

**Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
(Department) Tübingen**

Abteilung III

**(Schwerpunkte: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie,
Sozialpädiatrie)**

Ärztliche Direktorin: Professor Dr. I. Krägeloh-Mann

**Kortiko-spinale Reorganisation bei kongenitaler
Hemiparese:
Einfluss der Größe der Pyramidenbahnläsion
bei periventrikulären Läsionen
- eine Studie mit TMS und MRT**

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

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

vorgelegt von

Jutta Silvia Stitz

aus

Schorndorf

2008

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Staudt

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Grodd

„Wenn du Sonnenschein in das Leben anderer bringst,
werden die Strahlen auch dich treffen.“
(J.M. Barrie)

In memoriam:
Günter Stitz
1941 - 1999

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Kongenitale Hemiparese.....	5
1.1.1	Definition	5
1.1.2	Ätiologie.....	5
1.1.3	Klinik und neuronale Reorganisation.....	7
1.2	Vorstudie: Zusammenhang zwischen Läsionsgröße des kortiko-spinalen Trakts und motorischer Funktion (Staudt et al., 2000)	11
1.2.1	Methode	11
1.2.1.1	Studienteilnehmer	11
1.2.1.2	Neurologische Untersuchung	11
1.2.1.3	Strukturelles MRT.....	13
1.2.2	Ergebnisse	16
1.2.2.1	Neurologische Untersuchung	16
1.2.2.2	Strukturelles MRT.....	17
1.2.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	17
1.2.2.4	Korrelation zwischen Läsionsgröße des kortiko-spinalen Trakts und motorischer Funktion.....	18
1.3	Der kortiko-spinale Trakt	20
1.3.1	Anatomie des kortiko-spinalen Trakts	20
1.3.2	Erregungsleitung im kortiko-spinalen Trakt	22

1.3.3	Entwicklung des kortiko-spinalen Trakts	26
1.3.3.1	Kranio-kaudales Wachstum.....	26
1.3.3.2	Transiente Axone und zeitlicher Verlauf der Axondichte	27
1.3.3.3	Synaptogenese	29
1.3.3.4	Myelinisierung	30
1.3.4	Reorganisation des kortiko-spinalen Trakts	32
1.3.4.1	Funktionsübernahme durch die intakte Hemisphäre über abnorme ipsilaterale Projektionen	32
1.3.4.2	Rolle des Läsionszeitpunkts	33
1.3.4.3	Verlauf der abnormen ipsilateralen Projektionen.....	35
1.3.4.4	Entstehungsmechanismus abnormer ipsilateraler Bahnen	36
1.3.4.5	Auslöser der Bildung abnormer ipsilateraler Projektionen.....	37
1.4	Zielsetzung.....	40
2	Material und Methoden.....	41
2.1	Patienten	41
2.2	Kontrollgruppe.....	43
2.3	Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	44
2.3.1	Physikalische Grundlagen	44
2.3.2	Funktionsprinzip	47
2.3.3	Einflussfaktoren auf den biologischen Reizeffekt	47
2.3.4	Motorisch evoziertes Potential (MEP)	53
2.3.5	Kontraindikationen und Nebenwirkungen.....	54
2.3.6	Ausführung der TMS	55

3	Ergebnisse.....	58
3.1	Kontrollen.....	58
3.2	Patienten	60
3.2.1	TMS der geschädigten Hemisphäre der Patienten	60
3.2.2	TMS der kontraläsionellen Hemisphäre der Patienten....	61
3.2.2.1	Kontralaterale MEPs der kontraläsionellen Hemisphäre	61
3.2.2.2	Ipsilaterale MEPs der kontraläsionellen Hemisphäre	61
3.2.2.3	Vergleich der ipsi-/ kontralateralen MEPs der kontraläsionellen Hemisphäre.....	62
3.2.3	Zusammenfassung der Patientenergebnisse	63
3.2.3.1	Zusammenfassung der MEP-Messwerte der Patienten	63
3.2.3.2	Zusammenfassung der MEPs der Patienten	65
3.2.3.3	Optimale Stimulationspunkte der Patienten	68
3.3	Gruppeneinteilung.....	70
3.3.1	Gruppe KL („kleine Läsion“)	70
3.3.2	Gruppe GL („große Läsion“).....	72
3.3.3	intermediäre Patienten	73

