elektrisch stimuliert. Bei bewusster Wahrnehmung der Stimulation des Handrückens trat eine Annäherung der Repräsentationsfelder von D1 und D5 auf, bei Wahrnehmung der Stimulation von D1 und D5 trat jedoch eine Entfernung der Felder beider Finger zueinander auf.

Braun et al. (2000<sup>35</sup>) führten in einer Studie mit Pfeilmusterreizen auf den Daumen und den kleinen Finger MEG-Messungen durch, mit dem Ergebnis, dass es bei einer simultanen Stimulation des Daumens und des kleinen Fingers zu einer Annäherung der kortikal erregten Finger und bei einer bewussten Differenzierung der Muster der Reizstimuli zu einer Segregation und damit Trennung der Felder kam.

Im Versuchsdesign dieser hier vorliegenden Studie wurden wie in der vorgenannten Studie der Daumen und der kleine Finger stimuliert, jedoch sollten die Patienten ihre Aufmerksamkeit stets auf einen Schirm mit einem im Zentrum eingeblendeten Kreuz richten, um so eine auf die Stimulation gerichtete Aufmerksamkeit zu unterbinden.

Wäre nun die aufmerksamkeitsbedingte Plastizität verantwortlich für die Integration der Repräsentationsfelder beider Finger in allen drei Messphasen dieser hier vorliegenden Studie, müsste eine konstante, kontrahierte euklidische Distanz über die Phasen messbar sein. Dennoch ist nach dem Training und im Follow Up eine progrediente Verkürzung des Abstandes auf der läsierten Hemisphäre zu messen, was für Abnahme der Felddistanz aufgrund des Trainings spricht.

#### 4.5.5. Segregation oder Integration durch Training

Es gibt zwei verschiedene in der Literatur beschriebene Phänomene, die das Verschmelzen bzw. Annäherung (Integration) oder das Trennen von Repräsentationsarealen (Segregation oder auch Individuation genannt) beschreiben.

Die Integration tritt so zum Beispiel bei artifiziell herbeigeführter Syndaktylie auf, wo zwei Finger zusammen vernäht wurden und dabei das kortikale Repräsentationsfeld beider Finger zu einem verschmilzt (Clark et al., 1988<sup>85</sup>). Gegensätzlich hierzu tritt bei der angeborenen Syndaktylie eine Individuation der Finger nach chirurgischer Korrektur auf (Mogilner et al., 1993<sup>41</sup>).

Auch Aufmerksamkeit spielt hierbei eine besondere Rolle: Wird Affen ein komplexes Reizmuster an den Fingern angeboten, zeigen sich in der direkten kortikalen Ableitung scharf abgegrenzte Felder, wenn Affen aber einem gleichzeitigen Reiz mehrerer Finger ausgesetzt werden, fusionieren die Repräsentationsfelder jedoch (Wang et al., 1995<sup>211</sup>).

In einer weiteren Arbeit von Braun an gesunden Probanden, die während des Schreibens eines kurzen Satzes an den Fingern D1 und D5 taktil stimuliert wurden, zeigte sich eine Segregation der kortikalen Repräsentationsfelder der beiden stimulierten Finger (Braun et al., 2001<sup>36</sup>). Es kam zu keiner Integration der Felder, wie es durch die gleichförmige taktile Stimulation zu erwarten wäre, sondern zu einer aufgaben- und aufmerksamkeitsbedingten Segregation.

Bislang wird eine Integration eher mit einer schlechteren motorischen bzw. sensorischen Leistung in Verbindung gebracht. Dies mag an den Studienergebnissen unter anderem von Nudo (Nudo et al., 1996 a<sup>205</sup>, b<sup>227</sup>) liegen, da hier eine Reduktion der kortikalen Repräsentation auf der artifiziell geschädigten Hemisphäre von Fingern nachgewiesen werden konnte. Dieser Reduktion konnte mittels Training der betroffenen Finger ähnlich wie beim CIMT entgegengewirkt werden, wobei das Repräsentationsfeld zunahm und es damit zu einer Segregation kam. Die Läsion wurde Affen im Bereich der Arteria cerebri media zugefügt, vergleichbar zu einem Schlaganfall in diesem kortikalen Areal. Wie bereits zu Beginn dieser Diskussion erwähnt, geht auch Lesern der Braille-Schrift, das eine im Vergleich zu nicht Braille-Lesern eine verbesserte Sensitivität voraussetzt, mit einem vergrößerten und von Nachbararealen abgegrenzten Repräsentationsfeld einher. Dass die Integration zu fusionierten und überlappenden Feldern mit Funktionsminderung des Erfolgsorgans führt, kann deutlich bei professionellen Musikern beobachtet werden, die an fokaler Dystonie aufgrund übermäßigen Trainings der Hand leiden. Wird nun ein

funktionelles Training für die einzelnen betroffenen Finger begonnen, so kann hierdurch eine Individuation der Finger erreicht werden, wodurch die Dystonie erfolgreich behandelt wird (Elbert et al., 1998<sup>39</sup>, Bara-Jimenez et al., 1998<sup>228</sup>, Pujol et al., 2000<sup>229</sup>, Candia et al., 1999<sup>230</sup>).

Aus den zuvor aufgeführten Beispielen lässt sich ableiten, dass die Vergrößerung der kortikalen Repräsentationsfelder die taktile Reizschwelle senkt (Sterr et al., 2002<sup>223</sup>; Schweizer et al., 2001<sup>231</sup>; Braun et al., 2000<sup>35</sup>) und auch positive Auswirkungen auf die taktile Zweipunktdiskrimination hat (Godde et al., 2000). Sicherlich spielt auch beim Gebrauch der Finger eine Rolle, ob diese nun zusammen (Braun et al., 2000<sup>35</sup>) oder getrennt benutzt werden (Mogilner et al., 1993<sup>41</sup>). Auch die Bedeutung der Stimulation für den Stimulierten spielt eine besondere Rolle. So kam es durch repetitive Stimulation bei Affen mit einem für diese relevanten Reiz zu einer Vergrößerung der kortikalen Repräsentationsfelder. War der Reiz nicht von Bedeutung, kam es zu keiner signifikanten Veränderung.

#### 4.5.6. Grenzen der magnetenzephalographischen Datenauswertung

Die Magnetenzephalographie misst den Schwerpunkt der kortikalen Erregung, wie sie durch einen Stimulus ausgelöst wird. Letztlich kann über das wahre Ausmaß des kortikalen Repräsentationsfelds nur durch weitere Untersuchungsverfahren geschlossen werden. Die Grenzen des Verfahrens sind hier durch die begrenzte Ortsauflösung bei sehr guter zeitlicher Auflösung bedingt. So lässt sich über die Auswertung des Amplitudensignals, das durch die Aktivierung der Neuronen entsteht, ein Rückschluss auf die Größe des Feldes ziehen. Genauere Feldgrößenbestimmungen lassen sich allerdings nur mittels Magnetresonanztomographie durchführen.

Bei einer Abnahme der euklidischen Distanz und eine gleichzeitige Aktivitätszunahme wie sie für den Messzyklus nach dem CIMT-Training feststellbar ist, kann von einer Überlappung der Repräsentationsfelder ausgegangen werden. Bislang war dies immer ein Hinweis auf eine Verschlechterung der Sensorik, wie sie zum Beispiel bei der fokalen Dystonie vorkommt (Bara-Jimenez et al., 1998<sup>228</sup>).

#### 4.5.7. Ist Integration immer auch gleichbedeutend mit schlechter Funktion?

Wie lässt sich nun die stetige Abnahme der Distanz der Repräsentationsfelder des Daumens und des kleinen Fingers und damit eine Integration über die Phasen hinweg auf der paretischen Hemisphäre in dieser Studie erklären, wo doch die Zweipunktdiskrimination als Marker der sensorischen Funktion wesentlich von der Constraint-Induced Therapie profitiert?

In der klassischen Form der Plastizität nach Hebb (Hebb, 1949<sup>103</sup>) wird das Repräsentationsfeld der stimulierten Extremität vergrößert und das mit der verminderten sensorischen Aktivierung verkleinert. Neuerdings scheint sich hier ein Paradigmenwechsel hin zu einer Auffassung über die verschiedenen möglichen Formen der Plastizität abzuspielen, der seinen Ausgang in Tierversuchen an Ratten hat, deren somatosensorische Organisation im Neokortex des Menschen ähnelt. So gerät das bislang recht starre System der Plastizität ins Wanken und weicht einem flexibleren Modell.

#### **4.6. Hebbsche Lernregel**

Donald Olding Hebb formulierte in seinem Buch „The Organization of Behaviour“ im Jahr 1949 seine Theorie zur neuronalen Plastizität. Darin beschreibt er die „map plasticity“ und meinte damit die Veränderung der kortikalen Repräsentationsfelder auf veränderte Stimulationsbedingungen bei Stimulation durch zwei sensorische Inputs, von denen der eine mehr sensorische Reize bietet als die andere, was zu einer Verkleinerung des Repräsentationsfeldes führt, dessen rezeptives Feld weniger stimuliert wird zugunsten des sich daraufhin ausbreitenden überstimulierten rezeptiven Feldes.

Die Bestätigung der Hebbschen Regel fand sich in den Versuchen von Merzenich und anderen Grundlagenforschern (Merzenich et al., 1984<sup>82</sup>, Kaas et al., 1983<sup>232</sup>), worin eindrucksvoll der Zusammenhang von für das Verhalten wichtigen somatosensorisch afferenten Reizen mit plastischen Reorganisationsvorgängen im Gehirn beschrieben wird.

Dauerhafter Gebrauch eines Körperteils führte dabei zu einer Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsfelds (Jenkins et al., 1990<sup>77</sup>) des stimulierten Körperteils.

Wohingegen ein verringerter Gebrauch, wie er nach Amputation auftritt, zu einer Verkleinerung führt.

Dass die Hebbsche Form der Plastizität weitaus komplexer ist als von Hebb beschrieben, zeigen die oben aufgeführten Beispiele. Dennoch ist Ihnen die Hebbsche Regel gemein.

#### 4.6.1. Übereinstimmung von Tierversuchen und Studien am Menschen

Die Vergleichbarkeit von Versuchen an Tieren und Studien am Menschen ist durchaus gegeben. Auch beim Tier sind die sensorischen Inputs im somatosensorischen System somatotop geordnet und auch hier tritt die neuronale Plastizität im Sinne Hebbs auf (Buonomano et al., 1998<sup>233</sup>, Fox, 2002<sup>104</sup>, Glazewski et al., 1996<sup>234</sup>, Diamond et al., 1994<sup>235</sup>, Wallace et al., 1999<sup>105</sup>).

### **4.7. Grenzen der Hebbschen Plastizität**

#### 4.7.1. Vielseitigkeit der Plastizität – Speziesübergreifendes Modell

Der spanische Mediziner und Neurowissenschaftler Ramon y Cajal betonte bereits im vorletzten Jahrhundert, dass der Kortex eines Lebewesens ein Gewebe mit endlosen Wirrungen ist, bei dem jeglicher Versuch, diesen mit einem simplizistischen Modell zu erklären, zum Scheitern verurteilt ist (Cajal, 1894<sup>236</sup>).

Letztlich zeigen neuere Studien an Ratten, dass das bisherige Modell der Plastizität von Hebb um einige Facetten erweitert werden muss. Die im Zusammenhang mit dieser Studie vergleichbaren Untersuchungen an Ratten lassen die Ergebnisse dieser Arbeit in neuem Licht erscheinen.

#### 4.7.2. Sensorische Deprivation während der vulnerablen Phase

Wird bei Ratten kurz nach der Geburt in einer wichtigen Periode der neuronalen Entwicklung des somatosensorischen Systems die Ausbildung von Barthaaren blockiert, so bilden sich daraufhin breite und unfokussierte Felder aus, wobei die Feldtopographie nicht mehr in somatotoper Ordnung besteht (Stern et al., 2001<sup>106</sup>).

In Analogie hierzu zeigen sich die kortikalen Repräsentationsfelder der betroffenen Hemisphäre der Patienten mit kortikosubkortikalen Läsionen, deren

euklidische Distanz wesentlich größer ist als es bei einem Gesunden der Fall wäre.

Ähnlich breite Felder konnte auch Guzzetta (Guzzetta et al., 2007<sup>237</sup>) nach einseitiger Läsion in einem frühen neurologischen Entwicklungsstadium im Bereich der Arteria cerebri media nachweisen. Bei den Ratten sind, nun ebenso wie bei den Patienten dieser Studie, breite unfokussierte Repräsentationsfelder messbar. Das entsprechende Gegenstück findet sich hierzu in dieser Studie in den breiten Repräsentationsfeldern der Kinder vor Constraint-Induced Therapie (Tabelle 1).

So führt die sensorische Deprivation bei der Ratte in diesem frühen Entwicklungsstadium zu einem ähnlichen Ergebnis wie bei den Kindern, die aufgrund dem seit der Geburt bestehenden Nichtgebrauch der paretischen Hand ebenfalls nur sehr geringem sensorischem Input ausgesetzt sind.

#### 4.7.3. Überstimulation

Was passiert nun mit den breiten unfokussierten Repräsentationsfeldern aufseiten der läsionierten Hemisphäre bei den jungen Patienten?

Im vorangegangenen Abschnitt wurde die Entstehung der breiten Felder in Zusammenhang mit ähnlichen Phänomenen bei Ratten gesetzt. Wie ist jedoch die konstante Abnahme der euklidischen Distanz in der PostCimt-Messung und im Follow Up der Gruppe KL zu verstehen?

Bislang waren bei Schlaganfallpatienten nur eine Vergrößerungen der kortikalen Repräsentationsfelder in Verbindung mit einer besseren motorischen und sensorischen Funktion gemessen worden (Sawaki et al., 2008<sup>238</sup>).

Erste Hinweise hierzu bieten wiederum neue Studien an Ratten, die über 24 Stunden passiv an ihren Barthaaren überstimuliert wurden. Bei diesen Tieren rief diese Stimulation überraschenderweise eine Verkleinerung des Repräsentationsfeldes der überstimulierten Barthaare und auch eine Aktivitätsabnahme hervor (Welker et al., 1992<sup>107</sup>).

