

**Aus der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. H. J. Freund**

**Postischämische Plastizität des motorischen Systems:
Eine positronen-emissions-tomografische Untersuchung bei
Hirnfarktpatienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Patrick Bussfeld

2001

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der

Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Rüdiger Seitz

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Volker Hömberg

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	4
2. Grundlagen	5
2.1. Zerebrale Plastizität	5
2.1.1. Long-Term-Potentierung induzierte synaptische Plastizität als Beispiel für physiologisches Reorganisationsverhalten des Kortex.	6
2.1.2. Experimentell induzierte Plastizität nach Läsionen	6
2.2. Kortikale Organisation der Sensomotorik	8
2.2.1. Läsionsstudien	10
2.2.2. Aktivierungsstudien	12
2.3. Hypothesen zur Reorganisation des motorischen Systems	14
2.4. Grundlagen der Bildgebung mit der Positronen-Emissions-Tomografie (PET)	19
2.4.1 Entwicklung der Kartierung des humanen Kortex	19
2.4.2. Hirnstoffwechsel	22
2.4.3. Darstellung der Hirnaktivität durch Ermittlung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF)	25
3. Methoden	28
3.1. Patienten	28
3.2. Kontrollpersonen	29
3.3. Motorische und sensomotorische Testung	29
3.4. Läsionslokation und Volumen der Läsionen	32
3.5. Evozierte Potentiale	33
3.5.1. Magnetisch evozierte Potentiale	33
3.5.2. Somatosensorisch evozierte Potentiale	35
3.6. Positron-emissions-tomographische (PET)-Messungen	36
3.7. Bilddatenanalyse	38
3.8. Statistik	42
4. Ergebnisse	43
4.1. Klinische Daten	43
4.2. Evozierte Potentiale	45
4.3. Kinematische Analyse	46
4.4. Aufgabenspezifische rCBF-Veränderungen	47
4.5. Veränderungen des rCBF in Ruhe	52
5. Diskussion	54
6. Zusammenfassung	61
7. Literatur	62

1. Einführung

In dieser Arbeit soll untersucht werden, welche Hirnregionen bei der motorischen Erholung nach hemiparetischem Hirninfarkt eine Rolle spielen.

Dazu wurden Patienten, die einen Infarkt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media unter Einschluß des motorischen Kortex erlitten und sich nach initialer schwerer Halbseitensymptomatik wieder erholt hatten, in die Studie aufgenommen. Die Kontrollgruppe formierte sich aus gesunden Versuchspersonen.

Um das Ausmaß der postischämischen Beeinträchtigung und insbesondere die Erholung der Handfunktion erfassen zu können, wurde den klinischen Daten eine Handfunktionsskala (Kunesch et al. 1995) zugrundegelegt. Da die Lokalisation und die Größe von Hirninfarkten die Schwere der infarktbedingten Funktionsstörungen sowie deren Rückbildung kritisch beeinflussen (Fries et al. 1993, Binkofski et al. 1996), wurden die Infarktläsionen der untersuchten Patienten topographisch und volumetrisch in Kernspintomogrammen bestimmt. Außerdem wurden die kortikospinalen Efferenzen und die, die sensomotorische Funktion vermittelnden spinozerebralen Afferenzen mittels magnetevozierter Potentiale (MEP) und somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP) untersucht. Diesen elektrophysiologischen Parametern kommt eine hohe prädiktive Aussagefähigkeit für die postischämische Pareserückbildung zu (Hömberg et al. 1991, Stöhr et al. 1983, Seitz 1999).

Schließlich wurden die beteiligten Hirnregionen durch Messungen des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) mittels der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) visualisiert. Dabei wurden sequentielle Fingerbewegungen und eine taktile Explorationsaufgabe als Funktionsmaß der Handfunktion erfaßt. Die Handfunktion ist für diese Untersuchungen besonders geeignet, da die zerebrale Repräsentation von Fingerbewegungen im menschlichen Gehirn stark lateralisiert ist und für die verwendeten Funktionstestungen detaillierte kinematische und bildgebende Referenzdaten bei gesunden Versuchspersonen existieren (Seitz et Roland 1992, Seitz et al. 1991). Im folgenden werden zunächst die Grundlagen der neuronalen Plastizität dargestellt als auch die Möglichkeiten, neuronale Vorgänge mit den modernen bildgebenden Verfahren im menschlichen Gehirn darzustellen. Daran schließt sich dann die Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen bei den Schlaganfallpatienten an.

Es wird gezeigt werden, daß Hirninfarkte zu einer weiträumigen Reorganisation der neuroanatomischen Funktionsrepräsentationen führen, die eine Grundlage der postischämischen Funktionserholung darstellen dürften.

2. Grundlagen

2.1. Zerebrale Plastizität

Bis weit in das 20. Jahrhundert hielt man die Plastizitätskapazität des adulten humanen Gehirns für gering. Beeinflusst wurde diese Auffassung unter anderem von der Theorie der Phrenologie Galls, die im ausgehenden 19. Jahrhundert menschliche Verhaltensweisen und Charakterzüge umschriebenen Hirnregionen zuzuordnen versuchte. Weiterentwickelt wurde die Idee der Lokalisation von Hirnleistungen in Deutschland durch das Konzept der Funktionstopologie (Foerster 1923), das auf Vergleichsstudien neurologischer Störungen, neurochirurgischen Stimulationseffekten und postmortem erhobenen anatomisch-pathologischen Befunden beruhte. Diesen Ergebnissen zufolge waren definierte Funktionen des Gehirns umschriebenen Arealen des Kortex zugeordnet; eine Beteiligung mehrerer Hirnareale an der Ausführung einer neuropsychologischen Leistung und der Umkehrschluss, nämlich die Beteiligung eines Areals an vielen unterschiedliche Funktionen, waren in diesen Theorien nur in theoretischen Ansätzen angelegt. Foerster erkannte und wies jedoch auch nach, daß das zentrale Nervensystem (ZNS) über Reorganisationsmöglichkeiten verfügte (Foerster 1936). Ungeachtet dessen schien es lange Zeit unwahrscheinlich, daß die Kompensation von Leistungen zerstörter Hirnareale durch angrenzende, nicht in diese Leistungen involvierte Regionen möglich war. Nicht zuletzt wurde dies unterstützt durch die Annahme Ramon y Cajals, die bei der Geburt angelegten Neuronen des menschlichen Gehirnes seien nicht zur Zellteilung befähigt (Ramon y Cajal 1928).

Heutige Erkenntnisse aus Tierexperimenten zeigen demgegenüber, daß im adulten Gehirn neuronale Plastizität sowohl physiologischen Prozessen, als auch der Funktionserholung nach Läsionen zugrundeliegt. Das Phänomen der neuronalen Plastizität im zentralen Nervensystem (ZNS) beschreibt zum einen die Fähigkeit von Neuronen, anhand von zellulären synaptischen Umformungsprozessen Signalkonduktion zu beeinflussen und somit Information zu speichern. Dazu gehört einerseits die Umformung bereits vorhandener synaptischer Verbindungen (Spengler et al. 1995, Gilbert et al. 1992), sowie andererseits auch die Ausbildung neuer struktureller Verbindungen durch axonales Aussprossen nach Läsionen (Darian-Smith et al. 1994). Neben dieser mikroskopischen Zustandsänderung kann neuronale Plastizität im ZNS aber auch die kortikale Funktionsebene betreffen. Hierunter wird das Verlagern der Funktion umschriebener Hirnareale in angrenzende Regionen verstanden, wie es für das somatosensorische System des Affen mit einer Vergrößerung der rezeptiven Felder im sensomotorischen Kortex nach Reaffentierung sowie unter Stimulationsbedingungen gezeigt wurde (Recanzone et al. 1992). Diesen Veränderungen entspricht möglicherweise auch ein makroskopisch-strukturelles Korrelat,

insofern, als beim Menschen eine stärkere Ausbildung der Gyrierung mit einem umschriebenen kognitiven Leistungsvorteil korrelieren kann. Dies wurde zum Beispiel im Gyrus temporalis superior bei Normalpersonen mit absolutem Gehör gezeigt (Schlaug et al. 1995). Als komplementäres Phänomen wurde der gegenteilige Effekt, nämlich ein Ausweiten angrenzender Areale in ein nicht verwandtes rezeptives Feld, bei anhaltender Deprivation von Sinnesreizen beobachtet (Rauschecker 1995).

2.1.1. Long-Term-Potentierung induzierte synaptische Plastizität als Beispiel für physiologisches Reorganisationsverhalten des Kortex.

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß die Fähigkeit neuronalen Gewebes, sich plastisch umorganisieren zu können, die Grundlage von Hirnleistungen wie Lernen und Gedächtnis im frontalen Kortex und in Teilen des Hippokampus ist (Bliss et al. 1973, Bear 1996). Dieses Phänomen konnte auch in anderen Regionen des Gehirnes (Hubel et al. 1977, Merzenich et al. 1988) nachgewiesen werden und hat sein neurophysiologisches Korrelat in der lang anhaltenden Potentialveränderung von Synapsen. Dabei handelt es sich um die Long Term Potentierung (LTP), unter der man die anhaltende Zunahme exzitatorischer postsynaptischer Potentiale (EPSP) im Anschluß an eine kurze, zeitlich koinzidente tetanische Stimulation konvergierender Afferenzen versteht. Auch für das motorische System wurden LTP-Phänomene in der sensomotorischen Hirnrinde gefunden. Sakamoto und Mitarbeiter (Sakamoto et al. 1987) wiesen in Läsionsexperimenten bei der Katze die Bedeutung der Afferenzen des somatosensorischen Kortex für das LTP-vermittelte motorische Lernen im motorischen Kortex nach. Asanuma und Keller (Asanuma et al. 1991 a,b) wiesen LTP-Phänomene in Zellen des motorischen Kortex nach tetanischer Reizung im somatosensorischen Kortex nach. Im Anschluß an die tetanische Stimulation zeigte sich bei intrazellulärer Ableitung motorkortikaler Neurone für eine Dauer von bis zu 2 Stunden eine deutlich größere Amplitude des EPSP. Auch für die pyramidale Efferenz des motorischen Kortex konnte bei deren tetanischer Stimulation eine LTP induziert werden (Asanuma u. Keller 1991).

2.1.2. Experimentell induzierte Plastizität nach Läsionen

Im motorischen Kortex wurde eine Ausbreitung angrenzender Funktionsareale nach experimentellen Läsionen beim Primaten beobachtet (Glees 1950). Es ist aber auf Grund der tierexperimentellen Studien unklar, ob nach Schädigung des primär motorischen Kortex

alternative kortikale Regionen zur Verfügung stehen, um verlorenegegangene Funktion wenigstens zum Teil übernehmen zu können. Neben den an die Läsion angrenzenden Anteilen des motorischen Kortex kommen hierfür in erster Linie sekundär motorische Hirnrindengebiete (Freund u. Hummelsheim 1985, Hummelsheim et al. 1986), nämlich die supplementär-motorische Area (SMA) und der prämotorische Kortex (PMC) in Frage.

Auch Hirnregionen in der kontraläsionellen Hemisphäre mit präsumptiven ipsilateralen Bahnen mit Einfluss auf die Muskulatur könnten bei der funktionellen Restitution nach einer zerebralen Schädigung eine Rolle spielen. Bilaterale absteigende Bahnensysteme wurden für den Affen (Brinkman u. Kuypers 1973) und ebenso für den Menschen beschrieben (Nathan et al. 1990). Dabei ist die bilaterale Versorgung fazialer, axialer und proximaler Muskelgruppen besonders ausgeprägt (Freund u. Hummelsheim 1985, Gandevia u. Applegate 1988). Allerdings konnte auch eine ipsilaterale kortikale Repräsentation distaler Muskelgruppen sowohl für den Affen (Matsunami u. Hamada 1981, Tanji et al. 1988) als auch für den Menschen nachgewiesen werden (Wassermann et al. 1994), wobei sich diese offensichtlich während der kindlichen Entwicklung zurückbilden (Müller et al. 1997).

Neben der Wirkung präformierter ipsilateraler Verbindungen ist es auch denkbar, daß Projektionen zu den α -Motoneuronen ipsilateraler Muskelgruppen neu entstehen. Dies wurde tierexperimentell bei einer früh nach der Geburt gesetzten Hirnläsion nachgewiesen (Gomez-Pinilla et al. 1986, Kartje-Tillotson et al. 1987, Barth u. Stanfield 1990). Auch bei Patienten mit perinatal erworbenen Hirnschädigungen und daraus resultierenden vergleichsweise geringen zentralen Lähmungen konnte die Rolle ipsilateraler motorischer Projektionssysteme bzw. kontralateral absteigender und segmental nach ipsilateral kreuzender Verbindungen nachgewiesen werden (Benecke et al. 1991, Carr et al. 1993).

Diese Erkenntnisse legen nahe, daß neuronale Plastizität im humanen ZNS einen durch das gesamte Leben anhaltenden Prozess darstellt, der dem Organismus eine Anpassungsfähigkeit seiner informationsverarbeitenden Systeme an veränderte körpereigene und Umweltbedingungen ermöglicht (Spengler et al. 1995).

2.2 Kortikale Organisation der Sensomotorik des Menschen

Der motorische Kortex gliedert sich nach heutiger Ansicht in den primär motorischen Anteil, die Area 4 oder Gyrus präcentralis, und diesem funktionell zugeordnete Areale des prämotorischen Kortex (engl. PMC) und des supplementär-motorischen Areals (engl. SMA). Weiterhin zugeordnet sind die parietalen Areale 5 und 7, die Bewegungssynergien steuern sollen.

Bestehend aus sechs Laminae (I-VI), die auf ein Einteilungsprinzip Ramon y Cajals zurückgehen, sind den einzelnen Schichten des motorischen Kortex verschiedene Afferenzen und Efferenzen zugeordnet. In den oberflächlichen Laminae (II, III) finden sich vorwiegend cortico-corticale Verbindungen, während die tieferen Schichten (V, VI) sowohl pyramidale als auch extrapyramidale cortico-spinale Efferenzen aussenden. Dominant sind hier die Betz-Riesenzellen, die vor allem in den beinbezogenen Regionen zu finden sind. Durch das Fehlen der Lamina granularis interna (Lamina IV) und der Betzzellen in der Lamina ganglionaris unterscheidet sich der prämotorische Kortex von der Area 4. Die von der Area 4 efferenten Fasern ziehen als Tractus corticospinalis durch das Crus posterior der Capsula interna kaudalwärts. Dieser Bahn schließen sich Fasern aus dem prämotorischen Kortex und der SMA an. Fasern aus dem Frontallappen liegen im Crus anterior der Capsula interna im Tractus frontopontinus und dem Pedunculus thalami anterior. Weitere Efferenzen aus den parietalen und occipitalen Regionen ziehen über zugeordnete Pedunculi durch die Capsula interna zur Brücke. Die Fasern der Pyramidenbahn ziehen im Tractus corticospinalis ohne Umschaltung bis in die Vorderhörner des Rückenmarks. Der größte Teil kreuzt in der Decussatio pyramidorum auf die Gegenseite und bildet dort den Tractus corticospinalis lateralis. Ein kleiner Anteil verläuft ungekreuzt im Funiculus ventralis.

Somit ergibt sich ein in seinen Grundzügen kontralateral zur Extremität organisiertes Effektorsystem, das unter den Säugern ubiquitär zu finden ist. Die ersten Hinweise auf diese kontralateral zur aktivierten Körperhälfte organisierte Struktur des motorischen Kortex fanden Fritsch und Hitzig 1870 (Fritsch et al. 1870) bei ihren Versuchen an Hundehirnen. Ihre Erkenntnisse wurden bestätigt durch Forschungen von Leyton und Sherrington (Sherrington 1947), die den präzentralen Gyrus als Ausgangsort für motorische Aktivität bei Makaken identifizierten. Ein entscheidender Entwicklungsschritt zum Verständnis der Funktion der menschlichen Hirnrinde waren die Kartierungen humaner funktioneller Kortexregionen von Foerster (Foerster 1923) unter Heranziehung cytoarchitektonischer Kriterien Brodmanns (Brodmann 1909). Diese Ergebnisse fanden ihre Fortsetzung in den Läsionsstudien von Penfield und Woolsey, die nach Foerster die somatotopie Organisation des primären motorischen Kortex beschrieben (Penfield et al. 1950).

Heute ist bekannt, daß der primäre motorische Kortex (M1) nicht nur den Hauptausgangspunkt für willkürliche Muskelaktivitäten und Bewegungen darstellt, sondern ebenso eine Kodierung von Kraft, Geschwindigkeit und Bewegungsrichtung von einzelnen Muskelgruppen durch seine Neurone erfolgt. Dabei erfolgt nach der gängigen Vorstellung über die Funktion des primären motorischen Kortex die Umsetzung von Bewegungen in Kraftvektoren der einzelnen Muskeln zu koordinierten Bewegungen.

Neben der elektrophysiologischen Charakterisierung des motorischen Kortex führten die Forschungen von Penfield und Woolsey (Woolsey et al. 1958) zur Identifizierung des supplementär-motorischen Feldes in der Area 6. Arbeiten von Roland (Roland et al. 1980) und Brinkman (Brinkman et al. 1984) zeigten, daß dieses Areal für die Planung komplexerer bimanueller Bewegungsabläufe sowie die Konzeptbildung von Bewegungen zuständig zu sein scheint. Stimulationen der SMA können sowohl ipsilaterale als auch kontralaterale Bewegungen hervorrufen. In den lateralen Anteilen der Area 6 wurde der prämotorische Kortex identifiziert, der unter anderem die Abläufe von Bewegungen proximaler Muskelgruppen koordiniert und die Aufgabe übernimmt, die Extremitäten im Raum auf ein definiertes Ziel zu führen. Sowohl der mediale als auch der laterale Anteil der Area 6 haben sowohl Projektionen zum motorischen Kortex als auch eigene Efferenzen in die subkortikalen Areale und das Rückenmark, die durch den medialen und anterioren Anteil der Capsula interna ziehen sollen (Dum und Strick 1991). Außerdem weisen sie Afferenzen vom präfrontalen Kortex auf (Goldman-Rakic et al. 1992, Rizzolatti et al. 1998). Zu den Afferenzen aus dem Thalamus (Schell et al. 1984) kommen somatotop zugeordnete Afferenzen aus sensorischen Kortexarealen, der Substantia nigra und den parietalen Assoziationsfeldern.

Schließlich wurden motorische Zentren im Cingulum identifiziert, die den Einfluß von Motivationen auf den motorischen Output regulieren (Shima et al. 1998, DeLong et al. 1981).

2.2.1 Läsionsstudien

Die Voraussetzung zur Beurteilung von plastischen Vorgängen im menschlichen Gehirn ist die Kenntnis der topografischen Organisation des Zentralnervensystems.

Als Wegbereiter der funktionellen Hirnfunktionslokalisation hat sich in Deutschland besonders Otfried Foerster während seiner neurochirurgischen Tätigkeiten in Breslau verdient gemacht (Foerster 1923). Die grundlegende topographische Einteilung des humanen motorischen Kortex nach intraoperativ gewonnenen Stimulationsergebnissen legte Foerster in der Darstellung der kortikalen Organisation im „Handbuch der Neurologie“ (Foerster 1937) und späteren Operationsberichten (Foerster 1939) nieder.

Später erweiterte Penfield die Ansätze Foersters am Neurologischen Institut in Montreal im Rahmen von hirschirurgischen Eingriffen bei Epilepsiepatienten. Um Sprachleistungen und motorische Fertigkeiten seiner Patienten nicht zu beeinträchtigen, versuchten er und seine Mitarbeiter durch elektrophysiologisches präoperatives Mapping der Hirnfunktionen am wachen Patienten Repräsentationsorte einzelner Leistungen im Kortex darzustellen. Seine Untersuchungsergebnisse vervollständigten in den fünfziger Jahren das Wissen um die Lokalisation von Hirnleistungen (Penfield 1950, Woolsey 1958).

Die in den siebziger Jahren entwickelten Verfahren der Röntgen- und Magnetresonanztomographischen Bildgebung ermöglichten eine „in vivo“-Zuordnung von neuropsychologischen Defiziten und Läsionslokalisation am Menschen ohne invasive Techniken (Freund 1987). Der große Vorteil dieser Methoden war die Möglichkeit, die bisher postmortem erhobenen Befunde und an Tierexperimenten bereits validierten Experimente prospektiv am lebenden Menschen erheben zu können. Wichtige Ergebnisse waren hier beispielsweise die Analyse der gliedkinetischen Apraxie bilateraler Synergien bei Läsionen des prämotorischen Kortex (Freund und Hummelsheim 1985), der Akinetopsie bei bilateraler Läsion des Temporookzipitalkortex (Zihl et al. 1991), der räumlichen und zeitlichen Desorientiertheit bei tuberothalamischem Infarkt (Bogousslavski et al. 1986), der Fehlstellungen der Augachsen (Skew deviation) bei Hirnstammläsionen (Brandt und Dietrich 1993), der Veränderungen der Raumwahrnehmung bei Läsionen des vestibulären Kortex (Brandt et al. 1994) sowie die Störung serieller Bewegungen bei unilateralen Kleinhirnläsionen (Inhoff et al. 1989).

Weiterhin wurde die Bedeutung des PMC für das sensorische konditionierte motorische Lernen sowie die Beteiligung des parietalen Kortex für die Wahrnehmung von Oberflächensensibilität, Tiefensensibilität, aber auch komplexerer somatosensorischer Leistungen wie der taktilen

Wiedererkennung von Objekten an Patienten mit Läsionen dieser Funktionseinheiten nachgewiesen (Halsband und Freund 1990, Pause et al. 1989).

Die Aussagekraft der Untersuchungen bei Patienten mit Hirnläsionen stößt jedoch an ihre Grenzen, wenn es um die Aufklärung höherer Hirnfunktionen geht, die offenbar ein Netzwerk von Hirnzentren beanspruchen und oft selbst durch Läsionen nicht permanent oder nur leicht eingeschränkt werden (Mesulam 1990). Ein Beispiel dafür ist die motorische Aphasie, deren durch Läsionen identifizierte anatomische Lokalisation zwischen den einzelnen Patienten so stark differierte, daß keine eindeutige Zuordnung möglich zu sein schien (Poeck et al. 1984). Weiterhin fanden Kertesz und Mitarbeiter (Kertesz et al. 1984), daß eine graphische Überlagerung verschiedener Läsionsvolumina von Patienten mit ideomotorischer Apraxie nach ischämischen Infarkten ein Summationsareal ergibt, das zwar das Versorgungsareal einer großen Hirnarterie beschreibt, nicht aber spezifischen Hirnregionen zugeschrieben werden kann. Diese Beobachtungen können darauf beruhen, daß die anatomische Repräsentation von höheren Funktionen eine hohe interindividuelle Variabilität aufweisen kann (Ojemann et al. 1989) und somit eine eindeutige Zuordnung von Läsion und Funktionsdefizit nicht immer möglich ist.