4	Diskussion.....	77
4.1	Kortikale Repräsentation der paretischen Hand	77
4.1.1	Patienten mit kontralateraler Repräsentation der paretischen Hand in der betroffenen Hemisphäre (Gruppe KL)	77
4.1.2	Patienten mit ipsilateraler Repräsentation der paretischen Hand in der intakten Hemisphäre (Gruppe GL)	79
4.1.3	Patienten mit bilateraler Repräsentation der paretischen Hand (intermediäre Patienten).....	83
4.2	Anatomie der abnormen ipsilateralen Projektionen	86
4.2.1	Ursprung der ipsilateralen Projektionen im Kortex	86
4.2.2	Verlauf & Entstehungsmechanismus ipsilateraler Bahnen..	91
4.2.3	Auslösende Faktoren für die Existenz ipsilateraler Projektionen	96
4.3	Schlussfolgerung	98
5	Zusammenfassung	99
6	Abkürzungsverzeichnis	101
7	Literaturverzeichnis.....	103
8	Danksagung	119
9	Lebenslauf	120

1 Einleitung

1.1 Kongenitale Hemiparese

1.1.1 Definition

Kongenitale Hemiparesen werden den infantilen Zerebralparesen zugeteilt. Diese stellen einen Symptomkomplex dar, der durch eine neurologisch abgrenzbare motorische Störung – Spastik, Ataxie, Dyskinesie – und häufig zusätzlichen Störungen wie Epilepsie, kognitive Beeinträchtigung, Seh- oder seltener Hörstörungen gekennzeichnet ist und auf einen nicht progredienten prä-, peri- oder neonatalen Prozeß des unreifen Gehirns zurückzuführen ist (Krägeloh-Mann, 2003). Kongenitale Hemiparesen sind dabei durch eine vorwiegend spastische Bewegungsstörung einer Körperhälfte gekennzeichnet, die durch eine Hirnläsion verursacht wird, die das senso-motorischen System einseitig betrifft. Eine europäische Arbeitsgruppe, SCPE (Surveillance of cerebral palsy in Europe) hat inzwischen eine deskriptive Klassifikation vorgeschlagen, die dieses Bild als unilaterale spastische Zerebralparese bezeichnet (SCPE, 2000).

1.1.2 Ätiologie

Die früher oft unbekannte Ätiologie der zugrundeliegenden unilateralen Hirnläsion einer Hemiparese kann heutzutage zunehmend durch verbesserte Diagnostik, v.a. in der Bildgebung des Gehirns, geklärt werden. So stellt der transkranielle Ultraschall in den ersten Lebensmonaten eine sensitive Methode zum Nachweis schwerer Ischämien und Blutungen dar (de Vries et al., 1993; Paneth, 1993). Mit zunehmender Myelinisierung stellt ab dem ersten Lebensjahr die Kernspintomografie eine noch sensitivere Methode dar (Truwit et al., 1992; de Vries et al., 1999), die das zuvor in diesem Alter angewandte CT (Flodmark et al., 1987; Wiklund et al., 1991) ersetzt hat. Aufgrund der Bildmorphologie lassen sich oftmals Rückschlüsse auf die Ursachen ziehen, die wiederum mit dem Läsionszeitpunkt, und damit dem Entwicklungsstadium des

Gehirns, korreliert sind. Dies konnte schon durch etliche Studien belegt werden (Uvebrant, 1988; Barkovich, 1990; Truwit et al., 1992; Niemann et al., 1994; Krägeloh-Mann et al., 1995; Volpe, 1995; Evrard, 2001):