Ähnlich verhält es sich bei den Studienteilnehmern, deren paretische Hände vor dem Training kaum benutzt wurden, und nun über 2 Wochen neuartiger Reizstimuli ausgesetzt sind. Auch bei Ihnen zeigt sich eine Verkleinerung und damit Annäherung der bei der Messung stimulierten Finger.

Interessant ist wiederum der Gruppenunterschied, da die Gruppe mit periventriculären Läsionen nur geringe Veränderungen der euklidischen Distanz aufweist. Dies lässt sich jedoch gut mit der sehr guten Zweipunktdiskriminationsleistung dieser Gruppe erklären. Die Somatosensorik scheint hier nur gering beeinträchtigt zu sein, damit besteht auch nur ein geringes Potenzial für sensorische Verbesserung.

#### 4.7.5. Schärfung des Repräsentationsfeldes durch sensorische Umgebungsanreicherung

Als Variante der Überstimulation kommt auch die sensorische Anreicherung durch multiple Stimuli in Betracht. Ähnlich wie bei der Überstimulation durch einen monoformen Reiz, zeigt sich hier eine neue Form der Nicht-Hebbschen Plastizität.

Werden Ratten aus ihren gewohnt reizarmen Käfigen in eine natürliche Umgebung gebracht, die den Tieren viele neuartige Reizstimuli anbietet, so verändern sich deren Repräsentationsfelder, indem diese sich kontrahieren und es dabei zu einer „Schärfung“ des somatosensorischen Kortex kommt.

Auch hier lässt sich ein Vergleich zu den Studienteilnehmern ziehen, denn was im Tierversuch die neue Umgebung mit sensorischer Bereicherung darstellt, ist in der Studie das Constraint-Induced Training, bei dem viele neue Reize auf die paretische Extremität einwirken und zu einer Distanzverkleinerung der Dipolschwerpunkte des Daumens und des kleinen Fingers führen.

Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass der bei der Messung verwendete Reiz monoform ist, um eine reizbezogene Beeinflussung der Messung nicht zu gefährden. Somit kann unter standardisierten Laborbedingungen eine äquivalente Stimulation wie während des zweiwöchigen Trainings nicht erreicht werden.

#### **4.8. Eine neue Variante des somatosensorischen Systems**

Aus den vorangegangenen Erläuterungen geht die vielfältige Eigenschaft des Gehirns hervor, auf sich verändernde Umweltbedingungen zu reagieren. Dies ist nicht nur eine Grundbedingung um täglich die Kontaktaufnahme mit der Umwelt bewältigen zu können, sondern auch um eigene Strategien nach Schädigung zu entwickeln.

Die Schwierigkeit in der Beurteilung des sensorimotorischen Systems besteht darin, dass es auf unterschiedliche Bedingungen mit teils andersartigen Antworten reagiert und diese sich einer einfachen, immer gleichen Interpretation entziehen.

Die Ausgangshypothese bestand darin, dass die Patienten nach CIMT ähnlich reagieren wie erwachsene Patienten nach einem Schlaganfall, die ein gleiches Therapieschema erhielten.

In den einzelnen Untersuchungsschritten konnte nun gezeigt werden, dass für die jungen Patienten ein anderes Funktionsschema für das sensorimotorische System vorliegt. Bei beiden Gruppen führte der somatosensorische Reiz an den beiden stimulierten Fingern zunächst zu einer Aktivitätszunahme der Repräsentationsfelder der entsprechenden Felder des primär somatosensorischen Systems, um dann jedoch im Verlauf des CIMT-Trainings trotz Verbesserung der somatosensorischen Leistung abzunehmen. Diese Veränderungen lassen sich durch eine Ökonomisierung der neuronalen Aktivität erklären.

Bezüglich des Repräsentationsfeldes konnte ein deutlicher Gruppenunterschied festgestellt werden, wobei die Gruppe mit periventrikulärer Schädigung ein von der Schädigung unbeeinträchtigtes Verhalten der Somatosensorik zeigt. Die Gruppe der kortikal geschädigten Kinder reagierte wider erwarten auf das Constraint-Induced Training mit einer neuroplastischen Veränderung, wie sie bislang nur aus einer Reihe von tierexperimentellen Studien insbesondere an Ratten gezeigt werden konnte. So stellen sich plastische Phänomene bei Kindern mit perinatal aufgetretener Schädigung nicht notwendigerweise wie bei erwachsenen Schlaganfallpatienten ein.

Im Gegensatz zu vielen Studien an Erwachsenen Schlaganfallpatienten konnte keine Segregation der Felder nach Training, sondern eine Integration aufgezeigt werden, wobei von einer Schärfung der Feldstruktur ausgegangen werden muss, da es ansonsten bei Integration und gleichbleibend großen Repräsentationsfeldern zur Überlappung und Funktionsminderung kommt.

Die bedeutendsten neuroplastischen Veränderungen traten in dieser Studie bei der Patientengruppe mit kortikalen Läsionen auf, deren somatosensorische Beeinträchtigung wesentlich größer ist im Vergleich zur Gruppe mit periventrikulären Läsionen, deren kortikale Strukturen weitgehend intakt sind.

#### 4.8.1. Ausblick auf zukünftige Forschungsbereiche

In der hier vorliegenden Arbeit konnte kein eindeutiger Beweis für die Änderung der Magnetfeldstärke allein auf Seiten der Läsion durch das Training erbracht werden.

Wollte man bislang einen positiven oder negativen Effekt eines Trainings nachweisen, wurde meist die neurokortikale Aktivitätssteigerung als Maßstab herangezogen. Da in dieser Studie jedoch die Veränderungen hauptsächlich im Bereich der euklidischen Distanz der Dipolschwerpunkte auftraten, kommen eher Marker auf mehreren Ebenen der Plastizität zur Beurteilung einer Neuroplastizität in Frage.

Die Daten der hier vorliegenden Arbeit weisen auf die nicht Hebbsche Form der Plastizität bei der Gruppe mit kortikalen Läsionen hin. Zum einwandfreien Nachweis einer solchen Veränderung sollten die Ergebnisse in einer größeren Studie anhand einer ähnlich selektierten Studiengruppe im Vergleich zu gesunden Probanden reproduziert werden. Sollten sich dann die Ergebnisse bestätigen, wäre eine Untersuchung des jeweiligen Repräsentationsfeldes der einzelnen Finger von großem Interesse, da z. B. nicht invasiv durch die near infrared Spectroscopy eine Vergrößerung oder Verkleinerung des Feldes nachweisbar wäre. Somit könnte eine Integration mit Schärfung der Felder eindeutig bewiesen werden.

Vorstellbar hinsichtlich dieser Fragestellung wäre auch ein Tiermodell unter Einbeziehung der CIMT.

Letztlich bleiben viele Fragen zur Neuroplastizität und deren Verhalten speziell im noch heranreifenden Gehirn ungeklärt und bieten ein interessantes Feld für weitere Forschungsvorhaben.

## **5. Bildanhang**

5.1.1. Demographische Daten der Studiengruppen mit kortikaler und periventrikulärer Läsion

Studiengruppe	VPs Code	Geschlecht	Alter	Betroffene Hemisphäre	M1 [TMS]	S1 [MEG]	Prä Cimt 2PD [pH/iH]	Post Cimt 2PD [pH/iH]	Prä Cimt Vib [pH/iH]	Post Cimt Vib [pH/iH]	Motorische Einschränkung [0-4]
Kortikale Läsion	MR	F	16	L	K	K	2.5/0.15	1.0/0.1	8/8	8/8	2
	JH	F	19	L	K	K	4.4/0.2	3.1/0.2	6/8	6/8	3
	AH	M	20	R	K	K	8.5/0.1	4.0/0.2	4/8	4/6	2
	II	M	12	L	K	K	6.0/0.5	3.3/0.2	4/8	6/8	2
	MS	M	30	R	K	K	4.3/0.4	3.2/0.2	4/6	6/2	3
	LS	F	11	L	K	K	1.2/0.2	1.5/0.3	8/8	8/8	2
Periventrikuläre Läsion	BB	F	11	L	I	K	0.4/0.2	0.3/0.3	7.5/8	8/8	2
	FC	F	21	R	I	K	0.6/0.1	0.1/0.1	7.5/8	8/8	2
	HAT	M	19	L	I	K	0.3/0.1	0.5/0.3	8/8	8/8	2
	JM	F	30	R	I	K	0.8/0.5	0.3/0.2	8/8	8/8	2
	JK	M	12	L	I	K	0.3/0.2	0.4/0.1	8/8	8/8	2
	KR	M	12	R	I	K	0.7/0.4	0.1/0.1	8/8	8/8	2
	MD	M	16	L	I	K	0.5/0.3	0.1/0.1	8/8	8/8	2
	SM	M	11	R	I	K	1.5/0.4	0.4/0.3	8/8	8/8	2

Abkürzungen: S1 Primär somatosensorischer Kortex, M1 Primär motorischer Kortex, 2PD 2 Punkt Diskrimination, Vib Vibrationsempfinden, pH paretische