2.2.2. Aktivierungsstudien

Mit den Verfahren der funktionellen Bildgebung wurde es in den achtziger Jahren aber möglich, Hirnfunktionen direkt zu erfassen und zu lokalisieren.

PET-Aktivierungsstudien zu Beginn der achtziger Jahre zeigten die Steigerung des rCBF im primären motorischen Kortex und der SMA während der Ausführung zuvor erlernter Fingersequenzen der kontralateralen Hand. Wurden neu zu lernende Fingerbewegungen dagegen nur vorgestellt und nicht ausgeführt, kam es zu einer signifikanten Steigerung des rCBF lediglich in der kontralateralen SMA (Roland 1980). Fox und Mitarbeiter zeigten 1987 in einer PET-Studie (Fox et al. 1987), daß vibratorische Stimulation der Lippen, Finger und Zehen zu topologisch distinkten Anstiegen des rCBF im somatosensorischen Kortex (S1) führt, die der bekannten Somatotopie entsprach. Für das Kleinhirn wurde 1984 nachgewiesen, daß sowohl taktile Stimulation als auch frei gestaltete Fingerbewegungen zu bilateralen Anstiegen des rCBF in den ventral und cranial gelegenen Anteilen der Kleinhirnhemisphären führen. Dies galt auch für sakkadierte Augenbewegungen, die rCBF-Anstiege im posterioren Vermis hervorriefen (Fox et al. 1985). Korrelate für motorische Lernprozesse fanden Seitz und Mitarbeiter bei der Untersuchung verschiedener Stadien eines motorischen Lernprozesses der rechten Hand nicht nur in der kontralateralen SMA, dem Handareal in M1 und S1 sowie im rechten anterioren Lobus des Cerebellum, sondern auch während initialer Lernphasen im parietalen Kortex (Seitz und Roland 1992). Demgegenüber wurden bei reiner motorischer Imagination keine M1-Aktivierungen, wohl aber Teile der rostralen SMA aktiviert (Stephan et al. 1995). Bei Untersuchungen der somatosensorischen Diskriminationsleistung zeigten sich während taktiler Exploration mit der rechten Hand besonders rCBF-Anstiege im linken superioren Parietalkortex assoziiert mit der Analyse der räumlichen Formen der explorierten Gegenstände (Seitz et al. 1991). Grafton und Mitarbeiter zeigten 1996, daß bei der Betrachtung eines, vom Untersucher durchgeführten, Greifvorganges kortikale Regionen im links superioren temporalen Sulcus, im inferioren frontalen Kortex und parietalen Kortex sowie SMA aktiv waren, während bei der Imagination des Vorganges ein Netzwerk im links inferioren frontalen Kortex, dem parietalen sowie im prämotorischen und supplementär-motorischen Kortex aktiviert wurde (Grafton et al. 1996). Von Schlaug und Mitarbeitern konnte gezeigt werden, daß die Geschwindigkeit, mit der eine Fingerbewegung ausgeführt wird, das Ausmaß der Aktivierung im M1 proportional ansteigen lässt (Schlaug et al. 1996).

Sanes und Mitarbeiter belegten 1995 die Überlappungen der aktivierten Areale verschiedener Finger der rechten Hand während der Ausführung von motorischen Aufgaben (Sanes et al. 1995).

Die von ihm beobachteten Aktivierungen im posterioren präzentralen Gyrus überlappten sich bis zu 63 Prozent. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse muß die Annahme der strengen somatotopischen Ordnung des Gyrus präcentralis in Frage gestellt werden. Stattdessen muß von einem physiologisch abgrenzbaren Areal ausgegangen werden, dem spezifisch der Handfunktion zugeordnete Neuronenverbände zugrunde liegen. Diese Neuronenverbände steuern die Bewegungen der einzelnen Finger und wahrscheinlich auch ihr zeitliches Zusammenspiel in demselben kortikalen Repräsentationsgebiet.

Unterstützt werden diese Befunde durch tierexperimentelle Studien, die statt der strengen somatotopen Anordnung eher ein „Mosaik“ der funktionellen Hirnregionen mit Beteiligung auch distanter, funktionell mehreren Modalitäten zugeordneter Areale nachweisen (Schieber und Hibbard 1994).

2.3 Hypothesen zur Reorganisation des sensomotorischen Systems

Bei Schlaganfallpatienten mit umschriebenen ischämischen kortikalen Läsionen und initialen Hemiparesen erfolgt die Restitution der Leistungen innerhalb von drei Wochen (Binkofski et al. 2000). Untersuchungen von Gresham (Gresham et al. 1986) und Heinemann (Heinemann et al. 1987) an großen klinischen Kohorten zeigten, daß etwa 45 Prozent der hemiplegischen Patienten nach einem Schlaganfall an einer persistierenden Hemiparese leiden. Die restlichen 55 Prozent können jedoch je nach Lage und Ausdehnung des Infarktes gute Erholungsergebnisse aufweisen. Dabei vollzieht sich die größte Erholung innerhalb der ersten 30 Tage nach dem apoplektischen Geschehen, während nach 60 Tagen Untersuchungen von Duncan zufolge keine signifikanten Veränderungen der motorischen Leistungsfähigkeit mehr festzustellen sind (Duncan et al. 1992). Dennoch zeigten Wade und Langton Hewer (1987), daß Schlaganfallpatienten im Zeitraum von bis zu sechs Monaten nach Auftreten eines Schlaganfalles vereinzelt noch Verbesserungen ihrer motorischen Leistungsfähigkeit um bis zu 20 % wahrnehmen können.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind die Mechanismen der zerebralen postischämischen Funktionserholung weitgehend unbekannt. Es läßt sich daher nur vermuten, wie sich die Reorganisation des humanen Kortex nach Hirnläsionen vollziehen kann. Hypothesen zur Funktionsrestitution lassen sich vor allem aus den an Tierexperimenten entwickelten Kenntnissen der zerebralen Plastizität ableiten, die eingangs (siehe Kapitel 2.1) dargestellt wurden. Aus Tierexperimenten läßt sich die These von der kortikalen Organisation durch modulare Einheiten ableiten. Diese sind sowohl funktionell als auch anatomisch bestimmten Aufgaben und Lokalisationen zugeordnet, kommunizieren untereinander und übernehmen neuropsychologisch definierbare Teilfunktionen und –leistungen. Dies ist deshalb von Bedeutung, da die Läsionsgröße und die Läsionslokalisierung kritisch mit der Informationsübermittlung zwischen Hirnarealen interferieren können. Schließlich dürfte die Umkehrung der Schädigungsmechanismen solcher Hirnläsionen hypothetische Wege der zerebralen Funktionserholung aufzeigen. Dies hat Bedeutung für die Läsionsgröße und die Läsionslokalisierung.

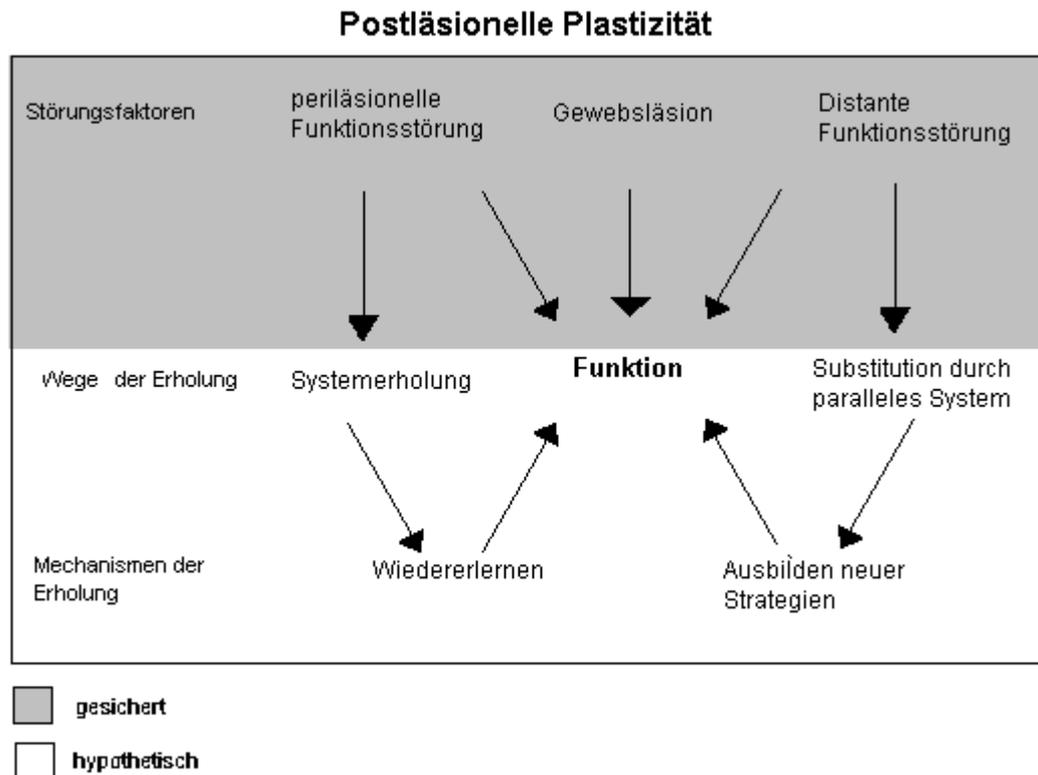


Abb.1: Postläsionelle Plastizität und die beeinflussenden Faktoren nach Seitz (1997).

Bei plötzlich eintretendem Verlust eines kortikalen Funktionsbereiches treten zunächst Ausfälle durch den unmittelbaren Verlust der funktionellen Aktivität der kortikalen Region auf (Abb.1). Im Falle eines akuten Infarkt ereignisses in M1 entsteht eine schlaffe Lähmung. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, daß hierbei auch die direkte Schädigung der pyramidalen Bahn unterhalb der kortikalen Ebene diese Symptomatik hervorruft und als maßgeblicher Prädiktor eines Erholungserfolges nachgewiesen werden konnte (Binkofski et al. 1996).

Die Zerstörung eines kortikalen Moduls ruft die seine Aufgabe charakterisierende Ausfallserscheinung hervor. Abhängig von der Größe der Läsion ist die betroffene Funktionsuntereinheit entweder in der Lage, durch Restitutionsleistungen eine Systemerholung zu vollziehen, oder ist auf angrenzende Hirnareale zur Kompensation der Leistungen angewiesen. Dies wurde bei Hirntumorpatienten mit langsam wachsenden Astrozytomen gezeigt (Seitz et al. 1995, Wunderlich 1998). Auch ist die initiale Reaktion des umliegenden Gewebes auf die ischämischen Veränderungen des Läsionsgebietes von Bedeutung (Abb.1). Die periläsionelle Zone ist ein Bereich, der MR-tomographisch nicht, stoffwechselphysiologisch aber deutlich affiziert ist und sich prinzipiell erholungsfähig zeigen kann. Untersuchungen von Furlan zeigten, daß die spontane Rückbildung der Penumbra nach akuter Hirnischämie mit einer Funktionserholung einhergeht (Furlan et al. 1996). Die pathophysiologischen Grundlagen hierfür werden in der Reperfusion nach intraarterieller Thrombolyse und leptomenigealer

Kollateralenbildung gesehen (Ringelstein et al. 1992, Heiss et al.1992). Andere Untersuchungen bestätigen, daß in der periläsionellen Zone vermehrt plastische Umbauvorgänge ablaufen, die als Grundlage für funktionelle Reorganisation und motorische Funktionserholung angesehen werden können (Witte et al. 1998). Während die Läsion Ausgangspunkt für epileptische Anfälle durch eine Verschiebung des Transmittergleichgewichtes hin zu stärkerer Erregbarkeit sein kann (Schnitzler et al. 1995), zeichnet sich die periläsionelle Zone durch eine transient verringerte Exitabilität der synaptischen Transmission aus (v. Giesen et al. 1994). Diese physiologisch charakterisierten Veränderungen stellen möglicherweise ein Korrelat der kortikalen Umbauprozesse dar.

Sekundär degenerieren efferente Systeme und beeinflussen distante Zentren durch Diaschisis (Abb. 1). Im Falle eines MCA-Infarktes sind dies beispielsweise Kerne im kontraläsionellen Zerebellum. Das diesen Phänomenen zugrundeliegende Konzept wurde 1905 erstmals von Monakow dargestellt und ist bis heute noch nicht auf zellulärer Ebene vollständig erklärbar (Monakow 1905). Eine Untersuchung an 28 Patienten mit zerebralem Hirninfarkt und Hemiparese zeigte läsionstypische Muster in Form von ipsiläsioneller Stoffwechsellminderung im Putamen, die mit der kontralateralen Hemiparese und der kontraläsionellen zerebellären Stoffwechselreduktion korrelierten (Seitz et al. 1994). Jüngste Studien mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse zeigen, daß umschriebene Hirnläsionen sowohl ipsiläsionelle als auch kontraläsionelle Hirnareale beeinflussen und diesen Funktionsnetzen sowohl läsions- als auch erholungsabhängige Bedeutungen zugeordnet werden können (Seitz et al. 1999).

Die Unversehrtheit des Thalamus hat sich dabei als ein wichtiger prognostischer Faktor für einen Erholungserfolg herausgestellt und dessen kritische Rolle auch bei kleineren Läsionen bei der Rekompensation von gestörten motorischen Leistungen in diesem Areal aufgezeigt (Binkofski et al. 1996). Der Thalamus ist als Relaisstation mit seinen vielfältigen thalamo-kortikalen und thalamo-subkortikalen Verbindungen für die Substitution von kortiko-subkortikalen Verbindungen von entscheidender Bedeutung (Seitz 1997). Patienten mit motorischem Neglect nach zerebralen Infarkten bewegen eine Körperseite nicht spontan, obwohl sich der Tractus corticospinalis zwischen dem primären motorischen Kortex (M1) und den Effektororganen in elektrophysiologischen Messungen motorisch evozierter Potentiale als intakt herausstellt (v Giesen et al. 1994). In der Messung des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus zeigte sich bei diesen Patienten ein ausgedehntes Muster an Stoffwechsellminderungen, die den prämotorischen, parietalen und zingulären Kortex und insbesondere die Basalganglien und den Thalamus betrafen. Diese periläsionelle Funktionsstörung bildete sich jedoch parallel zur klinischen Funktionserholung wieder zurück (Classen et al. 1997). Dies erklärt, warum kleinere

Läsionen in entsprechend kleinen Regionen starke Ausfälle produzieren können und die Funktion auch bei großflächigen Läsionen in den größeren Arealen mit stärkerer sensomotorischer Integrationsleistung noch erhalten bleiben kann (Abb. 1). Ein derart geschädigtes System kann also über vorbestehende Bahnen nach Systemerholung oder über Substitution durch ein paralleles System eine klinische Funktionserholung einleiten. Beispiele hierfür sind Läsionen im sprachrelevanten Areal im Kindesalter. Diese können bis zum siebten Lebensjahr durch die Inanspruchnahme kontraläsioneller Kortexareale nahezu vollständig rekompensiert werden (Bates 1992). Die Grenzen der Reorganisationsfähigkeit sind offenbar vom Läsionsvolumen abhängig. So wurde nachgewiesen, daß Patienten, die einen ausgedehnten Territorialinfarkt der Arteria cerebri media erlitten haben, deutlich geringere Erholungsraten zeigten als solche mit einem Teilinfarkt (Binkofski et al. 1996).

Es kann angenommen werden, daß die neuronale Systemerholung eine ausreichende Anzahl verbliebener Neuronenpopulationen voraussetzt, um einen Funktionsausfall kompensieren zu können (Abb. 1). Wird ein Schwellenwert von verbleibenden Neuronen, der abhängig von der Größe und der Repräsentation des Moduls ist, unterschritten, kann Kompensation des Ausfalls nur durch andere Hirnzentren erfolgen. Die beiden angeführten Schädigungsmechanismen befinden sich an den entgegengesetzten Enden einer Skala von Typen der akuten Gewebsverluste. Einen ebenso schädigenden, aber dafür chronischen Einfluß auf das neuronale Gewebe können gut- und bösartige cerebrale Neoplasien haben. Beispielsweise üben Astrozytome eine fortwährende Schädigung auf das ZNS aus und führen somit durch die langsam progrediente Raumforderung zur plastischen Reorganisation von kortikalen Arealen, was daran zu erkennen ist, daß die betroffenen Patienten lange Zeit asymptomatisch bleiben können (Seitz 1997). Dies ist jedoch nur durch ein langsames Wachstum möglich, das eine Reorganisation einerseits zwar erzwingt, aber andererseits auch zuläßt. Demgegenüber können Lage und Größe der apoplektiform auftretenden Infarkte die Aktivität einzelner Zentren durch Deafferentierung und Verlust neuronalen Gewebes verringern oder ganz zum Erliegen bringen (Donnan 1991, Kunesch et al. 1995). Hierbei sind aber auch die Afferenzen und Efferenzen der Areale untereinander von besonderer Bedeutung, da nicht nur der Verlust von residenten Neuronen innerhalb eines Moduls eine Rolle spielt, sondern ebenfalls die Unversehrtheit der Verbindungen zu anderen Subzentren (Donnan 1991, Kunesch et al. 1995).

Ist eine Systemerholung nicht möglich, kann eine Substitution durch ein paralleles System erfolgen (Abb.1). Der Verlust von kortikalen und subkortikalen Afferenzen und Efferenzen kann dazu führen, daß andere, intakt gebliebene subkortikale Verbindungen die Funktion des deafferentierten Areals übernehmen. So beschrieben Fries und Mitarbeiter (Fries et al. 1993)

autarke Bahnsysteme des prämotorischen Kortex (PMC) und des supplementärmotorischen Areales (SMA). Diese wurden nach Verlust der primär motorischen Felder beim Makaken durch experimentell induzierte Läsionen nachgewiesen. Die autarken Bahnen, welche die Efferenzen der SMA und PMC zu subkortikalen Zentren und dem Vorderhorn des Rückenmarks beherbergen, sollen die postläsionelle Erholung motorischer Leistungen nach Schädigung des motorischen Kortex sowie des Tractus corticospinalis ermöglichen.

Untersuchungen über striatokapsuläre Infarkte zeigten, daß sowohl stärkere bilaterale Aktivität in den prämotorischen Zentren als auch unübliche Aktivierungen des sensorischen Kortex und des Cingulums eine Rolle bei der Erholung spielen können (Weiller et al. 1992, Weder et al. 1994). Hier haben sich besonders die dem motorischen Kortex funktionell beigeordneten Areale des in der Area 6 gelegenen prämotorischen Kortex (PMC) und des supplementär-motorischen Areales (SMA) als Substitutionskandidaten erwiesen, deren Substitutionsleistungen offensichtlich durch subkortikale thalamozerebelläre Bahnen vermittelt werden (Azari et al. 1996). Auch der Funktionserhalt noradrenerger und dopaminerger Systeme wie des Locus coeruleus (Boyeson et al. 1994) scheint für den Funktionserhalt bedeutsam zu sein, wobei hierbei einerseits Diaschisisphänomene vermittelt werden, aber auch diffus projizierende Bahnsysteme von Bedeutung zu sein scheinen.

2.4 Grundlagen der modernen Bildgebung mit PET-Messungen

2.4.1 Entwicklung der Kartierung des humanen Kortex

Der Wunsch, die menschlichen Hirnfunktionen zu lokalisieren, ist spätestens seit der Phrenologie Galls im späten neunzehnten Jahrhundert in das Interesse der biomedizinischen Wissenschaft gerückt.

Erste Abbildungsversuche der Hirntätigkeit können R. Carton zugeschrieben werden, dem es 1875 in London gelang, Hirnstromwellen von Säugern abzuleiten. Es dauerte aber weitere fünfzig Jahre, bis H. Berger Hirnströme vom menschlichen Kortex ableiten konnte. Die Arbeiten Bergers zum Elektroenzephalogramm (EEG) leisteten seit den zwanziger Jahren einen wertvollen Beitrag zum Verständnis der elektrophysiologischen Tätigkeit des Gehirns. Zum ersten Mal konnten menschliche Bewußtseinszustände und elektrophysiologische Daten miteinander korreliert werden, als Beispiel sei der Bergereffekt der okzipitalen Alpha-Blockade beim Öffnen der Augen genannt. Die Daten, die das EEG liefert, sind heute noch wichtiger Bestandteil der klinischen Beurteilung von Bewußtseinsstörungen, besonders wegen der hohen zeitlichen Auflösung. Durch die nur sehr unpräzise Lokalisierbarkeit von Generatoren der Potentiale ist die Bedeutung des EEG für das Mapping von Hirnfunktionen jedoch eingeschränkt geblieben. Dennoch ist mittels des EEG das sogenannte „Bereitschaftspotential“ (Becker et al. 1968), ein frühes negatives Potential, daß einem Stimulus folgt und einer stimulusinduzierten Bewegung vorangeht, über dem medialen frontalen Kortex beschrieben worden.

Die Magnetenzephalographie (MEG) kann aufgrund ihrer geringeren Abhängigkeit von der Volumenleitung von Hirngewebe und Schädeldecke durch extrakranielle Multikanalmessung von Magnetfeldern eine präzisere räumliche Lokalisation von Veränderungen der elektrophysiologischen Hirnaktivität darstellen (Hari und Lounasmaa 1989). Aufgrund des ungelösten inversen Problems, d.h. der fehlenden Kenntnis der intrazerebralen Quellenlokalisierung bei lediglich von der Kopfoberfläche zugänglicher Information, bleibt die Dateninterpretation aber auf wenige äquivalente räumlich fixierte Dipollösungen beschränkt (Scherg 1990).

Die moderne Hirnfunktionskartierung beruht vor allem auf Messungen der Hirndurchblutung.

Vorläufer der heutigen Verfahren zur Abbildung von Stoffwechselaktivität und regionaler Durchblutung waren die Untersuchungen Kety und Schmidts (Kety und Schmidt 1948), die arteriovenöse Differenzen eines inhalierten, frei diffusiblen Gases (NO) in der Arteria carotis und Vena jugularis interna maßen und aus der zeitlichen Kinetik den Gasaustausch für das gesamte Gehirn berechneten. Weiterentwickelt wurde dieser Ansatz von Lassen und Ingvar (Lassen und

Ingvar 1972), die in den sechziger Jahren die örtliche Verteilung eines radioaktiven Isotops (^{133}Xe) nach Injektion in die Arteria carotis mit einer Gamma-Kamera aufzeichneten.

Das Aufkommen der Computer-Tomografie durch Hounsfield (Hounsfield 1973) gab den Anstoß zur Entwicklung von Schichtaufnahmen des Gehirns und der Single-Photon-Emission-Computertomographie (SPECT) sowie der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) durch Phelps und Mitarbeiter (Phelps et al. 1975).

