



Aus der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. H.-P. Hartung

**Änderung der kortikalen Erregbarkeit in der betroffenen und nicht betroffenen Großhirnhemisphäre in der subakuten Phase nach Hirninfarkt  
- eine Untersuchung mit transkranieller Magnetstimulation (TMS) -**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Marion Assenmacher

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referentin: Priv.-Doz. Dr. Bütefisch

Korreferent: Prof. Dr. Schnitzler

# Inhaltsverzeichnis

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b> .....   | <b>5</b>  |
| 1.1      | Transkranielle Magnetstimulation .....                            | 8         |
| 1.1.1    | Methode der transkraniellen Magnetstimulation .....               | 8         |
| 1.1.2    | Durch TMS aktivierte Strukturen im motorischen Kortex .....       | 9         |
| 1.1.3    | Aussagen der Rekrutierungskurven.....                             | 9         |
| 1.1.4    | Anwendung der TMS-Doppelpulstechnik im motorischen Kortex .....   | 10        |
| 1.1.5    | Erkenntnisse bei Schädigungen des Gehirns durch Hirninfarkt ..... | 11        |
| 1.1.6    | Technik der transcallosalen Stimulation.....                      | 11        |
| <b>2</b> | <b>Material und Methode</b> .....                                 | <b>12</b> |
| 2.1      | Allgemeines .....   | 12        |
| 2.2      | Charakterisierung der Probanden .....                             | 12        |
| 2.3      | Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden .....                  | 12        |
| 2.3.1    | Charakterisierung des Hirninfarktes .....                         | 13        |
| 2.3.2    | Ausmaß der infarktbedingten Einschränkung im Alltag .....         | 14        |
| 2.3.3    | Ausmaß der infarktbedingten Parese der oberen Extremität .....    | 14        |
| 2.3.4    | Händigkeit .....  | 15        |
| 2.4      | Experimente .....   | 15        |
| 2.4.1    | Experiment 1 .....  | 16        |
| 2.4.2    | Experiment 2 .....  | 16        |
| 2.4.3    | Experiment 3 .....  | 17        |
| 2.4.4    | Experiment 4 .....  | 18        |
| 2.5      | Versuchsaufbau.....   | 18        |
| 2.6      | Auswertung und statistische Berechnungen.....                     | 19        |
| 2.6.1    | Auswertung .....  | 19        |
| 2.6.2    | Statistische Berechnungen.....                                    | 20        |
| 2.6.2.1  | Experiment 1.....   | 20        |
| 2.6.2.2  | Experiment 2.....   | 22        |
| 2.6.2.3  | Experiment 3.....   | 23        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 2.6.2.4  | Experiment 4.....   | 24        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse</b> .....   | <b>26</b> |
| 3.1      | Einfluss der Infarktlokalisierung auf die kortikospinale und intrakortikale Erregbarkeit (Experimente 1 und 2).....       | 26        |
| 3.1.1    | Experiment 1: Kortikomotoneurale Erregbarkeit .....   | 30        |
| 3.1.1.1  | Motorische Ruheschwelle.....  | 30        |
| 3.1.1.2  | Rekrutierungskurven.....  | 31        |
| 3.1.2    | Experiment 2: Effekt der Infarktlokalisierung auf die intrakortikale Inhibition bei kurzen Interstimulusintervallen ..... | 33        |
| 3.2      | Einfluss verschiedener KS-Intensitäten und ISIs auf die intrakortikale Erregbarkeit (Experimente 3 und 4).....            | 41        |
| 3.2.1    | Experiment 3: Erregbarkeit bei Doppelstimulationstechnik bei ISIs von 2ms und 10ms.....                                   | 41        |
| 3.2.1.1  | Motorische Ruheschwelle.....  | 41        |
| 3.2.1.2  | Änderungen der Erregbarkeit bei ISIs von 2 und 10ms .....   | 43        |
| 3.2.2    | Experiment 4: Transcallosale Inhibition.....  | 46        |
| 3.2.2.1  | Interhemisphärische Inhibition und Kurzintervall-kortikale Erregbarkeit.....  | 51        |
| <b>4</b> | <b>Diskussion</b> .....   | <b>53</b> |
| 4.1      | Mechanismus gesteigerter Erregbarkeit im kontraläsionalen motorischen Kortex.....   | 53        |
| 4.2      | Verschiedene neuronale Netze bewirken fazilitatorische Effekte bei ISIs von 2 und 10ms .....                              | 57        |
| 4.3      | Interhemisphärische Inhibition.....   | 58        |
| 4.4      | Interhemisphärische Inhibition und Kurzintervall-kortikale Erregbarkeit .....   | 60        |
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung</b> .....  | <b>62</b> |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis</b> .....   | <b>63</b> |
| <b>7</b> | <b>Glossar</b> .....  | <b>70</b> |
| <b>8</b> | <b>Danksagung</b> .....   | <b>71</b> |
| <b>9</b> | <b>Lebenslauf</b> .....   | <b>72</b> |

## 1 Einleitung

Nach einem Infarkt der A. cerebri media erholt sich die Mehrzahl der Patienten innerhalb der ersten 4-6 Wochen (Duncan, 1997), und der anfänglich gelähmte Arm erlangt eine größere Funktion im täglichen Gebrauch wieder. Das neuronale Substrat, das der Wiedererlangung motorischer Funktionalität nach einem hemiparetischen Schlaganfall zugrunde liegt, ist noch nicht vollständig verstanden. Die Veränderungen im Zuge der Reorganisation nach einem Schlaganfall können je nach Zeitpunkt beträchtlich variieren (Shimizu et al., 2002; Manganotti et al., 2002; Feyda et al., 2002; Small et al., 2002; Ward et al., 2003). Wir haben uns hier auf die frühe Nach-Infarkt-Phase (1-6 Wochen nach dem Schlaganfall) konzentriert, da es sich um die Zeit der höchsten Genesung/Wiederherstellung handelt (Duncan, 1997). In der frühen Genesungsphase zeigten Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie von Schlaganfallpatienten, dass beim Bewegen der betroffenen Hand ungewöhnliche Aktivierungsmuster auftraten, die motorische Areale beider Hemisphären (d.h. ipsi- und kontralateraler Hemisphäre) betrafen (Feydy et al., 2002; Small et al., 2002; Ward et al., 2003; Bütefisch et al., 2005; Pariente et al., 2001; Calautti et al., 2001). Dass der motorische Kortex der kontra-läsionalen Hemisphäre während der Frühphase der Genesungsprozesse eine Rolle spielen könnte, lässt sich auch aus seiner erhöhten Erregbarkeit schließen, die in Studien an Schlaganfallpatienten 1-6 Wochen nach dem Infarkt mit Hilfe von transkranieller Magnetstimulation (TMS) gezeigt wurde (Manganotti et al., 2002; Bütefisch et al., 2003; Liepert et al., 2000). Dies ging mit der Wiedererlangung der Funktionsfähigkeit der Hand einher, während solche Veränderungen bei der vollständigen Lähmung der Hand fehlten (Bütefisch et al., 2003).

Obwohl die Vergleichsmöglichkeiten durch die verschiedenen Arten von Läsionen begrenzt werden, stimmen diese Ergebnisse mit Hinweisen überein, die sich aus dem photothrombotischen Modell der Ratte ableiten lassen, bei dem kleine fokale kortikale Läsionen zu langfristigen Veränderungen im kontraläsionalen motorischen Kortex führen, wie beispielsweise der Down-Regulation der GABA-A Rezeptorfunktion (Buchkremer-Ratzmann et al., 1996; Neumann-Haefelin et al., 2000) und der Up-Regulation der NMDA-Rezeptorfunktion (Qu et al., 1998). Beide Mechanismen sind bei der Verbesserung der synaptischen Effizienz, wie z.B. long-term Potentiation, wirksam. Es wurde beschrieben, dass aus struktureller Sicht nutzungsabhängiges dendritisches Wachstum gefolgt wurde von dendritischen Knospungen, Synapsenbildung und Veränderungen der spezifischen Struktur synaptischer Verbindungen (Jones et al., 1996; Jones et al., 1994).

Die TMS-Doppelpulstechnik mit kurzen Interstimulusintervallen (ISI) kann verwendet werden, um die Erregbarkeit des motorischen Kortex bei Patienten nach einem Schlaganfall zu untersuchen. Bei diesem Modell geht einem überschwelligem Testimpuls (TS) ein unterschwelliger Konditionierungsimpuls (KS) mit einem Interstimulusintervall von 2ms voraus. Im motorischen Kortex eines Gesunden blockiert der Konditionierungsimpuls die motorisch evozierten Potentiale (MEP), die von dem nachfolgenden Testimpuls erzeugt werden. Dies wird als Kurzintervall-Intrakortikale Hemmung (SICI) bezeichnet (Kujirai et al., 1993). Dieser Effekt wird von den GABA-A Rezeptoren übertragen und tritt in unmittelbarer Nähe des stimulierten Gebietes auf (Di Lazzaro et al., 1998). Da die Schwelle für die blockierenden Interneurone niedriger ist als für die stimulierenden (Bütefisch et al., 2003; Schäfer et al., 1997; Chen et al., 1998), lassen sich durch die Veränderungen der Intensität des Konditionierungsimpulses die Effekte, die durch diese Netze übertragen werden, genauer voneinander trennen. Jedoch können wir mit Hilfe von TMS nur den Gesamteffekt von blockierender und stimulierender Aktivität sehen. Da bei Schlaganfallpatienten die Doppelpuls-TMSs mit Interstimulusintervallen von 2ms bei unterschwelliger Konditionierungsimpuls-Intensität als Gesamtergebnis Stimulierung zur Folge haben können (Bütefisch et al., 2003), führten wir den Begriff Kurzintervall-Intrakortikale Erregbarkeit (SICE) ein, um die Phänomene zu beschreiben, die bei Experimenten mit diesem Interstimulusintervall auftraten. Dadurch wird auch deutlicher, dass je nach Intensität des Konditionierungsimpulses entweder blockierende oder stimulierende Aktivitäten überwiegen können, was im Gesamtergebnis sowohl Blockierung als auch Stimulierung zur Folge haben kann.

Durch die Anwendung dieser Technik in unserer vorherigen Studie des kontraläsionalen motorischen Kortex bei Patienten nach Schlaganfall (Bütefisch et al., 2003) haben wir gezeigt, dass der blockierende Effekt des Konditionierungsimpulses bei geringer Intensität normal war, jedoch bei höherer Konditionierungsimpuls-Intensität verringert wurde. Dadurch zeigte sich, dass sich die Balance zwischen stimulierender und blockierender Aktivität in neuronalen Kreisläufen, die bei einem Interstimulusintervall von 2ms getestet wurde, zugunsten der stimulierenden Aktivität verschob.

Obwohl die Ergebnisse vermuten lassen, dass die Regulierung stimulierender und blockierender Neurotransmittersysteme beim frühen Reorganisationsprozess im kontraläsionalen motorischen Kortex (Witte et al., 1998; Boroojerdi et al., 1996) eine Rolle spielt und die Funktionsverbesserung in der Frühphase (1-6 Wochen) nach dem Schlaganfall

fördern könnte, sind die Mechanismen, die der zunehmenden Verstärkung und dem SICE des kontraläsionellen motorischen Kortex zugrunde liegen, noch nicht klar. Einer der vorgeschlagenen Mechanismen, der sich aus einer Studie an Patienten 0,6-2,9 Monate nach dem Schlaganfall (Shimizu et al., 2002) herleitet, ist, dass der Verlust des hemmenden Einflusses des läsionalen motorischen Kortex auf den kontraläsionalen motorischen Kortex durch interhemisphärische Verbindungen einen Anstieg des SICE des kontraläsionalen motorischen Kortex zur Folge hat. Allerdings konnte eine direkte Beziehung zwischen Veränderungen in der interhemisphärischen Hemmung (IHI) und ipsi- und kontraläsionalen SICI des motorischen Kortex nicht gezeigt werden.

In den gegenwärtigen Experimenten verwendeten wir TMS des motorischen Kortex, um sowohl die Beziehung zwischen Veränderungen der SICE im kontra- und ipsiläsionalen motorischen Kortex als auch die Veränderung der IHI bei Patienten mit einem Infarkt des motorischen Kortex oder seiner kortikospinalen Projektionen innerhalb der ersten 6 Wochen in der Rehabilitation nach Schlaganfall zu untersuchen. Da eine gesteigerte SICE des kontra- und ipsiläsionalen motorischen Kortex für Patienten im Ruhezustand berichtet wurde (Manganotti et al., 2002; Bütetfisch et al., 2003; Liepert et al., 2000), wurden alle Experimente mit den Probanden im Ruhezustand durchgeführt. Wir haben demonstriert, dass eine gesteigerte SICE des kontraläsionalen motorischen Kortex nicht ausschließlich von der Abnahme der IHI abhängt, sondern auch beim Vorhandensein von normaler IHI auftritt. Dies spricht gegen die Möglichkeit, dass eine gesteigerte SICE des kontraläsionalen motorischen Kortex ein Bahnungs-Phänomen aufgrund des Verlustes des blockierenden Inputs des läsionalen motorischen Kortex ist, sondern stellt wahrscheinlich Veränderungen in der Neurotransmission dar, die die Genesung nach Schlaganfall innerhalb von 6 Wochen nach dem Infarkt bewirken. Weiterhin wurde bei Untersuchungen im Ruhezustand die gesteigerte SICE des kontraläsionalen motorischen Kortex nicht mit der übermäßigen IHI des kontraläsionalen auf den läsionalen motorischen Kortex oder der verringerten SICE des läsionalen motorischen Kortex in Verbindung gebracht. Da die Patienten in dieser Studie eine hervorragende Wiederherstellung der Handfunktionalität zeigten, scheint die erhöhte SICE des kontraläsionalen motorischen Kortex während der ersten 6 Wochen nach dem Infarkt eine unterstützende Funktion des kontraläsionalen motorischen Kortex anzuzeigen (Manganotti et al., 2002; Bütetfisch et al., 2005; Bütetfisch et al., 2003; Liepert et al., 2000a; Liepert et al. 2000b).

## 1.1 Transkranielle Magnetstimulation

### 1.1.1 Methode der transkraniellen Magnetstimulation

Erstmalig 1874 wurde von Bartholow die elektrische Erregbarkeit des menschlichen motorischen Kortex beschrieben (Bartholow R, 1874). Erst 1980 gelang es Merton und Morton, am wachen Patienten den motorischen Kortex durch die intakte Schädeldecke elektrisch zu stimulieren (Merton PA; Morton HB, 1980). Kurze Zeit später war es möglich, den motorischen Kortex durch Magnetstimulation durch die unversehrte Schädeldecke zu erregen (Barker et al., 1985; Barker et al., 1987).

Bei der transkraniellen Magnetstimulation wird über die Entladung einer Gruppe von Kondensatoren ein hoher Stromstoß von mehreren tausend Ampere, der sein Maximum nach 150–200µs erreicht und dann auf Null abfällt, in einer zirkulären oder achtförmigen Kupferspule induziert. Dadurch wird ein Magnetfeld von ca. 1,5–3 Tesla in unmittelbarer Nachbarschaft der Kupferspule aufgebaut, das konsekutiv durch den raschen Wechsel der Magnetfeldstärke ein elektrisches Feld in leitenden Medien aufbaut (Stimulatoren unterscheiden sich je nach Hersteller bezüglich dieser Eigenschaften). Aufgrund der Faraday'schen Gesetze ist das induzierte elektrische Feld von der Geschwindigkeit der Änderung und Stärke des magnetischen Feldes abhängig. Die induzierte Spannung und der dadurch mögliche Stromfluss sind der Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes proportional.

Die Schädeldecke als Nichtleiter verändert das Magnetfeld praktisch nicht, und so wird in den elektrisch leitenden neuronalen Strukturen des darunter liegenden Gehirns ein Strom induziert, der eine schmerzfreie und nicht invasive Stimulation bewirkt. Dieser Strom läuft in entgegengesetzter Richtung zum Erregungsstrom in der Spule.

Mit zunehmendem Abstand zur Spule nehmen die Stärke des Magnetfeldes und damit auch der induzierte Stromfluss exponentiell ab (Hess et al., 1987).

Da die Kortexoberfläche ca. 2cm von der Schädeloberfläche entfernt ist, werden ganz überwiegend kortikale Strukturen und, vergleichsweise geringer, subkortikale Strukturen aktiviert, deren Anzahl von der Intensität des Stimulus abhängt.

Nach Applikation des magnetischen Stimulus kommt es zu einer synchronisierten Aktivität der Neurone im Kortex.

Dieser synchronen Aktivität von Neuronen folgt eine lang anhaltende Entladung von GABA-ergen inhibitorischen postsynaptischen Potentialen, die jede weitere Aktivität dieser Neurone für 50-250ms unterbinden.

Der induzierte Reizstrom erregt direkt oder indirekt absteigende motorische Bahnsysteme, und es lassen sich motorisch evozierte Potentiale (MEP) über den Muskeln mit Oberflächenelektroden ableiten, welchen ein Intervall ohne elektromyographische Aktivität folgt.

Die Größe des MEP hängt von der Intensität des magnetischen Stimulus, der Erregbarkeit und der Unversehrtheit der gesamten kortikospinalen Verbindungen, insbesondere auch der Pyramidenbahn, ab.

Nach Verletzungen des motorischen Kortex oder seiner kortikospinalen Verbindungen kann TMS z.B. für die Diagnostik und prognostische Abschätzung der Funktionserholung eingesetzt werden.

### **1.1.2 Durch TMS aktivierte Strukturen im motorischen Kortex**

Durch den bei der transkraniellen Magnetstimulation induzierten horizontal verlaufenden Strom werden horizontal verlaufende kortiko-kortikale Verbindungen bevorzugt und die Pyramidenzellen transsynaptisch aktiviert.

Bei niedrigen Stimulationsintensitäten werden zunächst I-Wellen generiert (indirekte Aktivierung der Pyramidenzellen). Bei großer Stimulationsintensität oder induzierter Stromrichtung von lateral nach medial kann TMS das Axon der Pyramidenzellen direkt aktivieren und D-Wellen generieren (direkte Aktivierung der Pyramidenzellen).

### **1.1.3 Aussagen der Rekrutierungskurven**

Informationen über die kortikale Erregbarkeit lassen sich durch Untersuchungen der Rekrutierungskurven gewinnen. Die Höhe und Geschwindigkeit der MEP-Amplitudenzunahme bei Applikation ansteigender TMS-Intensitäten der Einzelstimuli geben Aussagen über die Erregbarkeit des motorischen Kortex, aber auch über die Anzahl der kortikal erregbaren Zellen.

#### **1.1.4 Anwendung der TMS-Doppelpulstechnik im motorischen Kortex**

Die bevorzugte Aktivierung von horizontalen kortiko-kortikalen Verbindungen und bei niedrigen Stimulusintensitäten initial generierten I-Wellen durch TMS wird bei der TMS-Doppelpulstechnik ausgenutzt.

Bei dieser Technik werden durch eine Spule zwei Pulse von unterschiedlicher Intensität gegeben. Dabei ist der erste Puls, der Konditionierungsimpuls genannt wird (KS), unterschwellig, d.h. der Puls evoziert keine Muskelantwort (MEP). Der folgende Puls, der Testimpuls (TS) genannt wird, ist überschwellig, d.h. der Puls evoziert ein MEP. In Abhängigkeit des zwischen diesen Pulsen liegenden Zeitintervalls kommt es zu unterschiedlichen Auswirkungen des KS auf das durch den TS evozierte MEP.

Bei Zeitintervallen zwischen 1 und 5ms kommt es in dem durch TMS evozierten MEP zu einer Abnahme der Amplitude, d.h. der KS hat eine hemmende Wirkung auf das durch den TS evozierte MEP. Bei Zeitintervallen zwischen 8 und 15 ms kommt es in dem durch TMS evozierten MEP zu einer Amplitudenzunahme, d.h. der KS hat eine fazilitierende Wirkung auf das durch den TS evozierte MEP (Kujirai et al.,1993; Ziemann et al., 1996a; Ziemann et al., 1996b).

Die diesen Beobachtungen zugrunde liegenden Mechanismen sind in den intrakortikalen Verbindungen im motorischen Kortex lokalisiert.

Intrakortikale Inhibition (ICI) wird in kleinen Arealen um die stimulierten Pyramidenzellen generiert und ist GABA (Gammaaminobuttersäure) vermittelt. Möglicherweise wird ICI auch von dem exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat beeinflusst.

Intrakortikale Fazilitation ist wahrscheinlich auf die Aktivierung von kortiko-kortikalen Pyramidenzellen und ihrer Axone zurückzuführen.

Die Axone haben exzitatorische und glutamathaltige Synapsen. Die Zellen sind überwiegend in der Schicht II und IIIA lokalisiert, verfügen über intrakortikale Verbindungen mit den Schichten III und V und ausgeprägte horizontal orientierte Axone innerhalb des motorischen Kortex.

### **1.1.5 Erkenntnisse bei Schädigungen des Gehirns durch Hirninfarkt**

Bei Anwendung der Doppelpulstechnik am Gehirn nach einem Hirninfarkt zeigt sich im Vergleich zu gesunden Probanden bei Stimulation der nicht betroffenen Hemisphäre eine Disinhibition (Liepert et al., 2000; Bütetisch et al., 2003). In den meisten Studien bleibt die Erregbarkeit des kortikospinalen Systems der nicht betroffenen Hemisphäre in Bezug auf die Motorschwelle und die Rekrutierungskurven gleich. Zumeist werden in Studien Interstimulusintervalle von 2ms Dauer (Kujirai et al., 1993) und eine Intensität des konditionierenden Stimulus von 80% der motorischen Ruheschwelle oder 95% der Motorschwelle bei Anspannung benutzt (Liepert et al., 2000; Shimizu et al., 2002).