Im ersten und zweiten Trimenon (bis etwa zur 24. SSW), in der die Grobarchitektur des Gehirns gebildet wird, entstehen bei Störungen Missbildungen, die teils genetisch-familiär, teils exogen erworben sein können z. B. im Rahmen einer Infektion (Krägeloh-Mann, 2003; Barkovich et al., 2005). Ab dem dritten Trimenon stehen hypoxisch-ischämische Ursachen und Blutungen im Vordergrund. Lokalisiert sind die Läsionen bis zur 36.SSW meist periventrikulär in der weißen Substanz (Truwit et al., 1992), was auf den energieintensiven Metabolismus und die hohe Vulnerabilität der Oligodendrogliazellen in diesem arteriellen Endstrombereich zurückzuführen zu sein scheint. Bei Frühgeborenen entsteht in diesem Zeitraum oftmals das Bild der periventrikulären Leukomalazie. Ab der 37. SSW führen hypoxisch-ischämische Ereignisse im Endstrombereich eher zu Schädigungen der grauen Substanz, insbesondere zu parasagittalen kortikalen Schädigungen und beim Reifgeborenen zu Läsionen der Basalganglien (Truwit et al., 1992). Daneben stellen thromb-embolische Infarkte der großen Hirnarterien, insbesondere der A. cerebri media, eine wichtige Ursache von kongenitalen Hemiparesen dar. Sie werden ab der 30./32. SSW beschrieben und kommen gehäuft gegen Ende des dritten Trimenons vor. Beim reifen Neugeborenen sind Mediainfarkte sogar – etwa gleich häufig wie periventrikuläre, meist unilaterale Gliosen - die Hauptursache einer spastischen Hemiparese (Krägeloh-Mann, 2003). Als Risikofaktoren für perinatale thromb-embolische Ereignisse werden in der Literatur Vaskulopathien der Plazenta, Präeklampsie, mütterlicher Cocainabusus, Chorioamnionitiden und kindliche Systeminfektionen, Thrombophilien bei Mutter oder Kind, Polyglobulien, kongenitale Vitien sowie Komplikationen bei Verwendung zentraler Katheter genannt (Nelson und Lynch, 2004; Wu et al., 2004; 2005; Lynch et al., 2005; Barnes und Deveber, 2006).

1.1.3 Klinik und neuronale Reorganisation

Mittels bildgebender Verfahren konnte festgestellt werden, dass die motorische Funktion bei Patienten mit kongenitaler Hemiparese von der Größe und Lokalisation der Läsion abhängt. Dieser Zusammenhang zwischen Bildmorphologie und Klinik konnte sowohl durch Studien mit Ultraschall (Mc Menamin et al., 1984; Fawer et al., 1987; Costello et al., 1988; de Vries et al., 1993), CT (Kotlarek et al., 1981; Claeys et al., 1983; Uvebrant, 1988) als auch MRT (Flodmark et al., 1987; Baker et al., 1988; Feldmann et al., 1990; Konishi et al., 1990; Yokochi et al., 1991; de Vries et al., 1993, 1998, 1999; Bouza et al., 1994a, 1994b; Krägeloh-Mann et al., 1995, 1999; Staudt et al., 2000) gezeigt werden. Nach Aida und Mitarbeitern ist der Einsatz des MRTs – trotz geringem Myelinisierungsgrad schon kurz nach der Geburt sinnvoll um eine prognostische Aussage späterer neuroradiologischer und klinischer Resultate zu machen (Aida et al., 1998).

Je nach Lokalisation der Läsion ist eher die obere oder die untere Extremität betroffen. Dabei liegen Läsionen, die die obere Extremität beeinträchtigen mehr lateral (Volpe, 1995) und anterior (Bouza et al., 1994a). Staudt und Kollegen konnten zeigen, dass das Läsionsausmaß hand- bzw. beinmotorischer Pyramidenbahnfasern stärker mit der Hand- bzw. Beinfunktion korreliert als die Gesamtläsion (Staudt et al., 2000). Die Arbeit wird im nächsten Abschnitt ausführlich beschrieben, da die vorliegende Arbeit direkt auf ihr aufbaut.