Tabelle 2: demographische Daten

5.1.2. Magnetresonanztomographische Bilder der Gruppe KL

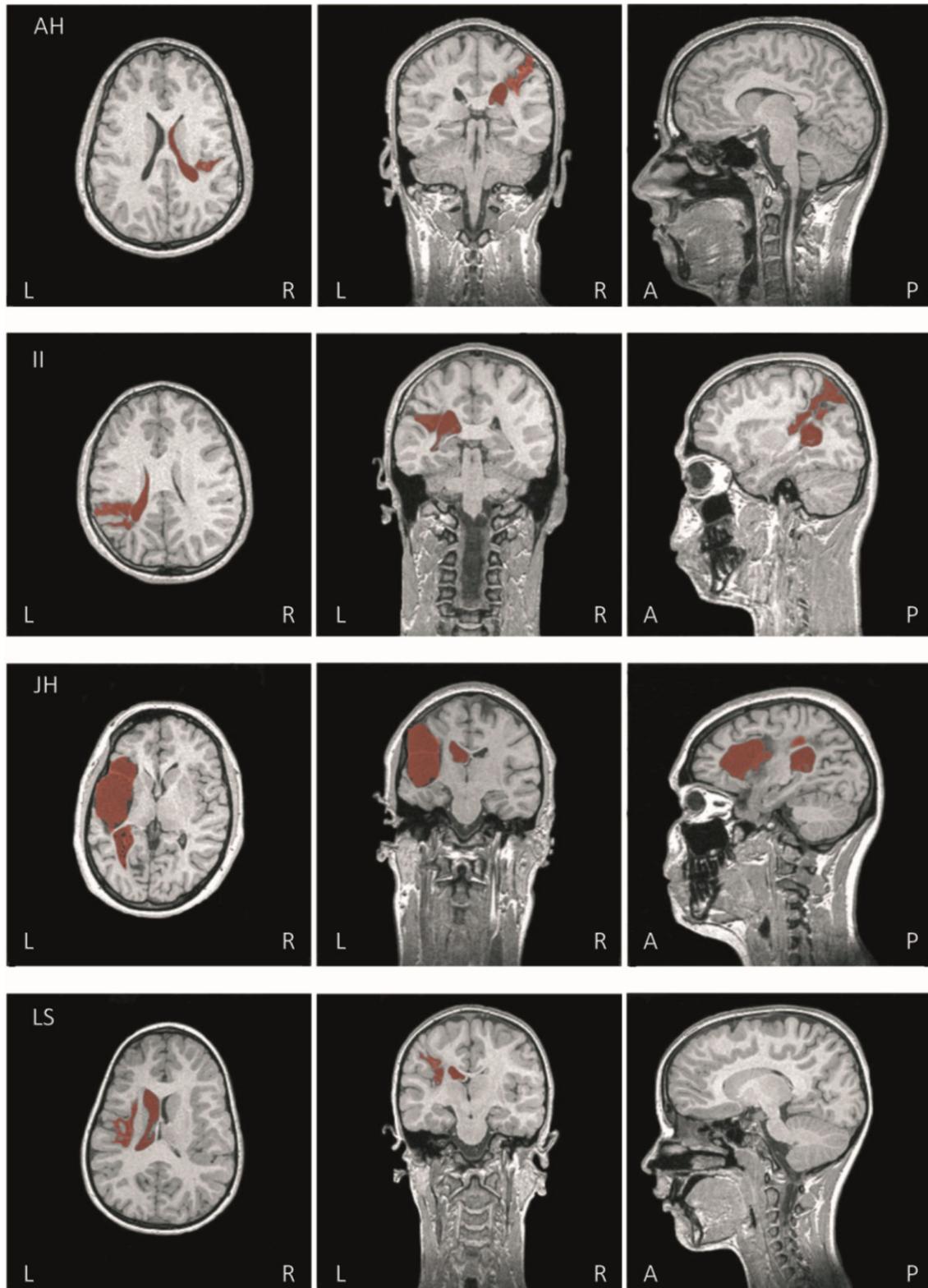


Abbildung 31: MR Bilder Gruppe KL

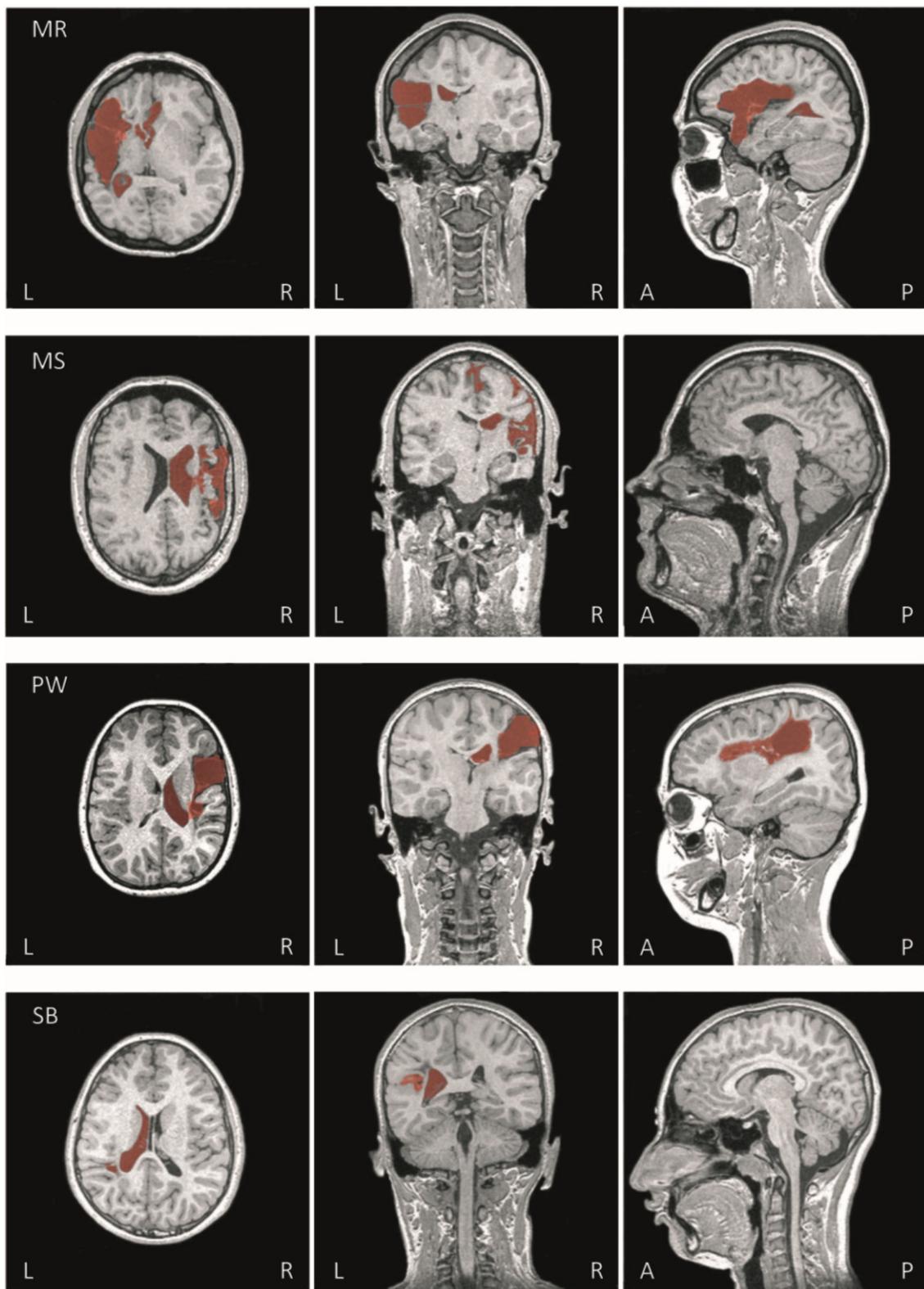


Abbildung 32: MR Bilder Gruppe KL

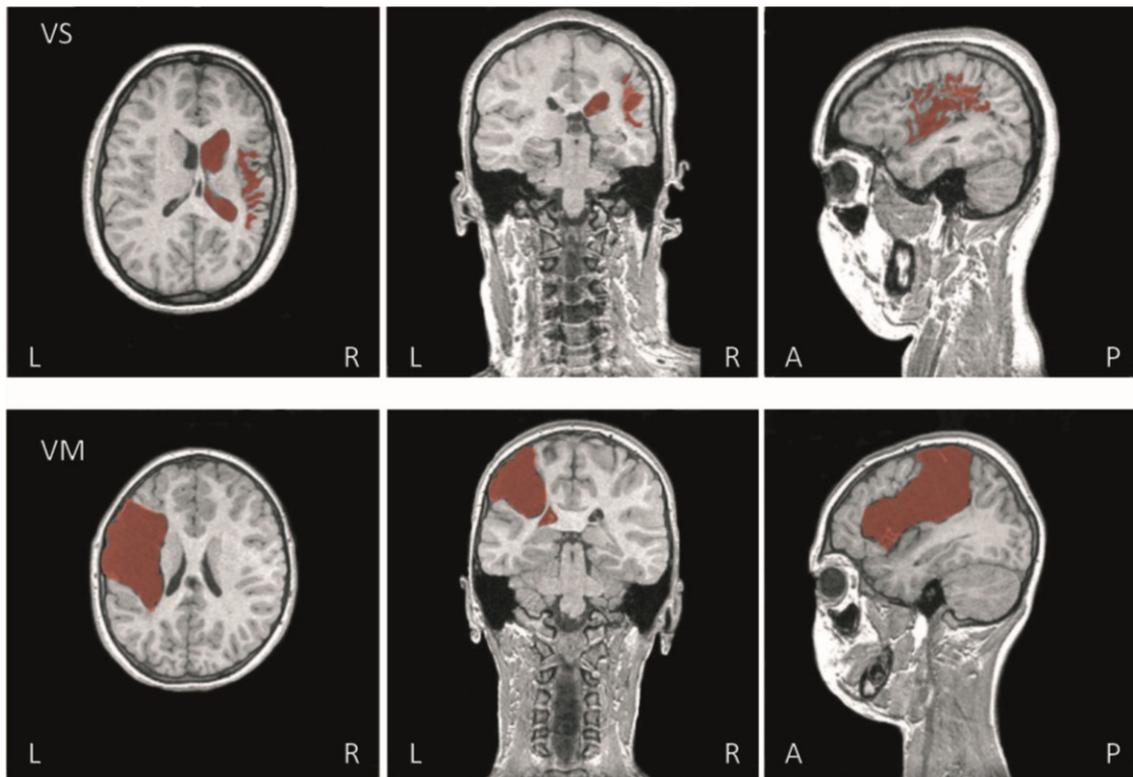


Abbildung 33: MR Bilder Gruppe KL

5.1.3. Magnetresonanztomographische Bilder der Gruppe PL

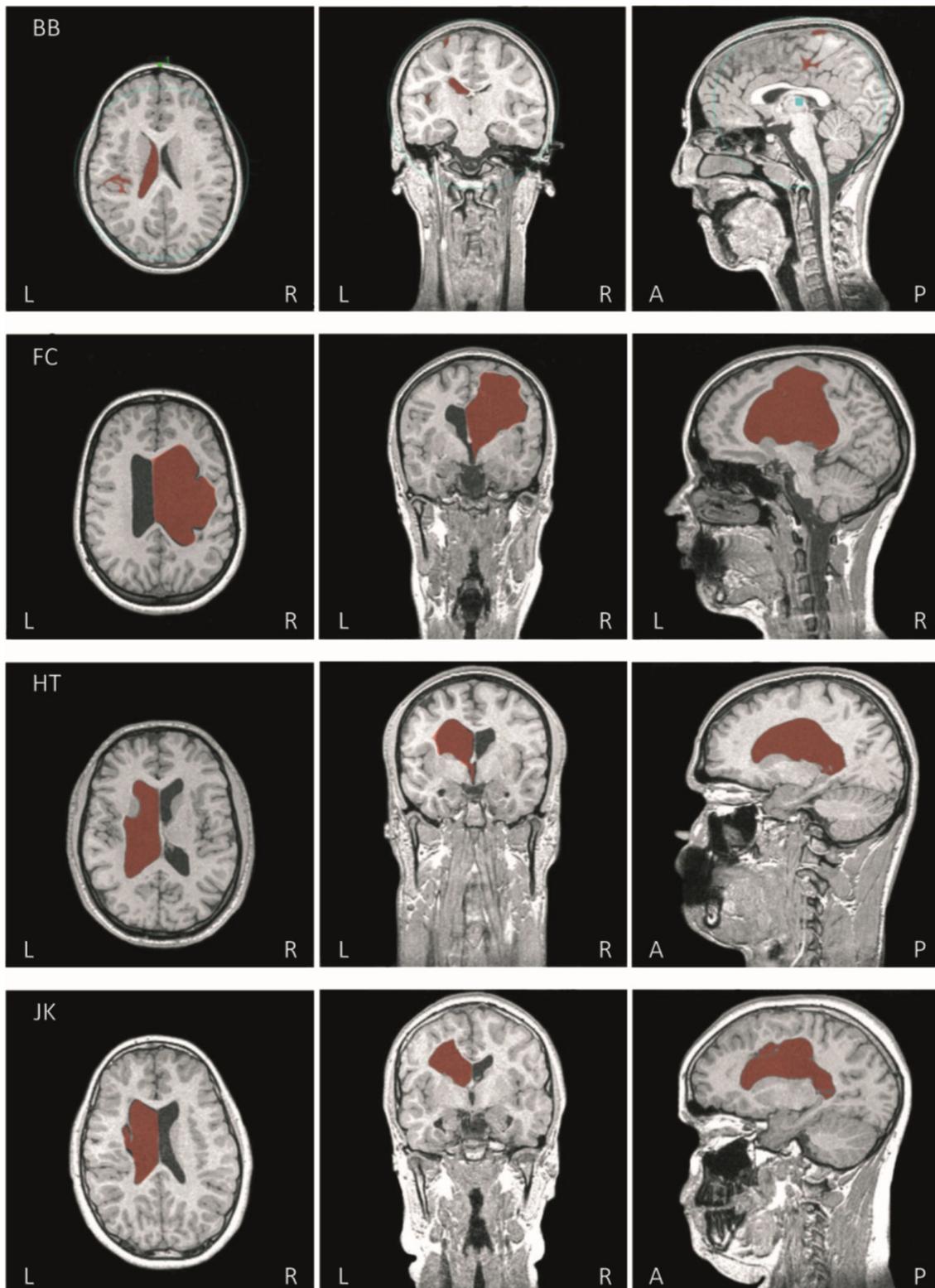


Abbildung 34: MR Bilder Gruppe PL

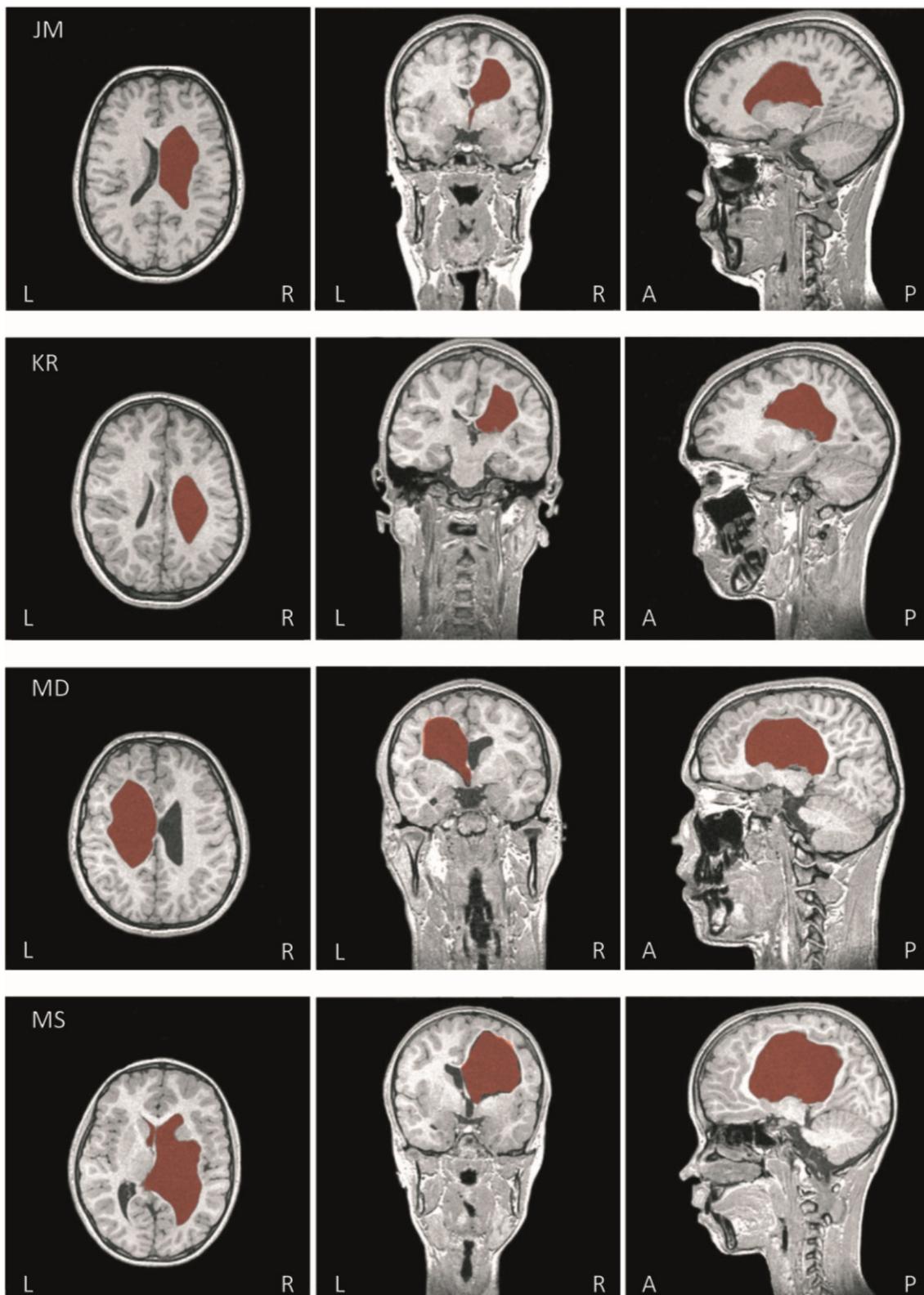


Abbildung 35: MR Bilder Gruppe PL

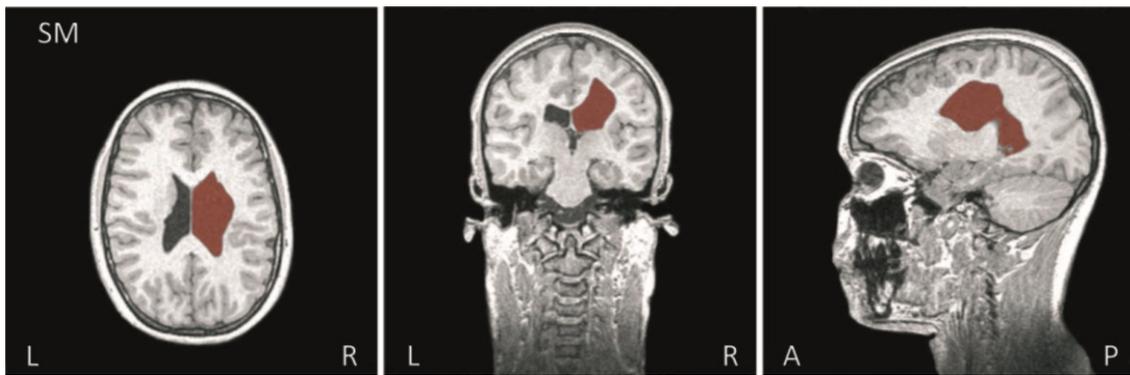


Abbildung 36: MR Bilder Gruppe PL

5.1.4. N20 Aktivierung für die Gruppe KL D1 - Phasen Prä-/PostCimt

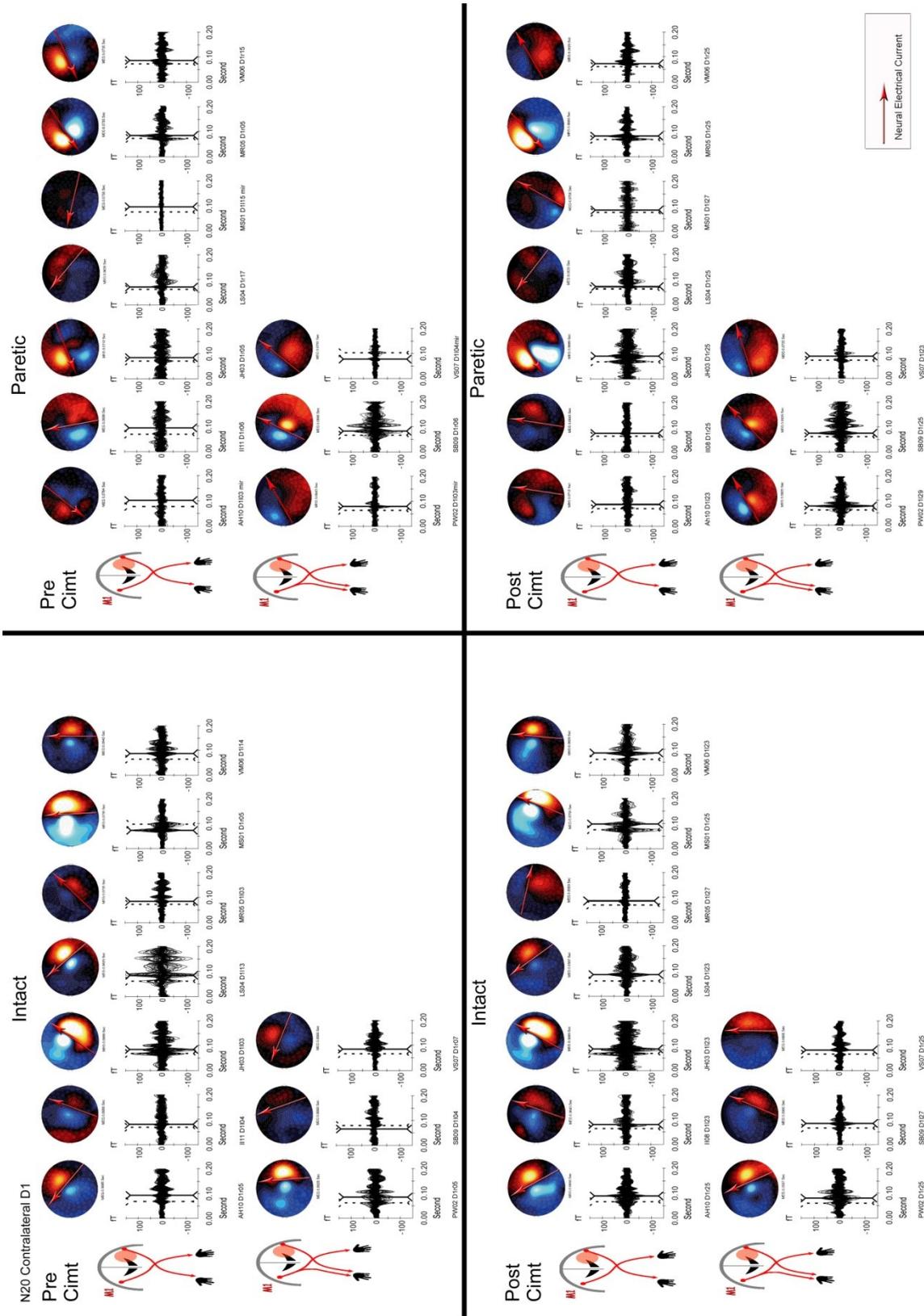


Abbildung 37: Gruppe KL D1 Phasen Prä/PostCimt

5.1.5. N20 Aktivierung für die Gruppe PL D1 – Phasen Prä-/PostCimt

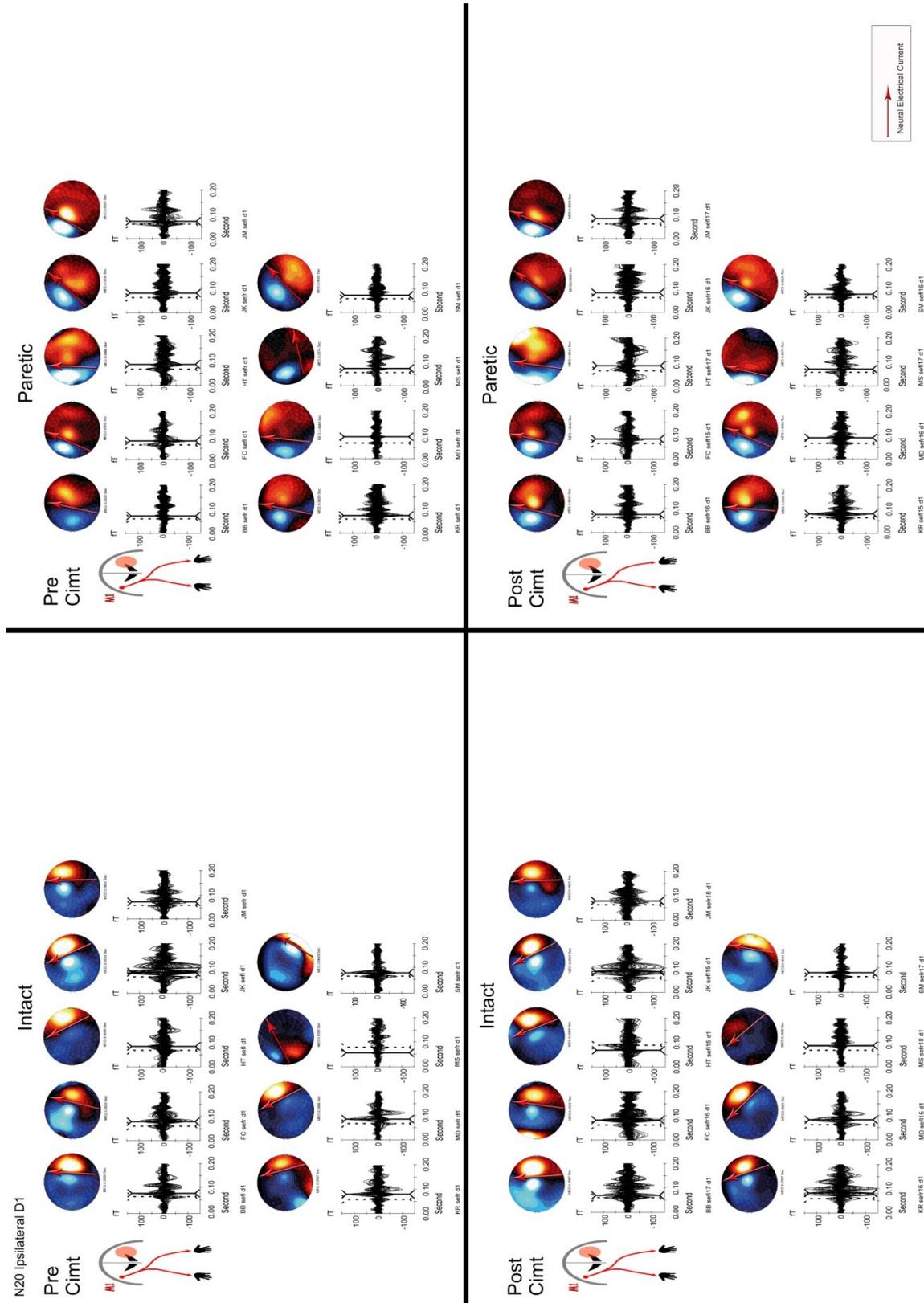


Abbildung 38: Gruppe PL Digitus1 Phasen PräCimt/ PostCimt

5.1.6. N20 Aktivierung für die Gruppen PL und KL D1 - Phase Follow Up

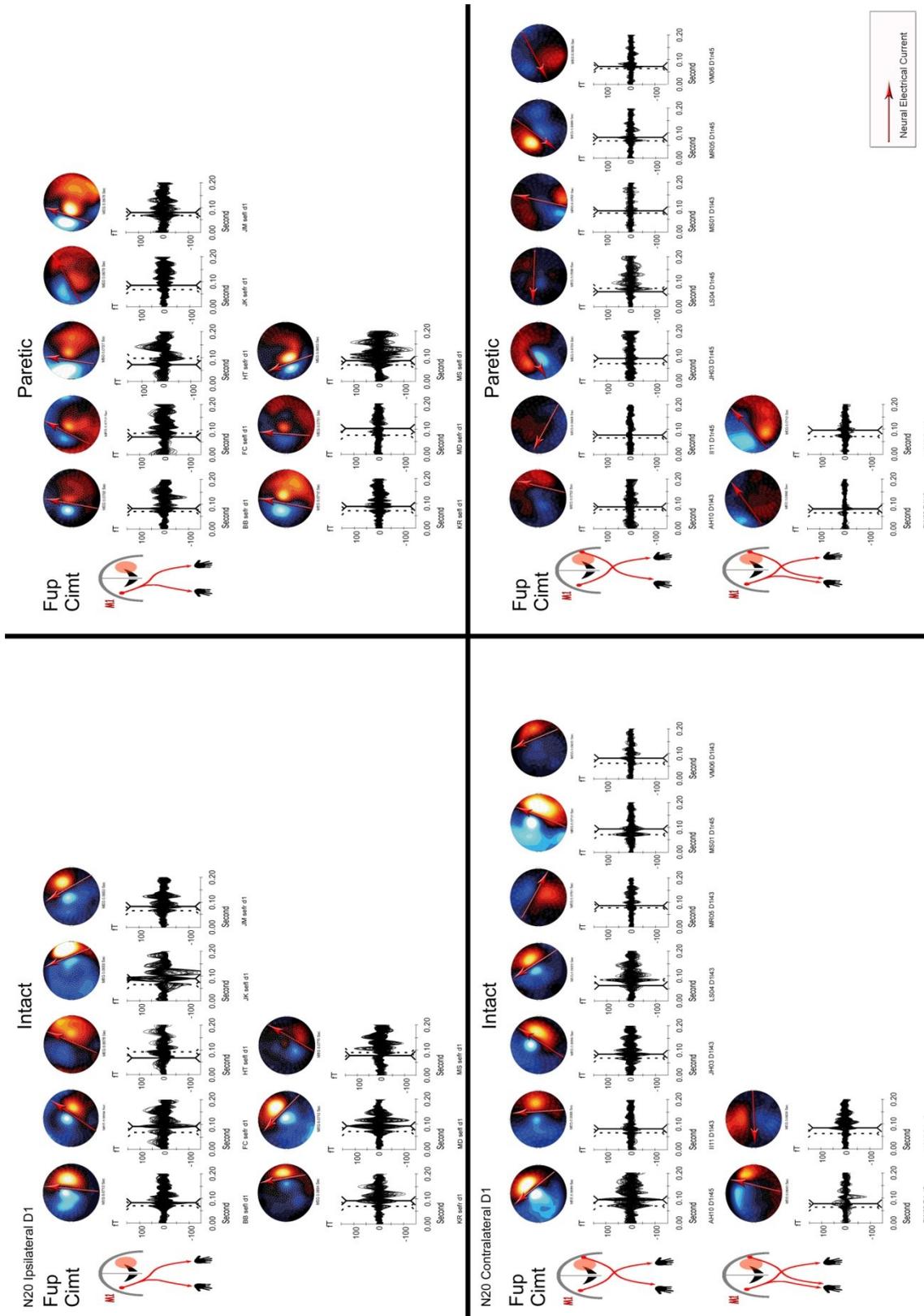


Abbildung 39: Gruppe PL und KL Digtus 1 Phase Follow Up

5.1.7. N20 Aktivierung für die Gruppe PL D5 - Phasen Pre-/PostCimt

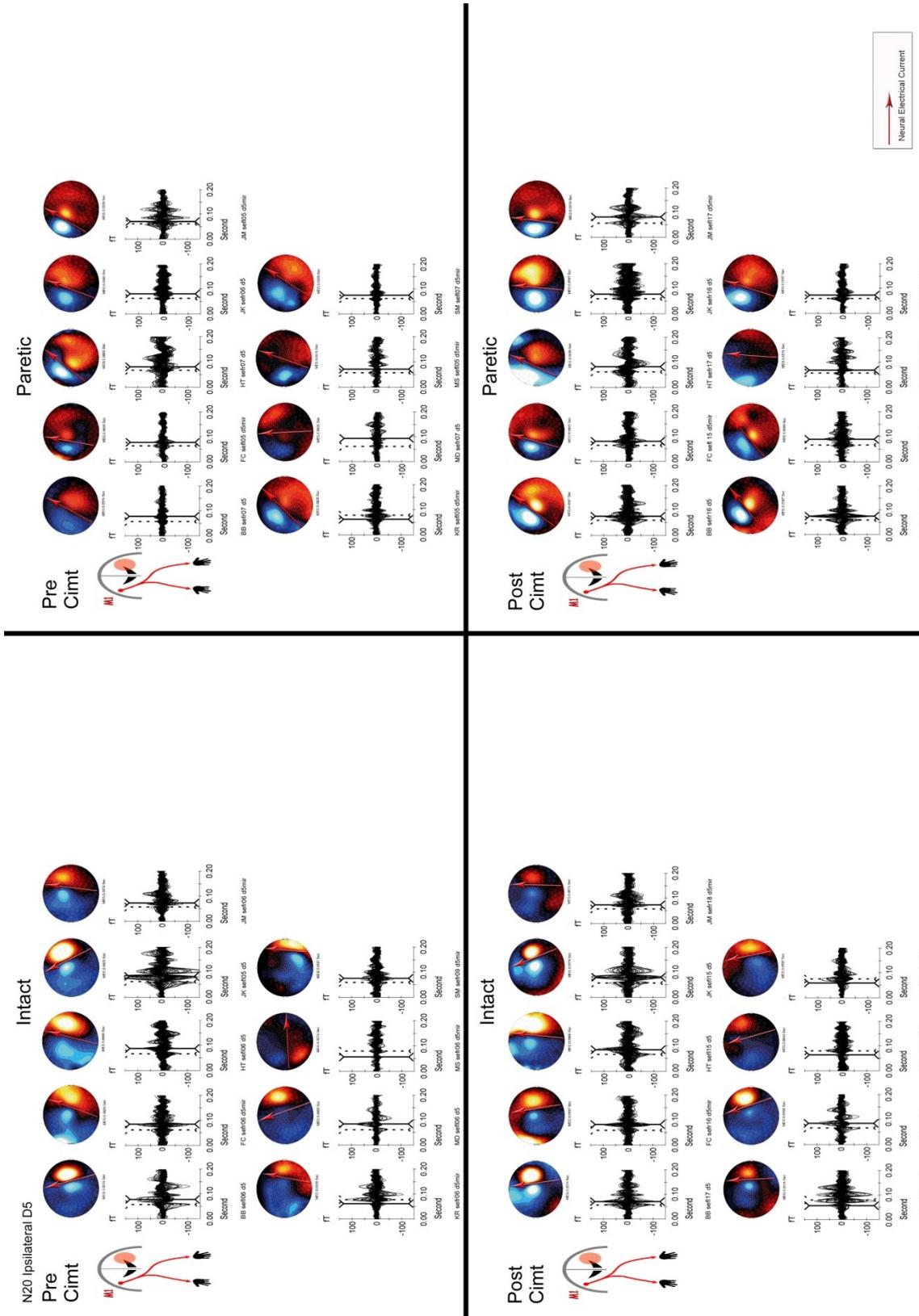


Abbildung 40: Gruppe PL Digitus 5 Phasen PräCimt/ PostCimt

5.1.8. N20 Aktivierung für die Gruppe KL D5 - Phasen Pre-/PostCimt

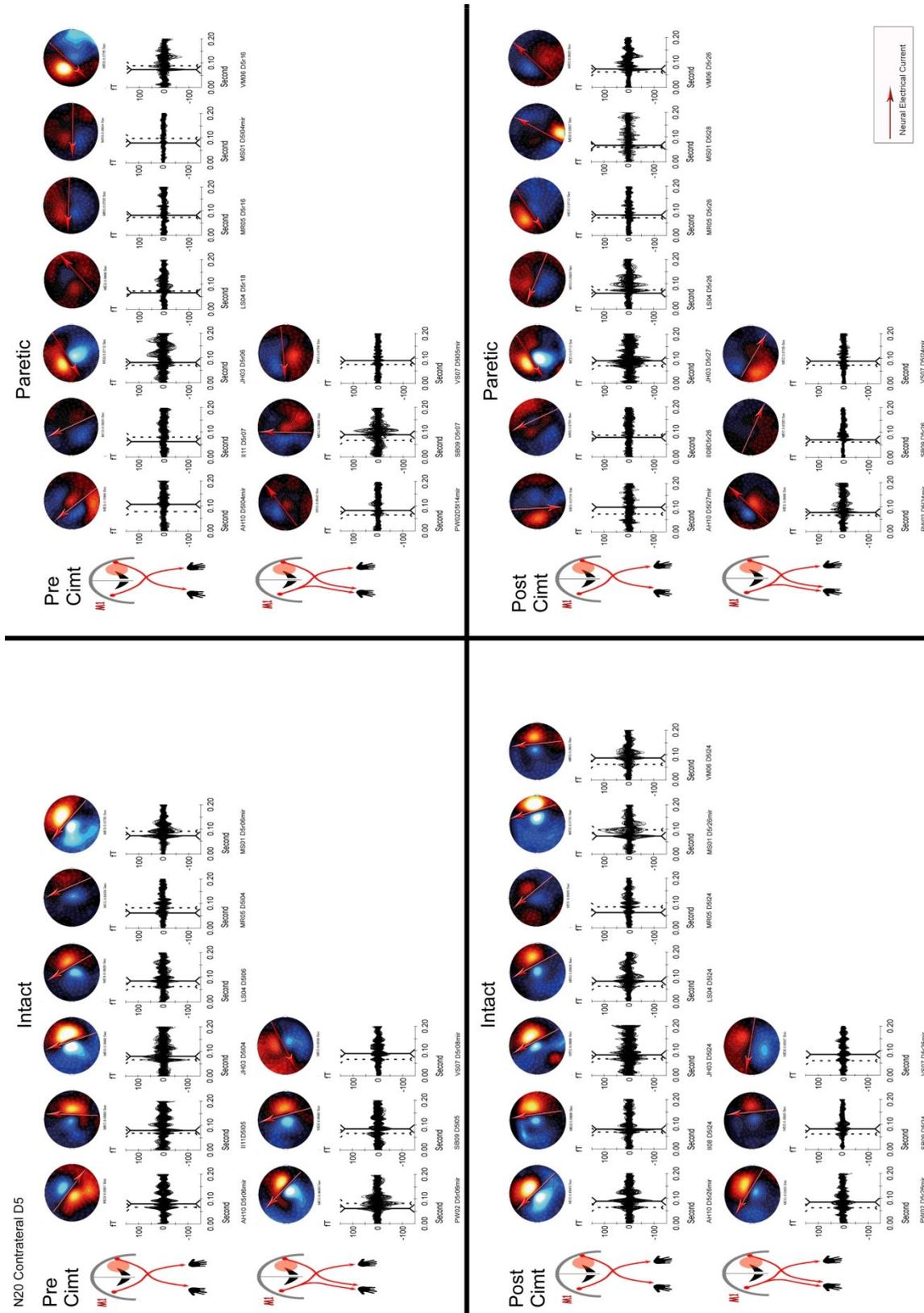