Dank der Eigenschaft der Positronenstrahler, zwei Positronen im Winkel von 180° zu emittieren, war es möglich geworden, mittels PET durch eine Koinzidenzmessung der Zerfallsprodukte das Isotop in einem dreidimensionalen Raum in einer hohen Auflösung zu lokalisieren.

Die bei der PET verwendeten Isotope können an stoffwechselaktive, physiologische Tracer gekoppelt werden und ermöglichen es so, zerebrale Stoffwechselprozesse zu beobachten und zu quantifizieren.

Die Technik der PET erlaubt es weiterhin, nicht nur räumliche Daten über Stoffwechselprozesse zu gewinnen, sondern auch quantitative Aussagen über die gewonnenen Signale zu machen. Dies wird zum einen durch die Messung der Gewebsabschwächung vor einem PET-Scan mit einer definierten Strahlungsquelle möglich. Andererseits erlaubt die gleichzeitige Messung der arteriellen Tracerkonzentration durch arterielle Blutentnahme in einem zeitlich genau festgelegten Raster unter Heranziehung entsprechender biomathematischer Modelle die regionale zerebrale Aktivität in biologische Variablen zu transformieren und quantitativ in ml/100g Hirngewebe/min oder mol/100g Hirngewebe/min anzugeben. Auf diese Weise wird nicht nur die Untersuchung einzelner Individuen möglich, sondern auch ein interindividueller topographisch-quantitativer Vergleich. Da die Akquisitionszeiten jedoch im Bereich von Minuten liegen, ist das zeitliche Auflösungsvermögen der PET gegenüber der zeitlichen Auflösung im Milisekundenbereich der MEG und des EEG limitiert.

Die Entwicklung der Kernspintomografie (MRT) am Menschen ermöglichte die Erhebung hochaufgelöster anatomischer Daten des ZNS. Bei der MRT werden die Eigenrotationen (Spin) der einzelnen Wasserstoffkerne eines Objektes durch ein von außen angelegtes statisches Magnetfeld ausgerichtet. Beim Abschalten des Magnetfeldes fallen die Wasserstoffkerne wieder in ihre ursprüngliche Rotation zurück und emittieren dabei elektromagnetische Wellen Signale, die entsprechend des Wasserstoff-Protonengehaltes des Gewebes als Dichtesignale gemessen werden können. Belliveau und Mitarbeiter (1991) setzten das MRT erstmals zur Kartierung funktioneller Systeme ein, als diese mittels Anreicherung eines paramagnetischen Kontrastmittels die menschliche Sehrinde bei visueller Stimulation untersuchten.

Kurze Zeit später wurden Echo-Planar-Imaging und Gradienten-Echo-entwickelt, mittels derer die paramagnetischen Eigenschaften oxigenierten und desoxigenierten Blutes ausgenutzt werden konnten, um unter Stimulation geringe, aber signifikante Unterschiede der regionalen Hirndurchblutung darzustellen (Frahm et al. 1992, Edelman et al. 1994). Definitionsgemäß handelt es sich aber bei diesen Techniken um die Darstellung rein hämodynamischer Veränderungen. Die Messung der Hirnaktivität ist damit nur indirekt möglich. Neuere Ergebnisse zeigen eine hohe Übereinstimmung von rCBF-Messungen mit der PET und Messungen mit der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) (Joliot et al. 1999).

2.4.2 Hirnstoffwechsel

Das Gehirn besteht aus Nervenzellen, Gliazellen, Hirngefäßen, immunkompetenten Zellen und ist von Hirnhäuten umgeben. Die Nervenzellen zeichnen sich dabei durch die Fähigkeit aus, elektrische Impulse zu generieren, sie zu modulieren und an andere Nervenzellen weiterzuleiten. Die elektrische Erregbarkeit und Leitungsfähigkeit wird durch ein System aus spannungsabhängigen Ionenkanälen an Nerven- und Gliazellen ermöglicht, die durch Ladungsveränderungen an der Zellmembran einen Austausch von Ionen zwischen intra- und extrazellulärem Kompartiment und somit eine Depolarisation ermöglichen.

An den Synapsen wird die Signalübertragung unter dem Einfluß von Ca^{++} -Ionen chemisch durch verschiedene Transmitterstoffe fortgesetzt, die an den postsynaptischen Membranen der Empfängerzellen erneute Depolarisationen auslösen.

Voraussetzung für diesen Mechanismus ist die Stabilisierung der Membran in einem erregungsfähigen Zustand, dem Ruhemembranpotential. Dies wird durch den Austausch von intra- und extrazellulären Ionen über eine ATP-abhängige Na^+/K^+ -ATPase auf einem mittleren Niveau von - 89 mV gehalten (Mc Geer et al. 1987, Nicholls et al. 1992).

Um den energieabhängigen Austausch aufrechtzuerhalten, ist vor allem an den Synapsen ein Verbrauch von bis zu 16 mmolATP/g Hirngewebe/min (Erecinska und Silver 1989) notwendig. Dieser Energieträger wird durch Glykolyse und oxidative Phosphorylierung mit anschließender Kreatinkinasereaktion bereitgestellt. Hauptsubstrat der neuronalen Glykolyse ist Glucose. Ein Grund für die nahezu solitäre Verstoffwechslung von Glucose als Energielieferanten im Gehirn sind die Phosphorylierungsvorgänge von Hexosen an der Blut-Hirnschranke. Durch membranständige Hexokinasen wird Glucose phosphoryliert und anschließend carriervermittelt in die Zelle aufgenommen. Unter den weiteren im Blut transportierten Hexosen kann nur Mannose carriervermittelt in ausreichendem Maße über die neuronale Zellmembran aufgenommen werden. Da diese jedoch nicht in großen Mengen im Blut konzentriert ist, kann sie den Energiebedarf des Gehirns nur partiell decken. Ketonkörper werden in nur Abwesenheit von geeigneten Hexosen durch die im Gehirn residente Succinyl-CoA:3-Oxalsäure CoA-Transferase in ausreichendem Maße utlisiert. Andere Substrate wie Glycerole oder Aminosäuren werden entweder nur in geringem Maße aufgenommen oder sind von der Energieausbeute irrelevant (Phelps et al. 1979). Damit ist Glucose, die in Anwesenheit von O_2 zu CO_2 und Wasser verstoffwechselt wird (Siesjö 1978), der Hauptenergielieferant des Gehirnes. Wird synaptische Aktivität und somit ATPase-Aktivität geleistet, steigt der regionale Glukosestoffwechsel (rCMRGlu) in quantitativer Beziehung zur Aktivitätssteigerung an (Mata et al. 1980, Kadekaro et al. 1985, Yarowsky et al.

1983) Die positive Korrelation zwischen lokaler Glucoseverstoffwechslung und neuronaler Aktivität ist die Grundlage der autoradiographischen Untersuchung des regionalen zerebralen Glukosestoffwechsels, mit dem Sokoloff (Sokoloff et al. 1977) die Kartierung von Hirnfunktionen im Tierexperiment gelang. Dabei ist der Blutfluß an den Glukosemetabolismus gekoppelt (Kuschinsky et al. 1981). In Ruhe beträgt der regionale zerebrale Blutfluß etwa 40-50ml/100g/min (Powers et al. 1985). Dieser erhöht sich bei gesteigerter neuronaler Aktivität durch die Freisetzung von K^+ seitens der Typ-2-Astrozyten an Kapillarendothelien mit nachfolgender Kapillarerweiterung.

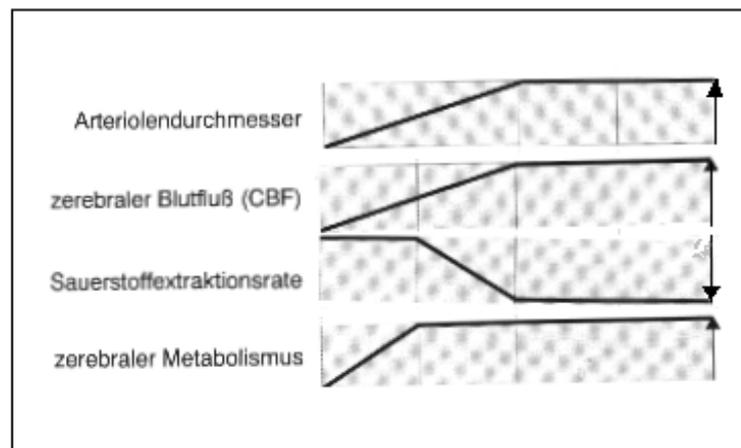


Abb. 2: Dargestellt sind Verhältnis von zerebralem Metabolismus, Sauerstoffextraktionsrate, rCBF und Arterioldurchmesser als Mittelwerte für das gesamte Gehirn. Modifiziert nach Powers et al. 1985.

Wie Abb. 2 zeigt, sind Veränderungen des zerebralen Arterioldurchmessers, des zerebralen Blutflusses, des zerebralen Metabolismus und der zerebralen Sauerstoffextraktionsrate eng aneinander gekoppelt.

Die durchschnittliche Sauerstoffutilisationsrate des Gehirngewebes in Ruhe beträgt $156\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$. Bei einem Gewicht von 1400g sind dies $2.2\text{mmol}/\text{min}$. Dabei beträgt das Sauerstoff/Glucoseverhältnis in μmol 5.5 unter der Annahme, daß 6 Mol Sauerstoff zur kompletten Oxidation von 1 mol Glucose notwendig sind. Bei einem Partialdruck (pO_2) des Sauerstoffs von 90mmHg im arteriellen Blut sind in einem Liter Blut etwa 10 mmol O_2 physikalisch an Hämoglobin gebunden und etwa 0,12 mmol O_2 im Plasma gelöst. Unter wachen Ruhebedingungen ist somit theoretisch eine Grundversorgung des Gehirns mit ca. 196ml/min Blut

notwendig, um die neuronalen Funktionen zu erhalten. Tatsächlich liegen die Perfusionswerte sehr viel höher, da die Sauerstoffextraktion in Abhängigkeit von Hämoglobingehalt, Sauerstoffdissoziationskurve und somit PH-Wert und Temperatur des Blutes stehen. Dieses verändert sich aber unter den Bedingungen der Ischämie und des gesteigerten Metabolismus.

Im humanen Gehirn wird der regionale zerebrale Blutfluß (rCBF) durch autoregulatorische Mechanismen in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck zwischen 45 und 60 ml/100g/min konstant gehalten. Bei Unterschreiten dieser Menge wird zunächst die Sauerstoffextraktionsrate erhöht, ab 20-22ml/100g/min treten erste neurologische Defizite auf. Dabei erstreckt sich der Zeitraum, in dem die Gefäße auf eine Minderversorgung mit Sauerstoff reagieren, auf wenige Sekunden.

Die Bedeutung dieses Zeitrahmens für die funktionelle Bildgebung wurde durch Untersuchungsverfahren, die auf der Registrierung der intrinsischen optischen Eigenschaften des vitalen Gehirnes beruhen und über eine zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich verfügen, bestätigt (Grinvald et al. 1991). Es wurde gezeigt, daß sich die stimulationsbedingten Veränderungen im Hirngewebe sequentiell entwickeln. Einer Sekunde nach Stimulationsbeginn läßt sich demzufolge eine Phase identifizieren, die dem vermehrten Übertritt von Sauerstoff in das aktivierte Gewebe entspricht. Diese wird gefolgt von einer Phase der hämodynamischen vaskulären Antwortreaktion. Schließlich folgt innerhalb einer weiteren Sekunde eine weitere Phase, in der die neurophysiologische Differenzierung des angesprochenen Hirnareals bzw. einer modularen Funktionseinheit möglich wird (Frostig et al. 1990).

2.4.3 Darstellung der Hirnaktivität mittels regionalen zerebralen Blutflusses

Mit Hinblick auf die Untersuchung der Hirnaktivität sind verschiedene Verfahren entwickelt worden, die in Abhängigkeit ihrer Techniken und zeitlichen Auflösungen für unterschiedliche Fragestellungen verwendet werden können.

Die [¹⁸F]-Fluor-2-deoxy-D-Glucose (FDG) mit einer Halbwertszeit von 107,9 Minuten ist zur Messung des zerebralen regionalen Glucosemetabolismus (rCMRGlu) vorgesehen. Da das intravenös applizierte Glucoseanalogon vor seinem Übertritt über die Blut-Hirn-Schranke zunächst in einer Hexokinasereaktion phosphoryliert werden muss, ist eine quantitative Bewertung erst nach Meßzeiten von 25 - 60 Minuten möglich (Phelps et al. 1979). Daher eignet sich diese Methode besonders zur Beurteilung des Hirnstoffwechsels unter Ruhebedingungen, da lange Integrationszeiten über diesen Zeitraum gemittelt werden müssen.

Für Aktivierungsstudien, die kurzfristige Veränderungen der Durchblutung und des regionalen Stoffwechsels erfassen sollen, wird dieser Tracer daher nicht verwendet. Allgemein wird für diesen Zweck das H₂¹⁵O oder das frei diffusible ¹⁵O-markierte Butanol verwendet, wobei das ¹⁵O mit seiner Halbwertszeit von 125 Sekunden den Zeitrahmen einer physiologischen Aktivierung von 60 Sekunden zu messen erlaubt (Herscovitsch et al. 1987, Herzog et al. 1996)

Aufgrund der hohen Lipophilie des Butanols wird eine hohe Extraktionsrate mit einem Partitionskoeffizienten von 0,7 (H₂O: 0,95) (Herzog et al. 1996) für diesen Tracer angenommen. Dies ist die Grundlage für eine bessere Eignung des Butanols gegenüber Wasser als Tracerträger für Aktivierungsstudien.

Ein wichtiger, die Kinetik des Tracers beeinflussender Faktor, ist die Kinetik der Blutzirkulation. Abhängig vom vaskulären Tonus und dem Herzminutenvolumen erreicht Butanol das Gehirn im Durchschnitt ca. 11 Sekunden nach peripherer Injektion. Seine maximale Konzentration im aktivierten Areal wird nach weiteren 30 sek erreicht. Im nicht aktivierten Areal wird dagegen ein geringeres und verzögertes Maximum des Tracers erst nach 40 sek. erreicht und weist damit eine deutliche quantitative und zeitliche Differenz zum aktivierten Areal auf.

Die bei der Butanol-PET gemessenen regionalen Konzentrationen des Tracers müssen über den Zeitraum der Messung mit dieser zeitabhängigen Dynamik berechnet werden, damit sich die Ergebnisse quantifizieren lassen.

Dies erfolgt nach Herzog und Mitarbeitern (Herzog et al. 1996) nach der Beziehung:

$$C_T(T_1, T_2) = 1/(T_2 - T_1) \int_{T_1}^{T_2} \{rCBF \int_0^t C_A(t') \cdot \exp(rCBF/p(t-t')) dt'\} dt$$

Mit

C_T = Gewebeaktivitätskonzentration

T_1 = Zeitpunkt 1

T_2 = Zeitpunkt 2

C_A = arterielle Blutkonzentration

P = Partitionskoeffizient zwischen Gewebe und Blut

Die Berechnung erfolgt Pixel-für-Pixel für die gesamte Bildmatrix einer PET-Schichtaufnahme.

Mittels dieser zeit-, gewebe- und blutflußabhängigen Beziehungen lassen sich Ruhedurchschnittswerte um 50ml/min/100g für den globalen CBF für das gesamte Gehirn und etwa 64ml/min/100g für den zerebralen Kortex ermitteln (Herzog et al. 1993). Eine normierte, arterielle Verlaufskurve der Butanolaktivität im kortikalen Gewebe und im arteriellen System erlaubt eine Quantifizierung gewebebeständiger Aktivität im Rahmen von funktionellen Aktivierungen mit Zeitfenstern zwischen 30 - 60 Sekunden. Die Abbildungen 3 und 4 illustrieren die Aktivitätsanstiege der arteriellen und cerebralen Meßdatensowie die Höhe ihrer Maxima in Abhängigkeit von der Zeit.

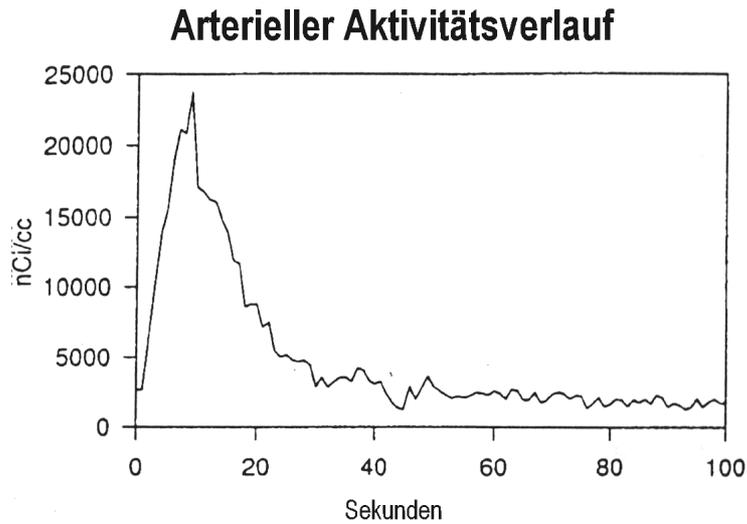


Abb.3: Angenäherte Zeitkurve der arteriellen Tracerkombination nach intravenöser Bolus-Injektion von ^{15}O -Butanol. Die Kurve wurde hinsichtlich des Isotopenzerfalls, der Verspätung durch die Zirkulation und die intraluminale Dispersion korrigiert. (Seitz et al. 1996)

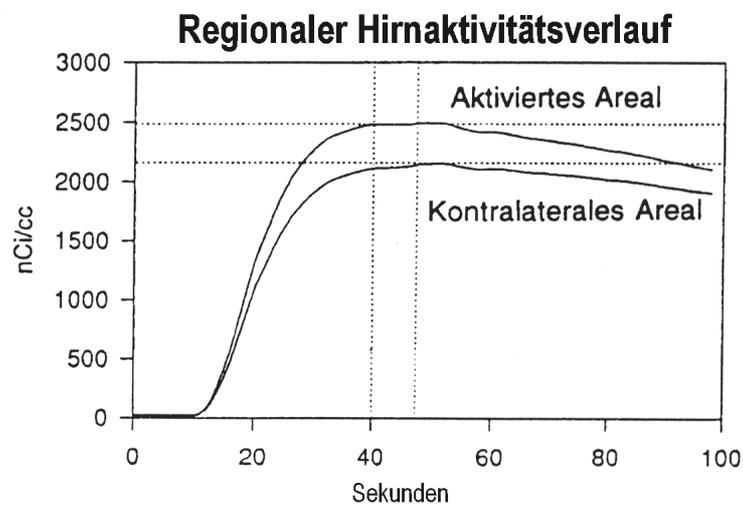


Abb.4: Akkumulation von ^{15}O -Butanol in einem aktivierten und nichtaktivierten homologen Kortexareal der Gegenseite bei einfachen, einseitigen Fingerbewegungen (Seitz et al. 1996).

3. Methoden

3.1 Patienten

Über einen Zeitraum von fünf Jahren wurden sieben Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 54 Jahren (+/- 8 SD) in die Studie aufgenommen. Bei allen Patienten lag ein Erstinfarkt im Versorgungsareal der Arteria cerebri media vor. Die Einschlusskriterien umfaßten in der Eingangsuntersuchung zum Zeitpunkt der akuten Insultsymptomatik Hemiplegie oder schwere Hemiparese mit vollständigem Verlust von koordinierten Bewegungen der betroffenen Hand in der klinisch-neurologischen Untersuchung sowie Nachweis einer kortikalen Läsion, die die vorliegende Symptomatik erklären konnte. Überdies zeigten sich bei den Patienten Hemianästhesie, Hemineglect oder Aphasie (Tab.1). Die Patienten erhielten, je nach medizinischen Erfordernissen, eine hochdosierte Heparinbehandlung, antihypertensive oder antiarrhythmische Medikation, sowie während und nach ihrem Klinikaufenthalt physiotherapeutische Betreuung. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer subkortikalen Läsion ohne kortikale Beteiligung, sowie Patienten mit älteren Hirnläsionen jedweder Lokalisation.

Die Studie ist von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bewilligt worden und erfolgte nach den Richtlinien des Bundesamtes für Strahlenschutz.

Patient	Alter	Hemisphäre	Geschlecht	Läsionsgröße in ml	Initiales neurologisches Defizit	Medikation in der akuten Phase nach dem Infarkt	Intervall (Wochen)
1	59	Rechts	M	16	Hemiparese, Hemihypästhesie, Hemineglect	Heparin, 10mg Nifedipin, 1mg Flunitrazepam	3
2	54	Rechts	M	258	Hemiplegie, Hemihypästhesie, Hemianopie	Heparin, 10mg Promethazin	12
3	57	Rechts	W	242	Hemiparese, Hemihypästhesie, Hemineglect	Heparin, 5mg Verapamil/h, 10mg Lubeluzol über 3 Tage	7
4	48	Rechts	M	202	Hemiparese, Hemihypästhesie	Heparin, 150mg Diclofenac	8
5	52	Links	M	237	Hemiplegie, Hemineglect, globale Aphasie	Heparin	2
6	66	Rechts	M	367	Hemiplegie, Hemihypästhesie, Hemianopie	100mg Aspirin	24
7	41	Links	M	348	Hemiplegie, globale Aphasie	25mg rTPA, Heparin, Thiopental, Mannit	103

Tab. 1: Patienten mit motorischer Erholung nach MCA-Territorialinfarkt. M = männlich, W = weiblich. Intervall = Anzahl der Wochen zwischen Infarkt ereignis und PET-Untersuchung.

3.2 Kontrollpersonen

Als Kontrollpersonen wurden sieben gesunde Rechtshänder (eine Frau, sechs Männer) im Alter von 26 bis 29 Jahren (MW: 27,5 Jahre) gemessen. Neurologische Defizite wurden in der klinisch-neurologischen Untersuchung, zerebrale Substanzdefekte in den MR-Tomografien ausgeschlossen. Die PET-rCBF-Aufnahmen zeigten keine pathologischen Auffälligkeiten.

3.3 Motorische und sensomotorische Testung

Zusätzlich zur klinischen Beurteilung wurde der Grad der sensomotorischen Beeinträchtigung mittels eines speziell für die Evaluation der motorischen Leistungsfähigkeit von Arm und Hand entwickelten Tests erhoben (Tab. 2), mit dem besonders umschriebene motorische und sensorische Defizite erfasst werden können (Kunesch et al. 1995). Im einzelnen wurden maximale Kraft beim Faustschluß, manuelle Geschicklichkeit, Apraxie, motorischer Hemineglect, oberflächliche Sensibilität und Muskeltonus untersucht. Dabei konnten in den Einzeltests Punktergebnisse von 0 (kompletter halbseitiger Funktionsverlust) bis 4 (normale Funktion) und 24 Punkte als Gesamtpunktzahl aller Modalitäten erzielt werden.