Patienten mit milden Läsionen des motorischen Systems weisen in der Regel einen geringen Behinderungsgrad auf. Dies gilt sowohl für Patienten mit kongenitaler Hemiparese (Benecke et al., 1991; Gruppe D aus Carr et al., 1993; Maegaki et al., 1997; Gruppe C aus Nezu et al., 1999) als auch für erwachsene Patienten nach Apoplex (Binkofski et al., 1996; Turton et al., 1996; D'Olhaberriague et al., 1997; Byrnes et al., 1999; Cramer and Bastings, 2000; Delveaux et al., 2003). Bei erwachsenen Schlaganfallpatienten wurde in TMS-Studien eine Verschiebung des optimalen Stimulationspunktes nach frontal beobachtet (Delveaux et al., 2003). Weiller und Kollegen konnten in ihrer fMRT-

Studie beim selben Patientenkollektiv eine Verbreiterung des Handareals im Sinne einer intrahemisphärischen Reorganisation feststellen (Weiller et al., 1993).

Doch auch der Funktionsverlust durch den Untergang von Nervenzellen nach größeren Hirnläsionen kann z.T. erstaunlich gut kompensiert werden. Dabei ist schon lange nach dem sog. „Kennard-Prinzip“ bekannt, dass eine Korrelation zwischen der motorischen Funktion nach unilateralen Hirnläsionen des somato-motorischen Systems und dem Läsionszeitpunkt besteht (Kennard et al., 1936; Gardner et al., 1978; Uvebrant, 1988). Da die motorische Funktion wiederum abhängig ist von der Art der neuronalen Reorganisation, korreliert auch diese mit dem Läsionszeitpunkt.

Dass es bei frühen unilateralen Hirnläsionen zur neuronalen Reorganisation in Form von Übernahme von Funktionen der geschädigten durch die kontraläsionelle Hemisphäre kommt, wurde in vielen Studien durch neurophysiologische und funktionell-bildgebende Verfahren belegt: So kommt es bei Schädigung des Sprachzentrums, das üblicherweise links lateralisiert ist, in Abhängigkeit von Größe, Lokalisation und Entstehungszeitpunkt der Läsion zur Lateralisierung der Sprache in die rechte Hemisphäre (Nass, 1984; Müller et al., 1998a, 1998b; Brizzolara et al., 2002).

Es gibt zahlreiche Studien, die mittels TMS (Benecke et al., 1991; Farmer et al., 1991; Carr et al., 1993; Maegaki et al., 1995; Maegaki et al., 1997; Nezu et al., 1999; Kastrup et al., 2000; Eyre et al., 2001; Ragazzoni et al., 2002; Rutten et al., 2002; Vandermeeren et al., 2003), fMRT (Cao et al., 1994; Staudt et al., 2001; Vandermeeren et al., 2003), TMS und fMRT (Nirkko et al., 1997; Macdonell et al., 1999; Shimizu et al., 2000; Jang et al., 2001; Thickbroom et al., 2001; Staudt et al., 2002; Vandermeeren et al., 2002) oder PET (Müller et al., 1997; 1998c), die die Einflussfaktoren auf die Plastizität des motorischen Systems untersuchten. Meistens ging es dabei um den Einfluss des Läsionszeitpunktes auf die Reorganisation:

Die Kompensation des Funktionsverlustes durch die kontraläsionelle Hemisphäre scheint bei vergleichbar großen unilateralen Läsionen beim „unreifen“ Gehirn deutlich besser zu gelingen als beim entwickelten Erwachsenenhirn (Gardner et al., 1950; Rasmussen und Milner, 1977; Holthausen und Strobl, 1999): Bei Patienten mit ausgedehnten kongenitalen unilateralen Läsionen können durch TMS oftmals abnorme schnellleitende ipsilaterale Projektionen der kontraläsionellen Hemisphäre zur paretischen Extremität nachgewiesen werden. Diese Nervenfasern zeigen diesselbe Leitungsgeschwindigkeit wie der intakte kontralaterale kortiko-spinale Trakt und stellen daher ein ipsilaterales Korrelat desselben dar, das nur bei der Reorganisation nach frühen Hirnläsionen gefunden werden kann (Benecke et al., 1991; Carr et al., 1993; Maegaki et al., 1997). Zumindest ein Teil der Patienten scheint dabei von den abnormen Bahnen zu profitieren und kann damit den durch die Hirnläsion entstandenen Funktionsverlust kompensieren – wenn auch funktionell inkomplett.