### **1.1.6 Technik der transcallosalen Stimulation**

Ein durch TMS gegebener KS auf eine Hemisphäre kann die MEP-Amplituden der anderen Hemisphäre hemmen, wenn der TS der anderen Hemisphäre 6-30ms später appliziert wird (Ferbert, 1992). Die Repräsentationen der Hand im motorischen Kortex der linken und rechten Hemisphäre sind durch ein über das Corpus Callosum laufendes Fasersystem verbunden. Diese transcallosale Konnektion ist für die Koordination bimanueller Motorik von Bedeutung und kann durch die Messung transcallosaler Inhibition und Fazilitierung getestet werden (Ziemann, 2001). Der Mechanismus dieser interhemisphärischen Inhibition erklärt sich anhand der relativ kurzen Latenz, in der dieser Effekt eintritt. Nur durch relativ direkte Bahnen wie das Corpus Callosum können die Effekte kommen, wie z.B. gezeigt bei Patienten mit fehlendem oder geschädigtem Corpus Callosum (Rothwell et al. 1991; Seitz et al., 2004).

## **2 Material und Methode**

### **2.1 Allgemeines**

Das Experiment ist auf Antrag durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft und genehmigt und ist konform zu der Deklaration von Helsinki.

Die Durchführung der Versuche erfolgte nur nach vorheriger mündlicher und schriftlicher ausführlicher Aufklärung über den Versuch und nach schriftlichem Einverständnis der Versuchspersonen.

### **2.2 Charakterisierung der Probanden**

Alle Hirninfarktpatienten, die in unser Krankenhaus eingewiesen wurden, wurden hinsichtlich ihrer Eignung zur Aufnahme in die Studie geprüft. Es wurden 23 Patienten (12 Frauen und 11 Männer, 56,75 Jahre alt  $\pm$  4,67 Jahre, Tabelle 2) und 20 gesunde Probanden (10 Frauen und 10 Männer im Alter von 50,2  $\pm$  3,8 Jahre, Tabelle 1) rekrutiert. Bei allen Patienten wurden beide Hemisphären untersucht. Die Ergebnisse der Patienten wurden mit den Ergebnissen der Untersuchung von 20 Hemisphären (10 rechten und 10 linken Hemisphären) der gesunden Probanden verglichen.

### **2.3 Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden**

In die Studie aufgenommen wurden Patienten des Neurologischen Therapiezentrums oder der Stroke-Unit der Universitätsklinik Düsseldorf, die folgende Kriterien aufwiesen:

- erstmaliger cerebraler Hirninfarkt innerhalb der letzten 6 Wochen
- Einzelläsion des Gehirns nach der MRT-Untersuchung
- Läsion im Handareal des motorischen Kortex oder seiner kortikospinalen Projektionen auf kortikaler oder subkortikaler Höhe, keine Beeinträchtigung des Corpus Callosum
- Beeinträchtigung der Handfunktion über mehr als 3 Tage nach Infarkt (MRC 3-4)

- Besserung der Handfunktion wie vom Motricity Index definiert. Armfunktion > 60 zum Zeitpunkt der Studie
- keine anderen neurologischen Erkrankungen
- keine Kontraindikationen für TMS
- Fähigkeit zur Einverständniserklärung

Alle Normalpersonen waren neurologisch unauffällig und befanden sich in guter Gesundheit.

Ausgeschlossen wurden Patienten oder Normalpersonen mit

- Herzschrittmacher
- Epilepsie und anderen neurologischen Erkrankungen
- Einnahme von Medikamenten, die die Erregbarkeit des motorischen Kortex ändern können und damit diesen Versuch beeinflussen (wie z.B. Anxiolytika, antikonvulsive Medikamente oder Hypnotica)
- Intrazerebrale Metallteile (z.B. Metallclips)

### **2.3.1 Charakterisierung des Hirninfarktes**

Die Bestimmung der Infarktlokalisierung erfolgte mittels einer MRT des Gehirns. MRT-Bilddaten wurden in das Software Programm Brain voyager™ (BrainInnovation BV, The Netherlands, and Max Planck Society eV, Germany) eingelesen und dort bezüglich der Lokalisation und Ausdehnung der Läsion analysiert und eingeteilt.

Je nach Lokalisation des Infarktes wurde der ipsi- und kontraläsionale motorische Kortex einer von 4 Gruppen zugeordnet:

1. kortikaler Infarkt/ ipsiläsionaler motorischer Kortex
2. kortikaler Infarkt/ kontraläsionaler motorischer Kortex
3. subkortikaler Infarkt/ ipsiläsionaler motorischer Kortex
4. subkortikaler Infarkt/ kontraläsionaler motorischer Kortex

Als kortikale Lokalisierung der Läsion wurde ein Infarkt, der den sensomotorischen Kortex betraf, als subkortikale Lokalisation der Läsion ein Infarkt unterhalb des Corpus Callosum ohne Beeinträchtigung des sensomotorischen Kortex, definiert (Shimizu, 2002).

### **2.3.2 Ausmaß der infarktbedingten Einschränkung im Alltag**

Die durch den Hirninfarkt bedingten Einschränkungen im Alltag wurden durch den Barthel-Index zum Zeitpunkt des Experimentes bestimmt. Der Barthel Index findet Anwendung bei der klinischen Routine und wissenschaftlichen Untersuchungen. Es werden zehn Funktionen des täglichen Lebens abgefragt, und differenziert, ob die Patienten sie selbstständig oder mit Hilfe bewältigen können. Die Funktionen sind Essen, Umsteigen aus dem Bett in den Rollstuhl, Körperpflege, Toilettenbenutzung, Badbenutzung, 50 Meter Gehen auf ebener Fläche (ggf. auch mit Stock), Treppe mit Stütze steigen, Anziehen (ohne Schuhe), Kontrolle des Stuhlgangs und Beherrschung der Blase.

Je nach Angaben werden Punkte pro Funktion gegeben. Maximal können 100 Punkte erreicht werden. 100 Punkte bedeuten Unabhängigkeit bei allen Funktionen des täglichen Lebens.

### **2.3.3 Ausmaß der infarktbedingten Parese der oberen Extremität**

Zur Quantifizierung des neurologischen Defizites wurde der Motricity Index zum Zeitpunkt des Experimentes bestimmt (Demeurisse et al., 1980). Der Motricity Index ist für die Untersuchung motorischer Fähigkeiten besonders nach einem Schlaganfall geeignet. Für unser Experiment benutzten wir nur die Untersuchung des Armes, und so ergab sich ein maximaler Punktwert bei vollen motorischen Fähigkeiten des Armes von 100 Punkten. Beurteilt wurden bei der Armfunktion das Zusammendrücken eines Gegenstandes von ca. 2,5cm Dicke zwischen Zeigefinger und Daumen, die Ellenbogenflexion von 90° ausgehend und die Schulterabduktion von der Brust ausgehend. Die Punkte wurden von keiner sichtbaren Bewegung (0 Punkte) bis hin zur normalen Bewegung und Kraft (max. 100 Punkte) vergeben und zusammengezählt.

Vor Beginn des Versuches wurde bei jedem Probanden die Händigkeit nach Oldfield (Oldfield, 1971) bestimmt und bei den Patienten zusätzlich der Barthel Index (Mahoney, 1965) und der Motricity Index (Demeurisse, 1980).

### 2.3.4 Händigkeit

Die Händigkeit der Probanden wurde anhand des Oldfield Fragebogens bestimmt (Oldfield, 1971). Der Oldfield Fragebogen ermittelt die bei der Verrichtung von verschiedenen Aufgaben bevorzugte Hand.

Aus den Antworten lässt sich ein Punktwert bestimmen, der maximal 100 Punkte bei der ausschließlichen Benutzung nur einer Hand für alle Tätigkeiten beträgt. Bei >80 Punkten liegt zumindest eine eindeutige Händigkeit für diese Seite vor.

## 2.4 Experimente

Insgesamt wurden 4 Experimente durchgeführt, um herauszufinden, ob

- (A) gesteigerte SICE des kontraläsionalen motorischen Kortex, wie sie bei Patienten während des ersten Monats nach dem Infarkt beobachtet wurde (Maganotti et al., 2002; Bütetisch et al., 2003; Liepert et al., 2000), von einer gestörten abnormen Aktivität innerhalb des läsierten motorischen Kortex abhängt. Die Untersuchung der Auswirkung der Läsionsstelle (kortikal versus subkortikal) auf die Reaktion auf TMS würde helfen, neuronale Netzwerke zu lokalisieren, die gesteigerte SICE des kontralateralen motorischen Kortex übertragen (Experimente 1 und 2);
- (B) die gesteigerte SICE des kontra- und ipsiläsionalen motorischen Kortex ein klares Phänomen ist, das von bestimmten intrakortikalen neuronalen Netzwerken übertragen wird. Eine punktuell gesteigerte Erregbarkeit in einem neuronalen Netzwerk des motorischen Kortex würde diese These stützen (Experiment 3);
- (C) die verringerte IHI des ipsiläsionalen auf den kontraläsionalen motorischen Kortex (Borojerdi et al., 1996) eine Voraussetzung für die erhöhte kontraläsionale SICE des motorischen Kortex ist (Bütetisch et al., 2003), (Experiment 4);
- (D) die erhöhte kontraläsionale SICE des motorischen Kortex (Maganotti et al., 2002; Bütetisch et al., 2003; Liepert et al., 2000) in einem Zusammenhang mit der verstärkten IHI des kontraläsionalen auf den ipsiläsionalen motorischen Kortex steht (Experiment 2 und 4).

### 2.4.1 Experiment 1

Die individuelle motorische Ruheschwelle (MT) wurde auf 1% Genauigkeit der maximalen Stimulorkapazität, als kleinste Stimulationsintensität, die im entspannten Muskel eine MEP-Antwort von  $>50\mu\text{V}$  hervorruft, bestimmt. Die Schwelle war definiert als mindestens 5 von 10 Stimulationsantworten, d.h. mindestens 50% der Stimulationen bewirken eine MEP-Antwort (Rossini et al., 1994). Die MT dient zur Bestimmung der benötigten individuellen Stimulationsintensitäten des Test- und Konditionierungsimpulses in % der motorischen Ruheschwelle für Experiment 3. Die MT korreliert invers mit der Dichte und Zahl kortikospinaler Neurone und ihrem exzitatorischen Drive am  $\alpha$ -Motoneuron (Hallet et al., 1999).

Um die kortikospinale Erregbarkeit zu untersuchen, wurden ansteigende MEP-Amplituden unter Voraussetzung kortikomotoneuraler Erregbarkeit mit einem in seiner Intensität steigenden, monophasischen TMS-Stimulus evoziert (Ridding and Rothwell, 1997; Mavroudakis, 1994; Ziemann, 1996). Die Stimulusantworten wurden bei 20–80% der maximalen Stimulatorabgabeintensität untersucht, und die Intensität wurde in 10% Schritten verändert. Jede Stimulusintensität wurde 5mal auf jeder Hemisphäre mit der optimalen Spulenposition verabreicht.

### 2.4.2 Experiment 2

In Experiment 2 wurden der Testimpuls (TS) und der Konditionierungsimpuls (KS) gepaart (Kujirai, 1993). In diesem Versuch wurde ein überschwelliger TS (d.h. ein Stimulus, der über der individuellen motorischen Schwelle liegt) 2ms vor einem unterschwelligen KS verabreicht. Unter der Veränderung der KS-Intensität ist es möglich, die Schwelle und Erregbarkeit der intrakortikalen hemmenden und erregenden Interneurone zu untersuchen (Schäfer, 1997; Chen, 1998; Fisher, 2002; Bütetisch, 2003). Das Interstimulusintervall wurde mit 2ms gewählt, da es erstens bei gesunden Probanden zu einer intrakortikalen Inhibition führt (Kujirai, 1993; Chen, 1998; Sanger, 2001; Bütetisch 2003) und größtenteils die I-Wellen Fazilitation bei höheren KS-Intensitäten vermeidet, welche ICI verhindern (Ziemann, 1998; Chen, 2000; Awiszuz, 1999). Zweitens ist bei diesem Intervall die Erregbarkeit bei Patienten nach Schlaganfall im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht (Liepert, 2000; Shimizu, 2002; Manganotti, 2002; Bütetisch, 2002). Die Intensität des KS wurde zwischen 20–80% der individuellen MT, in 10% Schritten, randomisiert verabreicht. Die gepaarten Stimulationen

wurden mit einzelnen TS und KS randomisiert jeweils 5mal gegeben. Wir benutzten zwei monophasische Magnetstimulatoren (Magstim 200, Magstim Company, UK) mit maximaler Intensität von 1,5 Tesla, mit einer 8 förmigen Magnetspule, bei der jede Spulenschleife einen Durchmesser von 7cm hat. Das fokale Magnetfeld befindet sich unter dem Bereich, wo sich die beiden Spulenstreifen in der Mitte treffen. Die Stimulatoren wurden mittels eines Bistim Modules verbunden, durch welches ca. 22% der Stimulationsintensität verloren ging.

Die Stimulationsfrequenz, die Intervalle der gepaarten oder einzeln gegebenen Stimuli, erfolgte computergesteuert und in der Abfolge durch einen Personalcomputer randomisiert mit jeweils einem Intervall von 5 Sekunden.

Die Intensitäten der Magnetstimulatoren wurden manuell eingestellt, der TS war konstant auf 110% der individuellen MT eingestellt, und die Intensität des KS variierte zwischen 20-100% je nach Versuch in 10% Schritten.

Während des Versuchs wurde bei einem bestimmten konditionierenden Wert ein Durchgang mit 15 Stimuli randomisiert verabreicht, davon wurden 5mal der TS alleine, 5mal der KS alleine und 5mal die gepaarten Stimuli mit einem Interstimulusintervall von 2ms verabreicht. EMG-Oberflächenaufzeichnungen vom FDI mit einer Sensitivität von 50 $\mu$ V wurden durchgehend aufgezeichnet, um eine Muskelentspannung zu kontrollieren.

### **2.4.3 Experiment 3**

Der Effekt verschiedener KS-Intensitäten auf das konditionierte MEP mit einem unterschwelligen TS wurde nun neben dem Interstimulusintervall von 2ms auch bei einem Interstimulusintervall von 10ms untersucht. Das Intervall von 10ms verursacht bei gesunden Probanden eine Fazilitation des MEP (Kujirai, 1993). Einzelne TS, KS und gepaarte Stimuli mit einem ISI von 2ms und gepaarte Stimuli mit einem ISI von 10ms wurden jeweils 5mal randomisiert bei den Patienten und Kontrollpersonen auf beiden Hemisphären verabreicht.

In Experiment 3 und 4 wurden 10 Patienten zwischen 32 und 66 Jahren (5 Männer und 5 Frauen) und als Kontrollgruppe 10 Normalpersonen zwischen 26 und 77 Jahren (6 Männer und 4 Frauen) aus Experiment 1 und 2 in der gleichen Sitzung untersucht.

#### 2.4.4 Experiment 4

Die interhemisphärische Inhibition der nicht betroffenen Hemisphäre wurde untersucht, indem ein KS auf die betroffene Hemisphäre und ein TS auf die nicht betroffene Hemisphäre gegeben wurde. Wir benutzten zwei Magnetspulen und zwei Magnetstimulatoren ohne Zwischenschaltung des Bistim Modules. Genau seitenverkehrt wurde ebenfalls die interhemisphärische Inhibition der betroffenen Hemisphäre untersucht. Der KS wurde auf der optimalen Skalp-Position jeder Hemisphäre verabreicht, um den kontralateralen FDI mit einer 8-förmigen Magnetspule mit einem Durchmesser von 7cm optimal zu stimulieren. Die Intensität des KS wurde so gewählt, dass ein MEP von 1,5mV entstand (Ferber, 1992). Der TS wurde auf der kontralateralen Seite mit optimaler Spulenposition platziert, um den kontralateralen FDI zu stimulieren. Benutzt wurde eine 8-förmige Spule mit einem Durchmesser von 5cm. Auch hier wurde die Stimulationsintensität so gewählt, dass eine MEP-Antwort von 1,5mV entstand. Gepaarte Stimulationen mit Interstimulusintervallen von 2, 8 und 10ms wurden mit einzelnen TS randomisiert jeweils 10mal gegeben.

Die kleinere Spule wurde aufgrund des eingeschränkten Platzangebotes auf dem Probandenkopf verwendet. Mit den zwei verschiedenen Spulen wurden die optimalen Positionen und Ausrichtungen der Spulen auf dem Kopf des Probanden gewährleistet. Gehalten wurden die Spulen durch zwei Personen, und auch hier wurden Markierungen auf dem Kopf des Probanden zur Kontrolle der Spulenposition gemacht.

Bei diesem Experiment wurden beide Hemisphären bei jedem Probanden untersucht. Die Aufzeichnung und Verarbeitung der Daten erfolgte wie bei den vorherigen Experimenten.

#### 2.5 Versuchsaufbau

Der Proband saß auf einem bequemen fuß- und rükkenteilverstellbaren Stuhl, der Kopf lag auf einer Kopfstütze. Vor der Stimulation wurden mechanische Armbanduhren und magnetisch sensitive Gegenstände (Kreditkarten, Hörgeräte, etc.) mindestens 50cm von der Spule entfernt. Es wurde darauf hingewiesen und geachtet, dass die Versuchspersonen während des laufenden Versuches die Augen geöffnet hatten, nicht sprachen und die Muskulatur der Arme und Hände entspannt war.

Die Spulenposition auf dem Kopf des Probanden für die größten erhältlichen MEP-Antworten für Handmuskeln befindet sich mit der Spulenachse ca. 50° zu der

Parasagittalebene mit rückwärts gerichtetem Magnetfluss, welcher mit dem frühzeitigen max. produzierten gerichteten Magnetfluss im rechtem Winkel zum Sulcus centralis fließt. Dieses Phänomen lässt sich dadurch erklären, dass die neuronalen Elemente in dieser Richtung angelegt sind und sich bevorzugt durch Magnetimpulse von monophasischen Stimulatoren erregen lassen (Rossini et al., 1994).

Von diesem Orientierungspunkt ausgehend wurde durch Stimulation des Umfeldes die optimale Stimulationposition auf beiden Seiten gesucht, die eine größtmögliche Antwort des Musculus interosseus dorsalis 1 (FDI) hervorrief, die auf dem Monitor als motorisch evoziertes Potential (MEP) sichtbar wurde. Durch einen abwaschbaren Tattoostift wurde die Spulenposition auf dem Kopf des Probanden markiert, um während des gesamten Versuches die optimale Position zu gewährleisten.

Die Oberflächen-EMG-Ableitung des Musculus interosseus dorsalis 1 erfolgte mittels bipolaren silber-silber-chlorid Oberflächen Elektroden mit 11mm Durchmesser an beiden Händen. Vor dem Anbringen der Elektroden erfolgte eine Reinigung der Haut, um Fett, Cremereste etc. zu entfernen. Wir benutzten ein Elektrodengel zur Reduzierung der Impedanz  $<5k\Omega$ . Die jeweils aktive Elektrode befand sich auf dem Muskelbauch des Musculus interosseus dorsalis 1, die Referenzelektrode auf dem Metacarpophalangealgelenk 2 und die Erdung auf dem Handrücken (Rossini et al., 1994). Die EMG-Signale wurden gefiltert (EMG-Amplifier Schwarzer ES 800), die Verstärkung und Filterung auf 5Hz bis 5kHz erfolgte durch den Verstärker von Tönnis mit dem Parametrierungsprogramm Param von Jaeger. Für die Digitalisierung auf 5kHz und die Datenaufzeichnung benutzten wir das Lab VIEW, National Instruments, Austin, TX. Der FDI jeder Hand wurde auf einem eigenen Kanal abgeleitet, und die Elektroden blieben für alle Experimente angebracht, um eine Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten. Zusätzlich fand eine Kontrolle der elektromyographischen Aktivität optisch und akustisch mittels EMG-Gerät statt. Ggf. wurde der Versuch bei Vorinnervation kurz unterbrochen, die Probanden wurden angeleitet, sich besser zu entspannen, und Daten mit Vorinnervation wurden später aus den weiteren Auswertungen ausgeschlossen.

## **2.6 Auswertung und statistische Berechnungen**

### **2.6.1 Auswertung**

Aufzeichnungen mit Hintergrundaktivität durch Vorinnervation des untersuchten Muskels, oder mit anderen Störungen wurden von der weiteren Datenauswertung ausgeschlossen.

Für die Auswertung wurden die MEPs zunächst nach den verschiedenen ISIs und Intensitäten des KS sortiert und dann die Amplituden ausgemessen. Die Ergebnisse wurden gemittelt und später statistisch ausgewertet.

Die MEP-Amplituden wurden entsprechend ihrer Definition durch das Ausmessen des Abstands der zwei höchsten Spitzen entgegengesetzter Polarität, d.h. Maximum und Minimum, bestimmt. Die Latenzen wurden vom Stimulationszeitpunkt bis zum ersten MEP-Ausschlag, der sich von der Baseline abhob, ausgemessen (Oh, 1994; Rothwell, 1994; Day, 1987).

### **2.6.2 Statistische Berechnungen**

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Excel und dem Statistikprogramm Stat View.

Das Signifikanzlevel  $\alpha$  wird als „p“ ausgedrückt.

Werte von  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen, nur bei multiplen Vergleichen wurde das Signifikanzlevel nach Bonferroni korrigiert.

Zunächst wurden bei den Datensätzen der Experimente 1 und 2 und der Experimente 3 und 4 für die Daten Alter, mittlere Test-MEP und die funktionellen Scores arithmetische Mittel sowie die Standardabweichungen und Standardfehler bestimmt.