Der Test wurde im akuten Stadium nach Hirninfarkt (innerhalb 1-3 Tagen) und nach eingetretener motorischer Erholung zwei Tage nach dem PET-Scan durchgeführt.

Kraft

Score 0: Plegie des betroffenen Armes oder Beines

Score 1: Kraft im betroffenen Arm oder Bein so stark reduziert, daß gerade noch eine Bewegung gegen die Schwerkraft erlaubt ist. Residuelles motorisches Verhalten bestimmt von groben willkürlichen Flexoren- und Extensorensynergismen

Score 2: moderate Parese des betroffenen Armes/ Beines. Distal vom Ellenbogen nur grobe Bewegungen, bei Bewegungen gegen die Schwerkraft etwas stärkere Kraftanstrengungen als nötig. Aktive Handöffnungsbewegungen können durchgeführt werden. Die Fähigkeit, einen Gummiball gegen den Druck einer Pumpe auszupressen ist kleiner als 30 Prozent der nicht affizierten Hand.

Score 3: leichte Parese oder normale Kraft der Hüft-/Schultermuskulatur. Fähigkeit, den ausgestreckten Arm gegen die Schwerkraft nach oben zu halten auf der betroffenen Seite reduziert. Grobe individuelle Fingerbewegungen können aus eigener Kraft durch geführt werden. Handgriffstärke mittels Vigorimeter mehr als 50 Prozent der nicht betroffenen Hand.

Score 4: normale Greifkraft des Armes oder Beines kontralateral zur Läsion oder leichte Kraftminderung verglichen mit der ipsilateralen Hand.

Apraxie

Zum Screening wurde der Florida Apraxia Test verwendet. Bei Patienten mit vermuteter Apraxie wurde die Insuffizienz mit der Poeck Apraxie Testbatterie evaluiert. Weiterhin wurden gegenläufige Windmühlenbewegungen mit den Armen verwendet. Alle Ergebnisse flossen ein in die unten aufgeführte Skala.

Score 4: Normal

Score 2: leichte bis moderate Apraxie

Score 0: schwere Apraxie

Motorischer Neglect

Der motorische Neglect wurde während spontaner Bewegungen des Patienten mit dem betroffenen Arm und nach Anforderung, den betroffenen Arm in das kontralaterale Gesichtsfeld zu bewegen, evaluiert. Weiterhin wurden Reaktionen auf schmerzhafte Stimuli und Kriterien von Castaigne und Mitarbeitern verwendet.

Score 4: Normal

Score 2: leichter bis moderater motorischer Neglect

Score 0: schwerer Neglect

Sensorik

Die Untersuchung der sensomotorischen Handfunktionen schloß die Fähigkeit, Berührung bei Kontakt mit Baumwollwattestäbchen wahrzunehmen, regelrechten Lagesinn am Metacarpocarpalgelenk des Zeigefingers wahrnehmen zu können und die Fähigkeit, verschiedene Gegenstände, die dem Patienten in die Hand gegeben wurden, identifizieren zu können (Stereognosis), ein. Der sensorische Status der betroffenen Hand wurde mit dem der unbeeinträchtigten Hand verglichen.

Score 4: keine Unterschiede zwischen betroffener und nicht betroffener Hand

Score 3: leichte Defizite (Schwellen für Berührung und Lagesinn verdoppelt bei nahezu normaler Stereognosis)

Score 2: moderate Defizite (Schwellen für Berührung und Lagesinn drei- bis vierfach erhöht bei moderat beeinträchtigter normaler Stereognosis)

Score 1: schwere Defizite (Schwellen für Berührung und Lagesinn mehr als vierfach erhöht bei stark beeinträchtigter Stereognosis)

Score 0: nur größtes Berührungsempfinden nachweisbar bei gleichzeitig fast aufgehobenem Lagesinn und aufgehobener Stereognosis

Fingerfertigkeit

Untersucht wurden die Schnelligkeit und Sauberkeit von alternierenden Finger-Daumenbewegungen, Schreiben, das Zuknöpfen von Kleidungsknöpfen, das Zubinden von Schuhbändern und manipulative Fingerbewegungen wie das Drehen eines Glases in der Hand des Patienten.

Score 4: keine Beeinträchtigungen

Score 3: eine von vier Aufgaben leicht beeinträchtigt

Score 2: alle Aufgaben konnten bewältigt werden, jedoch verlangsamt und mit moderaten Beeinträchtigungen

Score 1: drei der vier Aufgaben konnten bewältigt werden, jedoch waren die Bewegungen stark verlangsamt und grob

Score 0: alle Aufgaben waren schwer beeinträchtigt

Muskeltonus und- reflexe

Score 4: Ruhetonus des Muskels normal, Sehnenreflexe normal oder leicht verstärkt

Score 2: Ruhetonus und Sehnenreflexe erhöht, bzw. verstärkt

Score 0: Ruhetonus und Sehnenreflexe extrem erhöht bzw. verstärkt

Tab. 2: Klinischer Test zur Evaluation motosensorischer Hand- und Beinfunktionen (Kunesch et al. 1995)

3.4 Läsionslokation und Volumen der Läsionen

Die Läsionslokation und die Vermessung der Läsionsvolumina erfolgte mittels Kernspintomogrammen einer volumetrischen 3D FLASH Sequenz (Frahm et al. 1986). Die 3D FLASH-Sequenz wurde innerhalb von drei Tagen vor oder nach dem PET-Scan mit einem 1.5 T SIEMENS MAGNETOM aufgenommen. Erzeugt wurden 128 sagittale Bilder mit einer Schichtdicke von 1.17 bis zu 1.25 mm und einer Pixelgröße von 1x1mm. Diese protonengewichteten Bilder wurden räumlich zum Standardgehirn des Computer-Brain-Atlas (CBA)-Atlas in orbito-meataler Orientierung ausgerichtet und zugleich in einem standardisierten Verfahren an die räumlichen Koordinaten des Talairachatlas angepasst (Seitz et al. 1990, Thurfjell et al. 1995, Bohm et al. 1991). Die auf den axialen Schnitten dargestellten Läsionen der einzelnen Patienten wurden aufeinander projiziert, um eine mittlere Läsionverteilung der von Hirninfarkten betroffenen Areale darstellen zu können (Abb. 5). Danach wurden die Läsionen entlang der Grenzen des Infarktdefektes auf einer Grauwert-Pixelanalyse basierend morphometrisch vermessen und die Läsionsvolumina durch Multiplikation mit der Schichtdicke der betroffenen Schnittbilder ermittelt.

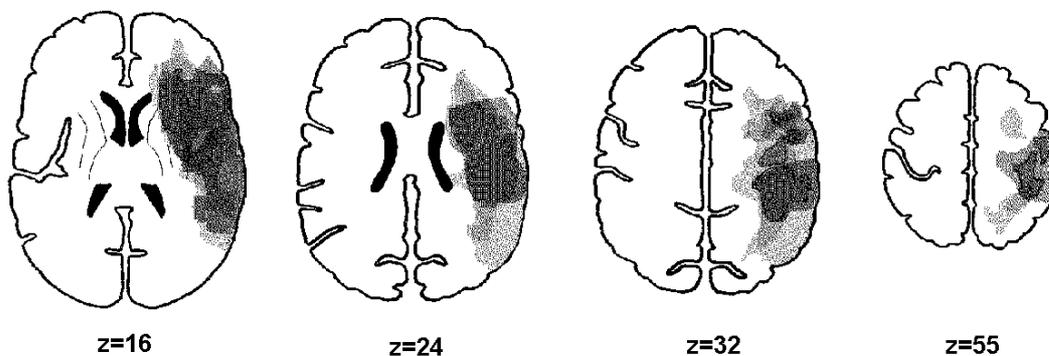


Abb. 5: Verteilung der Läsionen auf vier Schichten entsprechend den Z-Koordinaten des Talairach- und Tournoux-Atlas. Dunkle Areale zeigen die Überschneidungen der Läsionsvolumina zwischen den Patienten an. Die mittleren und hinteren Anteile der Capsula interna sowie der Thalamus waren bei allen Patienten von der ischämischen Läsion ausgespart.

3.5 Evozierte Potentiale

Die Funktionalität des motorischen Kortex, des Tractus corticospinalis sowie der somatosensorischen Afferenzen in den Hintersträngen des Rückenmarks, des Thalamus und dem somatosensorischen Kortex wurde bei den Patienten durch magnet- und somatosensorisch evozierte Potentiale zum Zeitpunkt von drei Tagen vor oder nach dem PET-Scan überprüft.

3.5.1 Magnetisch evozierte Potentiale

Als magnetisch evozierte Potentiale (MEP) werden Summenaktionspotentiale bezeichnet, die nach Stimulation des motorischen Kortex mittels kurzer Magnetfeldimpulse in den entsprechenden Muskeln abgeleitet werden können (Clauss 1989).

Magnetisch evozierte Potentiale wurden an der rechten und linken unteren Extremität im jeweiligen Musculus interosseus dorsalis I (FDI) und dem Musculus tibialis anterior (TA) unter Verwendung eines Magstim 200 (NOVAMETRIX) sowie einer konventionellen Spule mit einem äußeren Durchmesser von 12 cm für den FDI und einer gewinkelten Figur-8-Spirale für den TA abgeleitet. Die Patienten waren dabei vigilant und kooperativ.

Die Stimulationsstärke wurde auf ein eineinhalbfaches des Schwellenwertes der entspannten FDI und TA auf der Seite kontralateral zur stimulierten intakten Hemisphäre festgelegt. Dies ermöglichte vergleichbare MEP-Amplituden auf beiden Seiten (Clauss 1989).

Um MEP in den FDI zu erzeugen, wurde die 12 cm-Spirale über dem Scheitel (Cz) zentriert, für die MEP-Erzeugung in den TA wurde die gewinkelte Figur-8-Spirale 4 cm vor dem Vertex positioniert. Die MEP wurden mit selbstklebenden Oberflächenelektroden abgeleitet, während die aktive Elektrode über der Bauchmuskulatur, die indifferente Elektrode über der Sehne plazierte wurde (Meyer et al. 1991). Die Ableitung der MEP erfordert eine Bahnung, die normalerweise bei einer Vorspannung von etwa zehn Prozent der maximalen isometrischen Kraft des betroffenen Muskels erzielt wird. Um verlässlicher reproduzierbare MEP zu erhalten, wurde bei dieser Untersuchung die Bahnung durch tonische, willkürliche Kontraktionen bei 20-30 Prozent der maximalen isometrischen Kraft des FDI und TA auf der nicht betroffenen Seite erzeugt.

Die zentralen motorischen Leitungszeiten wurden errechnet, indem die periphere Leitungszeit nach elektrischer Nervenstimulation von den fünf schnellsten kortikal evozierten Antworten abgezogen wurden. Auf beiden Seiten wurden die MEP-Amplituden als Prozent der größten erzielbaren MEP-Amplituden berechnet und mit den maximalen M-Wellen verglichen, die bei

supramaximaler elektrischer Stimulation der ulnaren und peronealen Nerven berechnet werden konnten (Kloten et al. 1992, von Giesen et al. 1994, Hess et al. 1987).

3.5.2 Somatosensorisch evozierte Potentiale

Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) wurden mittels kutaner Elektroden über dem Nervus medianus und Nervus tibialis erzeugt. Ableitungen der nach rostral fortgeleiteten Impulswelle erfolgten über dem somatosensorischen Kortex. Die Stimulation erfolgte mit einer Frequenz von 3 Hz (Stöhr et al. 1983). Die Potentiale der Kopfhaut wurden über 200 Antworten gemittelt. Stimuliert wurden der Nervus medianus mit bipolaren Oberflächenelektroden am Handgelenk, ebenso wie der Nervus tibialis am Fußgelenk. Die Intensität des 0.1ms andauernden Rechteckimpulses wurde auf 4 mA über dem Schwellenwert festgelegt. Während die SEP der Nervus Medianus-Stimulationen 8cm lateral zur Mittellinie und 3cm hinter dem Scheitel (C3', C4') aufgenommen wurden, geschah dies beim Nervus tibialis in der Mittellinie 3cm hinter dem Scheitel.

Unter den oben beschriebenen Versuchsbedingungen wurden die Latenzen und Amplituden des N20 Potentials (negative Hauptkomponente N20/nachfolgende Positivität P25) als primärer kortikaler Antwort nach der Nervus medianus-Stimulation und des P40 Potentials als positiver Hauptkomponente des sensiblen Kortex nach Nervus Tibialis-Stimulation gemessen. Die Amplitude wurde von der Basis bis zum Gipfel ausgemessen.

3.6 PET-Messungen

Gemessen wurde der regionale zerebrale Blutfluß (rCBF) nach intravenöser Bolusinjektion von 40mCi (O^{15})-Butanol mit der GE/SCANDITRONIX PC4096 plus PET-Kamera. Die optimale Auflösung dieser Kamera belief sich auf 4,9mm in der Ebene mit einem Schichtabstand von 6,4mm. Das axiale Messfeld der acht Detektorringe betrug 105 mm und überspannte damit nach erfolgter Positionierung bei allen Patienten und Kontrollpersonen den gesamten motorischen Kortex und die oberen Schichten des Cerebellums. Die Bestimmung der Emissionsabschwächung durch das Hirngewebe erfolgte mittels einer rotierenden Ge^{68} -Stiftquelle mit einer definierten Abgabe von 120 MBq vor der Messung. Die resultierenden 15 PET-Schichtaufnahmen wurden unter Verwendung eines Hanning-Filters mit einer effektiven Auflösung (full width of half maximum = FWHM) von 9 mm rekonstruiert. Zur Quantifizierung der Bilder wurde ein Algorithmus verwendet, der aus den arteriellen Blutproben individueller Daten errechnet wurde (Tellmann et al. 1997) und eine arterielle Punktion der Patienten und Kontrollpersonen zur Messung der aktuellen (O^{15})-Butanol-Konzentration im arteriellen Blut erübrigte. Dieser Ansatz erlaubte eine Quantifizierung des rCBF in ml/g/min und ergab so quantifizierbare regionale zerebrale Blutflußraten, wobei die mittlere Blutflussrate in einer mittleren Schichtebene, die die Basalganglien und den Thalamus einschloß, entsprechend einem mittleren rCBF von 50ml angesetzt wurde. Eine mittlere Konturschwelle von 30% des Maximums erbrachte eine reliable Erfassung funktionstüchtigen Hirngewebes (Knorr et al. 1993) und schloß somit die Infarktläsionen von der Mittelwertbildung aus.

Um auditive und visuelle Störgrößen auszuschließen, wurden den Patienten die Augen verbunden, der Meßraum abgedunkelt und jegliche Geräusentwicklung unterbunden. Die Messungen wurden eingeteilt in drei verschiedene Durchgänge mit somatosensorischen und motorischen Aufgabenstellungen und Pausen von jeweils 15 Minuten sowie eine Messung unter Ruhebedingungen. Die Reihenfolge der Aufgabenstellungen bei den einzelnen Patienten und Kontrollpersonen war randomisiert, wobei der Ruhe-Scan entweder als erster oder letzter Scan durchgeführt wurde. Die einzelnen PET-Scans wurden zum Zeitpunkt der intravenösen Bolusinjektion von jeweils (O^{15})-Butanol gestartet, anschließend wurde sofort mit Kochsalz nachgespült.

Sämtliche motorischen und somatosensorischen Aufgaben wurden vor dem Scan mit den Patienten und Kontrollpersonen geübt, bis die Durchführung verstanden worden war. Der Katalog von motorischen Aufgabenstellungen bestand aus schnellstmöglichen Durchführungen von Fingersequenzen mit der beeinträchtigten und der unbeeinträchtigten Hand. Die Patienten waren

nur in der Lage, einfache Daumen-Finger-Oppositionen in auf- und absteigender Reihe (D1-D2, D1-D3, D1-D4, D1-D5, D1-D4, D1-D3, etc.) durchzuführen. Während der Untersuchungen wurden sowohl Ausführung der Fingersequenzen als auch Anzahl der Durchläufe registriert.

Die somatosensorische Aufgabe bestand in der taktilen Exploration von rechteckigen Parallelepipeda mit der betroffenen Hand. Dabei wurde den Versuchspersonen nacheinander ein Paar von geometrischen Objekten in die beinträchtigte Hand gegeben, die dieselbe Materialbeschaffenheit (Aluminium), dieselbe Dichte ($2,690 \text{ Kg/m}^3$) und dasselbe Gewicht aufwiesen (32,5g) (Roland et al. 1975). Ebenso waren die Härte (343.23 N/mm^3) und Temperaturleitfähigkeit ($2.38 \text{ W/cm} \times \text{ Kelvin}$) im selben Bereich. Die Objekte unterschieden sich nur in der Länge, vom Würfel bis zum länglichen Quader rangierend (Seitz et al. 1991). Die Patienten mußten nun entscheiden, ob das zweite Objekt in den Längenausmaßen größer oder kleiner war als das vorausgehende. Wenn dieses länglicher war, sollten sie es durch Strecken des Daumens der betroffenen Hand anzeigen. Die Wahl der Explorationstaktik wurde den Patienten selbst überlassen. Die Anzahl der explorierten Objekte wurde auf eine Frequenz Auswahl/min ausgerechnet. Außerdem wurde bestimmt, wie viele Objektpaare richtig erkannt wurden.

3.7 Bilddatenanalyse

Die rCBF-Aufnahmen wurden mittels des Computer-Brain-Atlases (CBA), Version 3.2 von Bohm und Greitz (Seitz et al. 1990) auf ein Standardgehirn angepaßt und anschließend räumlich standardisiert, so daß ein interindividueller Vergleich möglich war. Dabei wurden die unterschiedlichen Hirnvolumina und -proportionen der Versuchspersonen untereinander angeglichen. Dies geschah durch ein Anpassen der MR-Daten an ein Standardgehirn definierter Größe und Position. Auch die räumlichen Differenzen zwischen Standardgehirn und den Gehirnen der Kontrollen wurden entsprechend angeglichen. Bei diesem Standardisierungsverfahren wurden alle MR-Volumina und die Läsionen auf eine, einheitliche (linke) Seite transferiert.

Die resultierenden PET-Datensätze hatten alle dieselben Proportionen und Volumina, enthielten jedoch die individuellen räumlichen und stoffwechselphysiologischen Informationen der einzelnen Testpersonen. Durch dieses Verfahren wurde eine interindividuelle Datenanalyse der PET-Informationen ermöglicht.

Die Standard-PET-Datensätze bestanden aus 21-schichtigen PET-Bildern mit einer Schichtdicke von 6.43mm und einer Matrix von 128x128 Pixeln, von denen jeder 2.55 x 2.55 mm maß. Nach der Standardisierung wurden die Ruhebilder von den Aktivierungsbildern abgezogen, die Differenzbilder in Gruppen eingeteilt und statistische Bilder daraus berechnet.

Für jede untersuchte Modalität wurde sowohl eine Patienten- als auch eine Kontrollpersonengruppe erstellt. In den Gruppen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen sowie deskriptive t-Maps errechnet. Das Verfahren basierte auf einer „Pixel-für-Pixel-Analyse“, wobei für jeden Pixel Mittelwerte, Standardabweichungen und eine t-Statistik errechnet wurden.

Die t-Statistik berechnete signifikante Differenzen in den rCBF-Werten zwischen Ruhe und Aktivierung. Die t-Statistiken wurden nach der Formel

$$t = \frac{\Delta V}{SEM}$$

ermittelt, wobei ΔV die mittlere Differenz des regionalen Blutflusses darstellte und der Standard error of mean (SEM) sich wie folgt berechnete:

$$SEM = \frac{SD}{n}$$

mit n = Anzahl der Patienten /Kontrollpersonen

Die mittleren rCBF-Bilder der Patienten- und Kontrollpersonengruppe wurden außerdem mittels t-maps verglichen, die sich errechneten aus:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{[(SEM_1)^2 + (SEM_2)^2]}}$$

mit M_1 = Mittelwert der rCBF-Bilder der Kontrollpersonengruppe

M_2 = Mittelwert der rCBF-Bilder der Patientengruppe

SEM_1 = standard error of mean der Kontrollpersonengruppe

SEM_2 = standard error of mean der Patientengruppe

Probleme können bei diesen Berechnungen sogenannte Fehlregistrierungs-Effekte bereiten, die in den Differenzbildern durch überlappende Pixelwerte an der Bildauflösungsgrenze entstehen. So können Pixel singularär hohe Werte vermeintlich starke Aktivierungen vortäuschen. Um dieses Problem zu umgehen, wurden die rCBF-Bilder vor der Subtraktion mit einem Mittelwert-Filter mit einer Rastergröße von drei Pixeln (= 7,7mm) geglättet. Dieses Glätten erfolgt innerhalb der räumlichen Auflösung der rCBF-Bilder von ca. 9mm.

Die signifikanten Regionen mit dem Durchschnitt der mittleren rCBF-Veränderungen der Aktivierungsbilder gegenüber den Ruhebildern wurden durch eine Isokonturschwelle bei einem t-Wert ermittelt, der einem unkorrigierten p von <0.05 entspricht. Bei einem Schwellenwert von $p=0.01$ zeigten sich wegen der geringen Patientenzahl keine Aktivierungen. Der Schwellenwert der Unterschiede in den rCBF-Bildern zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe lag bei $t=3,702$ ($p<0.01$). T-Schwellenwerte wurden unter Berücksichtigung der zutreffenden Freiheitsgrade in Standardtabellen des zweiseitigen T-Tests ermittelt.

Um für die eingeschränkte räumliche Auflösung der PET-Bilder und die große Anzahl von Pixeln zu korrigieren, wurden als signifikante Regionen nur Cluster von mindestens 11 räumlich zusammenhängenden, überschwelligen Pixeln akzeptiert, was hinsichtlich der Auflösung in den t-maps einem korrigierten p -Wert von 0.05 entspricht (Wunderlich et al. 1997).

Bei der Auswertung der Unterschiede zwischen Infarktpatienten und Normalpersonen in den Ruhebildern wurde das Läsionsvolumen ausgeschlossen. Dies geschah entsprechend Phantomstudien (Knorr et al. 1993) durch das Anlegen einer binären Maske, die auf einem

Isokonturlevel von 30% des rCBF-Gruppenbilder der Patientengruppe erzeugt wurde und das Infarktgebiet von dem umgebenden, stoffwechselaktiven Gebiet reliabel unterscheiden konnte. Diese binäre Maske ordnete der grauen Substanz den Wert 1 zu, während das Infarktgebiet und das Hemisphärenmark den Wert 0 erhielt (Abb.6).