Staudt und Mitarbeiter konnten die Abhängigkeit der kortiko-spinalen Reorganisation vom Läsionszeitpunkt präzisieren: Sie untersuchten drei Patientengruppen mit kongenitaler Hemiparese, deren Läsionen in verschiedenen Schwangerschaftsabschnitten entstanden sind. Beim Vergleich der Patienten mit abnormem ipsilateralen MEP der paretischen Hand fiel auf, dass die motorische Funktion bei Patienten mit Läsionen, die im späten dritten Trimenon entstanden sind, wesentlich schlechter war, als bei Patienten, deren Läsion bis zum frühen dritten Trimenon entstanden ist. Trotz schlechter Handfunktion konnte ferner bei einigen dieser Patienten wie beim Gesunden nur ein kontralaterales MEP der paretischen Hand bei TMS der betroffenen Hemisphäre ausgelöst werden. Die Autoren interpretierten dies damit, dass das Potential der interhemisphärischen Reorganisation beim Läsionszeitpunkt im späten dritten Trimenon schon reduziert zu sein scheint und die Patienten daher nicht mehr von einer Kontrolle der paretischen Hand durch die kontraläsionelle Hemisphäre via abnormem ipsilateralem kortiko-spinalen Trakt profitieren würden (Staudt et al., 2004).

Ipsilaterale schnellleitende Nervenfasern konnten bei Kindern nachgewiesen werden, deren Läsionen bis zum zweiten Lebensjahr entstanden sind, (Maegaki et al., 1997), bei erwachsenen Schlaganfallpatienten dagegen nicht mehr. Dass die kontraläsionelle Hemisphäre jedoch auch bei Patienten nach Apoplex Funktionen der betroffenen Hemisphäre übernimmt, konnte in einer Studie von Fisher gezeigt werden: Bei zwei erwachsenen Schlaganfallpatienten verschlechterte sich die paretische Hand nach initialer Erholung wieder, als sie einen weiteren Apoplex in der ipsilateralen Hemisphäre erlitten (Fisher, 1992). Die Bedeutung der ipsilateralen kontraläsionellen Hemisphäre scheint bei ihnen aber vielmehr in der Beteiligung an neu geordneten interhemisphärischen Neuronenkreisen zu liegen, als in der direkten Übernahme der motorischen Exekutive über abnorme ipsilaterale Projektionen (Seitz et al., 2004). Die Kompensation des Funktionsverlustes ist dabei weitaus geringer als bei frühen Hirnläsionen. Patienten mit ausgedehntem Schlaganfall, bei denen durch Stimulation der betroffenen Hemisphäre kein kontralaterales MEP mehr ausgelöst werden kann, haben daher eine schlechte Prognose (Pennisi et al., 1999).

Der Unterschied der Neuroplastizität bei kongenitalen im Vergleich zu später erworbenen Läsionen kann auch durch Studien verdeutlicht werden, die die motorische Funktion nach Hemisphärektomie beurteilten: Bei Patienten mit kongenitaler Hemiparese kann nach Hemisphärektomie der betroffenen Hemisphäre aufgrund therapieresistenter Epilepsie oftmals eine gute Restfunktion der paretischen Hand beobachtet werden. Als Ursache hierfür konnte in PET-Studien gezeigt werden, dass bei frühen Hirnläsionen die Funktionen der entfernten geschädigten Hemisphäre zuvor bereits von der ipsilateralen kontraläsionellen Hemisphäre übernommen wurden (Müller et al., 1998a; Holthausen und Strobl, 1999; Bernasconi et al., 2000). Bei Erwachsenen nach Hemisphärektomie aufgrund eines Tumors wurde dagegen ein kompletter Funktionsverlust beobachtet. Eine Funktionsübernahme durch die ipsilaterale Hemisphäre scheint hier nicht stattgefunden zu haben (Gardner et al., 1955).