#### **2.6.2.1 Experiment 1**

MEP-Amplituden wurden offline ausgewertet. Aufgezeichnete EMGs mit Hintergrundaktivität wurden von den weiteren Auswertungen ausgeschlossen. Für die Experimente mit den gepaarten Stimulationen wurden die MEP-Amplituden nach Interstimulusintervallen sortiert, und für die Berechnungen wurden die Amplituden absolut und in Prozent der mittleren MEP-Amplituden auf den alleinigen Test-Stimulus verwendet. Die Intensitäten des konditionierenden Stimulus wurden in Prozent der maximalen Stimulatorkapazität angegeben.

Für die Berechnungen der motorischen Ruheschwelle wurden alle MTs bei allen Experimenten mittels nicht-parametrischer Tests für ungebundene Stichproben der Größe nach sortiert. Danach wurde jeder MT die entsprechende Rangzahl zugewiesen. Die Ruheschwellen der Patienten, die auch bei 100% maximaler Stimulationsintensität keine

MEP-Antworten hatten, wurden gleich 100 gesetzt. Durch den Kruskal-Wallis-Test wurden die Ruheschwellen der Normalpersonen und der betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären der Patienten miteinander verglichen. Bei dem Vergleich zwischen den rechten und linken Hemisphären bei den Normalpersonen, den betroffenen Hemisphären der Patienten zu den Normalpersonen und der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten zu den Normalpersonen wurden Unterschiede mittels des Mann-Whitney-U-Tests berechnet. Zudem wurden bei den Patienten Vergleiche zwischen den betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären mit kortikalen oder subkortikalen Läsionen und linken oder rechten Hemisphären durch den Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Die Spearman-Rang Korrelationen wurden für die Berechnungen der Ruheschwellen zwischen den betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären der Patienten benutzt.

Bei jedem Experiment wurden bei den Patientengruppen und der Gruppe der Normalpersonen mittels einfaktoriellen ANOVA Unterschiede des Alters und der Test-MEPs berechnet.

Für die Berechnungen der Rekrutierungskurven benutzten wir Blockvarianzanalysen, um bei den gesunden Probanden den Effekt der Hemisphären zwischen rechts und links und bei den Patienten den Effekt der Infarktlokalisierung auf die nicht betroffenen oder betroffenen Hemisphären zu untersuchen. Für Post-Hoc-Analysen wurden ungepaarte t-Tests verwendet.

Blockvarianzanalysen mit der Messwiederholungsvariablen MEP bei verschiedenen Stimulusintensitäten und den unabhängigen Variablen rechte und linke Hemisphären der Normalpersonen wurden benutzt, um eine Hemisphärensymmetrie der Normalpersonen nachzuweisen.

Anschließend wurden die Ergebnisse der Normalpersonen mittels Blockvarianzanalysen mit denen der Patienten verglichen. Untersucht wurden Unterschiede zwischen den Normalpersonen und den betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären der Patienten, dann im einzelnen Unterschiede zwischen den Normalpersonen und

- 1a) den betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen,
- 1b) den betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen,
- 2a) den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen und
- 2b) den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen.

Die Messwiederholungsvariablen waren bei allen Blockvarianzanalysen die MEPs bei verschiedenen Stimulusintensitäten. Die unabhängigen Variablen waren die verschiedenen Hemisphärentypen.

Signifikante Unterschiede bei den Blockvarianzanalysen wurden durch eine Post-Hoc-Analyse mittels eines ungepaarten t-Tests weiter berechnet.

Bei den Berechnungen der Rekrutierungskurven wurde eine Blockvarianzanalyse mit der Messwiederholungsvariablen MEPs bei verschiedenen Stimulusintensitäten und den unabhängigen Variablen betroffene versus nicht betroffene Hemisphären bei den Patienten versus Kontrollhemisphären der Normalpersonen und rechte versus linke Hemisphären, benutzt.

Für die Patienten wurden Blockvarianzanalysen mit der Messwiederholungsvariablen MEPs bei verschiedene Stimulusintensitäten und den unabhängigen Variablen kortikal versus subkortikal betroffene Hemisphären und nicht betroffene versus betroffene Hemisphären, berechnet.

Genauere Berechnungen der signifikanten Unterschiede wurden mittels Post-Hoc-Analysen durchgeführt.

### **2.6.2.2 Experiment 2**

Das Ausmessen der Latenzen erfolgte, um bei den gepaarten Stimuli die Antworten zu erkennen, die schon auf den schwelennahen KS kamen. Verglichen wurden die Latenzen auf den alleinigen TS mit den Latenzen auf die gepaarten Stimuli. Bei Antworten auf den vor dem TS applizierten KS wurde die ganze Intensität der jeweiligen Hemisphäreseite für diesen Probanden aus den weiteren Auswertungen ausgeschlossen.

Eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) wurde benutzt, um den Einfluss von den unabhängigen Variablen Alter und mittlere Test-Amplitude auf die abhängige Variable MEP-Amplituden zu untersuchen.

Eine Blockvarianzanalyse mit den Messwiederholungsvariablen MEPs bei verschiedenen KS-Intensitäten und den unabhängigen Variablen rechte und linke Hemisphären der Normalpersonen wurden berechnet, um eine Hemisphärensymmetrie der Normalpersonen zu zeigen.

Bei den Patienten wurden mittels einer Blockvarianzanalyse die betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären auf Unterschiede bei den Lokalisationen näher untersucht, wie rechter zu linker Hemisphäre oder kortikaler zu subkortikaler Läsionen und deren Interaktionen.

Anschließend wurden die Ergebnisse der Normalpersonen mittels Blockvarianzanalysen mit denen der Patienten verglichen. Untersucht wurden Unterschiede zwischen den Normalpersonen und den betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären der Patienten und dann im einzelnen Unterschiede zwischen den Normalpersonen und

- 1a) den betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen,
- 1b) den betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen,
- 2a) den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen und
- 2b) den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen.

Die Messwiederholungsvariablen waren bei allen Blockvarianzanalysen das MEP bei verschiedenen KS-Intensitäten, die unabhängigen Variablen waren die verschiedenen Hemisphärentypen.

Ob ein Zusammenhang zwischen der Intensität der maximalen Inhibition und der Intensität der Ruheschwelle bestand, wurde mittels einer Regressionsanalyse bei den Normalpersonen und der betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären bei den Patienten, sowie bei kortikalen und subkortikalen Läsionen bei den Patienten, ermittelt.

Durch die einfaktorielle Varianzanalyse wurde mit der Intensität der maximalen Inhibition als abhängige Variable, sowie den betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären und den kortikalen oder subkortikalen Läsionen als unabhängige Variablen, ein Unterschied ermittelt.

Bei signifikanten Varianzanalysen wurde zur genaueren Bestimmung der Zusammenhänge eine Post-Hoc-Analyse zum Vergleich der Gruppen mittels ungepaarter t-Tests benutzt.

### **2.6.2.3 Experiment 3**

In Experiment 3 wurden die MEP-Antworten auf die MEP-Antworten bei einer Intensität von 80% Stimulatorintensität bezogen.

Unterschiede zwischen den verschiedenen Interstimulusintervallen wurden mittels einer Blockvarianzanalyse mit der Messwiederholungsvariablen MEP-Amplitude bei verschiedenen KS-Intensitäten und den unabhängigen Variablen verschiedene Hemisphärentypen, Hemisphären der Normalpersonen, betroffene und nicht betroffene Hemisphären der Patienten, betroffene Hemisphären mit kortikalen oder subkortikalen Läsionen und nicht betroffene Hemisphären mit kortikalen oder subkortikalen Läsionen, sowie verschiedene ISIs (2 und 10ms), berechnet.

#### **2.6.2.4 Experiment 4**

In Experiment 4 wurden die Antworten auf die gepaarten Stimuli je nach Interstimulusintervall sortiert und die gemittelten MEP-Antworten wurden auf den alleinigen Test-Stimulus (100%) bezogen (Ferber, 1992).

Ungepaarte t-Tests wurden verwendet, um Unterschiede der Stimulusintensitäten zu finden, die benötigt wurden, um eine MEP-Amplitude auf den KS und TS von je 1.5mV, bei den betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären der Patienten und den Hemisphären der Normalpersonen zu erhalten.

Eine einfaktorielle Varianzanalyse wurde für die Berechnungen der Unterschiede zwischen den verschiedenen ISI als abhängige Variable und den Hemisphärentypen betroffene und nicht betroffene Hemisphären der Patienten und Hemisphären der Normalpersonen als unabhängige Variable und deren Interaktionen benutzt.

Ob die Hemmung der MEP-Amplituden bei den ISI von 2, 8 und 10ms unterschiedlich zu dem ISI von 0ms war, wurde mittels einer Post-Hoc-Analyse mit ungepaarten t-Tests berechnet.

Unterschiede zwischen den rechten und linken Hemisphären der Normalpersonen wurden mit einer Blockvarianzanalyse mit der Messwiederholungsvariablen MEP bei verschiedenen ISIs und den unabhängigen Variablen rechte und linke Hemisphären berechnet.

Ungepaarte t-Tests wurden für den Unterschied zwischen den linken und rechten Hemisphären bei allen ISI berechnet. Die gepaarten t-Tests zeigten, ob zwischen den ISIs Unterschiede vorhanden waren.

Untersucht wurden durch Blockvarianzanalysen Unterschiede zwischen den Normalpersonen und den betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären der Patienten und dann im Einzelnen Unterschiede zwischen den Normalpersonen und

- 1a) den betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen,
- 1b) den betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen,
- 2a) den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen und
- 2b) den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen.

Die Messwiederholungsvariablen waren bei allen Blockvarianzanalysen das konditionierte MEP bei verschiedenen ISIs, die unabhängigen Variablen waren die verschiedenen Hemisphärentypen.

Mittels gepaarter t-Tests wurde bei den einzelnen Gruppen der Blockvarianzanalysen berechnet, ob signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen ISIs bestanden. Mittels ungepaarter t-Tests wurden bei den einzelnen ISIs die Unterschiede zwischen den Normalpersonen und den Patienten mit den verschiedenen Hemisphärentypen berechnet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Einfluss der Infarktlokalisierung auf die kortikospinale und intrakortikale Erregbarkeit (Experimente 1 und 2)

In Experiment 1 und 2 wurden 23 Patienten zwischen 32 und 76 Jahren (11 Männer und 12 Frauen, Alter:  $58,8 \pm 4,7$  Jahre) und als Kontrollgruppe 20 Normalpersonen zwischen 26 und 77 Jahren (10 Männer und 10 Frauen, Alter:  $50,2 \pm 3,8$  Jahre) untersucht.

| Normalpersonen | Alter | Geschlecht | Händigkeit |
|----------------|-------|------------|------------|
| 1              | 35    | W          | R          |
| 2              | 61    | W          | R          |
| 3              | 63    | M          | R          |
| 4              | 51    | W          | R          |
| 5              | 51    | W          | R          |
| 6              | 58    | W          | R          |
| 7              | 70    | M          | R          |
| 8              | 74    | W          | R          |
| 9              | 38    | M          | R          |
| 10             | 61    | M          | R          |

| Normalpersonen | Alter | Geschlecht | Händigkeit |
|----------------|-------|------------|------------|
| 11             | 40    | M          | R          |
| 12             | 26    | W          | R          |
| 13             | 31    | W          | L          |
| 14             | 66    | M          | R          |
| 15             | 26    | W          | R          |
| 16             | 29    | W          | R          |
| 17             | 77    | M          | R          |
| 18             | 51    | M          | R          |
| 19             | 64    | M          | R          |
| 20             | 30    | M          | R          |

**Tab. 1** Gruppe der 20 Normalpersonen aus Experiment 1 und 2. Aufgeführt werden das Alter ( $50,2 \pm 3,8$  Jahre), das Geschlecht, M= männlich, W= weiblich (M/W = 10/10), und die Händigkeit bestimmt nach Oldfield, R= Rechtshänder, L= Linkshänder (R/L = 19/1);

Die Normalpersonen waren bezüglich des Alters zu den Patienten gepaart (t-Test, ns).

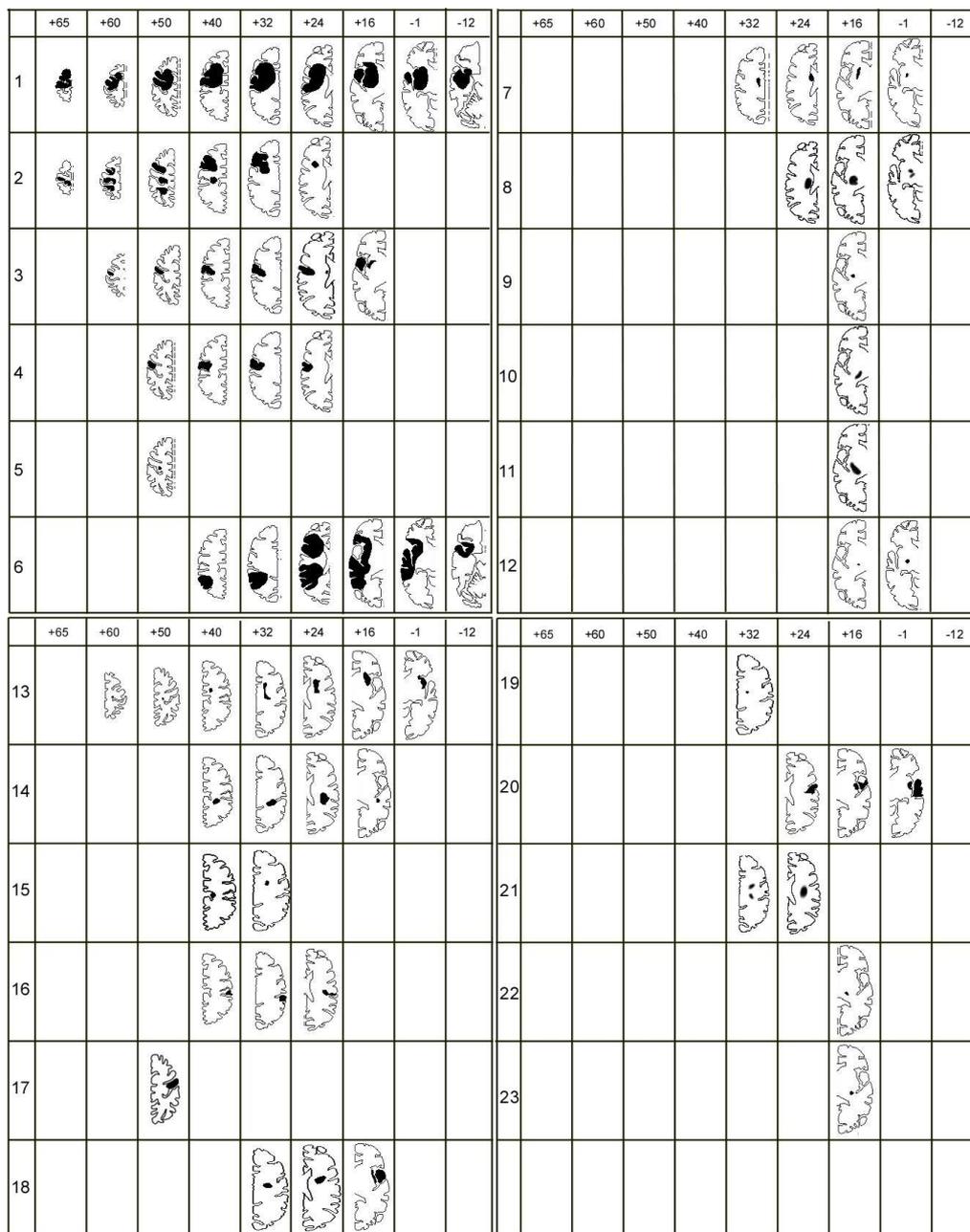
Der Infarkt war bei 11 Patienten subkortikal (5 auf der linken, 6 auf der rechten Hemisphäre) und bei 12 Patienten kortikal (6 auf der linken, 6 auf der rechten Hemisphäre) lokalisiert.

Der Motricity Index der Patienten lag zwischen 61 und 100 Punkten ( $78 \pm 9,5/100$  Punkte), der Barthel Index lag zwischen 75 und 100 Punkten ( $96,5 \pm 6,6/100$  Punkte).

Bei insgesamt 4 Patienten war keine MEP-Antwort bei maximaler Stimulatorleistung auf der betroffenen Hemisphäre zu erzeugen (2 Patienten mit subkortikalen Läsionen, 2 Patienten mit kortikalen Läsionen). Diese Hemisphären wurden bei den weiteren Berechnungen nicht verwertet, so dass die Daten von 23 nicht betroffenen Hemisphären und 19 betroffenen Hemisphären der Patienten verwendet wurden.

| Patient | Alter | Geschlecht | Händigkeit | Motricity Index | Barthel Index | Schädigung          |
|---------|-------|------------|------------|-----------------|---------------|---------------------|
| 1       | 63    | M          | R          | 76              | 85            | Rechts, kortikal    |
| 2       | 62    | M          | L          | 72              | 95            | Rechts, kortikal    |
| 3       | 76    | W          | R          | 61              | 95            | Rechts, kortikal    |
| 4       | 37    | W          | R          | 76              | 100           | Rechts, kortikal    |
| 5       | 66    | W          | R          | 76              | 100           | Rechts, kortikal    |
| 6       | 53    | M          | R          | 76              | 100           | Rechts, kortikal    |
| 7       | 56    | W          | L          | 72              | 85            | Rechts, subkortikal |
| 8       | 65    | M          | R          | 61              | 100           | Rechts, subkortikal |
| 9       | 55    | M          | R          | 76              | 100           | Rechts, subkortikal |
| 10      | 32    | W          | R          | 92              | 100           | Rechts, subkortikal |
| 11      | 50    | W          | R          | 92              | 75            | Rechts, subkortikal |
| 12      | 65    | M          | R          | 76              | 100           | Rechts, subkortikal |
| 13      | 50    | M          | R          | 100             | 100           | Links, kortikal     |
| 14      | 61    | M          | R          | 76              | 100           | Links, kortikal     |
| 15      | 54    | W          | R          | 92              | 100           | Links, kortikal     |
| 16      | 41    | W          | R          | 92              | 100           | Links, kortikal     |
| 17      | 66    | W          | R          | 72              | 90            | Links, kortikal     |
| 18      | 64    | W          | R          | 76              | 100           | Links, kortikal     |
| 19      | 66    | M          | R          | 76              | 100           | Links, subkortikal  |
| 20      | 62    | M          | R          | 76              | 95            | Links, subkortikal  |
| 21      | 65    | W          | R          | 76              | 100           | Links, subkortikal  |
| 22      | 75    | W          | R          | 76              | 100           | Links, subkortikal  |
| 23      | 64    | M          | R          | 76              | 100           | Links, subkortikal  |

**Tab. 2: Patienten aus Experiment 1 und 2. Aufgeführt werden das Alter ( $58,8 \pm 4,7$  Jahre), das Geschlecht: M= männlich, W= weiblich (M/F = 11/12), die Händigkeit bestimmt nach Oldfield: R= Rechtshänder, L= Linkshänder (R/L = 21/2), der Motricity-Index ( $78 \pm 9,5/100$  Punkten) und der Barthel-Index ( $96,5 \pm 6,6/100$  Punkten). In der letzten Spalte werden die Seite der Schädigung und die Lokalisation des Infarktes dargestellt.**



**Abb. 1: Lokalisation und Ausdehnung der Hirninfarkte der Patienten. Für die Darstellung der Daten wurden die MRTs der Patienten in den Talaraich Raum transformiert (Brain Voyager <sup>TM</sup>, BrainInnovation BV, Holland; und Max Planck S Institut eV, Deutschland) und die Läsionen in den entsprechenden Schichten des Gehirns im Talaraich Raum gezeichnet. Im linken oberen Quadranten sind die Schichten der Patienten mit kortikalen Läsionen der rechten Hemisphäre, im rechten oberen Quadranten die Schichten der Patienten mit subkortikalen Läsionen der rechten Hemisphäre, im linken unteren Quadranten die Schichten der Patienten mit kortikalen Läsionen der linken Hemisphäre und im rechten unteren Quadranten die Schichten der Patienten mit subkortikalen Läsionen der linken Hemisphäre dargestellt.**

### 3.1.1 Experiment 1: Kortikomotoneurale Erregbarkeit

#### 3.1.1.1 Motorische Ruheschwelle

Bei den Patienten zeigte sich eine weite Streuung der motorischen Ruheschwellen (MT) von 38% bis mehr als 100% der maximalen Stimulationsintensität. Bei 4 Patienten war bei 100% maximaler Stimulationsintensität auf der betroffenen Hemisphäre noch kein MEP zu erzeugen. Für weitere statistische Berechnungen wurden dort die Schwellen auf 100% gesetzt. Zwei unterschiedliche Analysen zur Berechnung der MT wurden durchgeführt. Um die Frage zu beantworten, ob die MTs beider Hemisphären der Patienten im Vergleich zu den MTs der Normalpersonen ansteigt, wurden die MTs der betroffenen Hemisphären der 4 Patienten ohne messbare MEP-Antworten auf 100% max. Stimulationsstärke gesetzt und für den Gruppenvergleich wurden nicht-parametrische Tests berechnet. Desweiteren wurden die Hemisphären der 4 Patienten ohne messbare MEP-Antworten von den Berechnungen ausgeschlossen. Der Mittelwert der MTs der betroffenen Hemisphären wurde berechnet und für weitere parametrische Tests für alle Hemisphären benutzt (Experiment 2).

Es bestand keine Hemisphärenasymmetrie in der MT bei den Normalpersonen (Mann-Whitney-U-Test, mittlerer Rang der rechten Hemisphären 10,9; linken Hemisphären 10,1; ns).

Die MTs der Normalpersonen und der betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären bei den Patienten zeigten signifikante Unterschiede (Kruskal-Wallis:  $p = 0,02$ ).