Durch Multiplikation der PET-Bilder mit der Maske wurden in der nachfolgenden Subtraktion nur rCBF-Unterschiede in der funktionstüchtigen grauen Substanz aufgezeigt, so dass die Läsionen der Patienten von der Subtraktion ausgeschlossen waren.

Da die durch die Stimulation hervorgerufenen rCBF-Veränderungen zum Teil stark unter den einzelnen Patienten variierten, wurde auch eine individuelle Analyse durchgeführt. Diese individuelle Methode basierte auf einer an Phantomen validierten empirischen Methode, die über eine 2-Parameter-Wahrscheinlichkeitsberechnung Regionen mit dem maximalen aufgabenbezogenen rCBF identifiziert (Knorr et al. 1993). Dafür wurden Region-of-Interest (ROIs) bei einem Isokontur-Level von 30 Prozent des Maximalwertes in den einzelnen der 21 Schichten der Differenzbilder gelegt.

Die Bereiche der rCBF-Veränderungen wurden bei jedem Kontrollpersonen und Patienten mittels Koregistrierung der MR-Daten topographisch lokalisiert und den anatomischen Regionen des CBA-Atlas zugeschrieben. Die stereotaktischen Koordinaten der Spitzenwerte in den deskriptiven t-Maps wurden unter Verwendung des CBA-Atlas erhoben.

Die signifikanten Regionen wurden zur Veranschaulichung auf das MRT des Patienten mit der größten Läsion überlagert.

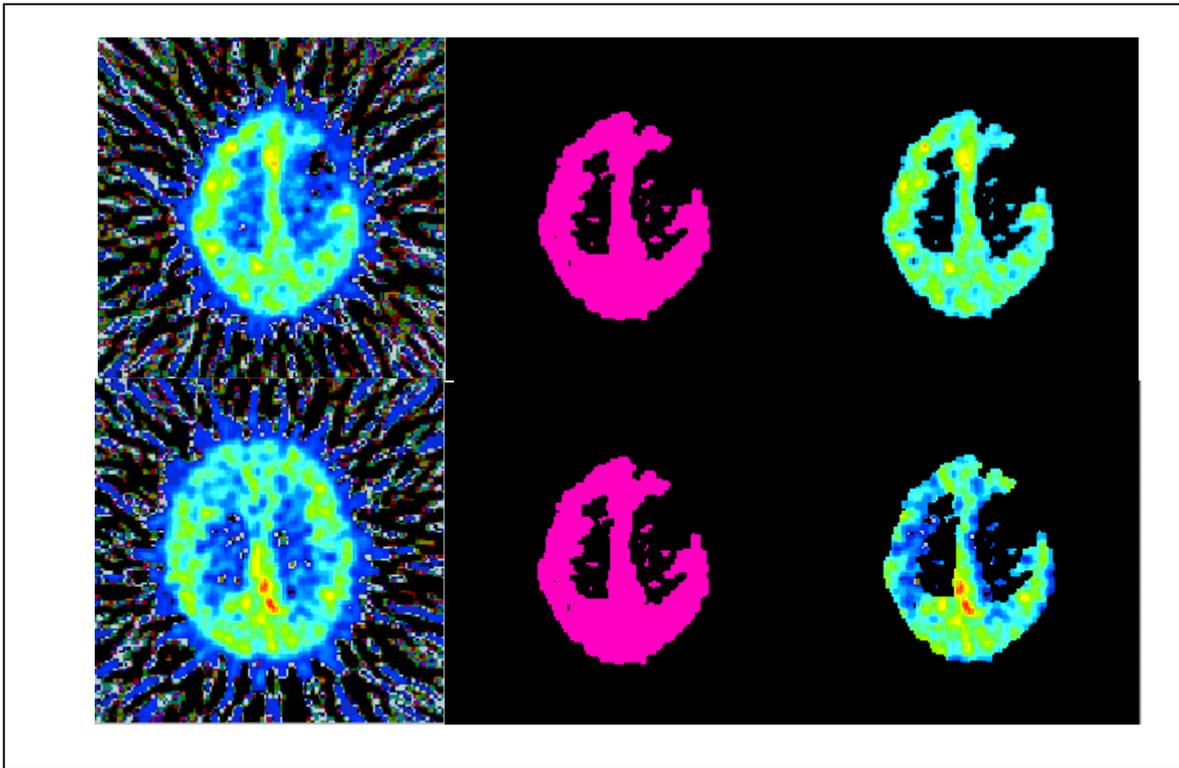


Abb. 6: Darstellung der Vorgehensweise bei der Subtraktionsanalyse von Kontrollpersonen und Patientendaten.

Links oben: die rCBF-Daten eines Patienten

Links unten: die rCBF-Daten eines gesunden Kontrollpersonen.

Mitte oben, unten: Die bei einer Isocontour von 30% auf den mittleren rCBF der Kontrollpersonen errechnete Maske, die mit den Kontrollpersonendaten multipliziert wurde.

Rechts: Die resultierenden Bilddaten, die einen Vergleich des rCBF zwischen Kontrollpersonen und Patienten unter Ausschluß der Läsion ermöglichen.

3.8 Statistik

Die motorischen Leistungen der Patienten wurden im akuten und chronischen Stadium wurden über den nicht-parametrischen Mann-Whitney-Test verglichen. Die parametrischen Meßwerte der evozierten Potentiale wurden im Seitenvergleich der betroffenen Seite mit der nicht betroffenen Seite über den zweiseitigen T-Test verglichen, ebenso wie die Fingerbewegungsrate. Die Beziehungen zwischen motorischen Testergebnissen, evozierten Potentialen, Läsionsvolumen und rCBF-Veränderungen wurden nach der nicht linearen Spearman Rank Korrelation berechnet.

Die statistische Analyse der PET-Daten ist detailliert im vorangegangenen Kapitel beschrieben worden.

4. Ergebnisse

4.1 Klinische Daten

Zum Zeitpunkt der Einweisung waren die Patienten hemiparetisch und litten auf der betroffenen Seite unter einem kompletten Verlust der Handmotorik. In den folgenden Wochen konnten sie sich jedoch signifikant erholen ($p < 0.001$). Der Motorische Testwert steigerte sich dabei um 57 Prozent (Abb.7). Die Dauer der Erholung erstreckte sich über unterschiedlich lange Zeiträume. So zeigte sich, daß bei ansteigender Größe des Infarktvolumens auch eine längere Phase zur stabilen Funktionserholung benötigt wurde (siehe Tab. 1). Demgegenüber erholte sich ein Patient mit einer mittelgroßen Läsion in kurzer Zeit deutlich. Dabei betrug die mittlere Dauer bis zur endgültigen Funktionserholung 22,7 Wochen (SD:33,5). Es fand sich keine Korrelation zwischen Läsionsvolumen und Erholungsdauer.

Die erfolgte Erholung erlaubte es den Patienten wieder, einfache, alltägliche Verrichtungen mit der betroffenen Hand auszuführen. Zum Zeitpunkt des PET-Scans waren damit sequentielle Daumen-Fingerbewegungen und taktile Exploration von Parallelepipeda bei jedem Patienten durchführbar.

Alle Patienten wiesen einen Territorialinfarkt im Bereich der Arteria cerebri media auf. Die Läsionen hatten ein unterschiedliches Läsionsvolumen, wobei der ipsilaterale Nucleus caudatus, der Thalamus und der mittlere und hintere Anteil der Capsula interna ausgespart blieben (Abb. 6). Der dorsomediale Anteil des präzentralen Gyrus war bei den meisten Patienten ebenfalls vom Infarkt ausgeschlossen. Bei vier Patienten waren die anliegenden Bereiche des postzentralen Gyrus allerdings in den Infarktbereich eingeschlossen (Abb.5).

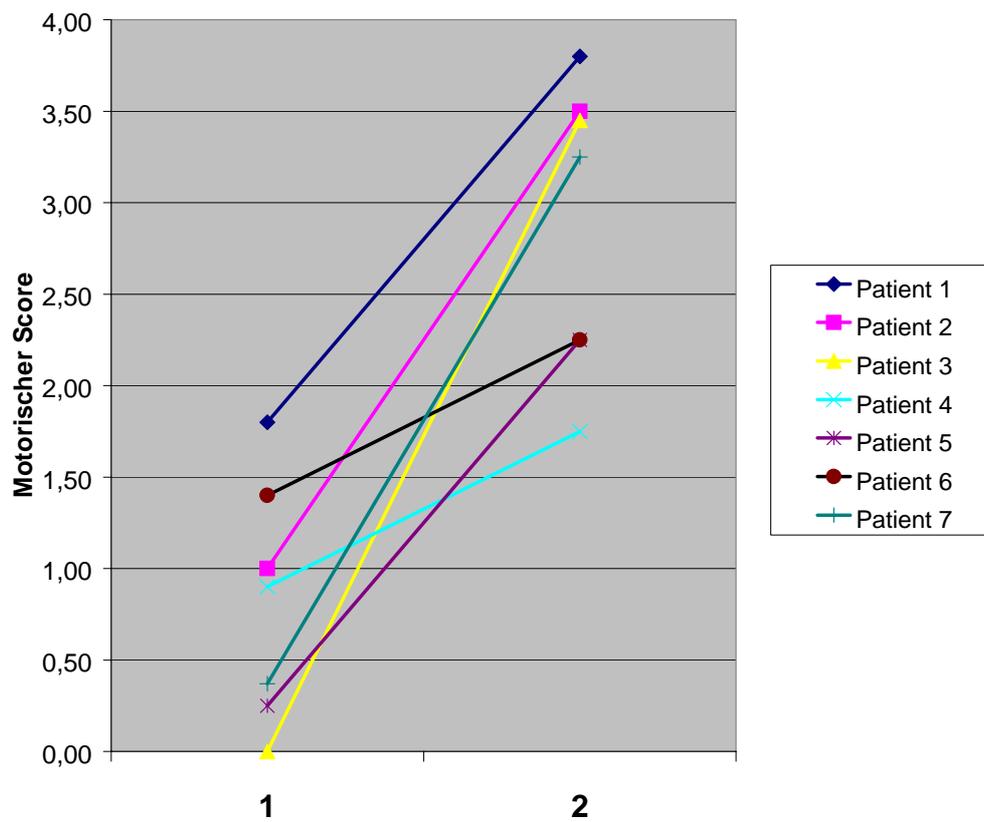


Abb. 7: Erholungsraten der Patienten, 1: Initiale Untersuchung, 2: Untersuchung zum Zeitpunkt des PET-Scans

4.2 Evozierte Potentiale

Die MEP-Amplituden der kontraläsionell abgeleiteten FDI und TA waren signifikant vermindert ($p < 0.05$), während die Latenzen nahezu unbeeinträchtigt waren (Tab. 3). Bei den SSEP zeigte sich ebenfalls eine signifikante Verminderung ($p < 0.05$) der Amplituden des kontraläsionellen Nervus medianus, während keine Änderungen bei den Amplituden und Latenzen nach Stimulation der Nervi tibiales zu finden waren (Tab. 3).

Magnevevozierte motorische Potentiale				
	gesunde Seite		betroffene Seite	
	FDI	TA	FDI	TA
Amplitude (mV)	13.5 (6.0)	9.7 (4.3)	7.7 (7.7)	5.8 (3.2)
Amplitude (%)	56 (15)	65 (18)	36 (22)	45 (24)
Latenz (ms)	6.4 (1.1)	16.6 (2.0)	6.9 (1.6)	17.7 (2.3)

Somatosensorisch evozierte Potentiale				
	gesunde Seite		betroffene Seite	
	N.Medianus	N.Tibialis	N.Medianus	N.Tibialis
Amplitude (μ V)	5.0 (2.8)	1.2 (0.7)	2.2 (1.0)	1.3 (0.7)
Latenz (ms)	19.9 (1.0)	43.0(4.3)	21.5 (5.3)	43.1 (4.8)

Tab. 3: MEP- und SEP-Daten der Patienten. Die Werte geben Mittelwerte wieder, in Klammern sind die Standardabweichungen angegeben. Die fettgedruckten Werte zeigten sich im paarigen T-Test von der kontralateralen, nicht betroffenen Seite verschieden ($p < 0,05$).

Es fanden sich keine Korrelationen zwischen den motorischen Testwerten und den MEP des FDI, den SEP nach Stimulation des Nervus medianus, dem Intervall zwischen Schlaganfall und PET-Scan und der Läsionsgröße.

4.3 Kinematische Analyse

Während des PET-Scans erzielten die Patienten eine Fingerbewegungsrate von 1,65 +/- 0,7(SD) pro Minute mit der nicht beeinträchtigten ipsiläsionellen Hand (Tab.4). Die kontraläsionelle Hand zeigte mit 1,0 +/- 0,5 (SD) Fingerbewegungen eine signifikante Reduktion ($p < 0,05$). Darüberhinaus war die Reihenfolge der Fingerbewegungen im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen verändert. So konnten nur einfache sequentielle Daumen-Fingeroppositionsübungen vollzogen werden, nicht jedoch eine komplizierte Sequenz wie dies bei gesunden Kontrollpersonen möglich ist (Seitz und Roland, 1992). Insgesamt war die Fingerbewegungsrate auf beiden Seiten gegenüber den Normalpersonen reduziert ($p < 0,05$).

Während der taktilen Exploration wurden 5,8 (+/- 2,8 SD) Objekte / Minute exploriert. Die erzielten Werte zeigten sich signifikant ($p < 0,05$) gegenüber den Werten gesunder Versuchspersonen reduziert (Seitz et al. 1991). So lag auch die Diskriminationsleistung im Bereich von Zufallsraten um 50%, was die deutliche Beeinträchtigung der Patienten auch im Bereich der somatosensorischen Fähigkeiten aufzeigte.

Während der gesamten Untersuchungen zeigten sich keine zusätzlichen Fingerbewegungen der gegenseitigen, unbeteiligten Hand.

Patient	Fingerbewegungen ipsiläsionell /sek	Fingerbewegungen kontraläsionell /sek	Richtig explorierte Objekte kontraläsionell /min
1	1,5	1	6
2	2,6	2,05	12
3	1,6	0,5	5,7
4	1,78	1,0	4,6
5	0,55	0,6	3,75
6	1,01	0,6	2,60
7	2,5	1,25	5,8
Mittelwert der Patienten	1,65	0,98	5,78
Standardabweichung	0,68	0,52	2,78
Mittelwert Kontrollpersonen	3,2	3,2	7,5

Tab .4: kinematische Daten der Patienten während sequentieller Fingerbewegungen und taktiler Exploration. Normwerte der Kontrollpersonen aus Seitz und Roland (1992) und Seitz et al. (1991)

4.4. Aufgabenspezifische rCBF-Veränderungen

Während sequentieller Fingerbewegungen mit der erholten Hand nahm der mittlere rCBF in den prämotorischen kortikalen Arealen beider Hemisphären zu. Die Aktivierungen im ipsiläsionellen Frontomesialkortex umfaßten die SMA sowie Bereiche des cingulären Kortex.

Wie aus dem koregistrierten MR zu erkennen war, erfolgten die stärksten Veränderungen des mittleren rCBF im dorsolateralen Anteil des prämotorischen Kortex entlang der hinteren Windung des präzentralen Sulcus auf der ipsiläsionellen Seite und entlang der vorderen Windung des Sulcus präcentralis der kontralateralen Seite (Abb.8). Zusätzlich konnten signifikante rCBF-Veränderungen in unüblichen Regionen wie dem ipsiläsionellen vorderen Cingulum, dem ipsiläsionellen präfrontalen Kortex und der kontraläsionellen Hippokampusformation festgestellt werden (Tab. 5). Besondere Bedeutung hat die Beobachtung, daß kein Aktivierungsareal im motorischen Kortex nachgewiesen werden konnte (Abb. 8). Die Ergebnisse spiegelten sich auch in der individuellen Datenanalyse wieder, wo ebenfalls keine Aktivierungen im ipsiläsionellen und kontraläsionellen primären motorischen Kortex während Fingerbewegungen der betroffenen Hand gefunden wurden. Ein rCBF-Anstieg wurde auch nicht beobachtet, wenn die Schwellenwerte gesenkt wurden.

Sequentielle Fingerbewegungen der nicht betroffenen ipsiläsionellen Hand induzierten mittlere rCBF-Anstiege im kontraläsionellen motorischen, prämotorischen und somatosensorischen Kortex. Ebenso zeigten sich Aktivierungen im ipsilateralen parietalen Kortex und der SMA-Region (Tab. 5).

Die Aktivierungsmuster bei den Patienten kontrastierten zu den sequentiellen Fingerbewegungen mit der rechten Hand bei den Kontrollpersonen (Abb. 8). Hier fanden sich Aktivierungen im linken PMC und Motorkortex sowie rechts im Kleinhirnvorderlappen. Demgegenüber zeigten sich keine rCBF-Veränderungen im ipsilateralen motorischen und somatosensorischen Kortex.

Der Vergleich der rCBF-Bilder während der Fingersequenzen mit der kontraläsionellen Hand bei den Patienten und der rechten Hand bei den Kontrollpersonen während der Fingersequenzen zeigte einen signifikant ($p < 0.01$) höheren rCBF im motorischen Handareal der Kontrollpersonen. Ebenso zeigten sich im zum aktivierten Handareal kontralateralen Cerebellum der Kontrollpersonen signifikant ($p < 0.01$) höhere rCBF-Werte als bei den Patienten (Tab. 6, Abb. 9). Diese höheren rCBF-Werte bei den Kontrollpersonen dürfte mit ihrer höheren Fingerbewegungsrate zusammenhängen (Schlaug et al. 1996).

Demgegenüber fanden sich keine stärkeren Aktivierungen bei den Patienten gegenüber den Kontrollen.

Die taktile Exploration mit der erholten, betroffenen Hand führte zu Aktivierungen des ipsiläsionalen prämotorischen Kortex, der bilateralen motorischen Areale und der SMA sowie dem ipsiläsional lateralen präfrontalen Kortex. Auch hier fanden sich keine Aktivierungen des motorischen und somatosensorischen Kortex, des Lobulus parietalis superior und des Thalamus der betroffenen Hemisphäre. Stattdessen zeigten sich Aktivierungen in der kontraläsionalen Hemisphäre, die den anterioren parietalen Kortex, den mesialen präfrontalen Kortex und das vordere Cingulum einschlossen (Tab.5).

Während der taktilen Exploration konnten in den individuellen Datenanalysen ebenfalls keine Aktivierungen in den ipsiläsionalen oder kontraläsionalen motorischen Kortex gefunden werden.

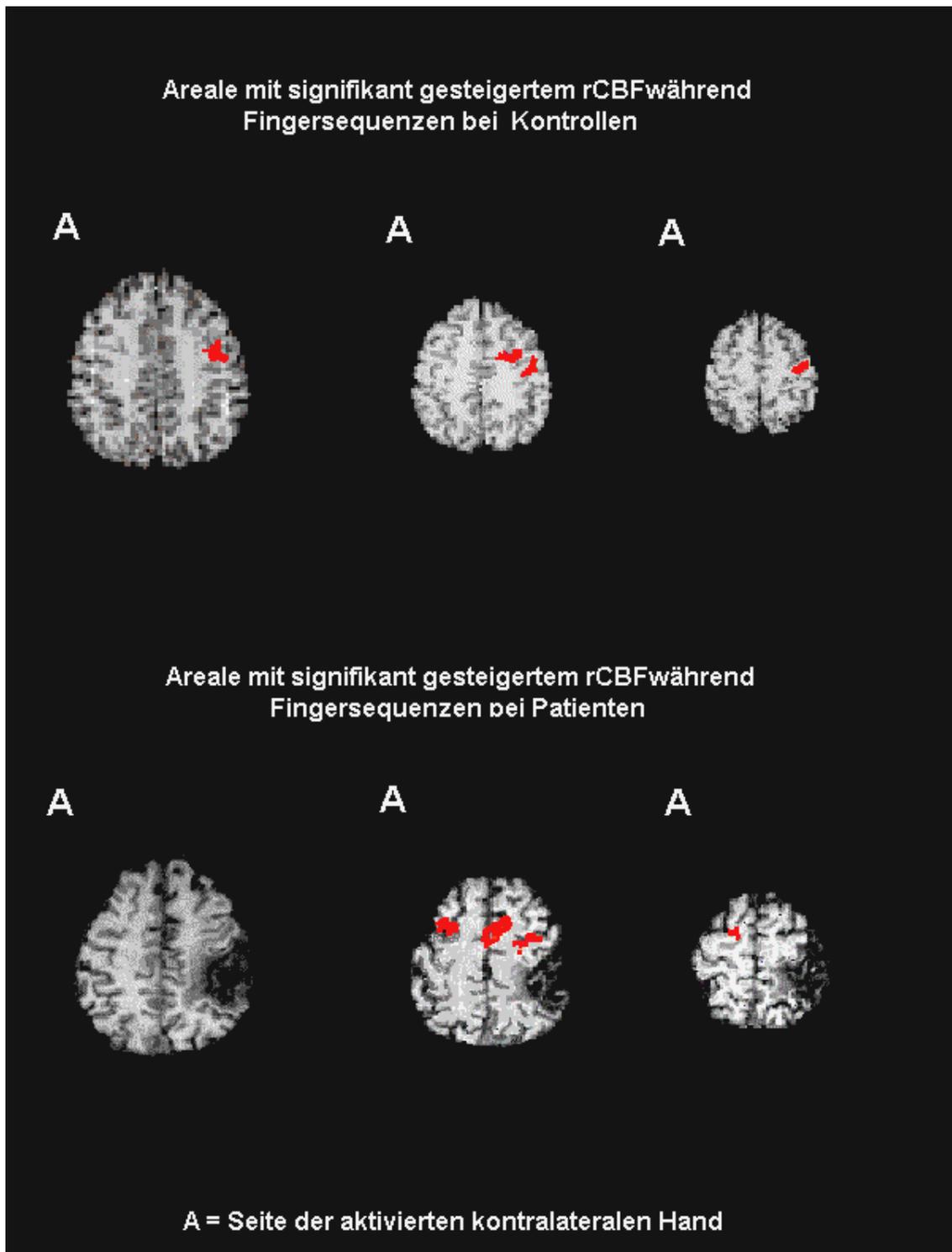


Abb. 8: Aktivierungen der Patienten und der Kontrollgruppe: Die Kontrollgruppe zeigt Aktivierungen im kontralateralen Gyrus präcentralis und dem prämotorischen Kortex ($p < 0.05$). In der Patientengruppe finden sich dagegen keine Aktivierungen des primären motorischen Kortex, dafür aber rCBF-Anstiege im kontra- und ipsiläsionellen prämotorischen Kortex und der ipsilateralen SMA.