1.2 Vorstudie: Zusammenhang zwischen Läsionsgröße des kortiko-spinalen Trakts und motorischer Funktion (Staudt et al., 2000)

Staudt und Kollegen konnten zeigen, dass das Läsionsausmaß hand- bzw. beimotorischer Pyramidenbahnfasern stärker mit der Hand- bzw. Beinfunktion korreliert als die Gesamtläsion. Die vorliegende Arbeit stellt eine Fortsetzung dieser Studie dar und konnte die Ergebnisse für die Handmotorik aus ihr übernehmen. Im Folgenden werden daher die für die vorliegende Arbeit wichtigen Hintergründe und Ergebnisse beschrieben:

1.2.1 Methode

1.2.1.1 Studienteilnehmer

In der Studie wurden zwölf Patienten (16-23 Jahre) mit kongenitaler unilateraler periventrikulärer Hirnläsion untersucht. Keiner hatte eine Epilepsie oder eine geistige Behinderung. Von ihnen nahmen neun an der vorliegenden Arbeit teil, ich werde mich folglich auf die Ergebnisse dieser Patienten konzentrieren (Demografische Daten siehe Kapitel 2.1).

Als Kontrollen dienten fünf gesunde Rechtshänder (19-32 Jahre).

1.2.1.2 Neurologische Untersuchung

Bei allen Patienten wurde eine standardisierte, neurologische Untersuchung vorgenommen, die auf Video aufgenommen wurde.

Die Funktion der paretischen Hand wurde aufgrund sequentieller Fingeropposition beurteilt: Zeige-, Mittel-, Ring- und kleiner Finger sollten hintereinander die Daumenkuppe berühren. Der Grad der manuellen motorischen Beeinträchtigung (MB) wurde wie folgt definiert (Staudt et al., 2000) :

- Grad 1: normale Ausführung der Aufgabe
- Grad 2: verlangsamte oder unvollständige Ausführung der Aufgabe
- Grad 3: Unfähigkeit, unabhängige Fingerbewegungen auszuführen, bei erhaltenem globalen Greifen
- Grad 4: keine aktive Greifaktion

Zur Untersuchung von Spiegelbewegungen, d.h. unwillkürlicher Mitbewegungen der kontralateralen Hand bei willkürlicher Bewegung der anderen, sollten die Patienten wiederholt die Faust schließen, mit dem Zeigefinger mehrmals die Daumenkuppe berühren, sowie die oben erwähnte Fingeropposition durchführen. Getrennt durch kurze Pausen zum Auslockern und Entspannen der Hand wurden diese Aufgaben einige Male hintereinander erledigt. Damit die Patienten, die sich ihrer Spiegelbewegungen oftmals bewußt waren, nicht versuchten, diese zu unterdrücken, gab man ihnen die Anweisung, sich ganz auf die korrekte Bewegungsausführung der einen Hand zu konzentrieren, während die Bewegungen der anderen Hand in dieser Zeitspanne irrelevant seien.

Für die Diagnose „Spiegelbewegungen“ wurden dabei folgende Bedingungen gestellt: Die unwillkürlichen Bewegungen mussten reproduzierbar und phasisch sein und an den Fingerspitzen mindestens 10 mm betragen.

Vereinzelt erratische Bewegungen einzelner Finger und rein tonische Kontraktionen, die bei spastischen Hemiparesen oftmals vorkommen, konnten somit von „wahren“ Spiegelbewegungen abgegrenzt werden.

Die Diagnose „Spiegelbewegungen“ entspricht somit Grad 3-4 der Einteilung von Woods und Teuber (1978).

Bei Patienten ohne sichtbare Mitbewegungen wurde eine subklinische motorische Aktivität in der kontralateralen Hand ausgeschlossen, indem während abwechselndem Öffnen und Schließen der Faust mittels Oberflächen-elektroden auf beiden Unterarmextensoren ein EMG aufgezeichnet wurde.