Die MTs der betroffenen Hemisphären der Patienten waren im Vergleich signifikant höher als die MTs der Normalpersonen (Mann-Whitney-U-Test, mittlerer Rang der betroffenen Hemisphären der Patienten 26,6; Hemisphären der Normalpersonen 16,7;  $p = 0,01$ ), jedoch nicht signifikant unterschiedlich bei kortikalen oder subkortikalen Läsionen (Mann-Whitney-U-Test, mittlerer Rang bei subkortikalen Läsionen 12,7; kortikalen Läsionen 11,5; ns).

Die mittlere MT der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten war höher, jedoch nicht signifikant unterschiedlich zu der der Normalpersonen (Mann-Whitney-U-Test, mittlerer Rang der nicht betroffenen Hemisphäre der Patienten 25,2; der Normalpersonen 18,3; ns).

Die MT war gleich für Hemisphären mit kortikalen und subkortikalen Läsionen (Mann-Whitney-U-Test, mittlerer Rang der MT der Hemisphären mit subkortikalen Läsionen 12,4; mit kortikalen Läsionen 11,4; ns).

Es bestand keine Korrelation zwischen der MT der betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären (Spearman-Rang-Korrelation: ns).

| Hemisphärentypen                           | Lokalisation des Infarktes | MT (%max. Stimulatorintensität)<br>Min., Max., Mittl. MT± SE | Test-MEP<br>(mV)      |
|--|----------------------------|--|-----------------------|
| Betroffene Hemisphären der Patienten       | Kortikal<br>(n= 11)        | 43-> 100; 64,4 ± 6,3 *<br>55,5± 2,5 (kein MEP bei 2 Pat.)°   | 0,54± 0,16<br>(n= 9)  |
|  | Subkortikal<br>(n= 12)     | 38-> 100; 63,7 ± 5,9*<br>54.4± 3.2 (kein MEP bei 2 Pat.)°    | 0,66± 0,15<br>(n= 10) |
| Nicht betroffene Hemisphären der Patienten | Kortikal<br>(n= 11)        | 54,3 ± 2,1   | 0,61± 0,11            |
|  | Subkortikal<br>(n= 12)     | 55,6 ± 2,9   | 0,60± 0,15            |
| Hemisphären der Normalpersonen<br>(n=20)   |                            | 50,9± 2,1  | 0,63± 0,15            |

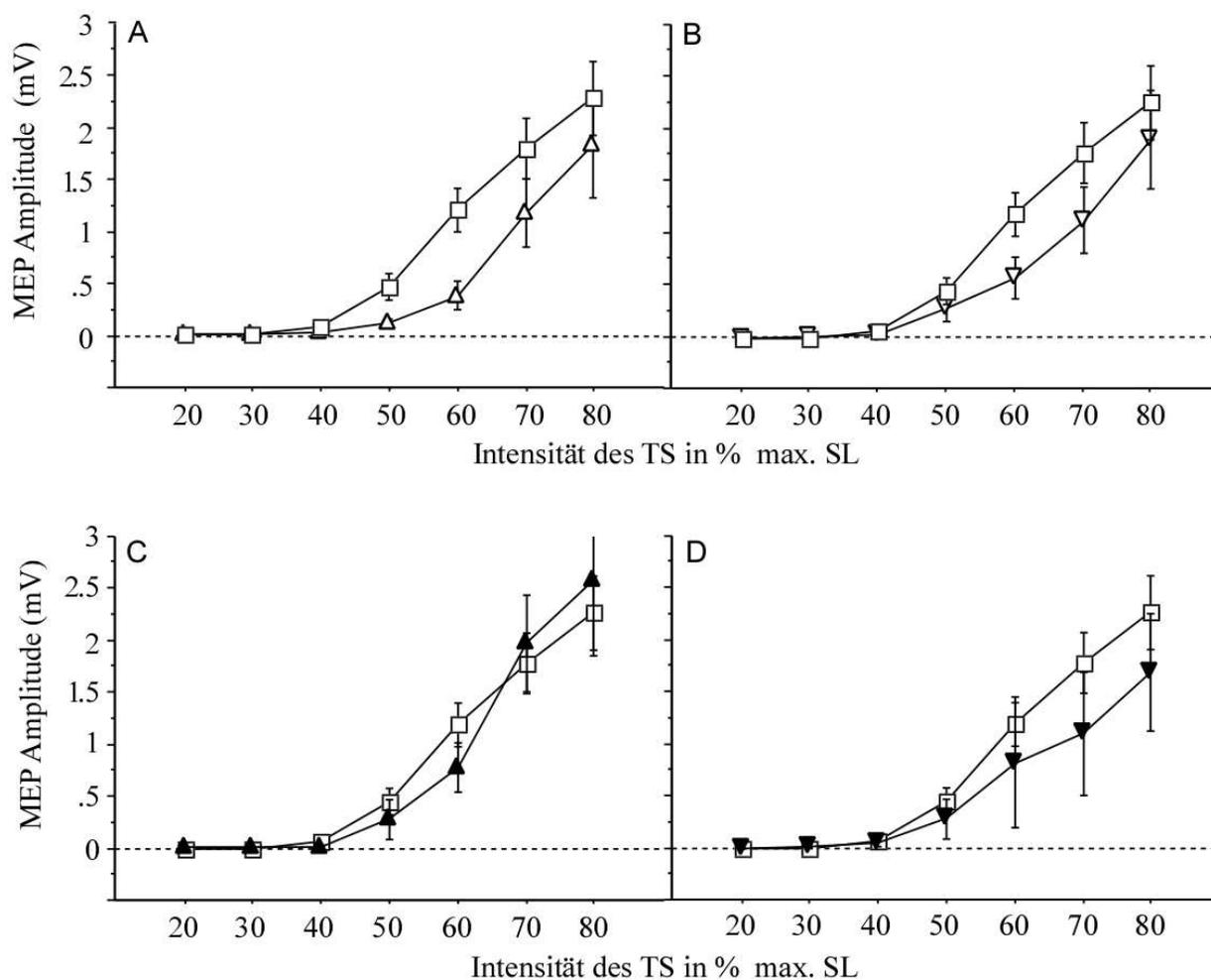
**Tab. 3: Effekt der Läsion auf die motorische Ruheschwelle. Für die betroffenen Hemisphären der Patienten sind das Spektrum der MT und zwei Mittelwerte und Standardfehler aufgeführt. \* Spektrum der MT und Mittelwert ± Standardfehler für die betroffenen Hemisphären mit MT auf 100% der max. Stimulatorintensität für Hemisphären ohne messbare Antworten auf TMS. ° Mittelwert ± Standardfehler für die betroffenen Hemisphären mit messbaren MEP-Antworten auf die TMS.**

### 3.1.1.2 Rekrutierungskurven

Die Daten von zwei Patienten konnten bei den Auswertungen nicht berücksichtigt werden, da keine notwendige Entspannung während dieser Versuche mehr gegeben war. Für die Berechnungen wurden die Daten von 21 nicht betroffenen Hemisphären und 17 betroffenen Hemisphären der Patienten und von 20 Hemisphären der Normalpersonen berücksichtigt.

Es zeigte sich keine Hemisphärenasymmetrie in den 20 Kontrollhemisphären (Blockvarianzanalyse mit der abhängigen Variablen MEP bei verschiedenen Stimulusintensitäten des TS ( $F = 135,50$ ;  $p < 0,0001$ ) und rechte und linke Hemisphäre als unabhängige Variablen (ns)).

Bei der Untersuchung des Effektes der Lokalisation der Läsion auf die Rekrutierungskurven zeigte sich, dass die nicht betroffenen Hemisphären beider Lokalisationen gegenüber der Normalpersonen mit einem geringeren Anstieg der MEP-Amplituden bei ansteigenden Testimpuls-Intensitäten vergesellschaftet waren. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant bei Berechnungen mit zwei einzelnen Blockvarianzanalysen (kortikale Läsion: Hemisphärentypen: ns, TS-Intensitäten:  $F = 37,44$ ;  $p < 0,0001$ ; subkortikale Läsion: Hemisphärentypen: ns, TS-Intensitäten:  $F = 37,39$ ;  $p < 0,0001$ ; Interaktion Messwiederholungsvariable Hemisphärentypen und TS-Intensitäten: ns).



**Abb. 2: Rekrutierungskurven von Patienten und Normalpersonen. Obere Zeile: Normalpersonen (Vierecke) und nicht betroffene Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen (leere Dreiecke mit Spitze nach oben, A) und subkortikalen Läsionen (leere Dreiecke mit Spitze nach unten, B). Untere Zeile: Normalpersonen und betroffene Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen (gefüllte Dreiecke mit Spitze nach oben, C) und subkortikalen Läsionen (gefüllte Dreiecke mit Spitze nach unten, D). Angegeben sind Mittelwerte der MEP-Amplituden  $\pm$  Standardfehler. TS= Testimpuls, max. SL= maximale Stimulatorleistung.**

Der Anstieg der MEP-Amplituden der betroffenen Hemisphären mit kortikalen Läsionen war weniger steil bei niedrigen Testimpuls-Intensitäten, jedoch gleich oder steiler bei höheren TS-Intensitäten. Blockvarianzanalysen zeigten keinen Unterschied zwischen den Hemisphärentypen (kortikale Läsionen: Hemisphärentypen: ns, TS-Intensitäten:  $F = 24,34$ ;  $p < 0,0001$ ; subkortikale Läsionen: Hemisphärentypen: ns, TS-Intensitäten:  $F = 23,86$ ;  $p < 0,0001$ ; Interaktion Hemisphärentypen und TS Intensitäten: ns).

Während der Stimulation der nicht betroffenen Hemisphären zeigten die EMG-Aufzeichnungen des ipsilateralen FDI keine messbaren MEPs bei den Patienten.

### **3.1.2 Experiment 2: Effekt der Infarktlokalisierung auf die intrakortikale Inhibition bei kurzen Interstimulusintervallen**

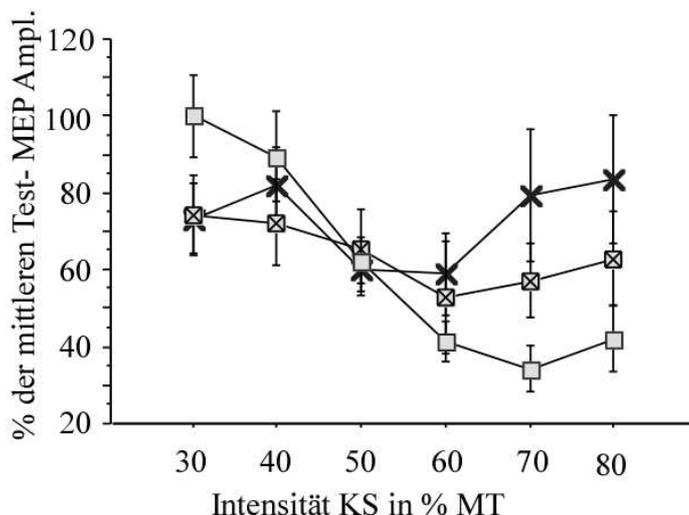
In Experiment 2 wurden die Daten der 4 Patienten mit fehlenden MEP-Antworten bei maximaler Stimulationsintensität und des 1 Patienten mit einer MT von 100% ausgeschlossen.

Da bei einigen Patienten MEP-Antworten bei hohen KS-Intensitäten (90 und 100% der Motorschwelle) schon auf den KS kamen, wurden für dieses Experiment nur die Daten der KS-Intensitäten zwischen 30 und 80% der Ruheschwelle benutzt. Die Antworten auf den KS konnten durch Ausmessen aller gemessenen Latenzen sicher bestimmt werden.

Die MEP-Amplituden auf den alleinigen TS zeigten keine signifikanten oder tendenziellen Unterschiede. Siehe auch Tab. 3.

Bei den Normalpersonen zeigte sich eine Hemisphärensymmetrie. Bei der Blockvarianzanalyse mit der Messwiederholungsvariablen MEP bei verschiedenen KS-Intensitäten und der unabhängigen Variablen rechte und linke Hemisphäre waren die KS-Intensitäten für sich alleine signifikant unterschiedlich ( $F = 14,91$ ;  $p < 0,0001$ ), der Seitenvergleich alleine und die Interaktion beider Variablen waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich.

Bei ansteigenden KS-Intensitäten, die 2ms vor dem TS gegeben wurden, zeigten sich unterschiedliche MEP-Amplituden bei den betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären der Patienten im Vergleich zu den Normalpersonen.



**Abb. 3: MEP-Amplituden in % der mittleren Test-MEP mit Standardfehlern bei steigenden KS-Intensitäten mit dem ISI von 2ms. Gezeigt werden die unterschiedlichen Kurvenverläufe der Normalpersonen (Vierecke), der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten (Vierecke mit Kreuz) und der betroffenen Hemisphären der Patienten (Kreuze).**

Bei einer Blockvarianzanalyse mit der Messwiederholungsvariablen MEPs bei verschiedenen KS-Intensitäten und der unabhängigen Variablen Hemisphären (betroffen, nicht betroffen) zeigte sich, dass die Ergebnisse der Hemisphären alleine nicht signifikant unterschiedlich waren. Die MEPs bei verschiedenen KS-Intensitäten alleine ( $F = 7,14$ ;  $p < 0,0001$ ) wie auch die MEPs bei verschiedenen KS-Intensitäten in Bezug zu den Hemisphären ( $F = 3,12$ ;  $p = 0,0008$ ) waren signifikant unterschiedlich.

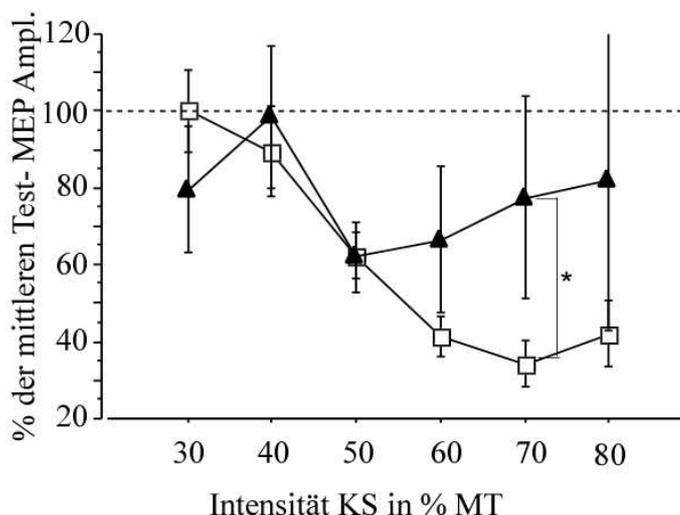
Bei den Patienten zeigten sich Effekte im Bezug auf die konditionierte MEP-Amplitude in den betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären beider Seiten. Bei Berechnungen mit einer Blockvarianzanalyse mit den MEPs bei verschiedenen KS-Intensitäten als Messwiederholungsvariable und den Hemisphären (betroffen, nicht betroffen) sowie den Lokalisationen der Schädigungen (rechts, links, kortikal, subkortikal) als unabhängige Variablen fanden sich signifikante Interaktionen bei den Hemisphären, den MEPs bei verschiedenen KS-Intensitäten und der Hemisphärenseite ( $F = 2,80$ ;  $p = 0,02$ ). Des Weiteren zeigten sich signifikante Interaktionen zwischen den MEPs bei verschiedenen KS-Intensitäten, den Hemisphären und den Lokalisationen ( $F = 4,46$ ;  $p = 0,0008$ ). Alle Variablen alleine und alle anderen Interaktionen waren nicht signifikant.

Vier unterschiedliche Blockvarianzanalysen wurden berechnet für den Vergleich zwischen Normalpersonen und

- 1a) den betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen,
- 1b) den betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen,
- 2a) den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen und
- 2b) den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen.

Die Messwiederholungsvariable war das konditionierte MEP bei verschiedenen KS-Intensitäten, die unabhängigen Variablen waren die verschiedenen Hemisphären.

Zu 1a: Die betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen zeigten bei KS-Intensitäten bis ca. 50% MT im Vergleich zu den Normalpersonen einen ähnlichen Kurvenverlauf der MEP-Amplituden in % des mittleren TS-MEP. Bei höheren KS-Intensitäten blieben die MEP-Amplituden jedoch weiterhin groß. Die KS-Intensitäten waren für sich alleine signifikant unterschiedlich ( $F = 4,76$ ;  $p < 0,0005$ ), die Hemisphären alleine jedoch waren nicht signifikant unterschiedlich. Die Interaktionen zwischen Hemisphärentypen und KS-Intensitäten ( $F = 2,36$ ;  $p = 0,04$ ) waren signifikant unterschiedlich. Der ungepaarte t-Test zeigte signifikante Unterschiede bei den KS-Intensitäten von 70% MT.



**Abb. 4:** Vergleich der MEP-Amplituden in % des mittleren Test-MEP bei Intensitäten des Konditionierungsimpulses (KS) von 30-80% der motorischen Ruheschwelle (MT) mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 2ms. Dargestellt sind die Ergebnisse der Hemisphären der

Normalpersonen (Vierecke) und der betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen (gefüllte Dreiecke mit Spitze nach oben). Signifikante Unterschiede wurden mit einem Sternchen \* markiert.

Zu 1b: Die betroffenen Seiten der Patienten mit subkortikalen Läsionen zeigten im Vergleich zu den Normalpersonen kleinere MEP-Amplituden bei kleinen KS-Intensitäten, aber einen starken Anstieg der Amplituden bei großen KS-Intensitäten. Die Hemisphären alleine waren nicht signifikant unterschiedlich, hingegen waren die KS-Intensitäten alleine ( $F = 6,14$ ;  $p < 0,0001$ ) und die Interaktionen zwischen Hemisphärentypen und KS-Intensitäten ( $F = 5,17$ ;  $p = 0,0002$ ) signifikant unterschiedlich. Der ungepaarte t-Test zeigte signifikante Unterschiede bei KS-Intensitäten von 70% MT ( $t = 2,66$ ;  $p = 0,0132$ ) und 80% MT ( $t = 2,68$ ;  $p = 0,0126$ ).

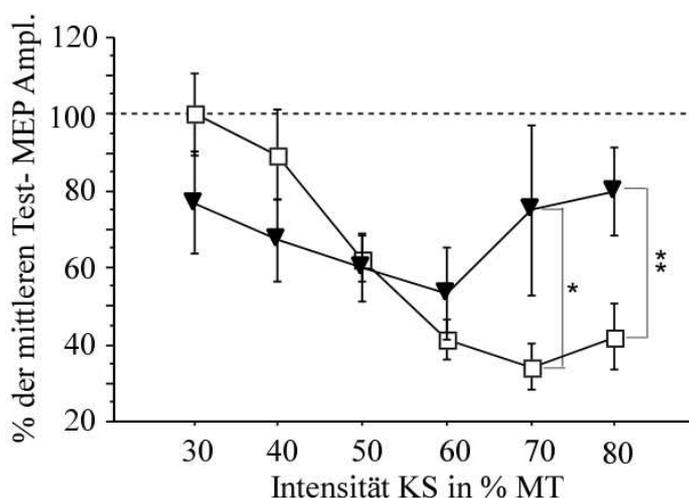
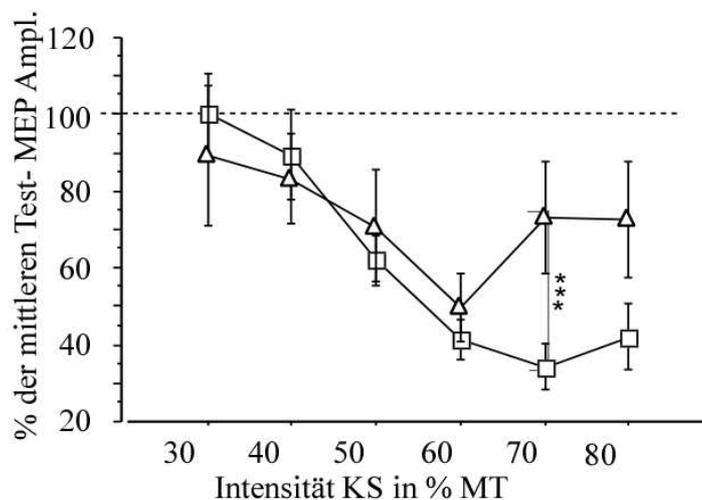


Abb. 5: Vergleich der MEP-Amplituden in % des mittleren Test-MEP bei Intensitäten des Konditionierungsimpulses (KS) von 30 - 80% der motorischen Ruheschwelle (MT) mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 2ms. Dargestellt sind die Ergebnisse der Hemisphären der Normalpersonen (Vierecke) und der betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen (gefüllte Dreiecke mit Spitze nach unten). Signifikante Unterschiede wurden mit einem Sternchen \* markiert.

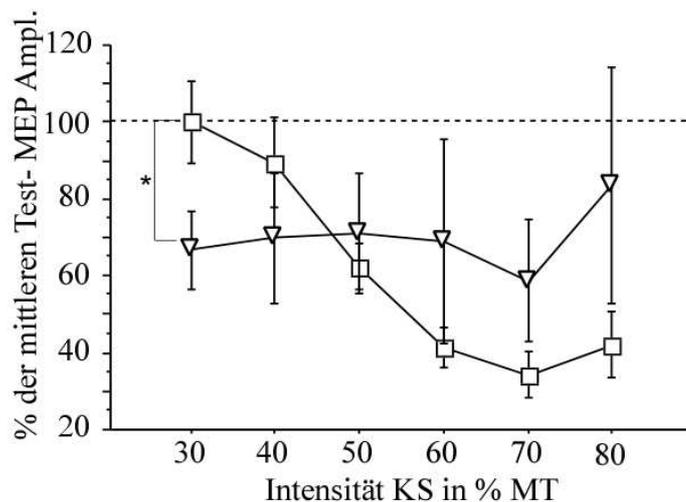
Zu 2a: Im Vergleich zu den Normalpersonen zeigten die nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen größere MEP-Amplituden bei höheren KS-Intensitäten. Die Hemisphären alleine waren nicht signifikant unterschiedlich, signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch bei der KS-Intensität alleine ( $F = 9,04$ ;  $p < 0,0001$ ) und bei der Interaktion zwischen Hemisphären und KS-Intensitäten ( $F = 2,34$ ;  $p = 0,04$ ). Der ungepaarte t-Test zeigte signifikante Unterschiede bei KS-Intensitäten von 70% MT ( $t = 2,382$ ;  $p = 0,0238$ ) und 80% MT ( $t = 2,648$ ;  $p = 0,0128$ ).