Sequentielle Fingerbewegungen mit der betroffenen Hand

Prämot. Kortex CL	28, 2, 47	10,24	772
Suppl. Motor. Areal IL	-8, 1, 47	19,50	952
Ant.Cingulum IL	-9 16, 33	27,30	1235
Lat. Präfrontaler Kortex <i	-24, 50, 11	20,50	540
Hippocampus CL	34, -48, -1	43,70	463

Sequentielle Fingerbewegungen mit der nicht betroffenen Hand

Region	Koordinaten	Prozent	Aktivierung in mm ³
Motorischer Kortex CL	48,-12, 47	30,30	3395
Sensorischer Kortex CL	47, -21, 43	28,00	3009
Prämot. Kortex CL	33, -2, 40	26,20	1440
Suppl. Motor. Areal CL	4, 5, 43	19,00	1492
Ant. Inf. Cingulum CL	3,20,22	21,50	489
Cuneus CL	12, -80, 13	24,50	849

Taktile Exploration mit der betroffenen Hand

Region	Koordinaten	Prozent	Aktivierung in mm ³
Prämot. Kortex IL	-51,52	20,48	489
Suppl. Motor. Areal CL	2, 9, 47	10,24	977
Front. Operkulum CL	35,25, 0	17,40	720
Postzentraler Gyrus CL	50,-15,25	10,24	1054
Ant par. Kortex CL	39,-34, 43	20,80	1260
Precuneus CL	7,-52,52	16,40	540
Lat. Präfront. Kortex CL	36,41,20	10,24	1183
Mesial front. Kortex CL	3,25,35	22,10	566

Tab. 5: Mittlere rCBF-Anstiege in der Patientengruppe während sensomotorischer Aktivierung. IL= Ipsilateraler Kortex, CL= Kontralateraler Kortex. Koordinaten x,y,z in mm des stereotaktischen Raumes (Talairach und Turnoux, 1988)

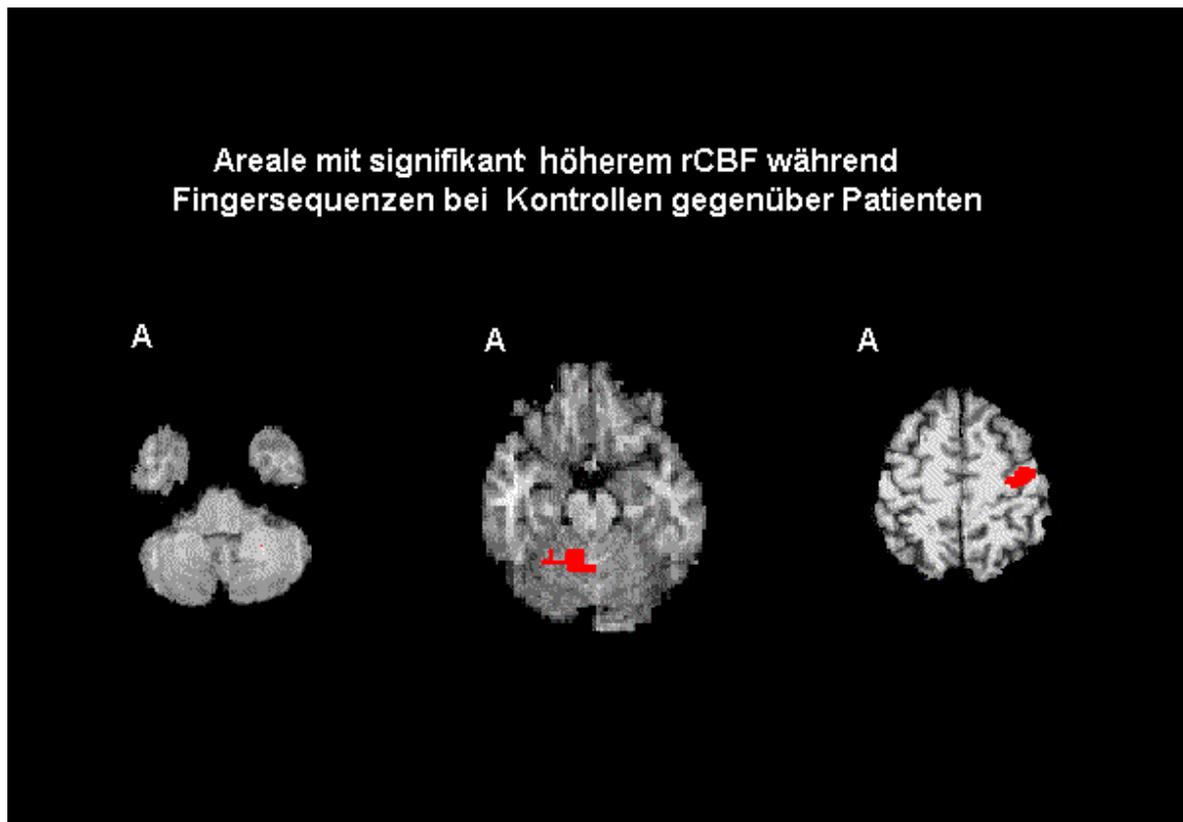


Abb. 9: Areale mit gesteigertem rCBF in den Scans der Kontrollgruppe gegenüber der Patienten während sequentieller Fingerbewegungen.

Region	Koordinaten	Prozent	Aktivierung in mm ³
Cerebellum CL	17, 53, -18	54,04	858
Gyrus praecentralis IL	-35, -10, 55	44,18	494

Tab. 6: Areale mit gesteigertem rCBF in den Scans der Kontrollgruppe gegenüber der Patienten während sequentieller Fingerbewegungen. Koordinatenangaben sind dem stereotaktischen Atlas von Tournoux und Talairach entnommen. Volumenangaben in mm³. IL= ipsiläsioneller Kortex, CL= kontraläsioneller Kortex.

4.5 Veränderungen des rCBF in Ruhe

Der rCBF in Ruhe war bei den Patienten insgesamt niedriger in PMC und SMA gegenüber der nicht betroffenen Hemisphäre (Abb.10). Der mittlere rCBF in Ruhe war bei den Patienten auf der ipsiläsionellen Seite auch im Thalamus niedriger als auf der kontraläsionellen Seite, was sich in einem Asymmetrieindex von 0.72 niederschlug. Dieses Ergebnis läßt sich durch das Phänomen der Diaschisis erklären, bei der nicht vom Infarkt betroffene, aber mit den infarzierten Bereichen über Afferenzen und Efferenzen zusammenhängende Areale eine Stoffwechsellinderung aufweisen (Seitz et al. 1994). Diese dennoch geringe Fernwirkung im Thalamus stimmte mit den Ergebnissen früherer Studien an Patienten mit guter postschämischer Prognose überein (Binkofski et al. 1996).

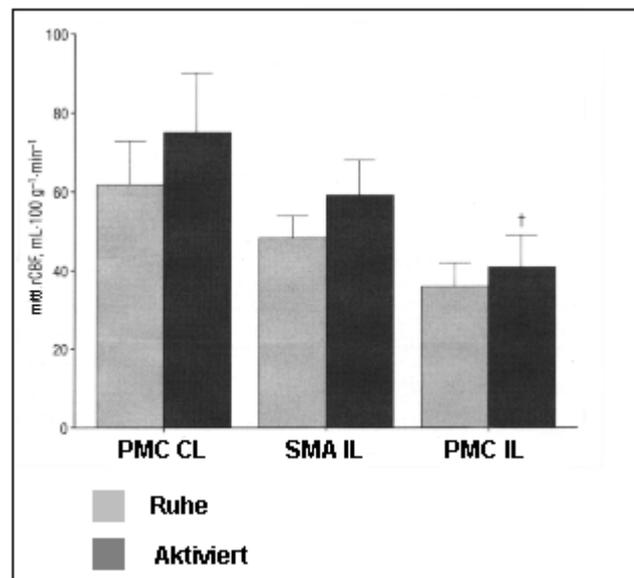


Abb.10: mittlerer rCBF im kontralateralen prämotorischen Kortex (PMC CL), dem ipsilateralen supplementärmotorischen Areal (SMA IL) und dem ipsilateralen prämotorischen Kortex (PMC IL) bei den erholten Patienten.

Um die Unterschiede des rCBF in Ruhe zwischen Patienten und Kontrollpersonen topographisch zu ermitteln, wurden die Ruhebilder der Kontrollgruppe von denen der Patientengruppe abgezogen. Hierbei ergaben sich keine Areale mit höheren rCBF-Werten bei den Kontrollpersonen gegenüber den Patienten.

Die reziproke Differenzbildung zeigte jedoch bei den Patienten signifikant verminderte ($p < 0.01$) Regionen im Bereich des ipsilateralen dorsolateralen, frontalen Kortex, sowie im posterioren

Parietalkortex bei den Patienten (Tab.7). Diese Areale lagen außerhalb der strukturellen Infarktläsion.

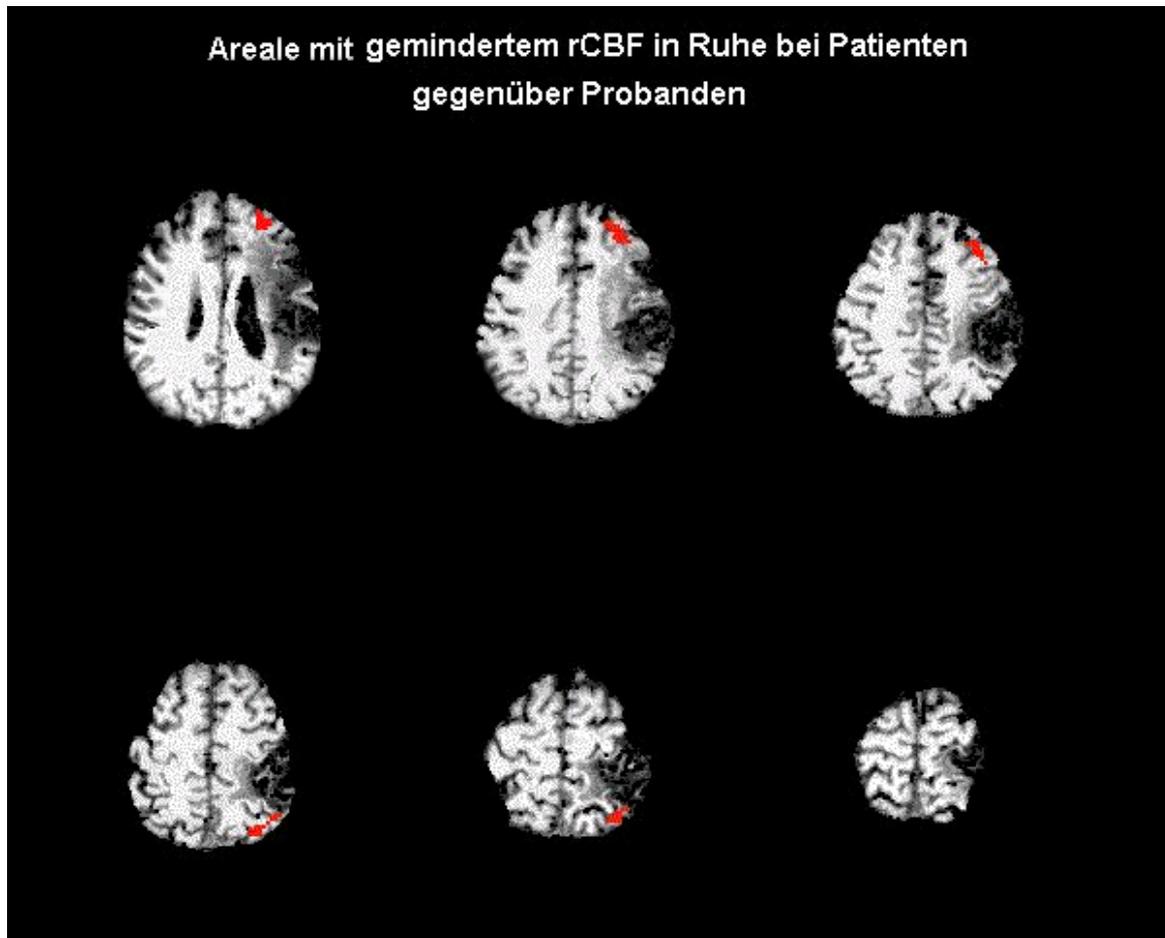


Abb.11: Areale mit vermindertem rCBF in den Ruhescans der Patienten gegenüber der Kontrollgruppe

Region	Koordinaten	Prozent	Volumen
Gyrus frontalis medius IL	-37, 49, 24	-52,86	1.220
Lobus parietalis superior IL	35, -65, 50	-35,33	650

Tab 7: Areale mit vermindertem rCBF in den Ruhescans der Patienten gegenüber der Kontrollgruppe. Koordinatenangaben sind dem stereotaktischen Atlas vonTournoux und Talairach entnommen. Prozent gibt die Minderung des rCBF in Ruhe bei Patienten gegenüber den Kontrollen an. Volumenangaben in mm³. IL= ipsiläsioneller Kortex

5. Diskussion

Die Untersuchung der Erholung motorischer Funktionsstörungen bei Hirninfarktpatienten stellt ein geeignetes humanes Modell dar, um die Reorganisationsfähigkeit des menschlichen Gehirns zu untersuchen. Dies liegt zunächst daran, daß sich das Infarktereignis in typischer Weise durch die entsprechende Klinik des Patienten als ein zeitlich klar definierbares Geschehen auszeichnet (Tei H et al. 1999). Weiterhin lassen sich die ursächlichen Veränderungen des Hirngewebes in einem kurzen Zeitraum ermitteln (Heiss et al. 1992, Schwamm et al. 1998). Der Hirninfarkt entsteht im Versorgungsgebiet des okkludierten Gefäßes und kann heute mit den neu entwickelten Verfahren der perfusions- und diffusionsgewichteten Sequenzen der Kernspintomografie und der Angiographie bereits in der Akutphase abgebildet werden (Gejer et al. 1999). Zu späteren Krankheitszeitpunkten kann die resultierende Hirnläsion in T1-gewichteten Aufnahmen topologisch bestimmt werden (Del Bigio et al. 1999). Die Kombination von klinischer Evaluation und bildgebenden Verfahren ermöglichen somit die zeitliche Verlaufsbeurteilung der funktionellen Veränderungen hinsichtlich eines geschädigten Hirnareals.

Da der Schwerpunkt der vorliegenden Untersuchung auf dem chronischen Reorganisationsstadium des Gehirns lag, wurde der Hirnsubstanzdefekt im chronischen Krankheitsstadium als Läsion zu Grunde gelegt.

Bei der Beurteilung von Hirnläsionen ist in Betracht zu ziehen, daß die Versorgungsgebiete der einzelnen Hirnarterien keine Zuordnung zu funktionellen Einheiten des Kortex aufweisen, so daß funktionsübergreifend mehrere Einheiten geschädigt werden können (Freund 1987). Auch können Bahnsysteme zwischen verschiedenen Hirnregionen in die Infarktläsion eingebunden sein und somit Diskonnektionssyndrome hervorrufen (Geschwind 1965). Aus dem Schädigungsareal läßt sich somit bei größeren Hirnläsionen kein klar abgrenzbarer singulärer Funktionsverlust postulieren (Mesulam 1990, Poeck et al. 1984, Kertesz et al. 1984, Ojemann et al. 1989). Bei unseren Patienten lagen neben der Hemiplegie mit Verlust der motorischen Handfunktion ebenfalls somatosensorische Störungen und in der Akutphase ein Neglect oder eine Aphasie vor (Tab.1). Dennoch war die schwere armbetonte Hemiparese das gemeinsame Krankheitsmerkmal, das für die Rekrutierung der Patienten für diese Untersuchung herangezogen wurde.

Epidemiologisch erhobene Daten über die Funktionserholung nach infarktbedingten Läsionen des motorischen Systems ergaben, daß die maximale Restitution motorischer Leistungen in einem Intervall von vier bis sechs Wochen in unterschiedlicher Stärke erfolgen kann (Duncan et al.

1992). Dabei wurden als determinierende Faktoren unter anderem Zeitpunkt der klinischen medikamentösen Intervention, Kontrolle von Blutdruck, Blutzucker (Davalos et al. 1990) und Körpertemperatur (Grau et al. 1996) sowie die funktionelle Übung in der postakuten Phase (Bütefisch et al. 1995, Kunkel et al. 1999) beschrieben. Nicht beantwortet blieb jedoch die Frage, inwieweit die exakte Größe der Läsion, die Lage, sowie der Zustand der Afferenzen und Efferenzen eines geschädigten Areals den Erholungserfolg beeinflussen. Ebenso sind in den Ergebnissen klinischer Läsionsstudien zwar funktionelle Defizite beschrieben worden, die bei der Schädigung kortikaler Strukturen auftreten. Nicht beantwortet wurde jedoch, welche Areale oder Mechanismen in vivo für die Ausführung oder Rekompensation von motorischen und sensorischen Leistungen verantwortlich sind. Möglicherweise sind elektrophysiologische Untersuchungen in der Lage, mit hoher zeitlicher Auflösung die Funktionsstörung von Afferenzen und Efferenzen des erkrankten Nervensystems zu beurteilen (Dominkus et al. 1990). Sie können jedoch über Lage und Ausmaß einer strukturellen Schädigung keine unmittelbare Aussage machen (Byrnes et al. 1999, Hömberg et al. 1991). Schließlich erlaubt die funktionelle Bildgebung eine Funktionskartierung in vivo und eignet sich daher für eine Darstellung der Reorganisationsprozesse nach Schädigung. Sie kann jedoch über den Zustand und Funktionsfähigkeit von Efferenzen und Afferenzen des ZNS und der effektiven Hirnläsion keine Aussage machen. Die Möglichkeit, diese Fragen eingehend zu untersuchen, ist nur durch die Synopsis verschiedener Untersuchungsverfahren möglich.

Die vorliegende Untersuchung verfolgte daher einen multivalenten Ansatz nach dem Konzept, zuerst das geschädigte System klinisch zu beschreiben und anatomisch zu lokalisieren, bevor dieses mittels unterschiedlicher Modalitäten funktionell charakterisiert wurde.

Dabei wurde zunächst die funktionelle Beeinträchtigung und Erholung mit einer motorischen Leistungsskala der Handfunktion beschrieben. Anschließend dienten MR-Tomografien der Lokalisation und Vermessung der Läsionsvolumina, funktionelle Daten aus den PET-Untersuchungen der Darstellung von kortikalen und subkortikalen Aktivitätsmustern und die elektrophysiologischen Daten der Überprüfung des Zustandes von zerebralen Efferenzen und Afferenzen. Die Studie an insgesamt sieben Patienten und sechs gesunden Probanden erbrachte dabei für Patienten mit Hirninfarkten im Bereich der A. cerebri media folgende neue Hauptergebnisse.

Während der sequentiellen und explorativen Fingersequenzen zeigten sich Aktivierungen in den SMA und bilateralen PMC. Im Gegensatz zu den Befunden von Weiller und Mitarbeitern (Weiller et al. 1992), die Patienten mit subkortikalen Infarkten untersuchten, fanden sich keine assoziierten Mitbewegungen der ipsiläsionellen Hand oder Aktivierungen im kontraläsionellen motorischen

Kortex. Während bei der Untersuchung subkortikaler Infarkte der primäre motorische Kortex der betroffenen Großhirnhemisphäre aktiviert wurde (Weiller et al. 1992, Weder et al. 1994), war eine nachweisbare Aktivierung des motorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre bei den Patienten dieser Untersuchung nicht zu finden. Dies war um so unerwarteter, als die MEPs und SEPs eine Funktionalität der Efferenzen und Afferenzen in der betroffenen Hemisphäre anzeigten. Dies weist in Richtung einer elektrisch-hämodynamischen Entkopplung im partiell geschädigten sensomotorischen Kortex. Dieses Phänomen läßt sich möglicherweise mit einer vermehrten periläsionellen Aktivität inhibitorischer Interneurone nach ischämischen Infarkten erklären (Classen et al. 1997).

Die von Weiller und Mitarbeitern gefundenen bilateralen Aktivierungen im prämotorischen Kortex während der Fingersequenzen zeigten sich jedoch auch in dieser Untersuchung (Abb.9, Tab.5). Bei durch die Ischämie erfolgter Gewebsschädigung des primären motorischen Kortex und mit der betroffenen Hand unvollständig ausgeführten Bewegungsmustern ist die Aktivität in diesen prämotorischen Arealen daher als Korrelat der motorischen Reorganisation anzusehen. Damit ist die Funktion eines alternativen Systems im prämotorischen Kortex unter Rekrutierung der ipsi- und kontralateralen SMA zur Kompensation eines Teilverlustes des primären motorischen und sensomotorischen Kortex nach Hirninfarkten gezeigt worden.

Korrespondierend dazu zeigten Untersuchungen zu passiven Bewegungen bei erholten hemiplegischen Patienten eine verstärkte Aktivität im ipsilateralen prämotorischen Areal als Zeichen der Reorganisation (Nelles et al. 1999a, Nelles et al. 1999b).

Während taktiler Exploration mit der erholten Hand zeigten sich Aktivierungen im ipsiläsionellen mesialen präfrontalen Kortex, dem vorderen Zingulum und dem anterioren parietalen Kortex. Auch hier zeigten sich, im Gegensatz zu erholten Patienten nach subkortikalen Infarkten (Weder und Seitz 1994), keine Aktivierungen des primären somatosensorischen Kortex sowie des Lobus parietalis superior und des Thalamus. Die bildgebenden Befunde korrespondieren mit den klinischen Daten, die eine nur unvollständige Erholung der sensomotorischen Leistungen während der Explorationsaufgabe zeigten (Tab. 4). So zeigte sich auch hier ein Zusammenhang zwischen einem veränderten Aktivierungsmuster und der schlechteren Leistung während der Aufgaben (Weder et al. 1994). Während bei subkortikalen Infarkten jedoch eine Beteiligung der primären motorischen und sensomotorischen Areale in der betroffenen Großhirnhemisphäre gezeigt werden konnte, ließen sich bei kortikalen Infarkten keine Aktivierungen in diesen Regionen nachweisen. Dieser Befund sollte daher mittels der Daten der elektrophysiologischen Untersuchungen genauer charakterisiert werden.

Die MEP und SEP-Untersuchungen, die zum Zeitpunkt der PET-Untersuchungen des fortgeschrittenen motorischen Erholungsprozesses durchgeführt wurden, zeigten, daß die Funktionalität des efferenten kortikospinalen Bahnensystems ebenso wie die des afferenten somatosensorischen Systems auf der läsierten Seite in Hinblick auf die Latenzen intakt war (Tab. 3). Eine Verminderung zeigte sich jedoch bei den SEP-Amplituden, während die MEP-Amplituden nicht nennenswert verändert waren.