1.2.1.3 Strukturelles MRT

Mit einem 1,5 Tesla Siemens Vision Scanner wurden 3D-Daten als 128 aufeinanderfolgende sagittale Schnitte in einer Aufnahmezeit von < 6 min hergestellt, wobei mit folgenden Einstellungen gearbeitet wurde: TR = 9,7ms ; TE = 4ms ; Flip Winkel 8°; Schichtdicke 1,5mm bei einer 224 x 256 Matrix und einem FOV von 250-718. Zusätzlich wurden T2 gewichtete Doppelspin-Echobilder mit TR = 4800ms ; TE = 14 und 85ms aufgenommen, um die gliotischen Veränderungen der weißen Substanz und die Waller-Degeneration in der Capsula interna genauer beurteilen zu können.

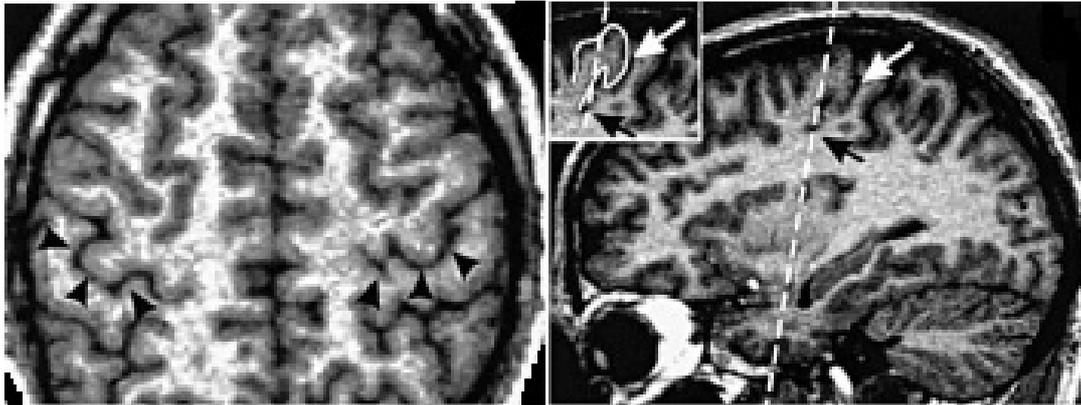
Mit dem 3D-Visualisierungsprogramm SPM 99 (Statistical Parametrical Mapping, The Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College of London) wurde auf der Grundlage von 3D-Datensätzen durch multiplanare Rekonstruktion ein Semikoronarschnitt entlang dem Verlauf der handmotorischen Pyramidenbahnfasern hergestellt, um die Läsion der weißen Substanz zu definieren, die für die Funktionsminderung der Hand verantwortlich ist. Dieser wurde durch zwei Landmarken der somatotopischen Organisation festgelegt :

Die obere Landmarke stellt den Sitz der kortikalen Neurone für die Handmotorik dar. Dieser ist im Gyrus praecentralis lokalisiert, und zwar an der Stelle in Richtung des Sulcus centralis gelegen, auf die man trifft, wenn man den Gyrus frontalis superior nach hinten verfolgt (Yoursy et al., 1997). Auf axialen Bildern ist sie als Epsilon / Omega-förmige Struktur, dem sog. „Hand Knob“ sichtbar, im sagittalen Schnitt stellt sie eine hakenförmige Struktur dar, deren Ende nach hinten in Richtung Sulcus centralis gebogen ist. Der Knick des Hakens in der Tiefe des Sulcus centralis diente als obere Landmarke (Abb. 1).

Die untere Landmarke spiegelt den Verlauf der Axone dieser Neurone in der inneren Kapsel wieder. Nervenfasern für die obere Extremität ziehen durch das vordere Drittel des hinteren Schenkels der Capsula interna (Putz und Papst,

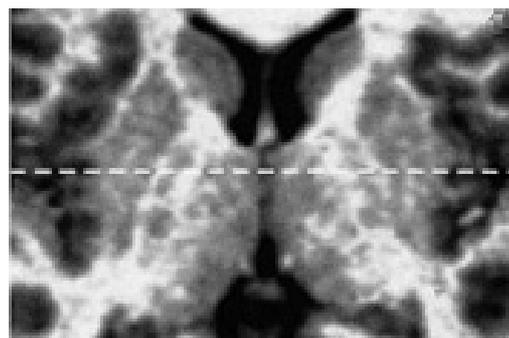
2000). Entsprechend wurde der Semikoronarschnitt durch diese Stelle gelegt (Abb.2; 5b).