**Abb. 6:** Vergleich der MEP-Amplituden in % des mittleren TS-MEP bei Intensitäten des Konditionierungsimpulses (KS) von 30 - 80% der motorischen Ruheschwelle (MT) mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 2ms. Dargestellt sind die Ergebnisse der Hemisphären der Normalpersonen (Vierecke) und der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen (leere Dreiecke mit Spitze nach oben). Signifikante Unterschiede wurden mit einem Sternchen \* markiert.

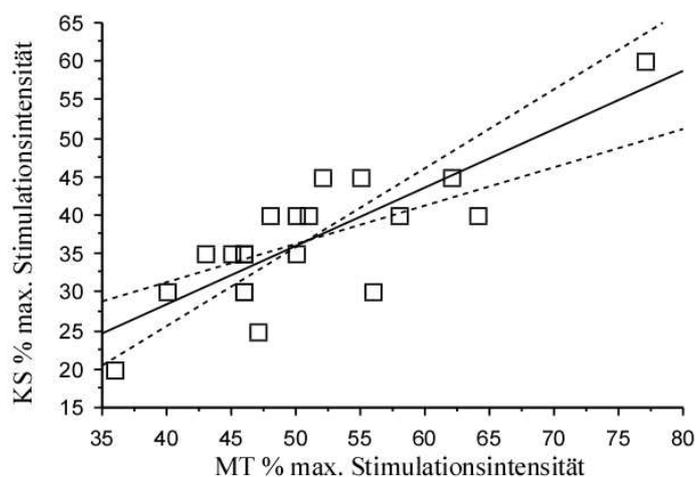
Zu 2b: Die nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen zeigten bei kleinen KS-Intensitäten im Vergleich zu den Normalpersonen kleinere MEP-Amplituden, bei größeren KS-Intensitäten waren tendenziell keine Unterschiede der MEP-Amplituden mehr zu finden.

Die Hemisphären alleine waren nicht signifikant unterschiedlich, signifikante Unterschiede zeigten jedoch die KS-Intensitäten alleine ( $F = 3,69$ ;  $p < 0,035$ ) und die Interaktion zwischen Hemisphären und KS-Intensitäten ( $F = 3,94$ ;  $p = 0,002$ ). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich bei Berechnungen mittels ungepaarten t-Tests.



**Abb. 7:** Vergleich der MEP-Amplituden in % des mittleren Test-MEP bei Intensitäten des Konditionierungsimpulses (KS) von 30 - 80% der motorischen Ruheschwelle (MT) mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 2ms. Dargestellt sind die Ergebnisse der Hemisphären der Normalpersonen (Vierecke) und der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen (leere Dreiecke mit Spitze nach unten).

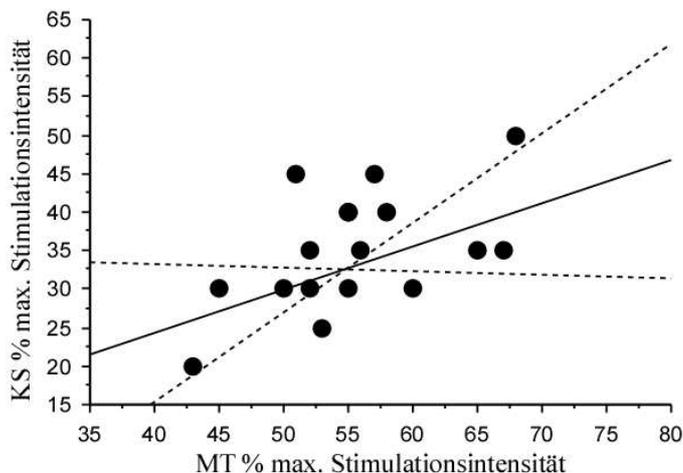
Mittels Regressionsgeraden wurde berechnet, ob die Höhe der Ruheschwelen einen Zusammenhang mit den Intensitäten des KS haben, die zur maximalen Hemmung der MEP-Amplituden führten. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der KS-Intensitäten mit maximaler Hemmung und der Höhe der Ruheschwelen bei den Normalpersonen ( $KS = -1,93 + 0,76 * MT$ , mit  $r^2 = 0.67$ ).



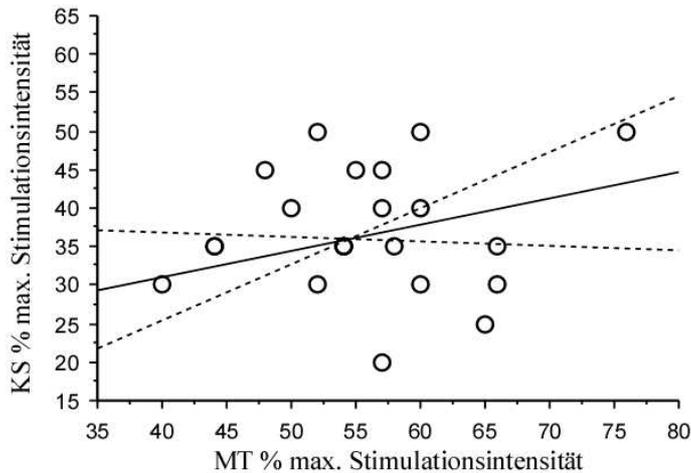
**Abb. 8:** Motorische Ruheschwelle (MT) in % der maximalen Stimulationsintensität im Verhältnis zu der Intensität des Konditionierungsimpulses (KS), der zur maximalen Inhibition der MEP-Amplituden bei einem Interstimulusintervall von 2ms bei den Normalpersonen führt. Für jede Person wurde die Intensität des KS, welche zur max. Hemmung der MEP-Amplitude führt, gegen die jeweilige motorische

Ruheschwelle dieser Person geplottet. Bei den Normalpersonen zeigte sich ein linearer Zusammenhang, die Regressionsgerade hat die Formel  $KS = -1,93 + 0,76 * MT$  und  $r^2 = 0,67$ .

Zwischen den MTs und den KS-Intensitäten, die zu der maximalen Hemmung der MEP-Amplituden führten, bestanden keine signifikanten Zusammenhänge bei den betroffenen (KS =  $9,66 + 0,41 * MT$ ;  $r^2 = 0,10$ ) und den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten (KS =  $17,66 + 0,34 * MT$ ;  $r^2 = 0,13$ ).



**Abb. 9:** Motorische Ruheschwellen (MT) in % der maximalen Stimulationsintensität im Verhältnis zu der Intensität des Konditionierungsimpulses (KS), der zur maximalen Inhibition der MEP-Amplitude bei einem Interstimulusintervall von 2ms bei den betroffenen Hemisphären der Patienten führt. Für jede Person wurde die Intensität des KS, welche zur max. Hemmung der MEP-Amplitude führt, gegen die jeweilige motorische Ruheschwelle dieser Person geplottet. Bei den betroffenen Hemisphären der Patienten zeigte sich kein linearer Zusammenhang. Eingezeichnet ist die Regressionsgerade mit der Formel  $KS = 9,66 + 0,41 * MT$  und  $r^2 = 0,10$ .



**Abb. 10: Motorische Ruheschwellen (MT) in % der maximalen Stimulationsintensität im Verhältnis zu der Intensität des Konditionierungsimpulses (KS), der zur maximalen Inhibition der MEP-Amplitude bei einem Interstimulusintervall von 2ms bei den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten führt. Für jede Person wurde die Intensität des KS, welche zur max. Hemmung der MEP-Amplitude führt, gegen die jeweilige motorische Ruheschwelle dieser Person geplottet. Bei den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten zeigte sich kein linearer Zusammenhang. Eingezeichnet ist die Regressionsgerade mit der Formel  $KS = 17,66 + 0,34 * MT$  und  $r^2 = 0,13$ .**

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den KS-Intensitäten, die die maximalen Hemmungen bei den Normalpersonen und den Patienten mit kortikalen und subkortikalen Läsionen sowie den betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären auslösten.

Die KS-Intensitäten, die zur maximalen Hemmung der MEP-Amplituden führten, betragen bei den Normalpersonen im Mittel  $36,75 \pm 1,93\%$  der maximaler Stimulationsintensität, bei den betroffenen Hemisphären der Patienten  $31,67 \pm 2,25\%$  der maximalen Stimulationsintensität und bei den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten  $36,09 \pm 1,91\%$  der maximalen Stimulationsintensität.

Bei den betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen betrug die mittlere KS-Intensität, die zur maximalen Hemmung der MEP-Amplituden führte,  $34,44 \pm 2,94\%$  der maximalen Stimulationsintensität, bei denen mit subkortikalen Läsionen  $28,89 \pm 3,31\%$  der maximalen Stimulationsintensität. Bei den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen betrug die mittlere KS-Intensität, die zur maximalen Hemmung der MEP-Amplituden führte,  $36,67 \pm 2,33\%$  der maximalen Stimulationsintensität, bei denen mit subkortikalen Läsionen  $35,46 \pm 3,20\%$  der maximalen Stimulationsintensität.

### **3.2 Einfluss verschiedener KS-Intensitäten und ISIs auf die intrakortikale Erregbarkeit (Experimente 3 und 4)**

In den Experimenten 3 und 4 wurden die Daten von 10 Patienten (5 Frauen, 5 Männer; Alter:  $58,9 \pm 3,4$  Jahre) und 10 Normalpersonen (4 Frauen, 6 Männer; Alter:  $53,1 \pm 5,8$  Jahre) verwendet. Das Alter beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied (t-Test: ns).

Unter den Patienten gab es 5 mit kortikalen Infarkten (2 rechtshemisphärisch und 3 linkshemisphärisch lokalisiert) und 5 mit subkortikalen Infarkten (2 rechtshemisphärisch und 3 linkshemisphärisch lokalisiert).

Zwei Patienten (je 1 Patient mit subkortikaler und kortikaler Läsion) zeigten keine messbaren MEP-Antworten bei maximaler Stimulationsintensität auf der betroffenen Hemisphäre, und wurden somit ausgeschlossen.

Insgesamt wurden daher die Daten von 8 betroffenen und 10 nicht betroffenen Hemisphären der Patienten und von 20 Hemisphären der Normalpersonen berücksichtigt.

#### **3.2.1 Experiment 3: Erregbarkeit bei Doppelstimulationstechnik bei ISIs von 2ms und 10ms**

##### **3.2.1.1 Motorische Ruheschwelle**

Wie bei den vorangegangenen Experimenten zeigte sich auch bei diesem Experiment eine Hemisphärensymmetrie bei den Normalpersonen (Mann-Whitney-U-Test: mittlerer Rang der Ruheschwelle der rechten Hemisphären 10,8; der linken Hemisphären 10,3; ns).

Der Motricity Index der betroffenen Seite der Patienten lag zwischen 61 und 92 Punkten ( $79,3 \pm 3,1/100$  Punkten), der Barthel Index lag zwischen 45 und 100 Punkten ( $92 \pm 5,8/100$  Punkten).

Die motorischen Ruheschwellen (MT) zeigten signifikante Unterschiede in den betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären der Patienten und den Hemisphären der Normalpersonen (Kruskal-Wallis-Test:  $p = 0,05$ ).

Die MTs der betroffenen Hemisphären der Patienten waren im Vergleich zu den Normalpersonen signifikant höher (mittlerer Rang der betroffenen Hemisphären der Patienten 21,0; der Normalpersonen 13,3;  $p = 0,02$ ).

Keine signifikanten Unterschiede hingegen waren bei den MTs der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten und der Normalpersonen zu berechnen (mittlerer Rang der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten 19,3; der Normalpersonen 14,2; ns).

Bei den MTs der betroffenen Hemisphären der Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei kortikalen und subkortikalen Läsionen (mittlerer Rang kortikaler Läsionen betroffener Hemisphären 5,1; subkortikaler Läsionen 6,8; ns) und bei rechten und linken Hemisphären (mittlerer Rang der rechten betroffenen Hemisphären 5,3; der linken 6,9; ns).

Bei den nicht betroffenen Hemisphären ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede in den MTs bei kortikalen oder subkortikalen Läsionen (mittlerer Rang kortikaler Läsionen nicht betroffener Hemisphären 6,2; subkortikaler Läsionen 5,8; ns) und bei rechten und linken Hemisphären (mittlerer Rang der nicht betroffenen rechten Hemisphären 8,1; linken Hemisphären 4,3; ns).

| Hemisphärentypen                           | Lokalisation des Infarktes  | MT (% max. Stimulatorintensität)<br>Min., Max., Mittleres MT $\pm$ SE | Test-MEP<br>(mV) |
|--|-----------------------------|---|------------------|
| Betroffene Hemisphären der Patienten       | Kortikal (n = 4)            | 43 - >100<br>53,0 $\pm$ 3,4 (kein MEP bei 1 Pat.)                     | 1,60 $\pm$ 0,83  |
|  | Subkortikal (n = 4)         | 45 -> 100<br>57,2 $\pm$ 3,6 (kein MEP bei 1 Pat.)                     | 0,44 $\pm$ 0,13  |
| Nicht betroffene Hemisphären der Patienten | Kortikal (n = 5)            | 52 - 76<br>57,8 $\pm$ 4,6   | 0,83 $\pm$ 0,23  |
|  | Subkortikal (n = 5)         | 29 - 66<br>52,8 $\pm$ 5,2   | 0,47 $\pm$ 0,16  |
| Hemisphären der Normalpersonen             | Rechte Hemisphären (n = 10) | 45 - 77<br>53,0 $\pm$ 3,3   | 0,58 $\pm$ 0,10  |
|  | Linke Hemisphären (n = 10)  | 33 - 77<br>51,1 $\pm$ 3,7   | 0,50 $\pm$ 0,11  |

**Tab. 4: Minimale und maximale motorische Ruheschwellen (MT) in % der maximalen Stimulatorintensität, mittlere MTs mit Standardfehler und mittleres TS-MEP mit Standardfehler bei den Patienten und Normalpersonen. Die Daten der Patienten wurden nach betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären und Lokalisation des Infarktes sortiert, wobei die Anzahl der untersuchten Probanden in Klammern gesetzt wurde.**

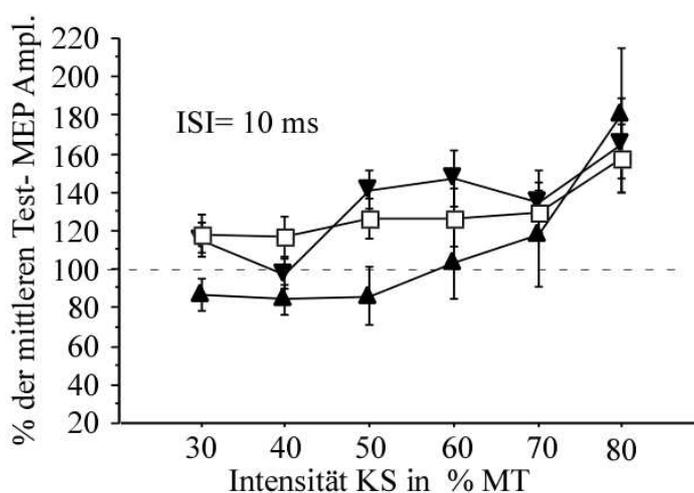
Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Normalpersonen und den Patienten in den Höhen der MEP-Amplituden auf den alleinigen Testimpuls, der mit der Intensität von 110% der motorischen Ruheschwellen appliziert wurde. Bei den Patienten gab es keine signifikanten Unterschiede des Testimpuls-MEP bei den betroffenen oder nicht betroffenen Hemisphären, den linken oder rechten Hemisphären oder den kortikalen oder subkortikalen Läsionen.

### 3.2.1.2 Änderungen der Erregbarkeit bei ISI von 2 und 10ms

Bei einer Blockvarianzanalyse mit den konditionierten MEP-Amplituden bei verschiedenen KS-Intensitäten als Messwiederholungsvariablen sowie den verschiedenen Hemisphären und

ISIs als unabhängige Variablen zeigte sich, dass das konditionierte MEP bei verschiedenen KS-Intensitäten bei 2 und 10ms bei den nicht betroffenen und betroffenen Hemisphären der Patienten und bei den Normalpersonen verschiedenen Mechanismen unterliegt. Die verschiedenen Hemisphären alleine waren nicht signifikant unterschiedlich, die verschiedenen ISIs alleine ( $F = 30,45$ ;  $p < 0,0001$ ) zeigten jedoch signifikante Unterschiede. Die Interaktion zwischen beiden Parametern war nicht signifikant unterschiedlich. Die KS-Intensitäten alleine ( $F = 3,01$ ;  $p = 0,03$ ) und auch die Interaktion zwischen KS-Intensitäten und Hemisphären ( $F = 7,28$ ;  $p < 0,0001$ ) waren signifikant unterschiedlich. Die Interaktionen aller drei Parameter (KS-Intensitäten, ISIs und Hemisphären) zeigten wiederum keine signifikanten Unterschiede.

Eine Blockvarianzanalyse wurde für jedes ISI (2 und 10ms) und für die verschiedenen Hemisphären als unabhängige Variablen mit der konditionierter MEP-Amplitude bei verschiedenen KS-Intensitäten als Messwiederholungvariablen berechnet. Für das ISI 10ms waren die konditionierten MEP-Amplituden bei verschiedenen KS-Intensitäten nicht signifikant unterschiedlich zwischen den nicht betroffenen und betroffenen Hemisphären der Patienten und den Normalpersonen. Die Hemisphären alleine waren nicht signifikant unterschiedlich, die KS-Intensitäten alleine waren signifikant unterschiedlich ( $F = 6,15$ ;  $p < 0,0001$ ), die Interaktion beider war nicht signifikant unterschiedlich. Dies zeigt Unterschiede zu SICE (ISI von 2ms), wo der Effekt der KS-Intensität auf die SICE signifikant unterschiedlich im motorischen Kortex der Patienten im Vergleich zu den Normalpersonen war.



**Abb. 11:** MEP-Amplituden in % der mittleren Testimpuls-MEPs mit Standardfehlern bei steigenden KS-Intensitäten mit dem ISI von 10ms. Gezeigt werden die unterschiedlichen Kurvenverläufe der Normalpersonen (Vierecke), der betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen (gefüllte

Dreiecke mit Spitze nach oben) und der betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen (gefüllte Dreiecke mit Spitze nach unten).

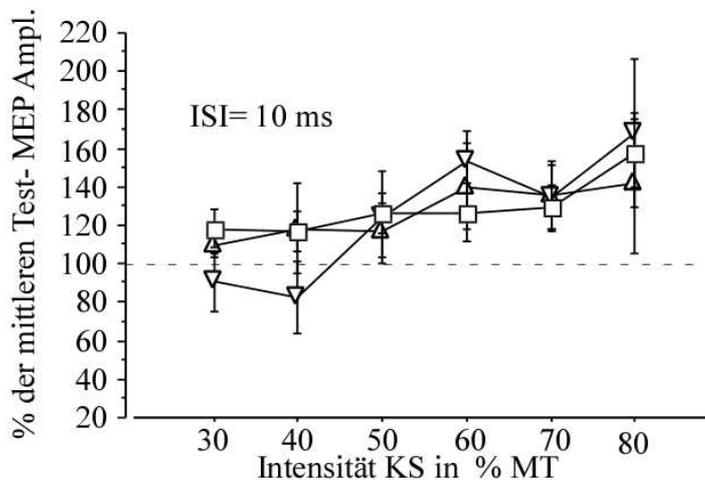


Abb. 12: MEP-Amplituden in % der mittleren Testimpuls-MEPs mit Standardfehlern bei steigenden KS-Intensitäten mit dem ISI von 10ms. Gezeigt werden die unterschiedlichen Kurvenverläufe der Normalpersonen (Vierecke), der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen (leere Dreiecke mit Spitze nach oben) und der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen (leere Dreiecke mit Spitze nach unten).

In der in diesem Experiment kleineren Probandengruppe konnten die Ergebnisse wie bei Experiment 2 mit dem ISI von 2ms bestätigt werden. Die konditionierten MEP-Amplituden bei verschiedenen KS-Intensitäten waren unterschiedlich bei den betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären der Patienten und den Normalpersonen. Die Hemisphären alleine zeigten keine signifikanten Unterschiede, jedoch waren die KS-Intensität alleine ( $F = 3,91$ ;  $p = 0,002$ ) und die Interaktion der Hemisphären und der KS-Intensität signifikant unterschiedlich ( $F = 2,52$ ;  $p = 0,007$ ).