Abbildung 41: Gruppe KL Digitus 5 Phasen PräCimt/ PostCimt

5.1.9. N20 Aktivierung für die Gruppen PL und KL D5 - Phase Follow Up

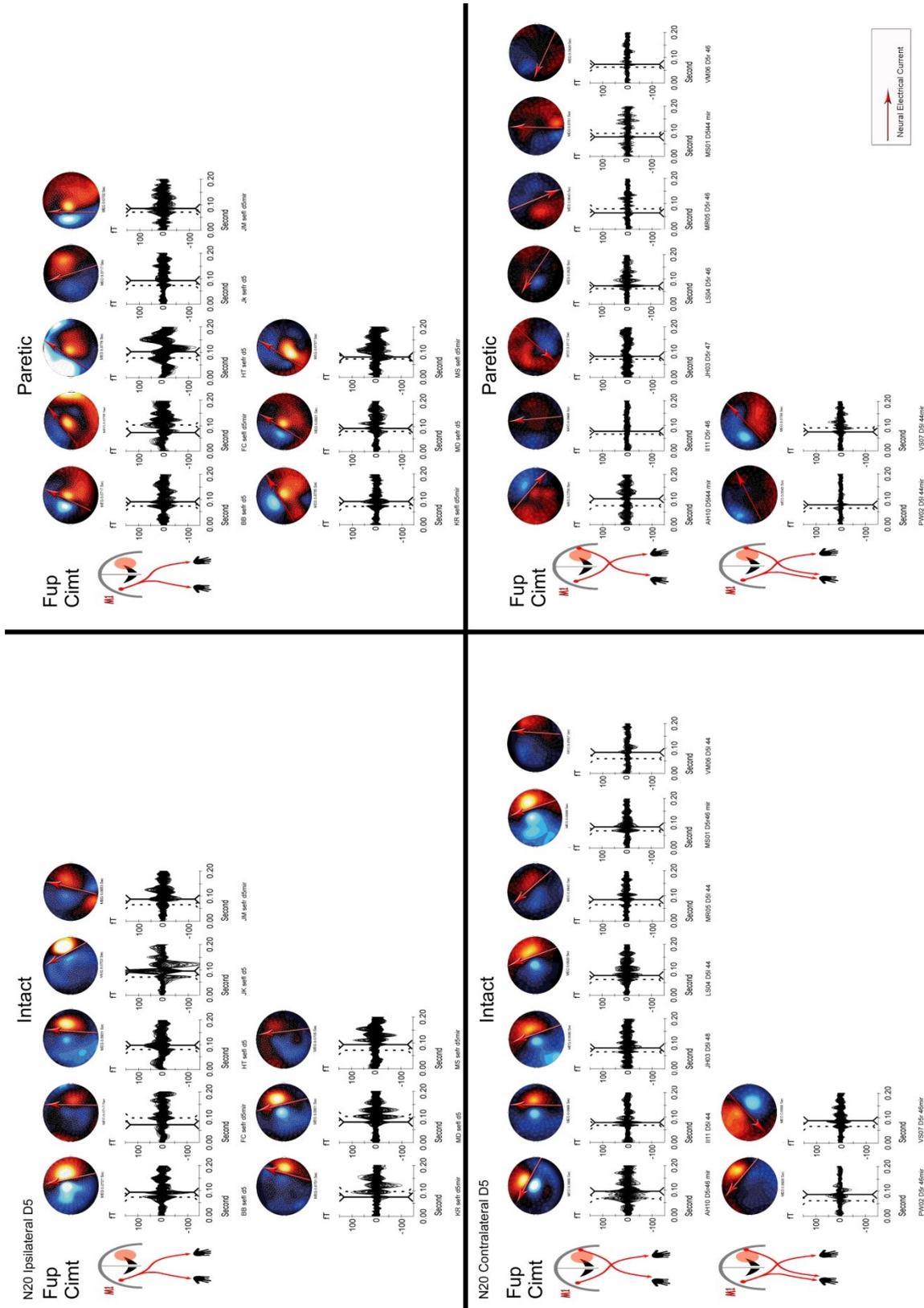


Abbildung 42: Gruppe KL und PL Digitus 5 Phase Follow Up

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 01: Die protopathische Bahn.....	14
Abbildung 02: Der somatosensorische Kortex und seine Assoziationsareale .....	15
Abbildung 03: Kortikale Aktivierung im S1 .....	18
Abbildung 04: Funktionelle Verschaltungen .....	20
Abbildung 05: Koordinatensystem zur Berechnung der Dipollokalisierung .....	49
Abbildung 06: Markererstellung.....	51
Abbildung 07: Silikonröhren .....	54
Abbildung 08: Versuchsanordnung der taktilen pneumatischen Membran .....	55
Abbildung 09: Zeitlinie vom Start des Signals bis zur Auslösung eines SEFs des N20... .....	59
Abbildung 10: Effekt Messzeitpunkte.....	64
Abbildung 11: Effekt Hemisphäre.....	65
Abbildung 12: Effekt Finger.....	65
Abbildung 13: Interaktion Messzeitpunkte, Hemisphäre, Finger .....	66
Abbildung 14: Effekt Studie des SNR.....	67
Abbildung 15: Effekt Messzeitpunkte des SNR.....	68
Abbildung 16: Effekt Hemisphäre des SNR.....	68
Abbildung 17: Interaktion Hemisphäre, Finger, Studie des SNR .....	69
Abbildung 18: Effekt Finger des SNR.....	69
Abbildung 19: Effekt Studie der Zweipunktdiskrimination .....	71
Abbildung 20: Effekt Messzeitpunkte der Zweipunktdiskrimination .....	71