Die elektrophysiologischen Befunde korrespondieren zu den kinematischen Ergebnissen der Patienten, die neben einer eingeschränkten motorischen Leistung eine verminderte Explorationleistung zeigten (Tab 4). Die Geschwindigkeit der Fingerbewegungen war aber genügend hoch, um eine effektive Exploration zu gewährleisten (Kunesch et al. 1989, Seitz et al. 1991). Dies bedeutet, daß einer Erholung des motorischen Systems keine intakte Funktionalität des somatosensorischen Systems zugrundeliegen muß und somit keine zeitliche oder physiologische Abhängigkeit zwischen den Erholungsgraden beider Systeme besteht.

Experimentell sind die Grundlagen der zerebralen Reorganisation unter anderem von Nudo und Mitarbeitern gezeigt worden. In elektrophysiologischen Mapping-Studien nach fokalen Ischämien zeigte er beim Affen, daß sich kortikale motorische Repräsentationen in Relation zur klinischen Erholung auf anliegende Gebiete ausdehnen können (Nudo et al. 1996). Ähnliches fand sich bei verhaltensabhängigen Veränderungen von lokalen motorischen Repräsentationen bei gesunden Affen (Nudo et al. 1992, Nudo et al. 1996). Unterstützt werden diese Befunde von bildgebenden Untersuchungen des Menschen bei langsam wachsenden Hirntumoren des präzentralen Gyrus, subkortikalen Läsionen des motorischen efferenten Systems und Erkrankungen der motorischen Neurone, bei denen der Nachweis abnormal lokalisierter Aktivierungen innerhalb des präzentralen Gyrus als Ausdruck der stattgehabten Reorganisation gelang (Wunderlich et al. 1996, Kew et al. 1993, Rijntes et al. 1997).

Ein wichtiger Faktor bei der Ausbildung restitutiver und alternativer Kompensationsmechanismen nach ischämischer zerebraler Schädigung sind die Modifikationen des motorischen Bewegungsmusters im Rahmen funktioneller Übungen. Klassische Verfahren sind hierfür an erster Stelle die krankengymnastischen Anwendungen.

Die im deutschsprachigen Raum in der Krankengymnastik am häufigsten angewandten Verfahren gehen auf Bobath, Kabat und Knott sowie Vojta zurück. Im angelsächsischen Raum sowie in Skandinavien werden die Methoden nach Rood und nach Brunnstrom häufiger eingesetzt.

Generell sind die Grundlagen der Rehabilitationsmaßnahmen zur Wiederherstellung eines möglichst umfassenden motorischen Repertoires die Reduzierung eines spastisch erhöhten Muskeltonus, die Erhaltung oder Verbesserung der aktiven und passiven Beweglichkeit um ein Gelenk, die Optimierung der Haltungs- und Gangstabilität, die Förderung von Kraft und Ausdauer sowie die Verbesserung feinmotorischer Leistungen.

Die bislang vorliegenden Studien zum Vergleich der Wirksamkeit verschiedener krankengymnastischer Übungsverfahren zeigen keine Überlegenheit eines Verfahrens gegenüber dem anderen (Ernst 1990, Hummelsheim u. Mauritz 1993). Stern et al. (1970) verglichen die Methode der propriozeptiven neuromuskulären Fazilitation (PNF) mit den Verfahren nach Brunnstrom und stellten keine Unterschiede im Rehabilitationsumfang fest. Logigian und Mitarb. (1983) stellten das Bobath-Konzept konventioneller Krankengymnastik gegenüber, während Dickstem et al. (1986) das PNF- und Bobath-Konzept verglichen.

Insgesamt betrachtet, beruhen die existierenden Wirksamkeitsbelege auf klinischen Erfahrungswerten und lassen sich nicht durch experimentelle Daten bestätigen (Hummelsheim u. Mauritz 1993). So zeigte eine Untersuchung kinematischer Daten, daß die motorische Erholung nach hemiparetischem Infarkt besonders von stereotypem und aktivem Training selbstinitiiierter Bewegungen abhängig ist (Bütefisch et al. 1995, Hummelsheim et al. 1995). Hierbei wurden repetitive selbstinitiierte isotonische und isometrische Handextensionen und –flexionen zusätzlich zur Krankengymnastik nach der Bobathmethode unternommen, während die Patientenkontrollgruppe nur Krankengymnastik erhielt. Die Ergebnisse stellen die Bedeutung der klassischen krankengymnastischen Konzepte in der frührehabilitativen Phase der Nachsorge in Frage, weil die repetitiven, selbstinitiierten Übungen bessere Ergebnisse erzielten und zwar sowohl in bezug auf die geübten Bewegungen, als auch darüber hinaus für generelle Finger- und Handbewegungen.

Untersuchungen von Azari und Mitarbeitern (Azari et al. 1996) zeigten nun, daß ein motorisches Netzwerk unter Beteiligung der SMA und des Thalamus mit Re-Learning nach hemiparetischem Infarkt mit der Funktionserholung assoziiert ist. Legt man die Bedeutung der SMA für die Bewegungsinitiierung und posturale Kontrolle bei Willkürbewegungen zu Grunde (Jahanshani et al. 1995, Rizzolatti et al. 1999), so korrespondieren diese bildgebenden Untersuchungen gut zu den Befunden von Hummelsheim und Bütefisch. Die Bedeutung der in der SMA residenten neurofunktionellen Leistungen zeigte sich auch in einer Untersuchung über die Bedeutung von Bewegungsvorstellung in der Therapie von Patienten mit Hirninfarkt. Patienten, die ein mentales Trainingsprogramm mit „motor imagery“ erhielten, zeigten eine deutliche Verbesserung im Ablauf von Greifbewegungen der paretischen Extremität (Miltner et al. 1999). Dies dürfte auf der Bedeutung der SMA für die Bewegungsvorstellung beruhen (Roland et al. 1980,

Stephan et al. 1995, Seitz et al. 1997). Die Aktivierungen reflektieren vermutlich Aspekte des Ausführens von Willkürbewegungen unter adaptiven Bedingungen.

Bei gesunden Versuchspersonen wurde gezeigt, dass der PMC eine Rolle beim motorischen Lernen von komplexen Bewegungsabläufen spielt (Seitz et al. 1992, Grafton et al. 1992, Jenkins et al. 1994). Dies weist darauf hin, dass die Patienten in ähnlicher Weise analog zu motorischen Lernvorgängen Gesunder bei der Bewegungsausführung rekrutiert haben dürften. Cortico-corticale und corticospinale Effekte dürften hierbei von Bedeutung sein. (Rizzolatti et al 1999, Dum u. Strick 1991).

Die kontraläsionelle Aktivierung weist auf die Kompensationsmöglichkeit durch die nicht betroffene Hemisphäre hin. Dies wurde bei der taktilen Explorationsaufgabe ebenfalls beobachtet (Tabelle 5). Parallele Funktionssysteme der betroffenen Hemisphäre und homologe Funktionssysteme der nicht betroffenen Hemisphäre vermitteln also die Funktionserholung nach umschriebenen Läsionen. Entsprechende Befunde wurden ebenfalls bei subkortikalen (Weiller et al. 1992, Weiller et al. 1993, Weder et al. 1994, Lao et al. 1998, Cramer et al. 1997) und bei konnatalen Läsionen (Sabatini et al. 1994, Lewine et al. 1995) beobachtet.

Die in Ruhe beobachtbaren Blutflußdepressionen traten in den Hirnregionen um den ipsilateralen Gyrus frontalis medius und dem Lobus parietalis inferior sowie im ipsilateralen Thalamus auf und betrafen Areale, die nicht unmittelbar von den läsionellen Veränderungen betroffen waren. Da diese Areale starke Afferenzen zum motorischen und sensorischen Kortex aufweisen (Scannel et al. 1999, Wise et al. 1997), ist vorstellbar, daß die resultierenden Hirnfunktionsstörungen durch Deafferentierung zustande gekommen sind. Das präfrontale Areal steht in enger Beziehung zur Ausführung und Kontrolle willkürlicher motorischer Aktivitäten und werden als Repräsentationsorte des Arbeitsgedächtnisses (Owen 1996) angesehen. Im Tierexperiment war von Petrides (et al. 1995, 1996) und Friedman (et al. 1994) gezeigt worden, daß Läsionen im dorsolateralen frontalen Kortex von Primaten schwerste Beeinträchtigungen beim Überwachen von willkürlich initiierten Handlungen bewirken. Mit Methoden der funktionellen Bildgebung wurden diese Ergebnisse beispielsweise von Petrides (et al. 1993, 1995) auch auf Menschen übertragen. Die Beeinträchtigungen waren vor allem mit dem Umfang der zu überwachenden Bewegungsfolge korreliert. Je größer der Umfang der zu überwachenden motorischen Aufgabe, desto stärker die Beeinträchtigung. Dies erklärt mithin, warum unsere Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen nur eine einfache, in ihrem Ablauf einfach strukturierte Fingerfolge absolvieren konnten. Das Überwachen der komplizierteren Sequenz überstieg wahrscheinlich die Leistungsfähigkeit ihres Arbeitsgedächtnisses, da es bereits für das Ausführen der einfachen Fingerbewegungen aktiviert werden musste (Tab. 5). Normalpersonen benötigen diese präfrontale

Region selbst beim motorische Lernen nicht (Seitz und Roland 1992). Die funktionelle Depression des hochparietalen Kortex ist möglicherweise ebenfalls in diesem Zusammenhang zu sehen, so fanden Goldman-Rakic (Friedman et al. 1988) und Friedman (Friedman et al. 1994) bei Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses an Primaten eine Assoziation der dorsalen frontolateralen Areae mit parietalen Arealen.

Bei unseren Patienten waren diese Zentren durch Deafferentierung funktionell depriviert und zeigten daher im Ruhezustand einen herabgesetzten rCBF. Während der Ausführung der motorischen Sequenzen waren aber abnorme Aktivierungen im Präfrontalkortex zu sehen, die darauf hinweisen, daß die Patienten dennoch ein erhöhtes Maß an Kontrollmechanismen rekrutieren konnten, um die Fingerbewegungen ausführen zu können. Im Gegensatz dazu wird bei der Objektexploration der präfrontale Kortex aktiviert (Seitz et al. 1991). Die herabgesetzte Diskriminationsleistung der Patienten dieser Studie aber zeigt, dass trotz der nachweisbaren Aktivierung die durch den Hirninfarkt gestörte sensomotrische Informationsverarbeitung beeinträchtigt war.

Zusammenfassend zeigen die hier vorgestellten Befunde lokale Veränderungen der kortikalen Aktivierung im periläsionellen Ischämiebereich bei gleichzeitiger Rekrutierung paralleler sensomotrischer Funktionssysteme in beiden Großhirnhemisphären zur Defizitkompensation nach erfolgter manumotorischer Erholung. Dieser Kompensationsmechanismus stellt offenbar eine erhöhte kognitive Leistung dar, die durch den Präfrontalcortex vermittelt wird.

6. Zusammenfassung

Ziel der Untersuchung war, diejenigen Hirnregionen durch Messungen des rCBF zu erfassen, die bei der Funktionserholung nach hemiparetischen Hirninfarkt beteiligt sind. Untersucht wurden Patienten mit erstem Hirninfarkt im Versorgungsgebiet der Arteria media. Nach initialer hochgradiger Beeinträchtigung der Handfunktion trat eine signifikante Funktionserholung ein, wenngleich diskrete Verlangsamung der Fingerbewegungen und Beeinträchtigung der Fingerfertigkeiten verblieben. Kernspintomografisch umfaßte die Infarktläsion den Gyrus praecentralis, postcentralis, den pericingulären Kortex und die Basalganglien bei erhaltenen Thalamus und Capsula interna. Motorisch und somatosensorisch evozierte Potentiale zeigten Amplitudenveränderungen bei intakten Latenzen der efferenten und afferenten Bahnen zum betroffenen Arm zum Untersuchungszeitpunkt nach Erholung. Die Analyse des rCBF während motorischer Leistung mit der erholten Hand zeigte starke bilaterale Aktivierungen im PMC sowie in der SMA. Während der taktilen Explorationsaufgabe mit der erholten Hand waren bei den Patienten außerdem rCBF-Anstiege im kontraläsionellen Parietalkortex nachweisbar. Dementgegen ließen sich bei den Patienten im motorischen Kortex der affizierten, aber auch der kontraläsionellen Hemisphäre während der Aktivierungsuntersuchungen keine rCBF-Anstiege nachweisen. Es wird postuliert, daß die gesteigerte Aktivierung prämotorischer Kortexareale Ausdruck der postischämischen Kompensation ist, wobei diese Areale einerseits einen gesteigerten Einfluß auf den partiell geschädigten Motorkortex und andererseits durch ihre kortikospinalen Bahnen einen zusätzlichen direkten Einfluß auf die spinalen Motorneurone ausüben. Der verminderte rCBF im ipsiläsionellen Präfrontalkortex sowie im posterioren Parietalkortex im Ruhestadium sind als Diachsiseffekte aufzufassen und dürften mit den residuellen Beeinträchtigungen der Handfunktion der klinisch eindrucksvoll erholten Patienten zusammenhängen. Die verstärkte Aktivierung des Präfrontalkortex zeigt die erhöhte Kontrolleistung während der Aufgabenausführung an.

7. Literatur

- Asanuma H, Rosen I: Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. *Exp Brain Res* (1972) 114: 243-256.
- Asanuma H, Keller A: Neuronal mechanisms of learning in mammals. *Neuroreport* 2 (1991a) 217-224.
- Asanuma H, Keller A: Neurobiological basis of motor learning and memory. *Concepts Neurosci* 2 (1991b)1-30.
- Azari NP, Binkofski F, Pettigrew KD, Freund HJ, Seitz RJ: Enhanced regional cerebral metabolic interactions in thalamic circuitry predicts motor recovery in hemiparetic stroke. *Human Brain Mapp* (1996) 4: 240-253
12.
- Barth TM, Stanfield BB: The recovery of forelimb placing behaviour in rats with neonatal unilateral damage involves the remaining hemisphere. *J Neurosci.* (1990) 10, 3449-3459.
- Bates E. Language development. *Curr Opin Neurobiol* (1992) 4: 240-253.
- Becker W, Deecke L, Hoehne O, Iwase K, Kornhuber HH, Scheid P. Alerting potential, motor potential and premotor polarization of the human cerebral cortex prior to voluntary movement. *Naturwissenschaften.* 1968 Nov;55(11):550.
- Belliveau JW, Kennedy DNjr, Mc Kinstry RC, Buchbinder BR : Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* (1991) 254: 716-9.
- Benecke R, Meyer BU, Freund HJ: Reorganization of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res.* (1991) 83 419-426.
- Binkofski F, Seitz RJ, Arnold S: Thalamic metabolism and integrity of the pyramidal tract determine motor recovery in stroke. *Ann Neurol* (1996) 39: 460-70.
- Bliss TV, Lomo T : Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol (Lond)* 1973 Jul;232(2):331-56.
- Boecker H, Khorram-Sefat D, Kleinschmidt A, Merboldt KD, Hänicke W, Requardt W, Frahm J: High-resolution functional magnetic resonance imaging of cortical activation during tactile exploration. *Hum Brain Mapping* (1993): 236-244.
- Bogousslavski J, Regli F, Assal G: The syndrome of unilateral thalamic artery territory infarction. *Stroke* 17 (1986) 434-441.
- Boyeson MG, Jones JL, Harmon RL: Sparing motor function after cortical injury. *Arch Neurol* (1994) 405-414.
- Bohm C, Greitz T, Seitz R, Eriksson L: Specification and selection of regions of interest (ROIs) in a computerized brain atlas. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991 Mar; 11(2): A64-8.
- Brandt T, Dieterich M, Danek A: Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol* (1994) 35 403-412.
- Brandt T, Dieterich M: Skew deviation with ocular tilt torsion: a vestibular brainstem sign of topographic diagnostic value. *Ann Neurol* (1993) 33 528-534.
- Brinkman C: Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: Short- and longterm deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *J Neurosci.* 1984 Apr; 4(4): 918-29.
- Brinkman J, Kuypers H: Cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements in the split brain rhesus monkey. *Brain* (1973) 96: 653-674.
- Brodman K: Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Barth, Leipzig, 1909.

- Bütefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH: Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci* (1995) 130: 59-68 80.
- Byrnes ML, Thickbroom GW, Phillips BA, Wilson SA, Mastaglia FL: Physiological studies of the corticomotor projection to the hand after subcortical stroke. *Clin Neurophysiol* 1999 Mar;110(3):487-98
- Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, Stephens JA: Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain* (1973) 116: 1233-1247.
- Classen J, Schnitzler A, Binkofski F, Werhahn KJ, Kim YS, Kessler KR, Benecke R: The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex. *Brain* (1997) 120: 605-619.
- Clauss D: Die transkranielle motorische Stimulation. G. Fischer, Stuttgart, 1989.
- Darian-Smith C, Gilbert C: Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult rat striate cortex. *Nature* Vol 368, 1994.
- Davalos A, Cendra E, Teruel J, Martinez M, Genis D. Deteriorating ischemic stroke: risk factors and prognosis. *Neurology* 1990 Dec;40(12):1865-9.
- Del Bigio MR, Yan HJ, Kozlowski P, Sutherland GR, Peeling J. Serial magnetic resonance imaging of rat brain after induction of renal hypertension. *Stroke*. 1999 Nov;30(11):2440-7.
- DeLong MR, Georgopolous M. Motor functions of the basal ganglia. In V.B. Brooks (eds.), *Handbook of Physiology, Section 1: The Nervous System, Vol II. Motor Control, Part 2*. Bethesda, Md.:American Physiological Society, pp. 1017-1061.
- Dominkus M, Grisold W, Jelinek V: Transcranial electrical motor evoked potentials as a prognostic indicator for motor recovery in stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* (1990) 53: 745-745 63.
- Donnan GA., Bladin PF, Berkovic SF, Longley WA: The stroke syndrome of striatocapsular infarction. *Brain* (1991) 114: 51-70.
- Dum RP, Strick PL: The origin of kortikospinal projection from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* (1991) 11: 667-689 14.
- Duncan PW, Golstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J: Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke* (1992) 23: 1084 - 1089.
- Edelman RR, Wielopolski P, Schmitt F: Echo-planar MR imaging. *Radiology* 1994 Sep;192(3):600-12
- Erecinska M, Silver IA: ATP and brain function. *J Cereb Blood Flow Metab* 8, 1988, 513-530.
- Foerster O: Motorische Felder und Bahnen; in Bumke H, Foerster O (Hrsg): *Handbuch der Neurologie*. Berlin, Springer, 1936, vol 6 pp 1-357.
- Foerster O.: Die Topik der Hirnrinde und ihre Bedeutung für die Motilität (12. Jahresvers. Ges. Dtsch. Nervenärzte, Halle, Okt. 1922) *Dtsch. Z. Nervenheilkd.* 77, 124-139. *Rev. Klin. Wschr.* 2, 227, 1923.
- Foerster O: Operative Erfahrungen beim Menschen über den Einfluß des Nervensystems auf den Kreislauf. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med* 51, 253-275, 1939. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* 167, 439-461, 1939.
- Foerster O.: Übungstherapie. In Bumke O., Foerster O.: *Handbuch der Neurologie*. Springer, Berlin 1936 (S. 316-414).
- Fox PT, Raichle ME, Thach WT: Functional mapping of the human cerebellum with positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 Nov;82(21):7462-6.
- Fox PT, Burton H, Raichle ME: Mapping human somatosensory cortex with positron emission tomography. *J Neurosurg* (1987) Jul;67(1):34-43.

- Frahm J, Haase A, Matthaei D. Rapid three dimensional MR imaging using the FLASH technique. *J Comput Assist Tomogr* (1986) 10: 363-368 18.
- Frahm J, Bruhn H, Merboldt KD, Hänicke W: Dynamic MR Imaging of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (1992) 2: 501- 505.
- Freund H-J, Hummelsheim, H: Lesions of premotor cortex in man. *Brain* (1985) 108: 697-733.
- Freund H-J : Abnormalities of motor behaviour after cortical lesions in humans. *Handbook of physiology – The nervous system V*. University Press, Oxford 1987. pp 163-787.
- Friedman HR, Goldman-Rakic PS. Activation of the hippocampus and dentate gyrus by working-memory: a 2-deoxyglucose study of behaving rhesus monkeys. *J Neurosci*. 1988 Dec;8(12):4693-706.
- Friedman HR; Goldman-Rakic PS: Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2DG functional mapping in the rhesus monkey. *J Neurosci*. 1994 May; 14(5 Pt 1): 2775-88.
- Fries W, Danek A, Scheidtmann K, Hamburger C: Motor recovery following capsular stroke: role of descending pathways from multiple motor areas. *Brain* (1993) 116: 369-382.
- Fritsch G, Hitzig E: Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. *Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med.* (1870) pp300-332.
- Frostig RD, Lieke EE, Tso D, Grinvald A: Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo-high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proc Natl Acad Sci USA* 87, 1990, 6082-6086.
- Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC: Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol* (1996) 40: 216-226 74.
- Gandevia SC, Applegate C: Activation of neck muscles from the human motor Cortex. *Brain* 111 (1988) 801-813.
- Gejer B, Brockstedt S, Lindgren A, Stahlberg F, Norrving B, Holtas S: Radiological diagnosis of acute stroke. Comparison of conventional MR imaging, echo-planar diffusion-weighted imaging, and spin-echo diffusion-weighted imaging. *Acta Radiol* 1999 May;40(3):255-62.
- Geschwind N Disconnection Syndromes in animals and man, parts I and II. *Brain* 1965; 88:237-294,585-644.
- Gilbert CD, Wiesel TN: Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature*. (1992) 56: 150-152.
- Glees P, Cole J. Recovery of skilled motor functions after small repeated lesions of motor cortex in macaque. *J Neurophysiol* (1950) 13:137-84.
- Goldman-Rakic PS, Bates JF, Chafee MV: The prefrontal Cortex and internally generated motor acts. *Curr Opin Neurobiol* 1992 Dec;2(6):830-5.
- Gomez-Pinilla F, Villablanca JR, Sonnier BJ, Levine MS: Reorganization of pericruciate cortical projections to the spinal cord and dorsal column nuclei after neonatal or adult cerebral hemispherectomy in cats. *Brain Res*. (1986) 385: 343-355.
- Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Phelps E: Functional anatomy of human procedural learning, determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci* (1992) 12: 2542-2548.
- Grafton ST, Arbib MA, Fadiga L, Rizzolatti G: Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination. *Exp Brain Res* 1996 Nov;112(1):103-11.
- Grau AJ: Body temperature and infection in acute stroke. *Lancet*. 1996 May 18;347(9012):1415-6.