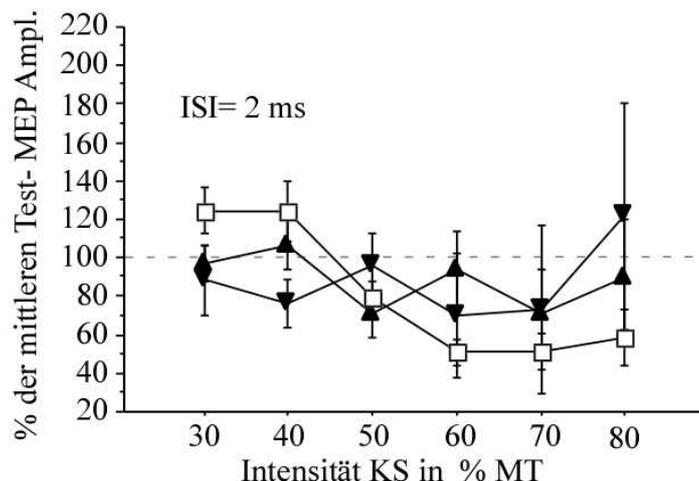


Abb. 13: MEP-Amplituden in % der mittleren Testimpuls-MEPs mit Standardfehlern bei steigenden KS-Intensitäten mit dem ISI von 2ms. Gezeigt werden die Kurvenverläufe der Normalpersonen (Vierecke), der betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen (gefüllte Dreiecke mit Spitze nach oben) und der betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen (gefüllte Dreiecke mit Spitze nach unten).

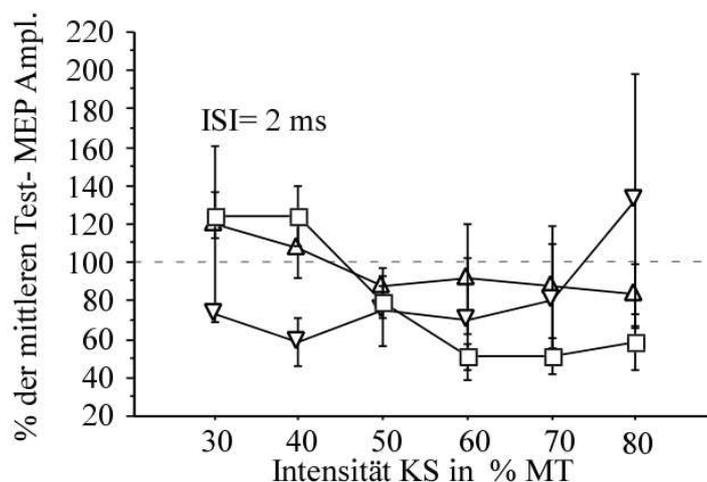


Abb. 14: MEP-Amplituden in % der mittleren Testimpuls-MEPs mit Standardfehlern bei steigenden KS-Intensitäten mit dem ISI von 2ms. Gezeigt werden die Kurvenverläufe der Normalpersonen (Vierecke), der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen (leere Dreiecke mit Spitze nach oben) und der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen (leere Dreiecke mit Spitze nach unten).

### 3.2.2 Experiment 4: Transcallosale Inhibition

Der Vergleich der Stimulusintensitäten, die benötigt wurden, um eine MEP-Amplitude auf den Test- und Konditionierungsimpuls von je 1,5mV zu erhalten, zeigte keine Unterschiede

zwischen den betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären der Patienten und den Hemisphären der Normalpersonen (ungepaarter t-Test: ns).

| Hemisphärentypen                                    | Stimuluspositionen des TS und KS | MEP-Amplitude (mV) | Stimulusintensität |
|---|----------------------------------|--------------------|--------------------|
| Betroffene Hemisphären der Patienten<br>(n=9)       | Hemisphären mit KS               | 1,35 ± 0,16        | 53,6 ± 1,9         |
|   | Hemisphären mit TS               | 0,84 ± 0,13        | 51,8 ± 3,2         |
| Nicht betroffene Hemisphären der Patienten<br>(n=9) | Hemisphären mit KS               | 0,97 ± 0,16        | 47,9 ± 3,6         |
|   | Hemisphären mit TS               | 1,61 ± 0,29        | 50,9 ± 2,7         |
| Hemisphären der Normalpersonen<br>(n=10)            | Hemisphären mit KS               | 1,01 ± 0,06        | 47,35 ± 2,45       |
|   | Hemisphären mit TS               | 0,88 ± 0,13        | 47,5 ± 2,45        |

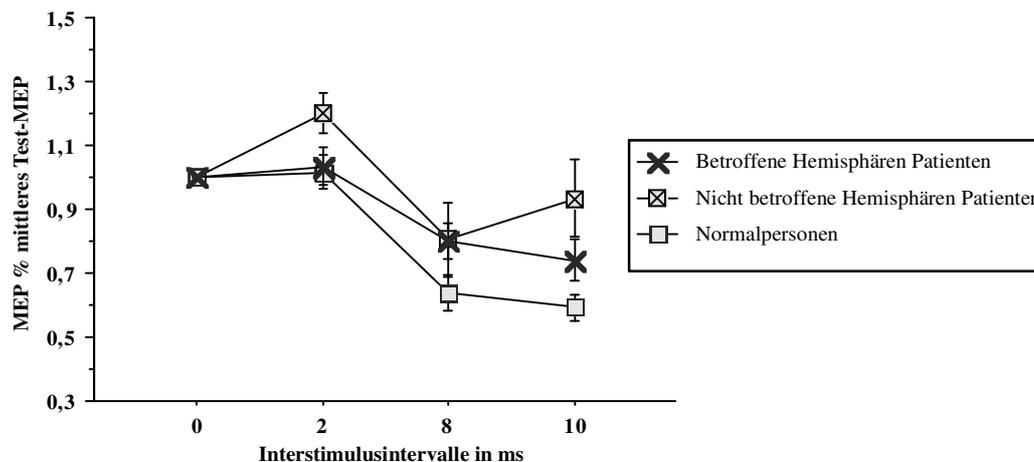
**Tab. 5: MEP-Amplituden in Millivolt (mV) und deren Standardfehler, sortiert nach den betroffenen Hemisphären der Patienten, den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten und den Hemisphären der Normalpersonen. Hervorgerufen wurden die MEP-Amplituden durch den applizierten Konditionierungsimpuls (KS) welcher auf der kontralateralen Hemisphärenseite gegeben wurde und den Testimpuls (TS) welcher auf der ipsilateralen Hemisphärenseite gegeben wurde. Die hierfür benötigten Stimulusintensitäten sind in der letzten Spalte mit Standardfehler dargestellt.**

Eine einfaktorielle Varianzanalyse mit den verschiedenen ISIs als abhängige Variable und den Hemisphären als unabhängige Variable zeigte, dass sowohl die Hemisphären alleine ( $F = 4,91$ ;  $p = 0,01$ ), die verschiedenen ISIs ( $F = 30,57$ ;  $p < 0,0001$ ) und auch deren Interaktion ( $F = 2,36$ ;  $p = 0,04$ ) signifikant unterschiedlich waren.

Der Vergleich der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten zu den Hemisphären der Normalpersonen zeigte, dass der Hemisphärenvergleich alleine nicht signifikant unterschiedlich war. Auch die Interaktion zwischen Hemisphären und ISIs war nicht signifikant unterschiedlich. Nur die verschiedenen ISIs waren signifikant unterschiedlich ( $F = 34,38$ ;  $p < 0,0001$ ).

Eine Post-Hoc-Analyse mit ungepaartem t-Test zeigte, dass die Hemmung des konditionierten MEP bei ISI von 10ms signifikant unterschiedlich bei den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten gegenüber den Normalpersonen war ( $t = 2,03$ ;  $p = 0,05$ ). Diese Unterschiede waren bei 2 und 8ms jedoch nicht signifikant.

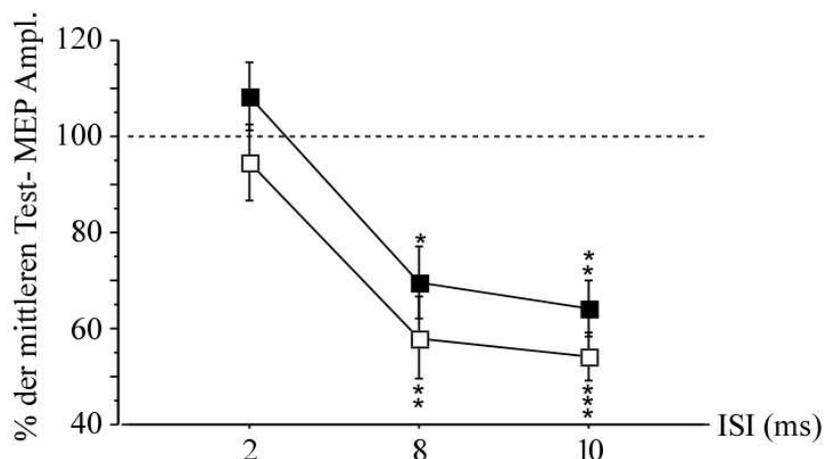
Bei den betroffenen Hemisphären der Patienten im Vergleich zu den Normalpersonen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei dem Hemisphärenvergleich alleine, bei den ISIs alleine oder auch bei der Interaktion der Hemisphären und ISIs.



**Abb. 15: MEP-Amplituden in % der mittleren Testimpuls-MEPs mit Standardfehlern bei verschiedenen Konditionierungsimpulsen, die auf den kontralateralen Hemisphärenseiten mit Interstimulusintervallen (ISI) von 2, 8 und 10ms dem ipsilateralen Testimpuls vorgeschaltet waren. Bei dem ISI von 0ms wurden der TS und KS gleichzeitig appliziert. Gezeigt werden die Kurvenverläufe der Normalpersonen, der betroffenen Hemisphären der Patienten und der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten.**

Bei den Normalpersonen zeigte eine Blockvarianzanalyse, dass mit den MEPs bei verschiedenen ISIs als Messwiederholungsvariable und den Seiten rechte und linke Hemisphären als unabhängige Variable eine Hemisphärensymmetrie bestand. Die Seiten alleine war nicht signifikant unterschiedlich, die ISIs alleine waren signifikant unterschiedlich ( $F = 39,68$ ;  $p < 0,0001$ ) und die Interaktion ISIs und Seiten war nicht signifikant unterschiedlich. Es gab keine signifikanten Unterschiede bei Berechnungen mittels ungepaarter t-Tests zwischen den rechten und linken Hemisphären der Normalpersonen bei allen ISIs. Signifikante Reduktionen der konditionierten MEP-Amplituden zeigten sich auf den linken Hemisphären, wenn der KS 8ms (gepaarter t-Test:  $t = 4,94$ ;  $p = 0,0008$ ) oder 10ms ( $t = 9,19$ ;  $p < 0,0001$ ) vor dem TS gegeben wurde. Dies war auch der Fall bei den rechten Hemisphären, wenn der KS 8ms ( $t = 3,98$ ;  $p = 0,003$ ) oder 10 ms ( $t = 6,13$ ;  $p = 0,0002$ ) vor

dem TS gegeben wurde. Es gab aber keine signifikanten Veränderungen der MEP-Amplituden bei dem ISI von 2 ms.



**Abb. 16:** MEP-Amplituden in % der mittleren Testimpuls-MEPs mit Standardfehlern bei verschiedenen Konditionierungsimpulsen, die auf den kontralateralen Hemisphärenseiten mit Interstimulusintervallen (ISI) von 2, 8 und 10ms dem ipsilateralen Testimpuls vorgeschaltet waren. Gezeigt werden die Kurvenverläufe der Normalpersonen sortiert nach rechten (gefüllte Vierecke) und linken (leere Vierecke) Hemisphären, auf welchen die Testimpulse appliziert wurden. Signifikante Unterschiede wurden mit Sternchen \* markiert.

Vier unterschiedliche Blockvarianzanalysen wurden berechnet für den Vergleich zwischen Normalpersonen und

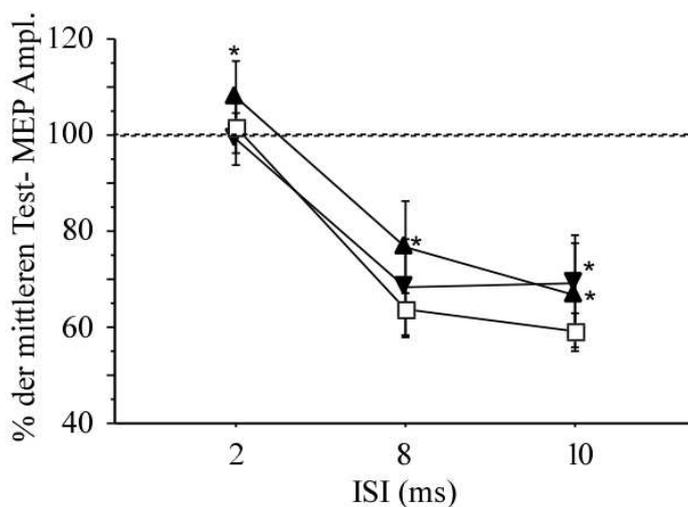
- 1a) den betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen,
- 1b) den betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen,
- 2a) den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen und
- 2b) den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen.

Die Messwiederholungsvariable war das konditionierte MEP bei verschiedenen ISIs, und die unabhängigen Variablen waren die verschiedenen Hemisphären.

Zu 1a) Bei den Patienten mit kortikalen Läsionen zeigten sich auf den betroffenen Hemisphären signifikante Unterschiede in der Messwiederholungsvariablen alleine ( $F = 25,90$ ;  $p < 0,0001$ ), jedoch sonst keine signifikanten Unterschiede zu den Normalpersonen. Bei den Berechnungen mit ungepaarten t-Tests waren keine relevanten Unterschiede bei den

einzelnen ISIs zwischen den betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen und den Normalpersonen zu finden. Bei einem gepaarten t-Test zwischen dem ISIs 0ms und 10ms zeigte sich bei den Patienten alleine eine signifikante Hemmung der MEP-Amplituden ( $t = 3,04$ ;  $p = 0,04$ ).

Zu 1b) Bei den betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen zeigten sich signifikante Unterschiede zu den Normalpersonen bei den verschiedenen ISIs alleine ( $F = 16,59$ ;  $p < 0,0001$ ) und bei der Interaktion zwischen den verschiedenen ISIs und den Hemisphären ( $F = 3,88$ ;  $p = 0,013$ ). Signifikante Unterschiede fanden sich auch zwischen den betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen zu den Normalpersonen durch den ungepaarten t-Test bei dem ISI von 8ms ( $t = 3,18$ ;  $p = 0,03$ ). Bei den Patienten alleine fand sich bei einem gepaarten t-Test eine signifikante Hemmung der MEP-Amplitude nur zwischen den ISIs 0ms und 10ms ( $t = 4,10$ ;  $p = 0,015$ ).

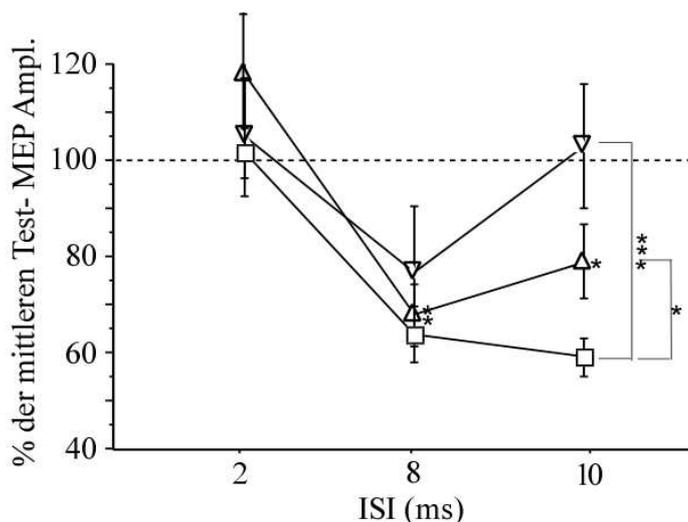


**Abb. 17:** Darstellung der MEP-Amplituden in % der mittleren Testimpuls-MEPs mit Standardfehlern bei verschiedenen Konditionierungsimpulsen, die auf den kontralateralen Hemisphärenseiten mit Interstimulusintervallen (ISI) von 2, 8 und 10ms dem ipsilateralen Testimpuls vorgeschaltet waren. Gezeigt werden die Kurvenverläufe der Normalpersonen, der betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen (gefüllte Dreiecke mit Spitze nach oben) und der betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen (gefüllte Dreiecke mit Spitze nach unten). Signifikante Unterschiede wurden mit Sternchen \* markiert.

Zu 2a) Bei den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Messwiederholungsvariablen MEPs bei verschiedenen ISIs alleine ( $F = 22,71$ ;  $p < 0,0001$ ), jedoch nicht bei den Hemisphären alleine und auch nicht

bei der Interaktion der Hemisphären und der Messwiederholungsvariablen. Bei den einzelnen ISIs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Normalpersonen und den Patienten. Bei Berechnungen mittels eines gepaarten t-Tests zeigte sich eine signifikante Hemmung des MEP bei den Patienten nur bei dem ISI von 8ms ( $t = 4,91$ ;  $p = 0,008$ ).

Zu 2b) Bei den nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Messwiederholungsvariablen alleine ( $F = 13,07$ ;  $p < 0,0001$ ), den Hemisphären alleine ( $F = 10,30$ ;  $p = 0,004$ ) und auch bei deren Interaktion ( $F = 4,86$ ;  $p = 0,004$ ). Signifikante Unterschiede mittels ungepaarter t-Tests zeigten sich in den einzelnen ISIs zwischen den Normalpersonen und den Patienten bei 2ms ( $t = 2,16$ ;  $p = 0,04$ ) und 10ms ( $t = 4,02$ ;  $p = 0,0005$ ). Eine signifikante Reduktion des MEP bei den Patienten berechnet mit gepaarten t-Tests gab es bei keinem ISI. Bei 2ms war jedoch eine signifikante Erhöhung des MEP zu finden ( $t = -4,37$ ;  $p = 0,012$ ).



**Abb. 18:** MEP-Amplituden in % der mittleren Testimpuls-MEPs mit Standardfehlern bei verschiedenen Konditionierungsimpulsen, die auf den kontralateralen Hemisphärenseiten mit Interstimulusintervallen (ISI) von 2, 8 und 10ms dem ipsilateralen Testimpuls vorgeschaltet waren. Gezeigt werden die Kurvenverläufe der Normalpersonen (Vierecke), der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit kortikalen Läsionen (leere Dreiecke mit Spitze nach oben) und der nicht betroffenen Hemisphären der Patienten mit subkortikalen Läsionen (leere Dreiecke mit Spitze nach unten). Signifikante Unterschiede bei den einzelnen ISIs zwischen den Patienten und Normalpersonen wurden mit Sternchen \* markiert.

### 3.2.2.1 Interhemisphärische Inhibition und Kurzintervall-kortikale Erregbarkeit

Um eine Beziehung zwischen verminderter IHI des betroffenen motorischen Kortex zu dem nicht betroffenen motorischen Kortex (kortikaler und subkortikaler Infarktlokalisation) und

der ansteigenden Kurzintervall-Intrakortikalen Erregbarkeit (SICE) im nicht betroffenen motorischen Kortex zu ermitteln, wurde eine Regression für die interhemisphärische Inhibition (IHI) bei 8 und 10ms und die SICE berechnet (KS bei einer Intensität von 80% MT zeigte einen markanten Anstieg der SICE zwischen den Patientengruppen). Bei den Patienten mit kortikalem Schlaganfall zeigte sich eine inverse Beziehung zwischen IHI des ipsilateralen motorischen Kortex zu dem kontraläsionalen motorischen Kortex und steigende SICE zu dem kontraläsionalen motorischen Kortex. Bei den subkortikalen Läsionen zeigten sich ähnliche Trends, jedoch mehr variable und nicht signifikante Ergebnisse.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt gesteigerte Kurzintervall-Intrakortikale Erregbarkeit (SICE) des ipsi- und kontraläsionalen motorischen Kortex bei Patienten 1-6 Wochen nach einem Hirninfarkt des motorischen Kortex oder seiner kortikospinalen Projektionen (Experiment 2).

Diese Steigerungen waren eindeutig, da sie nur in dem bei einem Interstimulusintervall (ISI) von 2ms getesteten neuronalen Netzwerk auftraten (gesteigerte SICE), nicht aber bei einem ISI von 10ms (Experiment 3). Ein klarer Zusammenhang zwischen Veränderungen der SICE und der interhemisphärischen Inhibition (IHI) wurde nicht gefunden, da gesteigerte SICE in Gegenwart sowohl normaler als auch abnorm verringerter IHI auftrat (Experiment 4). Es wurde vorher angenommen, dass verringerte IHI des ipsiläsionalen auf den kontraläsionalen motorischen Kortex der Mechanismus bei Patienten 0,6–2,9 Monate nach dem Schlaganfall sein könnte, der einer gesteigerten kontraläsionalen SICE zugrunde liegt (Shimizu et al., 2002; Boroojerdi et al., 1996). Wir folgern jetzt für Patienten in der Frühphase der Genesung nach einem Infarkt des motorischen Kortex oder seiner kortikospinalen Projektionen (1–6 Wochen nach dem Hirninfarkt), dass eine abnorme Steigerung der SICE des kontraläsionalen motorischen Kortex nicht einzig von reduzierter IHI abhängt und dass diese Steigerung außerdem nicht zu einer exzessiven IHI des kontraläsionalen auf den ipsiläsionalen motorischen Kortex führt. Da jedoch alle Tests an Patienten mit einer exzellenten Genesung 1-6 Wochen nach dem Infarkt der motorischen Handfunktion im Ruhezustand durchgeführt wurden, können sich diese Messwerte während Bewegung oder Vorinnervation der Muskulatur, anderer Lokalisationen des Infarktes, dem Grad der Genesung oder einem längeren Zeitraum nach dem cerebralen Infarkt verändern (Murase et al., 2004).