Abbildung 21: Effekt Hemisphäre der Zweipunktdiskrimination .....	72
Abbildung 22: Effekt Messzeitpunkte, Hemisphäre der Zweipunktdiskrimination .....	72
Abbildung 23: Effekt Messzeitpunkte, Hemisphäre, Studie der Zweipunktdiskrimination .....	73
Abbildung 24: Korrelation des Signals mit der Zweipunktdiskrimination.....	74
Abbildung 25: Korrelation des Signal-Rausch-Verhältnisses zur Zweipunkt- diskrimination.....	75
Abbildung 26: Effekt Studie der euklidischen Distanz.....	77
Abbildung 27: Effekt Messzeitpunkte der euklidischen Distanz .....	77
Abbildung 28: Effekt Hemisphäre der euklidischen Distanz.....	78
Abbildung 29: Effekt Messzeitpunkt, Studie der euklidischen Distanz .....	78
Abbildung 30: Effekt Messzeitpunkte, Hemisphäre der euklidischen Distanz.....	79
Abbildung 31: MR Bilder Gruppe KL.....	106
Abbildung 32: MR Bilder Gruppe KL.....	107
Abbildung 33: MR Bilder Gruppe KL.....	108
Abbildung 34: MR Bilder Gruppe PL.....	109
Abbildung 35: MR Bilder Gruppe PL.....	110
Abbildung 36: MR Bilder Gruppe PL.....	111
Abbildung 37: Gruppe KL D1 Phasen PräCimt/ PostCimt.....	112
Abbildung 38: Gruppe PL D1 Phasen PräCimt/ PostCimt.....	113

Abbildung 39: Gruppe KL und PL D1 Phase Follow Up .....	114
Abbildung 40: Gruppe PL D5 Phasen PräCimt/ PostCimt.....	115
Abbildung 41: Gruppe KL D5 Phasen PräCimt/ PostCimt.....	116
Abbildung 42: Gruppe KL und PL D5 Phase Follow Up .....	117