- Gresham GE. The rehabilitation of the stroke survivor. In: *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*. Edited by HJM Barnett, BM Stein, JP Mohr, FM Yatsu. New York: Churchill Livingstone (1986) pp.1259-1274. 3.
- Grinvald A, Frostig RD, Siegel RM, Bartfeld E: High-resolution optical imaging of functional brain architecture in the awake monkey. *Proc Natl Acad Sci USA* 88, 1991, 11559-11563.
- Halsband U, Freund HJ: Premotor Cortex and the condition for movement in monkeys. *Behavioural Brain Research* (1990) 18, 269 – 277.
- Hari R, Lounasmaa OV: Recording and interpretation of cerebral magnetic fields. *Science* (1989) 244: 432-436.
- Heinemann AW, Roth EJ, Cichowski K, Betts HB. Multivariate Analysis of improvement and outcome following stroke rehabilitation. *Arch Neurol* (1987) 44: 1167-1172.
- Heiss WD, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R, Wienhard K. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992 Mar;12(2):193-203.
- Herscovitsch P, Raichle ME, Kilbourn MR, Welch MJ: Positron emission tomographic measurement of cerebral blood flow and permeability-surface area product of water using [¹⁵O]-water and [¹¹C]-butanol. *J Cereb Blood Flow Metab* (1987) 7: 527-542.
- Herzog H, Seitz RJ, Tellmann L, Rota Kops E, Schlaug G, Jülicher F, Jostes C, Nebeling B, Feinendeggen L: Measurement of cerebral blood flow with PET and [¹⁵O]-Butanol using a combined dynamic single-scan approach. In: Uemura K, Lassen NA, Jones T, Kanno I (eds) *Quantification of brain function. Tracer Kinetics and image analysis in brain PET*. Elsevier ICS 1030, 1993, 161-169.
- Herzog H, Seitz RJ, Tellmann L, Müller-Gärtner H-W: Quantification of regional cerebral blood flow with [¹⁵O]-Butanol and positron emission tomografie in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* (1996) 16: 645-649.
- Hess CW, Mills KR, Murray NMF: Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* (1987) 388: 397 – 419.
- Hömberg V, Stephan KM, Netz J: Transcranial stimulation of motor cortex in upper motor neuron syndrome: its relation to the motor deficit. *Electroencephal Clin Neurophysiol* (1991) 81: 377-388.
- Hounsfield GN: Computerised transverse axial scanning (tomography) Part 1. Description of the system. *Journal of Radiology* (1973) 46, 1016-1022.
- Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S: Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate Cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond (biol)* (1977) 278: 377-409.
- Hummelsheim H, Wiesendanger M, Bianchiotti M, Wiesendanger R, Macpherson J: Further investigation of the efferent linkage of the supplementary motor area (SMA) with the spinal cord in the monkey. *Exp Brain Res* (1986) 65: 75-82.
- Hummelsheim H, Mauritz KH. The neurophysiological basis of exercise physical therapy in patients with central hemiparesis. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1993 Jun;61(6):208-16.
- Hummelsheim H, Hauptmann B, Neumann S: Influence of physiotherapy facilitation techniques on motor evoked potentials in centrally paretic hand extensor muscles. *Electroencephal Clin Neurophysiol* (1995) 97: 18-28.
- Inhoff AW, Diener HC, Rafal RD, Ivry R. The role of cerebellar structures in the execution of serial movements. *Brain.* 1989 Jun;112 (Pt 3):565-81.
- Jahanshani M, Jenkins H, Brown RG, Marsden CS, Passingham RE, Brooks DJ: Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurements of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain* (1995) 118: 913-933.
- Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RSJ, Passingham RE: Motor sequence learning: a study with PET. *J Neurosci* (1994) 14: 3775-3790.

- Joliot M, Papathanassiou D, Mellet E, Quinton O, Mazoyer N, Courtheoux P, Mazoyer B. FMRI and PET of self-paced finger movement: comparison of intersubject stereotaxic averaged data. *Neuroimage*. 1999 Oct;10(4):430-47.
- Kadekaro M, Crane AM, Sokoloff L. Differential effects of electrical stimulation of sciatic nerve on metabolic activity in spinal cord and dorsal root ganglion in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 Sep;82(17):6010-3.
- Kartje-Tillotson G, O'Donoghue DL, Dauzvardis MF, Castro AJ: Pyramidotomy abolishes the abnormal movements evoked by intracortical microstimulation in adult cats that sustained neonatal cortical lesions. *Brain Res*. (1987) 415: 172-177.
- Kertesz A, Ferro JM: Lesion size and location in ideomotor apraxia. *Brain* (1984) 107: 921-933.
- Kety SS, Schmidt CF: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *Journal of clinical investigation* (1948) 27: 107-119.
- Kew JJM, Leigh PN, Playford ED, Passingham RE, Goldstein LH, Frackowiak RSJ, Brooks DJ: Cortical function in amyotrophic lateral sclerosis. A positron emission tomography study. *Brain* (1993) 116: 655-680.
- Kloten H, Meyer BU, Britton TC, Benecke R: Magnetic stimulation: Standardized determination of normal values for zentral and peripheral motor latencies regarding age- dependent changes. *Z EEG-EMG* (1992) 23: 29-36.
- Knorr U, Weder B, Kleinschmidt A, Wirrwar A, Huang Y, Herzog H, Seitz RJ: Identification of task-specific changes in individual subjects: validation and application for positron emission tomography. *J Comp Assist Tomogr* (1993) 17: 517-528.
- Kunesch E, Binkofski F, Freund HJ. Invariant temporal characteristics of manipulative hand movements. *Exp Brain Res*. 1989;78(3):539-46.
- Kunesch E, Binkofski F, Steinmetz H, Freund HJ: The pattern of motor deficits in relation to the site of stroke lesions. *Eur Neurol* (1995) 35: 20-26.
- Kunkel A, Kopp B, Muller G, Villringer K, Villringer A, Taub E, Flor H: Constraint-induced movement therapy for motor recovery in chronic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1999 Jun ; 80(6): 624-8.
- Kuschinsky W, Suda S, Sokoloff L: Local cerebral glucose utilization and blood flow during metabolic acidosis. *American Journal of Physiology* 241, 1981, H772-H777.
- Langton Hewer R : Rehabilitation after stroke. *Quart. J. Med.* (1990)76 : 659-674.
- Lassen NA, Ingvar DH: Radioisotope assessment of regional cerebral blood flow. *Progress in Nuclear medicine* (1987) 1: 342-368.
- Mata M, Fink DJ, Gainer H, Smith CB, Davidsen L, Saviki H, Schwartz WJ, Sokoloff L: Activity-dependent energy metabolism in rat posterior pituitary primarily reflects sodium pump activity. *Journal of Neurochemistry* (1980) 34: 213-215.
- Matsunami K, Hamada I: Characteristics of the ipsilateral movement-related neuron in the motor Cortex of the monkey. *Brain Res* (1981) 204: 29-42.
- Mc Geer PL, Eccles JC, Mc Geer EG: *Molecular neurology of the mammalian brain*. Second edition. Plenum Press, New York, London, 1987.
- Merzenich MM, Recanzone EG, Jenkins WM, Allard TT, Nudo RJ: Cortical representational plasticity. In P.Rakic and W Singer (eds), (1988) *Neurobiology of Neocortex*. New York: Wiley, pp.41-67.
- Mesulam MM : Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990 Nov ; 28(5):597-613.

- Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E. Effects of constraint-induced movement therapy on patients with chronic motor deficits after stroke: a replication. *Stroke*. 1999 Mar;30(3):586-92.
- Monakow, von C: *Gehirnpathologie*, Holder, Wien 1905 (S.240-248).
- Muller K, Kass-Iliyya F, Reitz M: Ontogeny of ipsilateral kortikospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol* 1997 Nov;42(5):705-11 .
- Nathan PW, Smith MC, Daecon P: The kortikospinal tracts in man. *Brain* (1990) 113: 303-324.
- Nelles G, Spiekermann G, Jueptner M, Leonhardt G, Muller S, Gerhard H, Diener HC : Reorganization of sensory and motor systems in hemiplegic stroke patients. A positron emission tomography study. *Stroke* 1999 Aug;30(8):1510-6.
- Nelles G, Spiekermann G, Jueptner M, Leonhardt G, Muller S, Gerhard H, Diener HC : Evolution of functional reorganization in hemiplegic stroke: a serial positron emission tomographic activation study. *Ann Neurol* 1999 Dec;46(6):901-9.
- Nicholls, JG, Martin AR, Wallace BG: *From neuron to brain*. International student edition. 3rd edition. Sinauer Association Incorporation Publishers, Sunderland, Massachusetts, USA, 1992.
- Nudo RJ, Jenkins WM, Merzenich MM, Prejan T, Grenda R: Neurophysiological correlates of hand preference in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* (1992) 12: 2918-2947.
- Nudo RJ, Jenkins Wm, Merzenich MM: Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* (1996) 16: 786-807.
- Nudo RJ, Wise BM, Sifuentes F, Milliken GW: Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* (1996) 272: 1791-1794.
- Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M: Cortical language localisation in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *Journal of Neurosurgery* (1989) 71: 316-326.
- Owen AM: The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci* 1997 Jul; 9(7) : 1329-39.
- Owen AM, Evans AC, Petrides M: Evidence of a two stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex* 1996 Jan-Feb; 6 (1): 31-8.
- Pause M, Kunesch E, Binkofski F, Freund HJ: Sensorimotor disturbances in patients with lesions of the parietal cortex. *Brain* (1989)112: 1599-625.
- Penfield W, Rasmussen T. *The cerebral cortex of Man: A clinical study of localisation of function*. : Macmillan 1950. New York.
- Petrides M: Specialised systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996 Oct 29; 351 (1346) : 1455-61; discussion 1461-2.
- Petrides M: Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions in the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *J neurosci* 1995 Jan; 15 (1Pt1): 359-75.
- Phelps, ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F18)2-Fluoro-2-Deoxy-Glucose: validation of method. *Ann Neurol* (1979) 6 : 371-388.
- Phelps ME, Hoffmann EJ, Mullani NA, Ter-Pogossian MM: Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *Journal N Medicine* (1975) 16: 210-224.
- Poeck K, deBleser R, Graf von Kaiserlinck D: Neurolinguistic status and localisation of lesion in aphasic patients with exclusively consonant-vowel recurring utterances. *Brain* (1984) 107: 199-217.

- Powers WJ, Grubb RL Jr, Darriet D, Raichle ME: Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985 Dec;5(4):600-8.
- Ramon y Cajal S.: *Degeneration and Regeneration of the Nervous System*, Vol. 1. Oxford University Press, London 1928.
- Rauschecker JP: Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. *Trends Neurosci* (1995) 18: 36-43.
- Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM: Frequency discrimination training engaging a restricted skin surface results in an emergence of a cutaneous response zone in cortical area 3a. *Neuropsychologia* (1992) 67; 1057-1070.
- Rijntes M, Tegenthoff M, Liepert J, Leonhardt G, Kotterba S, Müller S, Kiebel S, Malin JP, Diener HC, Weiller C: Cortical reorganization in patients with facial palsy. *Ann Neurol* (1997) 41: 621-630.
- Ringelstein EB, Binieck R, Weiller C: Type and extent of hemispheric brain infarctions and clinical outcome in early and delayed middle cerebral artery recanalization. *Neurology* (1992) 42: 289-98.
- Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Apr;106(4):283-96. Review.
- Roland PE: Applications of brain blood flow imaging in behavioral neurophysiology: cerebral field activation hypothesis. In: Sokoloff, L (ed.), *Brain Imaging and Brain function*. 1975 Raven Press, New York, pp.87-104.
- Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhof E: Supplementary motor area and other cortical areas in organisation of voluntary movements in man. *J. Neurophysiol* (1980) 43: 118-136.
- Sakamoto T, Porter L, Asanuma H: Long lasting Potentiation of synaptic potentials in the motor Cortex. Produced by stimulation of the sensory Cortex in the cat: a basis of motor learning. *Brain Res* (1987) 413 360-364.
- Sanes JN, Donoghue JP, Thangaraj V, Edelman RR, Warach S: Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex. *Science* (1995) 268 (2) 1775-1776.
- Scannell JW, Burns GA, Hilgetag CC, O'Neil MA, Young MP: The connectional organization of the cortico-thalamic system of the cat. *Cereb Cortex*. 1999 Apr-May;9(3):277-99.
- Schell GR, Strick PL: The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary areas. *J Neurosci* (1984) 4: 539-560.
- Scherg M: Fundamentals of dipole source potential analysis. In: Grandori F, Hoke M, Romani GL (eds): *Auditory evoked magnetic fields and electrical potentials*. Advances in Audiology 6, Karger, Basel, 1990, 40-69.
- Schieber MH, Hibbard LS. How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science*. (1993) Jul 23;261 (5120):489-92.
- Schlaug G, Jancke L, Huang Y, Steinmetz H. In vivo evidence of structural brain asymmetry in musicians. *Science*. 1995 Feb 3;267(5198):699-701.
- Schlaug G, Sanes JN, Thangaraj V, Darby DG, Jancke L, Edelman RR, Warach S. Cerebral activation covaries with movement rate. *Neuroreport* (1996) Mar 22;7(4):879-83 .
- Schnitzler A, Benecke R: The silent period after transcranial magnetic stimulation is of exclusive cortical origin: evidence from isolated cortical ischemic lesions in man. *Neurosci Lett* (1995) 180: 41-45.
- Schwamm LH, Koroshetz WJ, Sorensen AG, Wang B, Copen WA, Budzik R, Rordorf G, Buonanno FS, Schaefer PW, Gonzalez RG. Time course of lesion development in patients with acute stroke: serial diffusion- and hemodynamic-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* (1998) Nov;29(11):2268-76

- Seitz RJ, Bohm C, Greitz T, Roland PE, Eriksson L, Blomkvist G, Rosenkvist G, Nordell B: Accuracy and precision of the computerized brain atlas programme (CBA) for localisation and quantification in positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* (1990) 10: 443-457.
- Seitz RJ, Huang Y, Knorr U, Tellmann L, Herzog H, Freund H-J: Large scale plasticity of the human motor Cortex. *Neuroreport* (1995) 6: 742-744.
- Seitz RJ, Roland PE, Bohm C, Greitz T, Stone-Elander S: Somatosensory discrimination of shape: tactile exploration and cerebral localization. *Eur J Neurosci* (1991a) 3: 481-492.
- Seitz RJ, Roland PE: Learning of finger movement sequences; a combined kinematic and positron emission tomography study. *Eur J Neurosci* (1992) 4: 154-165.
- Seitz RJ, Schlaug G, Kleinschmidt A, Knorr U, Nebeling B, Wirrwar A, Steinmetz H, Benecke R, Freund H-J: Remote depressions of cerebral metabolism in hemiparetic stroke: topography and relation to motor and somatosensory functions. *Hum Brain Mapping* (1994) 1: 81-100.
- Seitz RJ, Schlaug G, Knorr U, Steinmetz H, Tellmann L, Herzog H: Neurophysiology of the human supplementary area: positron emission tomography. In: *Adv Neurol.* (1996) 70 Lueders HO (ed), pp 167-175.
- Seitz RJ: Postläsionelle Plastizität der menschlichen Hirnrinde, Teil 1, *Nervenheilkunde* (1997) 16: 323-8.
- Seitz RJ: Postläsionelle Plastizität der menschlichen Hirnrinde, Teil 2, *Nervenheilkunde* (1997) 16: 435-41.
- Sherrington C: *The integrative Action of the Nervous system*, 2nd ed. 1947. New Haven: Yale University press.
- Shima K, Tanji J: Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward. *Science* 1998 Nov 13;282 (5392):1335-8.
- Siesjö BK: *Brain energy metabolism*. John Wiley sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, 1978.
- Spengler F, Godde B, Dinse HR: Age related changes in receptive fields and cortical maps. *Neuroreport* (1995) 6: 469-473.
- Sokoloff L. Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system. *J Neurochem.* (1977) Jul;29(1):13-26.
- Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silbersweig D, Ceballos-Baumann AO, Frith CD, Frackowiak RS J: Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *Neurophysiol* (1995) Jan;73(1):373-8.6
- Stern PH, McDowell F, Miller JM, Robinson M. Effects of facilitation exercise techniques in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1970 Sep;51(9):526-31.
- Stohr M, Dichgans J, Voigt K, Buettner UW. The significance of somatosensory evoked potentials for localization of unilateral lesions within the cerebral hemispheres. *J Neurol Sci.* 1983 Sep;61(1):49-63.
- Tanji J, Okano K, Sato K: Neuronal activity in cortical motor areas related to ipsilateral, contralateral and bilateral digit movements of the monkey. *J Neurophysiol.* (1988) 60: 325-343.
- Tei H, Uchiyama S, Koshimizu K, Kobayashi M, Ohara K. Correlation between symptomatic, radiological and etiological diagnosis in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* (1999) Mar; 99(3):192-5.
- Tellmann L, Herzog H, Schmitt G, Seitz RJ, Müller-Gärtner HW: Simplified Quantification of O¹⁵-Butanol rCBF-Images based on single-scan images and a common look-up-table. *Neuro Image* (1997) 5:S373.
- Thurfjell L, Bohm C, Bengtsson E. CBA-an atlas-based software tool used to facilitate the interpretation of neuroimaging data. *Comput Methods Programs Biomed.* 1995 Jun;47(1):51-71.
- von Giesen HJ, Roick H, Benecke R: Inhibitory actions of motor cortex following unilateral lesions as studied

- by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res* (1994) 99: 84-96.
- Wassermann EM, Pascual-Leone A, Hallett M. Cortical motor representation of the ipsilateral hand and arm. *Exp Brain Res*. 1994;100(1):121-32.
- Weder B, Knorr U, Herzog H, Nebeling B, Kleinschmidt A, Huang Y, Steinmetz H, Freund HJ, Seitz RJ : Tactile exploration of shape after subcortical ischemic infarction studied with PET. *Brain* (1994) Jun;117 (Pt 3):593-605.
- Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJS, Frackowiak RSJ: Functional reorganisation of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* (1992) 31, 463-472.
- Weiller C, Isensee C, Rijntjes M, Huber W, Müller S, Bier D, Dutschka K, Woods R, Noth J, Diener HC: Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* (1995)37:723-732.
- Witte OJ: Lesion-induced plasticity as a potential mechanism for recovery and rehabilitative training. *Curr Opin Neurol* (1998) Dec;11(6):655-62.
- Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R. Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci*. 1997;20:25-42. Review.
- Woolsey CN: Organisation of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In Harlow HF and Woolsey CN: *Biological and biochemical bases of behaviour*. 1958 Madison: University of Wisconsin Press, pp.63-81.
- Wunderlich G, Knorr U, Huang Y, Tellmann L, Herzog H, Kiwit JCW, Freund H-J, Seitz RJ. Shift of motor hand representation in precentral gliomas: evidence from PET and neurophysiology. *Neuroimage* (1996) 2: S59.
- Wunderlich G, Knorr U, Herzog H, Kiwit JC, Freund HJ, Seitz RJ. Precentral glioma location determines the displacement of cortical hand representation. *Neurosurgery*. 1998 Jan;42(1):18-26; discussion 26-7.
- Yarowsky P, Kadekaro M, Sokoloff L: Frequency dependend activation of glucose utilization in the superior cervical ganglion by electrical stimulation of cervical sympathetic trunk. *Proc Natl Acad Sci USA* (1983) 80: 4179-4183.
- Zihl J, von Cramon D, Mai N, Schmid C: Disturbance of movement vision after bilateral posterior brain damage. *Brain* (1991) 114: 2235-2252.

Abstract

Ziel der Untersuchung war, diejenigen Hirnregionen durch Messungen des rCBF zu erfassen, die bei der Funktionserholung nach hemiparetischen Hirninfarkt beteiligt sind. Untersucht wurden Patienten mit erstem Hirninfarkt im Versorgungsgebiet der Arteria media. Nach initialer hochgradiger Beeinträchtigung der Handfunktion trat eine signifikante Funktionserholung ein, wenngleich diskrete Verlangsamung der Fingerbewegungen und Beeinträchtigung der Fingerfertigkeiten verblieben. Kernspintomografisch umfaßte die Infarktläsion den Gyrus praecentralis, postcentralis, den pericingulären Kortex und die Basalganglien bei erhaltenen Thalamus und Capsula interna. Motorisch und somatosensorisch evozierte Potentiale zeigten Amplitudenveränderungen bei intakten Latenzen der efferenten und afferenten Bahnen zum betroffenen Arm zum Untersuchungszeitpunkt nach Erholung. Die Analyse des rCBF während motorischer Leistung mit der erholten Hand zeigte starke bilaterale Aktivierungen im PMC sowie in der SMA. Während der taktilen Explorationsaufgabe mit der erholten Hand waren bei den Patienten außerdem rCBF-Anstiege im kontraläsionellen Parietalkortex nachweisbar. Dementgegen ließen sich bei den Patienten im motorischen Kortex der affizierten, aber auch der kontraläsionellen Hemisphäre während der Aktivierungsuntersuchungen keine rCBF-Anstiege nachweisen. Es wird postuliert, daß die gesteigerte Aktivierung prämotorischer Kortexareale Ausdruck der postischämischen Kompensation ist, wobei diese Areale einerseits einen gesteigerten Einfluß auf den partiell geschädigten Motorkortex und andererseits durch ihre kortikospinalen Bahnen einen zusätzlichen direkten Einfluß auf die spinalen Motorneurone ausüben. Der verminderte rCBF im ipsiläsionellen Präfrontalkortex sowie im posterioren Parietalkortex im Ruhestadium sind als Diachsisseffekte aufzufassen und dürften mit den residuellen Beeinträchtigungen der Handfunktion der klinisch eindrucksvoll erholten Patienten zusammenhängen. Die verstärkte Aktivierung des Präfrontalkortex zeigt die erhöhte Kontrolleistung während der Aufgabenausführung an.

Lebenslauf

Zur Person

Name: Patrick Oliver Bussfeld, geb. Höflich
Geburtsdatum: 14. Mai 1970
Geburtsort: Berlin
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Adresse: Belfortstr. 8, 81667 München

Schulbildung

1977 – 1981: Süd-Grundschule, Berlin Zehlendorf.
1981 – 1990: Städtisches Gymnasium Hilden.
1990: Abitur

Hochschulstudium

1991- 1995: Medizin, Universität Bonn
1993: Physikum
1995: Erstes Staatsexamen
1995 - 1996: Medizin, University of Bristol, University College London
1997 – 1998: Medizin, Universität Bonn
1997: Zweites Staatsexamen
1998: Drittes Staatsexamen

Promotion

1997-2001: „Postläsionelle Plastizität der Großhirnrinde nach Hirninfarkten“ unter Betreuung von Prof. Dr. Seitz, Universität Düsseldorf

Berufspraxis

1990 - 1991: Zivildienst im Rettungsdienst der Johanniter-Unfall-Hilfe Bonn
1998 - 2000: Arzt im Praktikum an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn
Seit Mai 2000: Assistenzarzt in der Weiterbildung an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München