### 4.1 Mechanismus gesteigerter Erregbarkeit im kontraläsionalen motorischen Kortex

Ähnlich wie bei vorhergehenden Befunden bei Patienten nach Schlaganfall in der subakuten Phase (Manganotti et al., 2002; Liepert et al., 1996; Boroojerdi et al., 1996) war die motorische Ruheschwelle des ipsiläsionalen motorischen Kortex im Vergleich zur Kontrollgruppe gesteigert, während die motorische Ruheschwelle des kontraläsionalen motorischen Kortex dem der Kontrollgruppe ähnlich war (Manganotti et al., 2002; Bütefisch et al., 2003; Liepert et al., 2000; Witte OW; 1998). Es gab auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Stimulusantwortkurven der Patienten und der Kontrollgruppe. Dadurch wird die These der kortikalen Lokalisation einer abnorm gesteigerten SICE des

motorischen Kortex des Patienten gestützt (Kujirai et al., 1993; Ziemann et al., 1996; Di Lazzaro et al., 1998; Nakamura et al., 1997), da dies nicht mit einem allgemeinen Anstieg der kortikomotoneuronalen Erregbarkeit erklärt werden kann. Es gab keine hemisphärische Asymmetrie in der motorischen Ruheschwelle, in den Stimulusantwortkurven, der SICE oder der IHI bei der Kontrollgruppe. Daher ist es, obwohl keine Unterschiede zwischen der dominanten und der nicht-dominanten Hemisphäre bei den Patienten gemacht wurden, unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse bei unseren Patienten nach Hirninfarkt das Resultat hemisphärischer Asymmetrie waren.

In Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen (Manganotti et al., 2002; Bütetfisch et al., 2003; Liepert et al., 2000) gab es im kontraläsionalen motorischen Kortex subakuter Hirninfarktpatienten eine Steigerung des SICE, und zwar sowohl bei kortikalem als auch subkortikalem Infarkt. In Ausweitung dieser Ergebnisse zeigen wir in der vorliegenden Studie für kortikale Schlaganfälle, dass die SICE des motorischen Kortex bei niedrigerer Konditionierungsimpuls-Intensität normal, jedoch bei höherer Intensität im Vergleich zur Kontrollgruppe abnorm gesteigert war. Weil die Schwelle für die blockierenden Interneurone niedriger ist als für die stimulierenden (Schäfer et al., 1997; Chen et al., 1998), zeigt gesteigerte SICE bei höherem KS, dass in den neuronalen Netzen, die bei einem ISI von 2ms getestet wurden, die Schwelle für die stimulierende Aktivität gesenkt oder die stimulierende Aktivität gesteigert wird (Bütetfisch et al., 2003). Hinsichtlich der kortikalen Lokalisation des Infarktes war bei Patienten mit subkortikalen Hirninfarkten die SICE bei höherem KS im Vergleich zur Kontrollgruppe abnorm gesteigert. Dies stützt das Konzept, dass bei Patienten mit sowohl kortikaler als auch subkortikaler Lokalisation des Infarktes das Gleichgewicht zwischen erregender und hemmender Aktivität im motorischen Kortex beider Hemisphären zugunsten einer Steigerung der stimulierenden Aktivität in den neuronalen Netzen bei einem Test mit ISI von 2ms verschoben wird (Bütetfisch et al., 2003). Für subkortikale Hirninfarkte wurde die SICE bei niedriger KS-Intensität im Vergleich zur Kontrollgruppe verringert. Da bei höherer KS-Intensität das gegenteilige Phänomen beobachtet wurde, was einen verringerten Schwellenwert für die erregende Aktivität oder einen Überschuss an erregender Aktivität vermuten lässt, nehmen wir an, dass die Verringerung der SICE bei sehr niedriger KS-Intensität das Resultat der Stimulierung eines anderen neuronalen Netzes sein könnte. Da wir Stimulation und Inhibition nur in ihrem Gesamtergebnis betrachten können, könnte dieses Phänomen mit einem verringerten Schwellenwert für die hemmende Aktivität oder einem erhöhten Schwellenwert für die stimulierende Aktivität im Vergleich zu gesunden Probanden

erklärt werden. Diese Erklärung stimmt mit der Vorstellung überein, dass verschiedene Gruppen von Interneuronen, die verschiedene physiologische Charakteristika besitzen, für die Erzeugung von I-Wellen verantwortlich sind (Hanajima et al., 1998) und dass sich außerdem subkortikale Läsionen auf diese Gruppen von Interneuronen anders auswirken als bei kortikalen Läsionen oder Gesunden.

Die gesteigerte Erregbarkeit des ipsiläsionalen und kontraläsionalen motorischen Kortex ist bereits früher für Schlaganfallpatienten im subakuten Stadium beschrieben worden (Manganotti et al., 2002; Liepert et al., 2000). In diesen Studien wurde SICE lediglich bei einer konstanten KS-Intensität von 80% der motorischen Ruheschwelle oder 95% der aktiven Motorschwelle untersucht (Manganotti et al., 2002; Liepert et al., 2000), was vergleichbare Ergebnisse zu dieser und unserer vorhergehenden Studie (Bütefisch et al., 2003) einer erhöhten SICE lieferte. In Reproduktion unserer vorhergehenden Ergebnisse (Bütefisch et al., 2003) kann eine lineare Beziehung zwischen motorischer Ruheschwelle und KS-Intensität, die durch den nachfolgenden TS im motorischen Kortex bei gesunden Probanden einen maximalen inhibitorischen Einfluss auf das MEP hervorruft, im motorischen Kortex nicht beobachtet werden, und zwar unabhängig von der Hemisphäre bei Patienten nach einem Hirninfarkt. Betrachtet man diese Ergebnisse und das Ergebnis eines normalen oder gesteigerten inhibitorischen Effektes von KS bei niedriger Intensität, so könnten die festen KS-Intensitäten, die in früheren Studien benutzt wurden, zu hoch gewesen sein, um die maximale Inhibition bei Schlaganfallpatienten zu zeigen (Manganotti et al., 2002; Liepert et al., 2000). Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer Vorgehensweise, bei der verschiedene KS-Intensitäten bei der Untersuchung von Probanden mit Hirnläsionen mit Hilfe der TMS-Doppelpulsmodelle verwendet werden.

Eine Fazilitation bei kurzen ISIs kann bei gesunden Probanden beobachtet werden, wenn die KS-Intensität der motorischen Ruheschwelle nahe kommt (Fisher et al., 2002; Awiszus et al., 1999). Je nach Schwellenwert der hemmenden oder bahnenden Mechanismen, hemmt der erste Stimulus den zweiten Stimulus oder aber der zweite Stimulus wird durch den ersten erleichtert. Dementsprechend nehmen wir an, dass die Schwelle für den fazilitierenden Mechanismus bei ISI von 2ms bei den Patienten gesenkt ist, was zu einer erhöhten Erregbarkeit bei höheren KSs führt. Ein Mechanismus, der zu einem fazilitatorischen Effekt bei kurzen ISIs führen kann, ist fazilitatorische I (indirekte) Wellen-Interaktion im motorischen Kortex (Ziemann et al., 1998; Chen et al., 2000; Ilic et al., 2003; Roshan et al., 2003). Da I-Wellen-Interaktionen einem GABAergen Einfluss unterliegen (Ziemann et al.,

1998), ist es vorstellbar, dass die Herunterregulierung der GABA-A Rezeptoren, wie sie für den läSIONalen und kontraläsIONalen motorischen Kortex bei Tieren nach einer LäsION des motorischen Kortex beschrieben wird (Buchkremer-Ratzmann et al., 1996; Neumann-Haefelin et al., 2000; Qu M et al., 1998; Buchkremer-Ratzmann et al., 1997; Schiene et al., 1996), möglicherweise bei Patienten nach einem Schlaganfall zu einem verringerten Schwellenwert für die fazilitatorischen Mechanismen wie z.B. I-Wellen-Fazilitation führen kann (Bütefisch et al., 2003). Die Rolle der erhöhten SICE im Genesungsprozess wurde schon früher bei Hirninfarktpatienten im subakuten Stadium gezeigt. Bei Patienten, die motorische Fähigkeiten wiedererlangten, trat eine gesteigerte SICE auf (Manganotti et al., 2003; Bütefisch et al., 2003), nicht jedoch bei Patienten, die gelähmt blieben (Bütefisch et al., 2003). Die Bedeutung der durch die GABA-A-Rezeptoren vermittelten Prozesse bei der Genesung nach einem Schlaganfall wird weiterhin durch den Befund gestützt, dass durch einen Hirninfarkt bedingte Störungen durch Midazolam, einem Medikament, das die GABAerge Inhibition erhöht, wieder zu Tage treten (Lazar et al., 2002).

Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurde früher eine Tendenz zur Normalisierung der SICE im Laufe der Zeit bei 5 Patienten mit guter Genesung berichtet. Bei diesen Patienten war die SICE 5-7 Tage nach dem Schlaganfall erhöht (% durchschnittlicher Test-MEP:  $76 \pm 17$ ) und näherte sich 6 Wochen nach dem Schlaganfall normalen Werten an (% durchschnittlicher Test-MEP bei den Patienten  $50 \pm 7$ , bei der Kontrollgruppe  $32 \pm 14$ ) (Shimizu et al., 2003; Manganotti et al., 2002). Die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist begrenzt, da die Zeit seit dem Schlaganfall bei den Probanden unserer Studie beide Zeitpunkte einschloss. Die SICE, die während dieses Zeitfensters gemessen wurde, könnte dennoch im Bereich derer, die für diese kleine Patientengruppe von Manganotti et al., 2002 berichtet wurde, liegen.

Bei keinem der Patienten rief die Stimulation des kontraläsIONalen motorischen Kortex messbare MEPs im ipsilateralen FDI hervor (Experiment 1). Dies ist für Patienten in einem frühen Genesungsstadium nicht untersucht worden (Manganotti et al., 2003; Liepert et al., 2000), stimmt jedoch mit den Berichten von subakuten Patienten überein (Shimizu et al., 2002). Dies stützt die Annahme, dass der kontraläsIONale motorische Kortex funktional in ein reorganisiertes kortikales Netz eingebunden ist, das der genesenden Hand dienlich ist, im Unterschied zu der Beteiligung von Neuronen des ipsilateralen monosynaptischen kortikospinalen Traktes, die die Genesung bei diesen Patienten bewirkt.

Es ist vorstellbar, dass gesteigerte SICE des kontraläsionalen motorischen Kortex mit der abnormen Rekrutierung des kontraläsionalen motorischen Kortex, wie sie bei Patienten während der Bewegung der gelähmten Hand in der Frühphase der Genesung nach einem Hirninfarkt beobachtet wird, in Zusammenhang steht (Feydy et al., 2002; Small et al., 2002; Ward et al., 2003; Bütefisch et al., 2005; Pariente et al., 2001; Calautti et al., 2001). Da ein bilateraler Einbezug des motorischen Kortex während der Ausübung komplexer motorischer Aufgaben bei Gesunden gezeigt wurde (Chen et al., 1997; Manganotti et al., 1998; Hummel et al., 2003; Verstynen et al., 2005), wird die Annahme des kontraläsionalen motorischen Kortex als ein funktional einbezogenes Gebiet des reorganisierten kortikalen Netzwerkes weiter unterstützt. Allerdings ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse funktioneller Magnetresonanztomographie-Studien mit der vorliegenden Studie begrenzt, da unsere Messungen im Ruhezustand durchgeführt wurden. Diese Messergebnisse könnten sich während Bewegungs- und in Vor-Bewegungsphasen verändern, wie es bei chronischen Schlaganfallpatienten gezeigt wurde (Murase et al., 2004).

#### **4.2 Verschiedene neuronale Netze bewirken fazilitatorische Effekte bei ISIs von 2 und 10ms**

Unser Befund, dass ein verringerter Schwellenwert oder eine gesteigerte Erregbarkeit der neuronalen Stromkreise für die stimulierende Wirkung bei Patienten mit einem ISI von 2ms, jedoch ein normaler Schwellenwert oder normale Erregbarkeit bei einem ISI von 10ms verantwortlich sind (Experiment 3), erweitert frühere Befunde (Manganotti et al., 2002; Bütefisch et al., 2003; Liepert et al., 2000; Liepert et al., 2000b). Er stützt nämlich die Hypothese von zwei verschiedenen neuronalen Netzwerken, die die Fazilitation bei einem ISI von 2 und 10ms bewirken. Dies würde auf spezifische Mechanismen hindeuten, die den Steigerungen der Erregbarkeit zugrunde liegen. Da fazilitatorische I-Wellen-Interaktionen im motorischen Kortex zu einem fazilitatorischen Effekt bei kurzem ISI (Ziemann et al., 1998; Chen et al., 2000) führen können und die I-Wellen-Interaktion unter GABAerger Kontrolle steht, könnten diese die dem fazilitatorischen Effekt, zugrunde liegende Mechanismen sein, der bei unseren Patienten beobachtet wurde. Das wäre konsistent mit den komplexen Veränderungen in der inhibitorischen Funktion im motorischen Kortex des ipsiläsionalen und kontraläsionalen motorischen Kortex beim photothrombotischen Modell der Ratte (Hagemann et al., 1998; Witte et al., 2000; Redecker et al., 2002).

### 4.3 Interhemisphärische Inhibition

Bei der Kontrollgruppe wurde die interhemisphärische Inhibition (IHI) bei einem ISI von 8 und 10ms beobachtet, was früheren Berichten nahe kommt (Ferber et al., 1992; Daskalakis et al., 2002; Ridding et al., 2000) und mit Studien übereinstimmt, die keine hemisphärische Asymmetrie für IHI feststellen konnten (Ridding et al., 2000). IHI bei kurzem ISI (8 und 10ms) beruht zumindest teilweise auf der Inhibition auf kortikalem Niveau (Ferber et al., 1992). Neurone, die IHI übertragen, befinden sich wahrscheinlich im motorischen Kortex und projizieren über das Corpus Callosum hinweg, um ihr Wirkung auszuüben, indem sie inhibitorische Interneurone lokal im motorischen Kortex der kontralateralen Hemisphäre reizen (Di Lazzo et al., 1999). Jedoch können auch subkortikale Mechanismen eine Rolle spielen, da TMS des motorischen Kortex die Testreaktion reduziert, die in den ipsilateralen Muskeln durch elektrische Stimulation an der Pyramidenbahnkreuzung hervorgerufen wird (Gerloff et al., 1998). Bei Patienten mit subkortikalen oder kortikalen Infarkten war die IHI des ipsiläsionalen motorischen Kortex auf den kontraläsionalen motorischen Kortex im Vergleich zur Kontrollgruppe verringert. Obwohl die durchschnittliche Test-MEP-Amplitude, die im ipsiläsionalen motorischen Kortex hervorgerufen wurde, höher als bei der Kontrollgruppe war und über eine inverse Beziehung von sinkender IHI mit steigender Test-MEP-Amplitude berichtet wurde (Sanger et al., 2001; Ferbert et al., 1992; Daskalakis et al., 2002), lag die durchschnittliche Test-MEP-Amplitude noch im Rahmen der Werte, die bei einer inhibitorischen Wirkung auftreten. Weiterhin war IHI bei subkortikalen Infarkten in größerem Maße verringert als bei kortikalen Infarkten, obwohl die durchschnittliche Test-MEP-Amplitude bei kortikalen Infarkten größer war als bei subkortikalen Infarkten. Dies spräche gegen eine Abnahme der IHI bei diesen Patienten als Resultat der leicht höheren durchschnittlichen Test-MEP-Amplitude bei dieser Gruppe. Da es bei der Kontrollgruppe keine hemisphärische Asymmetrie gab, können seitenabhängige Unterschiede in der IHI dieses Ergebnis nicht erklären.

Da das Corpus Callosum bei allen unseren Patienten intakt war, könnte die verminderte IHI das Resultat eines verringerten stimulierenden Inputs vom ipsiläsionalen motorischen Kortex sein, der eine Verringerung lokaler inhibitorischer Aktivität im kontraläsionalen motorischen Kortex zur Folge hat. Möglich ist auch, dass die verminderte IHI das Resultat eines normalen stimulierenden Inputs des ipsiläsionalen motorischen Kortex, jedoch einer verringerten inhibitorischen Aktivität im kontraläsionalen motorischen Kortex ist, oder einer Kombination beider Mechanismen. Dies erweitert die Erkenntnisse früherer Berichte, in denen abnorm

reduzierte IHI bei Patienten mit kortikalen Infarkten, die auch das Corpus Callosum betrafen, beobachtet wurde (Shimizu et al., 2002; Boroojerdi et al., 1996). Eine Unterscheidung zwischen Auswirkungen zerstörter Fasern des Corpus Callosum und ipsiläsionaler motorischer Kortex Funktionen auf IHI konnte nicht gemacht werden.

Unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz zu früher erhobenen Befunden bei subakuten Schlaganfallpatienten, bei denen die IHI bei Untersuchungen im Ruhezustand mit dem Doppelpuls-TMS-Modell bei kurzen ISIs bei subkortikaler Lokalisation des Infarktes normal, jedoch bei gleichzeitiger subkortikaler und kortikaler Beteiligung des Schlaganfalls verringert war (Boroojerdi et al., 1996). Dies könnte das Resultat des länger zurückliegenden Schlaganfalls sein, da sowohl das Ausmaß der Erregbarkeit als auch die Muster der Hirnaktivierung sich im Laufe der Zeit verändern können (Shimizu et al., 2002; Manganotti et al., 2002), ferner einer geringeren Erregbarkeit des ipsiläsionalen motorischen Kortex im Vergleich zu unserer Studie sowie des Grades der motorischen Beeinträchtigung der Patienten. In Anbetracht der kurzen Zeitspanne seit dem Schlaganfall und angesichts der Tatsache, dass sich unsere Patienten in einem aktiven Prozess hervorragender Genesung befanden, würde verringerte IHI ungeachtet des Läsionsortes auf eine unterstützende Rolle verringerter IHI für die Wiedererlangung der Handfunktion hindeuten. Dies muss jedoch in weiteren Studien näher untersucht werden, indem man den Grad der Genesung den Veränderungen der IHI gegenüberstellt.

Bei Patienten mit kortikalem Infarkt trat bei einem ISI von 2ms ein fazilitatorischer Effekt auf. Dies konnte schon zuvor bei kurzen ISIs bei gesunden Probanden beobachtet werden (Ferber et al., 1992; Ugawa et al., 1993). Transcallosale Fazilitation bei kurzer Latenzzeit wurde bereits in Tierversuchen beobachtet (Asanuma et al., 1962). Bei diesen Versuchen wurden fazilitatorische Abhängigkeiten zwischen homotopischen Handbereichen gezeigt. Diese waren von einem größeren Areal der Inhibition umgeben (Asanuma et al. 1962). Man könnte vermuten, dass dieser Effekt einer umgebenden Inhibition, bei Patienten mit kortikalen Läsionen vermindert ist obwohl er bei gesunden Probanden sehr stark hervortritt (Hanajima et al., 2001), und so das Auftreten des interhemisphärischen fazilitatorischen Effektes erlaubt. Allerdings scheinen 2ms für einen transcallosalen Effekt sehr kurz. Eine weitere Ursache der Fazilitation könnte stimulierender Input vom ipsilateralen Motorkortex über direkt hinableitende oligosynaptische Bahnen sein. Obwohl bei unseren Patienten keine ipsilateralen MEPs auftraten, könnte es dennoch einen verringerten Schwellenwert für die Aktivierung dieser Bahnen geben. Ipsilaterale MEPs werden von Populationen kortikaler Neuronen

übertragen, die sich von denen, die die kortikospinalen Neuronen aktivieren, unterscheiden (Chen et al., 2003). Da dieser fazilitatorische Effekt ausschließlich bei Patienten mit kortikaler Infarktstelle auftrat, könnte man spekulieren, dass diese stimulierende Aktivität über den ungekreuzten kortikospinalen Trakt übertragen wurde.

#### **4.4 Interhemisphärische Inhibition und Kurzintervall-Intrakortikale Erregbarkeit**

Die negative Beziehung zwischen Kurzintervall-Intrakortikaler Erregbarkeit (SICE) und interhemisphärischer Inhibition (IHI) im kontraläsionalen motorischen Kortex von Patienten korreliert mit den Befunden der gesunden Freiwilligen überein, wo die IHI den inhibitorischen Effekt des KS auf kontralaterale MEP bei kurzen ISIs verringert (Daskalakis et al., 2002). Da jedoch SICE im motorischen Kortex der ipsi- und kontraläsionalen Hemisphären ungeachtet einer reduzierten oder normalen IHI gesteigert war, und die Beziehung zwischen den beiden Größen der Patienten mit subkortikalem Infarkt schwach war, ist verringerte IHI sehr wahrscheinlich nicht der einzige einer gesteigerten SICE zugrunde liegende Mechanismus. Weiterhin stimmt unser Befund einer erhöhten SICE unabhängig von der IHI mit der Ansicht überein, dass die Wirkung der IHI und der inhibitorische Effekt von KS auf das MEP bei kurzen ISIs durch verschiedene inhibitorische neuronale Populationen übertragen werden.

Der stärkere Zusammenhang zwischen den beiden Größen bei Patienten mit kortikaler Läsion im Vergleich zu subkortikaler Läsion könnte dadurch induziert sein, dass die Wirkung eines subkortikalen Infarktes auf SICE vermutlich nicht transcallosal ist. Da die IHI bei 8 und 10ms vermutlich sowohl transcallosale als auch nicht transcallosale Komponenten besitzt (Gerloff et al., 1998; Chen et al., 2003), könnte man argumentieren, dass die Beziehung zwischen IHI und SICE möglicherweise nur mit den transcallosalen Komponenten zusammenhängt. Obwohl die IHI bei einem ISI von 8 und 10ms und ipsilateralen Silent Period (iSP) vielleicht nicht das gleiche Phänomen darstellt und die Übertragung von iSP und IHI im ipsiläsionalen motorischen Kortex vielleicht durch verschiedene neuronale Populationen über verschiedene Gruppen callosaler Fasern geschieht (Chen et al., 2003), würde eine früher berichtete stärkere Korrelation zwischen iSP und SICE bei subakuten Patienten mit kortikalem Schlaganfall und Beeinträchtigung des Corpus Callosum (Shimizu et al., 2002) die Auffassung unterstützen, dass die Beziehung zwischen IHI und SICE mit der transcallosalen Komponente in Zusammenhang steht.