## 8. Literaturverzeichnis

- 1 Levi-Montalchini R, Angeletti P (1968) Nerve growth factor. *Physiology Review* 48:534-569
- 2 Wall PD, Egger MD (1971) Formation of new connections in adult rat brains after partial deafferentation. *Nature* 232:542-545
- 3 Bliss TV, Gardner-Medwin AR (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology* 232:357-374
- 4 Staudt M, Niemann G, Grodd W, Krägeloh-Mann I (2000) The pyramidal tract in congenital hemiparesis: relationship between morphology and function in periventricular lesions. *Neuropediatrics* 31:257-264
- 5 Staudt M, Grodd W, Gerloff C, Erb M, Stitz J, Krägeloh-Mann I (2002) Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis a TMS and fMRI study. *Brain* 125:2222-2237
- 6 Staudt M, Krägeloh-Mann I, Holthausen H, Gerloff C, Grodd W (2004) Searching for motor functions in dysgenic cortex: a clinical transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg (Pediatrics 2)* 101:69-77
- 7 Staudt M, Gerloff C, Grodd W, Holthausen H, Niemann G, Krägeloh-Mann I (2004) Reorganization in congenital hemiparesis, acquired at different gestational ages. *Ann Neurol* 56:854-863
- 8 Staudt M, Braun C, Gerloff C, Erb M, Grodd W, Krägeloh-Mann I (2006) Developing somatosensory projections bypass periventricular brain lesions. *Neurology* 67:522-525
- 9 Krägeloh-Mann I (2004) Imaging of early brain injury and cortical plasticity. *Experimental Neurology* 190:84-90
- 10 Jünger H, Linder-Lucht M, Walther M, Berweck S, Mall V, Staudt M (2007) Cortical neuromodulation by constraint-induced movement therapy in congenital hemiparesis: an fMRI study. *Neuropediatrics* 38:130-136
- 11 Wilke M, Staudt M, Jünger H, Grodd W, Braun C, Krägeloh-Mann I (2008) Somatosensory system in two types of motor reorganization in congenital hemiparesis: Topography and function. *Human Brain Mapping* 30(3):776-788
- 12 Hüppi PS, Warfield S, Kikinis R, Barnes PD, Zientara GP, Jolesz FA, Tsuji MK, Volpe JJ (1998) Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature infants. *Ann Neurol* 43:224-235
- 13 Garel C, Chantrel E, Elmaleh M, Brisse H, Sebag G (2003) Fetal MRI: normal gestational landmarks for cerebral biometry, gyration and myelination. *Childs Nerv Syst* 19:422-425
- 14 Inder TE, Warfield SK, Wang H, Hüppi PS, Volpe JJ (2005) Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 115:286-294
- 15 Desmedt JE, Brunko E, Debecker J (1976) Maturation of the somatosensory evoked potentials in normal infants and children, with special reference to the early N1 component. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 40:43-58

- 16 Taylor MJ, Boor R, Ekert PG (1996) Preterm maturation of the somatosensory evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100:448-452
- 17 Smith BJ, Ongerboer de Visser BW, de Vries LS, Dekker FW, Kok JH (2000) Somatosensory evoked potentials in very preterm infants. *Clin Neurophysiol* 111:901-908
- 18 Karniski W, Wyble L, Lease L, Blair RC (1992) The late somatosensory evoked potential in premature and term infants: II. Topography and latency development. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84:44-54
- 19 Karniski W (1992) The late somatosensory evoked potential in premature and term infants: I. Principal component topography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84:32-43
- 20 Bartel P, Conradie J, Robinson E, Prinsloo J, Becker P (1987) The relationship between median nerve somatosensory evoked potential latencies, age and growth parameters in young children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 68:180-186
- 21 Boor R, Goebel B, Doepp M, Taylor MJ (1998) Somatosensory evoked potentials after posterior tibial nerve stimulation—Normative data in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2:145-152
- 22 Müller K, Ebner B, Hömberg V (1994) Maturation of fastest afferent and efferent central and peripheral pathways: no evidence for a constancy of central conduction delays. *Neurosci Lett* 166:9-12
- 23 Taylor MJ, Fagan ER (1988) SEPs to median nerve stimulation: normative data for pediatrics. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 71:323-330
- 24 Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC (2007) *Neuroscience* Palgrave MacMillan
- 25 Nieuwenhys R, Voogd J, van Huijzen C (1991) in *Das Zentralnervensystem des Menschen*. Springer Verlag, Berlin 5-17, 65-93
- 26 Forss N, Jousmaki V, Hari R (1995) Interaction between afferent input from fingers in human somatosensory cortex. *Brain Research* 685:68-76
- 27 Hoehstetter K, Rupp A, Stanèák A, Meinck HM, Stippich C, Berg P, Scherg M (2001) Interaction of tactile input in the human primary and secondary somatosensory cortex - a magnetocencephalographic study. *Neuroimage* 14:759-767
- 28 Kakigi R, Hoshiyama M, Shimojo M, Naka D, Yamasaki H, Watanabe S, Xiang J, Maeda K, Lam K, Itomi K, Nakamura A (2000) The somatosensory evoked magnetic fields. *Prog Neurobiol* 61:495-523
- 29 Tanosaki M, Suzuki A, Takino R, Kimura T, Iguchi Y, Kurobo Y, Haruta Y, Hoshi Y, Hashimoto I (2002) Neural mechanisms for generation of tactile interference effects on somatosensory evoked fields in humans. *Clinical Neurophysiology* 113:672-680
- 30 Hari R, Forss N (1999) Magnetoencephalography in the study of human somatosensory cortical processing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354:1145-1154
- 31 Sur M (1980) Receptive fields of neurons in areas 3b and 1 of somatosensory cortex in monkeys. *Brain Research* 198:465-471
- 32 Towe A (1966) On the Nature of the primary evoked response. *Exp Neurol* 15:113-139

- 33 Penfield W, Boldrey E (1937) Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60:389-443
- 34 Nelson RJ, Sur M, Felleman DJ, Kaas JH (1980) Representations of the body surface in postcentral parietal cortex of *Macaca fascicularis*. *J Comp Neurol* 192:611-643
- 35 Braun C, Schweizer R, Elbert T, Bierbaumer N, Taub E. (2000) Differential activation in somatosensory cortex for different discrimination tasks. *J Neurosci* 20:446-450
- 36 Braun C, Heinz U, Schweizer R, Wiech K, Bierbaumer N, Topka H (2001) Dynamic organization of the somatosensory cortex induced by motor activity. *Brain* 124:2259-2267
- 37 Druschky K, Kaltenhäuser M, Hummel C, Druschky A, Huk WJ, Stefan H, Neundörfer B (2000) Alteration of the somatosensory cortical map in peripheral mononeuropathy due to carpal tunnel syndrome. *Neuroreport* 11:3925-3930
- 38 Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E (1995) Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270:305-307
- 39 Elbert T, Candia V, Altenmüller E, Rau II, Sterr A, Rockstroh B (1998) Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport* 9:3571-3575
- 40 Hashimoto I, Suzuki A, Kimura T, Iguchi Y, Tanosaki M, Takino R, Haruta Y, Taira M (2004) Is there training dependent reorganization of digit representations in area 3b of string players? *Neuroreport* 15:435-447
- 41 Mogilner A, Grossman JA, Ribary U, Joliot M, Volkmann J, Rapaport D, Beasley RW, Llinás RR (1993) Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:3593-3597
- 42 Rossini PM, Altamura C, Ferreri I, Melgari JM, Tecchio F, Tombini M, Pasqualetti P, Vernieri F (2007) Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eura Medicophys* 43:241-254
- 43 Weiss T, Miltner WH, Huonker R, Friedel R, Schmidt I, Taub E (2000) Rapid functional plasticity of the somatosensory cortex after finger amputation. *Exp Brain Res* 134:199-203
- 44 Huerta MF, Pons TP (1990) Primary motor cortex receives input from area 3a in macaques. *Brain Research* 537:367-371
- 45 Jones EG, Porter R (1980) What is area 3a? *Brain Research* 203:1-43
- 46 Porter LL (1992) Patterns of projections from area 2 of the sensory cortex to area 3a and to the motor cortex in cats. *Exp Brain Res* 91:85-93
- 47 Huff FJ, Growdon JH (1987) Neurological abnormalities associated with severity of dementia in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* 13 (4 Suppl):403-5
- 48 Metman LV, Bellevich JS, Jones SM, Barber MD, Streletz LJ (1993) Topographic mapping of human motor cortex with transcranial magnetic stimulation: Homunculus revisited. *Brain Topogr* 6:13-19
- 49 Penfield W, Rasmussen T (1950) *The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function*. McMillan, New York

50 Corsi P (1993) *The Enchanted Loom: Chapters in the history of Neuroscience*. Oxford University Press Inc USA

51 Brenner D, Lipton J, Kaufman L, Williamson SJ (1978) Somatically evoked magnetic fields of the human brain. *Science* 199:81-83

52 Sutherling WW, Crandall PH, Darcey TM, Becker DP, Levesque MF, Barth DS (1988) The magnetic and electric fields agree with intracranial localizations of somatosensory cortex. *Neurology* 38:1705-1714

53 Mäkelä JP, Salmelin R (1999) MEG spontaneous activity in patients with memory disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 50:428-434

54 Baumgartener C, Doppelbauer A, Deecke L, Barth DS, Zeitlhofer J, Lindinger G, Sutherling WW (1991) Neuromagnetic investigation of somatotopy of human hand somatosensory cortex. *Exp Brain Res* 87:641-648

55 Hari R, Karhu M, Hämäläinen M, Knuutila J, Salonen O, Sams M, Vilkmann V (1993) Functional organization of the human first and secondary somatosensory cortices a neuromagnetic study. *European Journal of Neuroscience* 5:724-734

56 Tecchio F, Rossini P, Pizzella V, Cassetta E und Romani G (1997) Spatial properties and interhemispheric differences of the sensory hand cortical representation: a neuromagnetic study. *Brain Research* 767:100-108

57 Allison T, McCarthy G, Wood CC, (1991) Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. A review of scalp and intracranial recordings 114:2465-2503

58 Gallen CC, Sobel DF, Lewine JD, Sanders JA, Hart BL, Davis LE, Orrison WW (1993) Neuromagnetic mapping of brain functions. *Radiology* 187:863-867

59 Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV (1993) Magnetoencephalography, theory, instrumentation and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics* 65:413-506

60 Korvenoja A, Wikstrom H, Huttunen J, Virtanen J, Laine P, Aronen HJ, Seppäläinen AM, Ilmoniemi RJ. (1995) Activation of ipsilateral primary sensorimotor cortex by median nerve stimulation. *Neuroreport* 6:2589-2593

61 Hari R, Reinikainen K, Kaukoranta E, Hämäläinen M, Ilmoniemi R, Penttinen A, Salminen J, Teszner D (1984) Somatosensory evoked cerebral magnetic fields from SI and SII in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 57:254-263

62 Karhu J, Tesche CD (1999) Simultaneous early processing of sensory input in human primary (SI) and secondary (SII) somatosensory cortices. *J Neurophysiol* 81:2017-2025

63 Hari R, Hämäläinen H, Tiihonen J, Kekoni J, Sams M, Hämäläinen M (1990) Separate finger representations at the human second somatosensory cortex. *Neuroscience* 37:245-249

64 Mauguière F, Merleta I, Forss N, Vanni S, Jousmäki V, Adeleinec P, Hari R (1997) Activation of distributed somatosensory cortical network in the human brain. A dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. II Effects of stimulus rate, attention and stimulus detection. *Clinical Neurophysiology* 104:290-295

65 Mima T, Nagamine T, Nakamura K, Shibasaki H (1998) Attention modulates both primary and second somatosensory cortical activities in humans: a magnetoencephalographic study. *J Neurophysiol* 80:2215-2221

66 Penfield W, Jasper H (1954) *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston, MA: Little, Brown & Co.

67 Murray E, Mishkin M (1984) Relative contributions of SII and area 5 to tactile discrimination in monkeys. *Behav Brain Res* 11:67-83

68 Huttunen J, Wikström H, Korvenoja A, Seppäläinen AM, Aronen H, Ilmoniemi R (1996) Significance of the second somatosensory cortex in sensorimotor integration: enhancement of sensory responses during finger movements. *Neuroreport* 7:1009-1012

69 Forss N, Jousmäki V (1998) Sensorimotor integration in human primary and secondary somatosensory cortices. *Brain Research* 781:259-267

70 Cooper J, Majnemer A, Rosenblatt B, Birnbaum R (1995) The determination of sensory deficits in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Child Neurol* 10:300-309

71 Wong PK, Lambroso CT, Maysumiya Y (1982) Somatosensory evoked potentials: variability analysis in unilateral hemispheric disease. *Elektroenceph Clin Neurophysiol* 54:266-274

72 Hummel FC, Cohen LG (2005) Drivers of brain plasticity. *Curr Opin Neurol* 18:667-674

73 Pearson K (2000) Motor systems. *Curr Opin Neurobiol* 10:649-654

74 Pavlides C, Miyashita E, Asanuma H (1993) Projection from the sensory to the motor cortex is important in learning motor skills in the monkey. *J Neurophysiol* 70:733-741

75 Goldstein EB (2002) *Wahrnehmungspsychologie*. Spektrum Verlag 527-545

76 Nicoletti M, Lin RCS, Woodward DJ, Chapin JK (1993) Induction of immediate spatiotemporal changes in thalamic networks by peripheral block of ascending cutaneous information. *Nature* 361:533-536

77 Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E (1990) Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 63:82-104

78 Cajal SR (1928) *Degeneration and regeneration of the nervous system*. Oxford University Press London

79 Hebb D (1947) The effects of early experience on problemsolving at maturity. *Am Psychol* 2:306-307

80 Merzenich MM, Kaas JI, Wall JT, Sur M, Felleman D (1983) Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience* 8:33-55

81 Merzenich MM, Kaas JI, Wall JT, Sur M, Felleman D (1983) Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience* 10:639-665

82 Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM (1984) Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* 224:591-605

83 Recanzone GH, Jenkins WM, Hradek GT, Merzenich MM (1992) Progressive improvement in discriminative abilities in adult owl monkeys performing a tactile frequency discrimination task. *J Neurophysiol* 67:1015-1030

84 Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM (1992) Frequency discrimination training engaging a restricted skin surface results in an emergence of a cutaneous response zone in cortical area 3a. *J Neurophysiol* 67:1057-1070

85 Clark SA, Allard T, Jenkins WM, Merzenich MM (1988) Receptive fields in the body surface map in adult cortex defined by temporally correlated inputs. *Nature* 332:444-445

86 Katz JL, Crowley JC (2002) Development of cortical circuits: Lessons from ocular dominance columns. *Nature Reviews Neuroscience* 3:34-42

87 Hata Y, Stryker MP (1994) Control of thalamocortical afferent rearrangement by postsynaptic activity in developing visual cortex. *Science* 265:1732-1735

88 Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S (1977) Plasticity of ocular dominance columns in the monkey striate cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 278:377-409

89 Draganski B, Gaser C, Kempermann G, Kuhn HG, Winkler J, Büchel C, May A (2006) Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neuroscience* 26:6314-6317

90 Bloedel JR, Ebner TJ, Wise Sp (1996) The acquisition of motor behaviour in vertebrates. MIT Press, Cambridge

91 Shadmehr R, Wise SP (2005) Computational neurobiology of reaching and pointing. A foundation for motor learning. MIT Press 77-90

92 Sanes JN, Donoghue JP (1997) Static and dynamic organization of motor cortex. *Advances in Neurology* 73:277-296

93 Sanes JN, Donoghue JP (2000) Plasticity and primary motor cortex. *Annual Review of Neuroscience* 23:393-415

94 Hess G, Donoghue JP (1994) Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *Journal of neurophysiology* 71:2543-2547

95 Jacobs KM, Donoghue JP (1991) Reshaping cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 251:944-947

96 Hess G, Aizenmann CD, Donoghue (1996) Conditions for the induction of long term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *Journal of neurophysiology* 75:1765-78

97 Liepert J, Bauder H, Miltner WHR, Taub E, Weiller C (2000) Treatment induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 31:1210-1216

98 Halter JA, Carp JS, Wolpaw JR (1995) Operantly conditioned motoneuron plasticity: possible role of sodium channels. *Journal of neurophysiology* 73:867-871

99 Toni N, Buchs PA, Nikonenko I, Bron CR, Muller D (1999) LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature* 402:421-425

100 Gauthier LV, Taub E, Perkins C, Ortmann M, Mark VW, Uswatte G (2008) Remodelling the brain plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. *Stroke* 39(5):1520-1525

101 Bolshakov VY, Siegelbaum SA (1994) Postsynaptic induction and presynaptic expression of hippocampal long-term depression. *Science* 264:1148-1153

102 Migaud M, Charlesworth P, Dempster M, Webster LC, Yong H, Ramsay MF, Morris RGM, Morrison JH, O'Dell TJ, Grant SGN (1998) Enhanced long-term potentiation and impaired learning in mice with mutant postsynaptic density-95 protein. *Nature* 396:433-440

103 Hebb DO (1949) *The Organization of Behavior: a neuropsychological approach*. New York Wiley Liss 30-45

104 Fox K (2002) Neuroscience. Freeing the brain from the perineuronal net. *Science* 298:1248-1251

105 Wallace H, Fox K (1999) Local cortical interactions determine the form of cortical plasticity. *J Neurobiol* 41:58-63

106 Stern EA, Maravall M, Svoboda K (2001) Rapid development and plasticity of layer 2/3 maps in rat barrel cortex in vivo. *Neuron* 31:305-315

107 Welker E, Rao SB, Dörfl J, Melzer P, van der Loos H (1992) Plasticity in the barrel cortex of the adult mouse: effects of chronic stimulation upon deoxyglucose uptake in the behaving animal. *J Neurosci* 12:153-170

108 Polley DB, Kvasnak E, Frostig RD (2004) Naturalistic experience transforms sensory maps in the adult cortex of caged animals. *Nature* 429:67-71

109 Frostig RD (2006) Functional organization and plasticity in the adult rat barrel cortex: moving out-of-the box. *Curr Opin Neurobiol* 16:445-450

110 Celnik PA, Cohen LG (2004) Modulation of motor function and cortical plasticity in health and disease. *Restorative Neurology and Neuroscience* 22:261-268

111 Doyon J, Benali H (2005) Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurol* 15:161-167

112 Nudo RJ (2003) Functional and structural plasticity in motor cortex: implications for stroke recovery. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 14:57-76

113 Sawaki L (2005) Use dependent plasticity of the human motor cortex in health and disease. *IEEE Eng Med Biol Mag* 24:36-39

114 Sawaki L, Yaseen Z, Kopylev L, Cohen LG (2003) Age dependent changes in the ability to encode a novel elementary motor memory. *Ann Neurol* 53:521-524

115 Kennard M (1942) Cortical reorganization of motor function. *Archives of Neurology* 48:227-240

116 Kaplan MS, Bell DH (1984) Mitotic neuroblasts in the nine day old and eleven month old rodent hippocampus. *J Neurosci* 4:1429-1441

- 117 Kaplan MS, Hinds JW (1977) Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 197:1092–1094
- 118 Hastings NB, Tanapat P, Gould E (2000) Comparative views of adult neurogenesis. *Neuroscientist* 6:313-325
- 119 Hagan DM, Lisgo S, Strachan T, Davidson D, Baldock R, Stark M (1999) Mapping gene expression domains and neuronal cell differentiation during human embryonic forebrain development. *Am J Hum Genet* 65:403
- 120 Humphrey T (1960) The development of the pyramidal tracts in human fetuses correlated with cortical differentiation. In Tower DB, Schade JB eds *Structure and Function of the Cortex. Proceedings of the second international meeting of neurobiologists.* Elsevier 93-103
- 121 O'Rahilly R, Muller F (1994) *Human embryonic brain. An atlas of developmental stages* New York Wiley Liss 103-107
- 122 Eyre JA, Miller S, Clowry GJ, Conway EA, Watts C (2000) Functional corticospinal projections are established prenatally in the human foetus permitting involvement in the development of spinal motor centres. *Brain* 123:51-64
- 123 Eyre JA, Miller S, Clowry GJ (2002) The development of the corticospinal tract in humans. in *Handbook of transcranial magnetic stimulation* Pascual Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK eds Arnold: London 235-249
- 124 Galea MP, Darian Smith I (1995) Postnatal maturation of the direct corticospinal projections in the macaque monkey. *Cereb Cortex* 5:518-540
- 125 Stanfield BB (1992) The development of the corticospinal projection. *Prog Neurobiol* 38:169-202
- 126 Joosten EA, Schuitman RL, Vermelis ME, Dederen PJ (1992) Postnatal development of the ipsilateral corticospinal component in rat spinal cord: a light and electron microscope anterograde HRP study. *J Comp Neurol* 326:133-146
- 127 Nathan PW, Smith M, Deacon P (1996) Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man. *Brain* 119:1809-1833
- 128 Argyropoulou MI, Xydis V, Drougia A, Argyropoulou PI, Tzoufi M, Bassounas A, Andronikou S, Efremidis SC (2003) MRI measurements of the pons and cerebellum in children born preterm; associations with the severity of periventricular leukomalacia and perinatal risk factors. *Neuroradiology* 45:730-734
- 129 Papadaki-Papandreou O, Hadjigeorgi C, Ioannides C (2001) Periventricular leukomalacia in premature infants. Usefulness and limitations of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging. 4th Congress of the EPNS. 34:12-16
- 130 Cioni G, Di Paco MC, Bertuccelli B, Paolicelli PB, Canapicchi R (1997) MRI findings and sensorimotor development in infants with bilateral spastic cerebral palsy. *Brain Dev* 19:245-253
- 131 Volpe JJ (2000) *Neurology of the newborn.* Philadelphia: W.B. Saunders 55-81
- 132 Ferriero DM (2004) Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 351:1985-1995

133 Wernovsky G, Shillingford AJ, Gynor JW (2005) CNS outcomes in children with complex congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 20:94-99

134 Messerschmidt A, Prayer D, Brugger PC, Boltshauser E, Zoder G, Sterniste W, Pollak A, Weber M, Birnbacher R (2008) Preterm birth and disruptive cerebellar development: Assessment of perinatal risk factors. *Eur J Paediatr Neurol* 12(6):455-60

135 Pyrds O, Griesen G, Lou H (1989) Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 115: 638-645

136 Pyrds O (1991) Control of cerebral circulation in the high risk neonate. *Ann Neurol* 30:321-329

137 Menke J, Michel E, Hillebrand S (1997) Cross-spectral analysis of cerebral autoregulation dynamics in high-risk preterm infants during the perinatal period. *Pediatr Res* 42:690-699

138 Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uverbrant P (2001) The Changing Panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1994-1994. *Acta Paediatr* 90:271-277

139 Hamrick S, Miller SP, Leonard C, Glidden D, Goldstein R, Ramaswamy V, Piecuchi R, Ferriero DM (2004) Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: the role of cystic periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 145:593-599

140 Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC, Larkman DJ, Kennea NL, Kapellou O, Cowan FM, Hajnal JV, Edwards AD, Rutherford MA (2003) Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics* 112:1761-80

141 Inder TE, Andersen NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ (2003) White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial ultrasound and MRI at term. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:805-809

142 Rademakers RP, van der Knaap MS, Verbeeten B Jr, Barth PG, Valk J (1995) Central cortico-subcortical involvement: a distinct pattern of brain damage caused by perinatal and postnatal asphyxia in term infants. *J Comput Assist Tomogr* 19:256-263

143 Pellegrino L (2000) When your Child has a disability. Natshaw ML (ed) 2nd ed. Baltimore, Paul H Brookes 31-44

144 Cao Y, Vikingstad EM, Huttenlocher PR, Towle VL, Levin DN (1994) Functional magnetic resonance studies of the reorganization of the human hand sensorimotor area after unilateral brain injury in the perinatal period. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:9612-9616

145 Lewine JD, Astur RS, Davis LE, Knight JE, Maclin EL, Orrison WW Jr. (1994) Cortical organization in adulthood is modified by neonatal infarct: a case study. *Radiology* 190:93-96

146 Maegaki Y, Yamamoto T, Takeshita K (1995) Plasticity of central motor and sensory pathways in a case of unilateral extensive cortical dysplasia: investigation of magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation, and short-latency somatosensory evoked potentials. *Neurology* 45:2255-2261

147 Nirikko AC, Rösler KM, Ozdoba C, Heid O, Schroth G, Hess CW (1997) Human cortical plasticity: functional recovery with mirror movements. *Neurology* 48:1090-1093

- 148 Holloway V, Chong WK, Connelly A, Harkness WH, Gasian DG (1999) Somatomotor fMRI in the presurgical evaluation of a case of focal epilepsy. *Clin Radiol* 54:301-303
- 149 Wieser HG, Henke K, Zumsteg D, Taub E, Yonekawa Y, Buck A (1999) Activation of the left motor cortex during left leg movements after right central resection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:487-491
- 150 Chu D, Huttenlocher PR, Levin DN, Towle VN (2000) Reorganization of the hand somatosensory cortex following perinatal unilateral brain injury. *Neuropediatrics* 31:61-69
- 151 Staudt M, Grodd W, Krägeloh-Mann I (2005) Ipsilateral corticospinal pathways in congenital hemiparesis on routine magnetic resonance imaging. *Neurology* 32:37-39
- 152 Staudt M, Braun C, Gerloff C, Erb M, Grodd W, Krägeloh-Mann I (2006) Extensive perilesional connectivity in congenital hemiparesis. *Neurology* 66:771
- 153 Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, Stephens JA (1993) Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain* 116:1223-1247
- 154 Farmer SF, Harrison LM, Ingram DA, Stephens JA (1991) Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Neurology* 41:1505-1510
- 155 Hagberg H, Peebles D, Mallard C (2002) Models of white matter injury: comparison of infectious, hypoxic-ischemic and excitotoxic insults. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8:30-38
- 156 Eyre JA (2003) Development and plasticity of the corticospinal system in man. *Neural Plasticity* 10:93-106
- 157 Alkhadi H, Kollias SS, Crelier GR, Golay X, Hepp Reymond MC, Valavanis A (2000) Plasticity of the human motor cortex in patients with arteriovenous malformations: a functional MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:1423-1433
- 158 Bittar RG, Pitto A, Reutens DC (2000) Somatosensory representation in patients who have undergone hemispherectomy: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg* 92:45-51
- 159 Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS (1991) The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 29:63-71
- 160 Kostovic I, Judas M (2002) Correlation between the sequential ingrowth of afferents and transient patterns of cortical laminations in preterm infants. *The Anatomical Record* 267:1-6
- 161 Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (2000) Principles of neural science. New York Mc Graw Hill 177-185
- 162 Woods BT, Teuber HL (1978) Mirror movements after childhood hemiparesis. *Neurology* 28:1152-1158
- 163 Mayston MJ, Harrison LM, Quinton R, Stephens JA, Krams M, Bouloux PM (1997) Mirror movements in X-linked Kallmann's syndrome. I. A neurophysiological study. *Brain* 120:1199-1216
- 164 Farmer SF, Ingram DA, Stephens JA (1990) Mirror movements studied in a patient with Klippel-Feil syndrome. *J Physiol* 428:467-484