Da die IHI des kontraläsionalen auf den ipsiläsionalen motorischen Kortex normal war und die gemessenen Werte der intrakortikalen Erregbarkeit oder kortikomotoneuralen Erregbarkeit erhöht oder normal waren, gab es in unserer Studie keinen Hinweis, der die Hypothese stützte, dass eine abnorm erhöhte SICE des kontraläsionalen motorischen Kortex eine abnorm erhöhte IHI des kontraläsionalen auf den ipsiläsionalen motorischen Kortex mit nachfolgender verringerter Aktivität oder Erregbarkeit des ipsiläsionalen motorischen Kortex zur Folge hat. Dies wurde durch Daten von chronischen Hirninfarktpatienten angedeutet, bei denen die IHI von der nicht-läsionierten auf die läionierte Hemisphäre bei der Messung während einer Vor-Bewegungs-Phase abnorm erhöht war (Murase et al., 2004). Die Vergleichsmöglichkeiten zwischen den Studien sind jedoch begrenzt, da die Tests bei Murase von IHI während der Vor-Bewegungs-Phase durchgeführt wurden, der Schlaganfall lange zurück lag und der Tatsache, dass sich diese Patienten nicht in einem irgendwie dokumentierten aktiven Genesungsprozess befanden, sondern möglicherweise die betroffenen Gliedmaßen in Aktivitäten des täglichen Lebens nicht benutzt hatten, eine Situation die als erlernter Nichtgebrauch bezeichnet wird (Taub et al., 1993),

Abschließend lässt sich sagen, dass unsere Befunde einen Anstieg in der SICE des kontraläsionalen motorischen Kortex bei Patienten in der Frühphase der Genesung nach einem ischämischen Infarkt des Motor-Output Systems dokumentieren, die entweder auf kortikalem oder subkortikalem Niveau stattfinden. Da diese Veränderungen bei Patienten mit hervorragender Genesung und bei beiden Lokalisationen des Infarktes auftraten, außerdem relativ ausgeprägt waren und in keinem kausalen Zusammenhang zu einer abnorm verringerten IHI standen, könnten sie eher Veränderungen in der Neurotransmission andeuten, die mit Nach-Schlaganfall-Genesung im Zusammenhang stehen, wie in Tiermodellen gezeigt (Witte, 1998; Nudo, 1999).

## 5 Zusammenfassung

In dieser prospektiven Studie wurde die Änderung der kortikalen Erregbarkeit nach Hirninfarkt mit gepaarter transkranieller Magnetstimulation (pTMS) des motorischen Kortex untersucht. Dazu wurden 23 Patienten, die sich gut erholt hatten, im subakuten Hirninfarktstadium nach 1-6 Wochen in Hinblick auf die läsionsinduzierte Veränderung der kortikalen Erregbarkeit und 20 Normalpersonen im Vergleich eingeschlossen. In 4 Experimenten wurden die betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären bei kortikalen und subkortikalen Hirninfarkten bei unterschiedlichen Interstimulusintervallen und Intensitätsstärken des Konditionierungsimpulses analysiert.

Die Ergebnisse zeigten sowohl nach kortikalen als auch subkortikalen Hirninfarkten eine gesteigerte Erregbarkeit (SICE) im betroffenen und kontraläsionalen motorischen Kortex bei einem kurzen Interstimulusintervall von 2ms und höheren Intensitäten des Konditionierungsimpulses. Bei Patienten mit subkortikalen und kortikalen Infarkten war die interhemisphärische Inhibition (IHI) des ipsiläsionalen motorischen Kortex auf den kontraläsionalen motorischen Kortex im Vergleich zur Kontrollgruppe verringert und zwar vor allem bei subkortikalen Infarkten. Die Änderungen der SICE und die IHI waren nicht miteinander korreliert.

Diese Ergebnisse ergänzen tierexperimentelle Befunde, die auf eine erhöhte kortikale Erregbarkeit nach Läsion des motorischen Kortex durch Herabregulierung der GABA-A Rezeptoren hinweisen und einem elektrophysiologischen Korrelat cerebraler Plastizität entsprechen dürften. Ursächlich für die gestörte IHI könnte ein verringerter Ausgang des geschädigten motorischen Kortex sein, der eine Verringerung lokaler inhibitorischer Aktivität im kontraläsionalen motorischen Kortex zur Folge hat. Alternativ könnte bei normalem Ausgang des motorischen Kortex eine verringerte inhibitorische Aktivität im kontraläsionalen motorischen Kortex vorliegen, oder eine Kombination beider Mechanismen. Die verringerte IHI dürfte für die Wiedererlangung der Handfunktion eine unterstützende Rolle spielen. Da die Veränderungen der SICE im geschädigten und kontraläsionellen Motorkortex und der IHI bei Patienten mit hervorragender Genesung sowohl bei kortikaler als auch subkortikaler Infarktlokalisierung auftraten und nicht miteinander korrelierten, dürften sie eher auf Veränderungen der Neurotransmission als auf einem Bahnungs-Phänomen beruhen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Asanuma H, Okuda O.  
Effects of transcallosal volleys on pyramidal tract cell activity of cat.  
J Neurophysiol. 1962;25:198-208
2. Awiszus F, Feistner H, Urbach D, et al.  
Characterisation of paired-pulse transcranial magnetic stimulation conditions yielding intracortical inhibition or I-wave facilitation using a threshold-hunting paradigm.  
Exp Brain Res (Germany), 1999, 129(2) p317-24
3. Barker AJ, Jalinous R, Freeston IL  
Non-invasive stimulation of the human motor cortex.  
Lancet 1985;ii:1106-1107.
4. Barker AJ, Freeston IL, Jalinous R, Jarrat JA  
Magnetic stimulation of the human brain und peripheral nervous system- an introduction und results of an initial clinical evaluation.  
Neurosurgery 1987;20:100-109.
5. Bartholow R  
Experimental investigations into the function of the human brain.  
Am J Med Sci, 1975;134,305-313.
6. Boroojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A  
Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions.  
J Neurol Sci (Netherlands), 1996, 144(1-2) p160-70
7. Boroojerdi B, Hungs M, Mull M, et al.  
Interhemispheric inhibition in patients with multiple sclerosis.  
Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Ireland), 1998, 109(3) p230-7
8. Buchkremer-Ratzmann I, August M, Hagemann G, et al.  
Electrophysiological transcortical diaschisis after cortical photothrombosis in rat brain.  
Stroke (United States), 1996, 27(6) p1105-9; discussion 1109-11
9. Buchkremer-Ratzmann I, Witte OW  
Extended brain disinhibition following small photothrombotic lesions in rat frontal cortex.  
Neuroreport (England), 1997, 8(2) p519-22
10. Butefisch CM, Kleiser R, Korber B, et al.  
Recruitment of contralesional motor cortex in stroke patients with recovery of hand function.  
Neurology (United States), 2005, 64(6) p1067-9
11. Butefisch CM, Netz J, Wessling M, et al.  
Remote changes in cortical excitability after stroke.  
Brain (England), 2003, 126(Pt 2) p470-81
12. Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, et al.  
Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed-

- performance paradigm.  
Stroke (United States), 2001, 32(11) p2534-42
13. Chen R, Cohen LG, Hallett M  
Role of the ipsilateral motor cortex in voluntary movement.  
Can J Neurol Sci (Canada), 1997, 24(4) p284-91
14. Chen R, Corwell B, Yaseen Z, et al.  
Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees.  
J Neurosci (United States), 1998, 18(9) p3443-50
15. Chen R, Garg R  
Facilitatory I wave interaction in proximal arm and lower limb muscle representations of the human motor cortex.  
J Neurophysiol (United States), 2000, 83(3) p1426-34
16. Chen R, Tam A, Butefisch C, et al.  
Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex.  
J Neurophysiol (United States), 1998, 80(6) p2870-81
17. Chen R, Yung D, Li JY  
Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex.  
J Neurophysiol (United States), 2003, 89(3) p1256-64
18. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, et al.  
The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex.  
J Physiol (England), 2002, 543(Pt 1) p317-26
19. Day BL, Thompson PD, Dick JP, Marsden CD.  
Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain.  
Neurosci Lett 1987;75:101-106.
20. Demeurisse G, Demol O, Robaye E  
Motor evaluation in vascular hemiplegia.  
Eur Neurol (Switzerland), 1980, 19(6) p382-9
21. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, et al.  
Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation.  
Exp Brain Res (Germany), 1999, 124(4) p520-4
22. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, et al.  
Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits.  
Exp Brain Res (Germany), 1998, 119(2) p265-8
23. Duncan PW, Lai SM.  
Stroke recovery.  
Top Stroke Rehabil. 1997; 4:51-58.
24. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, et al.  
Interhemispheric inhibition of the human motor cortex.  
J Physiol (England), 1992, 453 p525-46

25. Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, et al.  
Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation.  
Stroke (United States), 2002, 33(6) p1610-7
26. Fisher RJ, Nakamura Y, Bestmann S, et al.  
Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking.  
Exp Brain Res (Germany), 2002, 143(2) p240-8
27. Gerloff C, Cohen LG, Floeter MK, et al.  
Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract.  
J Physiol (England), 1998, 510 ( Pt 1) p249-59
28. Hagemann G, Redecker C, Neumann-Haefelin T, et al.  
Increased long-term potentiation in the surround of experimentally induced focal cortical infarction.  
Ann Neurol (United States), 1998, 44(2) p255-8
29. Hallett M, Chen R, Ziemann U, et al.  
Reorganization in motor cortex in amputees and in normal volunteers after ischemic limb deafferentation.  
Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl (Ireland), 1999, 51 p183-7
30. Hess CW, Mills KR, Murray NM  
Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain.  
J Physiol 1987;388:397-419.
31. Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, et al.  
Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke.  
Clin Neurophysiol (Netherlands), 2002, 113(6) p936-43
32. Merton PA, Morton HB  
Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject.  
Nature 1980;285:227.
33. Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, et al.  
Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves.  
J Physiol (England), 1998, 509 ( Pt 2) p607-18
34. Hummel F, Kirsammer R, Gerloff C  
Ipsilateral cortical activation during finger sequences of increasing complexity: representation of movement difficulty or memory load?  
Clin Neurophysiol (Netherlands), 2003, 114(4) p605-13
35. Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, et al.  
Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans.  
J Physiol (England), 2001, 531(Pt 3) p849-59
36. Ilic TV, Korchounov A, Ziemann U  
Complex modulation of human motor cortex excitability by the specific serotonin re-uptake inhibitor sertraline.  
Neurosci Lett (Ireland), 2002, 319(2) p116-20

37. Jones TA, Kleim JA, Greenough WT  
Synptogenesis and dendritic growth in the cortex opposite unilateral sensorimotor cortex damage in adult rats: a quantitative electron microscopic examination.  
Brain Res (Netherlands), 1996, 733(1) p142-8
38. Jones TA, Schallert T  
Use-dependent growth of pyramidal neurons after neocortical damage.  
J Neurosci (United States), 1994, 14(4) p2140-52
39. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al.  
Corticocortical inhibition in human motor cortex.  
J Physiol (England), 1993, 471 p501-19
40. Lazar RM, Fitzsimmons BF, Marshall RS, et al.  
Reemergence of stroke deficits with midazolam challenge.  
Stroke (United States), 2002, 33(1) p283-5
41. Liepert J, Classen J, Cohen LG, et al.  
Task-dependent changes of intracortical inhibition.  
Exp Brain Res (Germany), 1998, 118(3) p421-6
42. Liepert J, Hamzei F, Weiller C  
Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke.  
Muscle Nerve (United States), 2000b, 23(11) p1761-3
43. Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, et al.  
The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation.  
J Neural Transm (Austria), 1997, 104(11-12) p1207-14
44. Liepert J, Storch P, Fritsch A, et al.  
Motor cortex disinhibition in acute stroke.  
Clin Neurophysiol (Netherlands), 2000a, 111(4) p671-6
45. Manganotti P, Gerloff C, Toro C, et al.  
Task-related coherence and task-related spectral power changes during sequential finger movements.  
Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Ireland), 1998, 109(1) p50-62
46. Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F; Palermo A, Smania N, Fiaschi A.  
Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke.  
Clin Neurophysiol. 2002; 113(6):936-943
47. Mavrouidakis N, Caroyer JM, Brunko E, et al.  
Effects of diphenylhydantoin on motor potentials evoked with magnetic stimulation.  
Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Ireland), 1994, 93(6) p428-33
48. Meyer BU, Roricht S, Graf von Einsiedel H, et al.  
Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum.  
Brain (England), 1995, 118 ( Pt 2) p429-40

49. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, et al.  
Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke.  
*Ann Neurol (United States)*, 2004, 55(3) p400-9
50. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, et al.  
Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans.  
*J Physiol (England)*, 1997, 498 ( Pt 3) p817-23
51. Neumann-Haefelin T, Witte OW  
Periinfarct and remote excitability changes after transient middle cerebral artery occlusion.  
*J Cereb Blood Flow Metab (United States)*, 2000, 20(1) p45-52
52. Nudo RJ  
Recovery after damage to motor cortical areas.  
*Curr Opin Neurobiol (England)*, 1999, 9(6) p740-7
53. Oldfield RC  
The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory.  
*Neuropsychologia* 1971;9:97.113.
54. Pariente J, Loubinoux I, Carel C, et al.  
Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke.  
*Ann Neurol (United States)*, 2001, 50(6) p718-29
55. Qu M, Buchkremer-Ratzmann I, Schiene K, et al.  
Bihemispheric reduction of GABAA receptor binding following focal cortical photothrombotic lesions in the rat brain.  
*Brain Res (Netherlands)*, 1998, 813(2) p374-80
56. Que M, Schiene K, Witte OW, et al.  
Widespread up-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors after focal photothrombotic lesion in rat brain.  
*Neurosci Lett (Ireland)*, 1999, 273(2) p77-80
57. Redecker C, Wang W, Fritschy JM, et al.  
Widespread and long-lasting alterations in GABA(A)-receptor subtypes after focal cortical infarcts in rats: mediation by NMDA-dependent processes.  
*J Cereb Blood Flow Metab (United States)*, 2002, 22(12) p1463-75
58. Reinecke S, Lutzenburg M, Hagemann G, et al.  
Electrophysiological transcortical diaschisis after middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats.  
*Neurosci Lett (Ireland)*, 1999, 261(1-2) p85-8
59. Ridding MC, Brouwer B, Nordstrom MA  
Reduced interhemispheric inhibition in musicians.  
*Exp Brain Res (Germany)*, 2000, 133(2) p249-53
60. Ridding MC, Rothwell JC  
Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man.  
*Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Ireland)*, 1997, 105(5) p340-4

61. Roshan L, Paradiso GO, Chen R  
Two phases of short-interval intracortical inhibition.  
Exp Brain Res (Germany), 2003, 151(3) p330-7
62. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al.  
Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee.  
Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Ireland), 1994, 91(2) p79-92
63. Rothwell J, Burke D, Hicks R, et al.  
Transcranial electrical stimulation of the motor cortex in man: further evidence for the site of activation.  
J Physiol (England), 1994, 481 ( Pt 1) p243-50
64. Sanger TD, Garg RR, Chen R  
Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex.  
J Physiol (England), 2001, 530(Pt 2) p307-17
65. Schafer M, Biesecker JC, Schulze-Bonhage A, et al.  
Transcranial magnetic double stimulation: influence of the intensity of the conditioning stimulus.  
Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Ireland), 1997, 105(6) p462-9
66. Schiene K, Bruehl C, Zilles K, et al.  
Neuronal hyperexcitability and reduction of GABAA-receptor expression in the surround of cerebral photothrombosis.  
J Cereb Blood Flow Metab (United States), 1996, 16(5) p906-14
67. Seitz RJ, Kleiser R, Butefisch CM, et al.  
Bimanual recoupling by visual cueing in callosal disconnection.  
Neurocase (England), 2004, 10(4) p316-25
68. Shimizu T, Hosaki A, Hino T, et al.  
Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke.  
Brain (England), 2002, 125(Pt 8) p1896-907
69. Small SL, Hlustik P, Noll DC, et al.  
Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke.  
Brain (England), 2002, 125(Pt 7) p1544-57
70. Taub E, Miller NE, Novack TA, et al.  
Technique to improve chronic motor deficit after stroke.  
Arch Phys Med Rehabil (United States), 1993, 74(4) p347-54
71. Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P, et al.  
Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the 'affected' and 'unaffected' hemispheres in human stroke.  
Brain Res (Netherlands), 24 1998, 803(1-2) p1-8
72. Ugawa Y, Hanajima R, Kanazawa I  
Interhemispheric facilitation of the hand area of the human motor cortex.  
Neurosci Lett (Ireland), 1993, 160(2) p153-5

- 
73. Verstynen T, Diedrichsen J, Albert N, et al.  
Ipsilateral motor cortex activity during unimanual hand movements relates to task complexity.  
*J Neurophysiol (United States)*, 2005, 93(3) p1209-22
  74. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, et al.  
Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study.  
*Brain (England)*, 2003, 126(Pt 11) p2476-96
  75. Witte OW  
Lesion-induced plasticity as a potential mechanism for recovery and rehabilitative training.  
*Curr Opin Neurol (England)*, 1998, 11(6) p655-62
  76. Witte OW, Bidmon HJ, Schiene K, et al.  
Functional differentiation of multiple perilesional zones after focal cerebral ischemia.  
*J Cereb Blood Flow Metab (United States)*, 2000, 20(8) p1149-65
  77. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, et al.  
The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man.  
*Exp Brain Res (Germany)*, 1996a, 109(1) p127-35
  78. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, et al.  
Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study.  
*Ann Neurol (United States)*, 1996b, 40(3) p367-78
  79. Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, et al.  
Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation.  
*J Physiol (England)*, 1998, 511 ( Pt 1) p181-90
  80. Ziemann U, Tergau F, Wischer S, et al.  
Pharmacological control of facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex. A paired transcranial magnetic stimulation study.  
*Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Ireland)*, 1998, 109(4) p321-30

## 7 Glossar

|          |   |
|----------|---|
| Abb.     | Abbildung                                 |
| EMG      | Elektromyographie                         |
| FDI      | Musculus interosseus dorsalis 1           |
| GABA     | Gamma-Amino-Buttersäure                   |
| Hz       | Herz                                      |
| ICI      | Intrakortikale Inhibition                 |
| IHI      | Interhemisphärische Inhibition            |
| ISI      | Interstimulusintervall                    |
| iSP      | Ipsilaterale Silent Period                |
| I-Wellen | Indirekte Wellen                          |
| Khz      | Kiloherz                                  |
| KS       | Konditionierungsimpuls                    |
| kΩ       | Kiloohm                                   |
| L        | Linkshänder                               |
| M        | Männlich                                  |
| Max. SL  | Maximale Stimulatorleistung               |
| MRT      | Magnetresonanztomographie                 |
| MT       | Motorische Ruheschwelle                   |
| mV       | Millivolt                                 |
| pTMS     | Gepaarte transkranielle Magnetstimulation |
| R        | Rechtshänder                              |
| SICE     | Kurzintervall-Intrakortikale Erregung     |
| SICI     | Kurzintervall-Intrakortikale Hemmung      |
| Tab.     | Tabelle                                   |
| TMS      | Transkranielle Magnetstimulation          |
| TS       | Testimpuls                                |
| W        | Weiblich                                  |

## 8 Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die an dem Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren. Mein ganz besonderer Dank geht an Privatdozentin Dr. med. Cathrin Bütefisch, für die Bereitstellung des Themas, die gute Zusammenarbeit bei der Datenerhebung und Datenauswertung und die Hilfe bei der Zusammenschrift und Durchsicht der Arbeit.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Rüdiger Seitz für die schnelle Korrektur der Arbeit.

Großen Dank schulde ich auch allen Studienteilnehmern, ohne die es nie möglich gewesen wäre, diese Studie überhaupt durchzuführen.

Insbesondere möchte ich auf diesem Weg meinen Eltern und meiner Familie danken, denen diese Doktorarbeit gewidmet ist. Sie haben mir die Universitätsausbildung erst ermöglicht und mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden.

Zuletzt danke ich meinem lieben Mann, Dr. Simon Assenmacher, für den seelischen Beistand und die Unterstützung bei der Arbeit.

## 9 Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name, Vorname Assenmacher (geb. Weßling), Marion  
Geburtsdatum, -ort 04.02.1975, Essen

### Schulbildung

1981-1985 Katholische Grundschule Hattingen-Niederwenigern  
1985-1994 Gymnasium Marienschule Essen-Werden, Abitur

### Studium

SS 1998 - WS 2004 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-  
Universität Düsseldorf  
03/2000 Ärztliche Vorprüfung  
03/2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
08/2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
11/2004 Ärztliche Prüfung

### Praktisches Jahr

10/2003 - 01/2004 1. Terial: Chirurgie Ev. Krankenhaus Mülheim a.d. Ruhr  
02/2004 - 05/2004 2. Terial: Kardiologie Ev. Krankenhaus Mülheim a.d. Ruhr  
05/2004 - 09/2004 3. Terial: Anästhesie Ev. Krankenhaus Mülheim a.d. Ruhr

### Berufstätigkeit

10/1994-09/1997 Ausbildung zur Krankenschwester St. Josef Hospitale Essen  
11/1997-12/1997 Krankenschwester bei der häuslichen Alten- und Krankenpflege  
W. Kliemann in Essen  
12/1997-12/2003 Anstellung als Krankenschwester im Alfried Krupp von  
Bohlen und Halbach Krankenhaus Essen  
12/2004-09/2007 Assistenzärztin Medizinische Klinik Katholische Kliniken  
Ruhrhalbinsel Essen-Kupferdreh  
Seit 10/2007 Assistenzärztin Klinik für Anästhesie Katholische Kliniken  
Ruhrhalbinsel Essen-Kupferdreh