- 165 Jang SH, Kim YH, Cho SH, Chang Y, Lee ZI, Ha JS (2003) Bilateral primary sensorimotor cortex activation of post stroke mirror movements: an fMRI study. *Neuroreport* 14:1329-32
- 166 Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW 3rd, Fleming WC, Nepomuceno CS, Connell JS, Crago JE (1993) Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *74:347-354*
- 167 Taub E, Crago JE, Burgio LD, Groomes TE, Cook EW, DeLuca SC, Miller NE (1994) An operant approach to overcoming learned nonuse after CNS damage in monkeys and man: the role of shaping. *J Exp Anal Behav* 61:281-293
- 168 Taub E, Crago J (1995) Behavioral plasticity following central nervous system damage in monkeys and man. In: Julesz B, Kovacs I, Eds. *Maturational Windows in Adult Cortical Plasticity. SFI Studies in the Sciences of Complexity.* 23:201-215
- 169 Taub E, Crago JE (1995) Overcoming learned nonuse: A new behavioral approach to physical medicine. In Kikuchi T, Sakuma H, Saito I, Tsubio K (eds) *Biobehavioral Self Regulation: Eastern and Western Perspectives.* Springer Verlag Tokyo 2-9
- 170 Taub E, Uswatte G, Pidikiti R (1999) Constraint induced movement therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation-a clinical review. *J Rehabil Res Dev* 36:237-251
- 171 Taub E, Uswatte G, King DK, Morris D, Crago JF, Chatterjee A (2006) A placebo controlled trial of constraint induced movement therapy for upper extremity after stroke. *Stroke* 37:1045-1049
- 172 Taub E, Crago JE (1995) Overcoming learned nonuse: A new behavioral approach to physical medicine. In Kikuchi T, Sakuma H, Saito I, Tsubio K (eds) *Biobehavioral Self Regulation: Eastern and Western Perspectives.* Springer Verlag Tokyo 2-9
- 173 Taub E (1994) Overcoming learned nonuse: A new approach to treatment in physical medicine. in *Clinical applied Psychophysiology* Carlson JG, Seifert JG, Birbaumer N (eds) 185-220
- 174 Nwaobi OM (1987) Nondominant arm restraint and dominant arm function in a child with athetoid cerebral palsy: electromyographic and functional evaluation. *Arch Phys Med Rehabil* 68:837-839
- 175 Yasukawa A (1990) Upper extremity casting: adjunct treatment for a child with cerebral palsy hemiplegia. *Am J Occup Ther* 44:840-846
- 176 Law M, Cadman D, Rosenbau P, Walter S, Russel D, DeMatteo C (1991) Neurodevelopmental therapy and upper extremity inhibitive casting for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 33:379-387
- 177 Crocker MD, MacKay-Lyons M, McDonnell E (1997) Forced use of the upper extremity in cerebral palsy: a single case design. *Am J Occup Ther* 51:824-833
- 178 Taub E, Griffin A; Nick J, Gammons K, Uswatte G, Law CR (2007) Pediatric CI therapy for stroke-induced hemiparesis in young children. *Dev Neurorehabilitation* 10:3-18
- 179 Liepert J, Storch P, Fritsch A, Weiller C (2000) Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clinical Neurophysiology* 111:671-676

- 180 Xerri C, Merzenich MM, Peterson BE, Jenkins W (1998) Plasticity of primary somatosensory cortex paralleling sensorimotor skill recovery from stroke in adult monkeys. *J Neurophysiol* 79: 2119-2148
- 181 Eyre JA, Taylor JP, Villagra F, Smith M, Miller S (2001) Evidence of activity dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology* 57:1543-1554
- 182 Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1:1106-1107
- 183 Verhagen Metman L, Bellevech JS, Jones SM, Barber MD, Streletz LJ (1993) Topographic mapping of human motor cortex with transcranial magnetic stimulation: Homunculus revisited. *Brain Topography* 6:13-19
- 184 Sutcliffe TL, Gaetz WC, Logan WJ, Cheyne DO, Fehlings DL (2007) Cortical reorganization after modified constraint-induced movement therapy in pediatric hemiplegic cerebral palsy. *J Child Neurol* 22:1281-1287
- 185 Kellinghaus C, Loddenkemper T, Möddel G, Tergau F, Lüders J, Lüdemann P, Nair DR, Lüders HO (2003) Electric brain stimulation for epilepsy therapy 74:664-676
- 186 Elbert T, Flor H, Birbaumer N, Knecht S, Hampson S, Larbig W, Taub E (1994) Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport* 5:2593-2597
- 187 Ribary U, Kappell J, Mogilner A, Hund Georgiadis M, Kronberg E, Llinas R (1999) Functional imaging of plastic changes in the human brain. In *Advances in neurology, Plasticity in Epilepsy: Dynamic aspects of brain function* (Stefan H, Andermann SF, Chauvel P und Shorvon SD Editors) 59-56
- 188 Lounasmaa OV, Hämäläinen M, Hari R, Salmelin R (1996) Information processing in the human brain: Magnetoencephalic approach. *Proc Natl Acad Sci* 93:8809-8815
- 189 Nunez PL (1981) A study of origins of the time dependencies of scalp EEG: i--theoretical basis. *IEEE Trans Biomed Eng* 3:271-280
- 190 Cohen D, Cuffin BN (1983) Demonstration of useful differences between magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 56:38-51
- 191 Halliday D, Resnick R, Walker J, Koch SW (2005) *Physik* Wiley Verlag 40-78
- 192 Williamson SJ, Kaufmann L (1981) Biomagnetism. *J Magn Magn Mat* 22:129-201
- 193 Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV (1993) Magnetoencephalography theory instrumentation and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics* 65:413-506
- 194 Jäncke L (2005) *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften*. Kohlhammer Verlag 14-17
- 195 Xerri C, Merzenich MM, Jenkins W, Santucci S (1999) Representational Plasticity in Cortical Area 3b paralleling tactual-motor skill aquisition in adult monkeys. *Cereb Cortex* 9:264-276

196 Ferembach D (1989) Paul Broca 1824-1880 *International Journal of Anthropology* 4:295-298

197 Rasmussen T, Milner B (1977) The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Annals of the NY Academy of Sciences* 299:355-369

198 DeLuca S, Echols K, Law CR, Ramey SL (2006) Intensive pediatric constraint induced therapy for children with cerebral palsy: randomized controlled crossover trial. *J Child Neurol* 21:931-938

199 Teuber H, Rudel RG (1962) Behaviour after cerebral lesions in children and adults. *Dev Med Child Neurol.* 02:04-20

200 Tower SS (1940) Pyramidal Lesion in the monkey. *Brain* 63:36-90

201 Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ (2004) Kindling and status epilepticus models of epilepsy: Rewiring the brain. *Prog Neurobiol* 73:01-06

202 Voets NL, Adcock JE, Flitney DE, Behrens TE, Hart Y, Stacey R, Carpenter K, Matthews PM (2006) Distinct right frontal lobe activation in language processing following left hemisphere injury. 129:754-766

203 Cohen LG, Meer J, Tarkka I, Bierner S, Leiderman DB, Dubinsky RM, Sanes JN, Jabbari B, Branscum B, Hallett (1991) Congenital mirror movements. Abnormal organization of motor pathways in two patients. *Brain* 114:381-403

204 Thickbroom GW, Byrnes ML, Archer SA, Nagarajan L, Mastaglia F (2001) Differences in sensory and motor cortical organization following brain injury early in life. *Ann Neurol* 49:320-327

205 Nudo RJ, Milliken GW (1996) Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J Neurophysiol* 75:2144-2149

206 Pascual-Leone A, Torres F (1993) Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain* 116:39-52

207 Liepert J, Miltner W, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, Weiller C (1998) Motor cortex plasticity during constraint induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett* 250:5-8

208 Greenberg JP, Butler AJ, Sawaki I, Schmalbrock P, Mao II, Nichols DS (2004) The effect of constraint induced therapy for stroke on functional MRI motor maps. Society for Neuroscience Program No. 431 Abstract Viewer/Itinerary Planner

209 Liepert J, Hamzei F, Weiller C (2004) Lesion-induced and training-induced brain reorganization. *Restorative Neurology and Neuroscience* 22:269-277

210 Lotze M, Scheler G, Tan HR, Braun C, Birbaumer N. (2003) The musician's brain: functional imaging of amateurs and professionals during performance and imagery. *Neuroimage* 20:1817-1829

211 Wang X, Merzenich MM, Sameshima K, Jenkins WM (1995) Remodelling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature* 378:71-75

- 212 Druschky K, Kaltenhäuser M, Hummel C, Druschky A, Pauli E, Huk WJ, Stefan H, Neundörfer B (2002) Somatotopic organization of the ventral and dorsal finger surface representations in human primary somatosensory cortex evaluated by magnetoencephalography. *Neuroimage* 15:182-189
- 213 Kolb B (2003) Overview of cortical plasticity and recovery from brain injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 14:07-25
- 214 Tecchio F, Zappasodi F, Melgari JM, Porcaro C, Cassetta E, Rossini PM (2006) Sensory-motor interaction in primary hand cortical areas: A magnetoencephalography assessment. *Neuroscience* 141:533-542
- 215 Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, Smith SM, Wade DT, Matthews PM (2002) Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain* 125:2731-2742
- 216 Lauronen L, Nevalainen P, Wikström H, Parkkoneng L, Okada Y, Pihko E (2006) Immaturity of somatosensory cortical processing in human newborns. *Neuroimage* 33:195-203
- 217 Palmer FB, Shapiro BK, Wachtel RC, Allen MC, Hiller JE, Harryman SE, Mosher BS, Meinert CL, Capute AJ (1988) The effects of physical therapy on cerebral palsy. A controlled trial in infants with spastic diplegia. *N Engl J Med* 318:803-808
- 218 Piper MC, Kunos VI, Willis DM, Mazer BL, Ramsay M, Silver KM (1986) Early physical therapy effects on the high-risk infant: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 78:216-224
- 219 Scherzer AL, Mike V, Ilson J (1976) Physical therapy as a determinant of change in the cerebral palsied infant. *Pediatrics* 58:47-52
- 220 Morris DM, Crago JE, DeLuca SC, Pidikiti RD, Taub E (1997) Constraint-induced (CI) movement therapy for motor recovery after stroke. *Neurorehabilitation* 9:29-43
- 221 Miltner WHR, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E (1999) Effects of constraint induced movement therapy on chronic stroke patients: a replication. *Stroke* 30:586-592
- 222 Kunkel A, Kopp B, Mueller G (1999) Constraint induced movement therapy: a powerful technique to induce motor recovery in chronic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 80:624-628
- 223 Sterr A, Elbert T, Berthold I, Kölbl S, Rockstroh B, Taub E (2002) Longer versus shorter daily constraint induced movement therapy of chronic hemiparesis: an explanatory study. *Arch Phys Med Rehabil* 83:1374-1377
- 224 Ragazzoni A, Cincotta M, Borgheresi A, Zaccara G, Ziemann U (2002) Congenital hemiparesis: Different functional reorganization of somatosensory and motor pathways. *Clin Neurophysiol* 113:1273-1278
- 225 Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, Dan B, Jacobsson B (2007) A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl* 109:08-14
- 226 Buchner H, Reinartz U, Waberski TD, Gobelé R, Noppeney U, Scherg M (1999) Sustained attention modulates the immediate effect of deafferentation on the cortical representation of the digits: source localization of somatosensory evoked potentials in humans. *Neurosci Lett* 260:57-60

- 227 Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW (1996) Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 272:1791-1794
- 228 Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C (1998) Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol* 44:828-831
- 229 Pujol J, Roset-Llobet J, Rosines-Cubells D, Deus J, Narberhaus B, Valls-Sole J (2000) Brain cortical activation during guitar induced hand dystonia studied by functional MRI. *Neurosci Lett* 287:257-267
- 230 Candia V, Elbert T, Altenmüller E, Rau H, Schäfer T, Taub E (1999) Constraint induced movement therapy for focal hand dystonia in musicians. *Lancet* 353:42
- 231 Schweizer R, Braun C, Fromm C, Wilms A, Birbaumer N (2001) The distribution of mislocalizations across fingers demonstrates training-induced neuroplastic changes in somatosensory cortex. *Exp Brain Res* 139:435-442
- 232 Kaas JH (1983) The evolution of the complex sensory and motor systems of the human brain. *Brain Res Bull* 75:384-390
- 233 Buonomano DV, Merzenich MM (1998) Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 21:149-186
- 234 Glazewski S, Fox K (1996) Time course of experience-dependent synaptic potentiation and depression in barrel cortex of adolescent rats. *J Neurophysiol* 75:1714-1729
- 235 Diamond M.E., Huang W, Ebner F.F. (1994) Laminar comparison of somatosensory cortical plasticity. *Science* 265:1885-1888
- 236 Cajal SR (1894) Les nouvelles idées sur la fine anatomie des centres nerveux.(dtisch: Neue Ideen zur feingeweblichen Anatomie des Zentralnervensystems) 1.Ausgabe
- 237 Guzzetta A, Bonanni P, Biagi L, Tosetti M, Montanaro D, Guerrini R, Cioni G (2007) Reorganisation of the somatosensory system after early brain damage. *Clinical Neurophysiology* 118:1110-1121
- 238 Sawaki L, Butler AJ, Xiaoyan Leng, Wassenaar PA, Mohammad YM, Blanton S, Sathian K, Nichols-Larsen DS, Wolf SL, Good DC, Wittenberg GF. (2008) Constraint-induced movement therapy results in increased motor map area in subjects 3 to 9 months after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 22:505-513

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Christoph Braun für seine wertvollen Anregungen und die vorzügliche Betreuung dieser Arbeit, nur durch seine stets geduldige und führende Hand war die Fertigstellung dieser Arbeit möglich.

## Lebenslauf

Geboren am 09.07.1979 in Bad Saulgau als Sohn von Johann Ummenhofer, Kaufmann, und Anna Elisabeth Ummenhofer, Hausfrau.

1986-1990	Freiherr von Stein Grundschule in Ostrach
1990-1999	Besuch des Gymnasiums in Saulgau mit Abschluss der allgemeinen Hochschulreife
10/1999-08/2000	Zivildienst im Pflegeheim für Multiple Sklerose Erkrankte und Schwerstkörperbehinderte
04/2001-10/2007	Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls Universität Tübingen
27.11.2007	2. Ärztliche Prüfung Approbation zum Arzt
04/2008-05/2009	Assistenzarzt der Inneren Medizin Kreiskliniken Sigmaringen bei PD Dr. K.-H. Seitz
Ab 05/2009	Assistenzarzt der Inneren Medizin Paracelsus Krankenhaus in Ruit bei Professor Dr. W. Habscheidt sowie Professor Dr. C. Herdeg