Abb. 1: (aus Staudt et al., 2000) Sitz der kortikalen Neurone für die Handmotorik
 a) „Handknob“ auf axialen Bildern (Epsilon /Omegaförmige Struktur)
 b) hakenförmige Struktur im Sagittalschnitt



Die Pfeile grenzen jeweils die Strukturen ein; die gestrichelte Linie zeigt den Semikoronarschnitt entlang dem Verlauf der handmotorischen Pyramidenbahnfasern festgelegt durch die beiden Landmarken des somatotopischen Systems: Der Knick des Hakens in der Tiefe des Sulcus centralis (schwarzer Pfeil) diente als obere Landmarke (= Sitz der kortikalen Neurone für die Handmotorik) und das vordere Drittel des hinteren Schenkels der Capsula interna als untere Landmarke (= Verlauf der handmotorischen Axone in der inneren Kapsel; s.Abb.2).

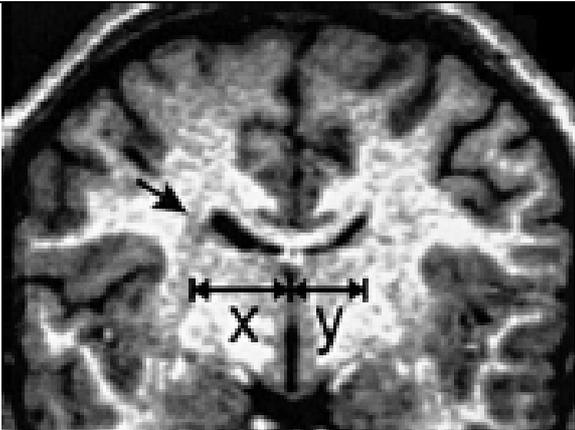
Abb.2: (aus Staudt et al., 2000):
 Verlauf der handmotorischen Pyramidenbahnfasern in der inneren Kapsel:
 Im vorderen Drittel des hinteren Schenkels der Capsula interna, definiert als Mitte der mesialen Seite des Nucleus lentiformis (gestrichelte Linie).



Das Läsionsausmaß wurde dann insgesamt und im Bezug zum handmotorischen Funktionsverlust im Verlauf der Nervenfasern für die Hand wie folgt quantifiziert:

Da periventrikuläre Läsionen zum einen zu einer Ventrikelerweiterung und zum anderen zu einer periventrikulären Gliose (Flodmark et al., 1987; Baker et al., 1988; de Vries et al., 1993) führen können, müssen beide Veränderungen erfasst werden, um das Läsionsausmaß zu quantifizieren.

Um das Ausmaß der Läsion zu bestimmen, hat man auf den Semikoronarschnitten die Entfernung der lateralen Grenze der Läsion zum Interhemisphärenspalt gemessen und diesen Betrag durch die entsprechende Distanz der lateralen Ventrikelwand der anderen Hirnhälfte vom Interhemisphärenspalt geteilt, um Bezug auf die individuellen Gehirngrößen zu nehmen (Abb.3)

<p>Abb.3: (aus Staudt et al., 2000) Semikoronarschnitt durch die beiden Landmarken der handmotorischen Pyramidenbahnfasern zur Quantifizierung des Läsionsausmaßes (AI)</p>	
<p>Läsionsausmaß (AI): Entfernung der lateralen Grenze der Läsion zum Interhemisphärenspalt (X) dividiert durch die Distanz der lateralen Ventrikelwand der anderen Hirnhälfte vom Interhemisphärenspalt (y). (der Pfeil zeigt auf eine Hypointensität der weißen Substanz, eine Gliose).</p>	

Dementsprechend teilt man bei der Bestimmung des gesamten Läsionsausmaßes das Volumen von Ventrikel und Gliose auf der geschädigten Seite durch das Ventrikelvolumen der intakten. Dies gelingt durch Umfahren der Ventrikelwände / Glioseränder auf der betroffenen bzw. der Ventrikelwände auf der intakten Seite durch Computerberechnung.

Die resultierenden Verhältnisse dienen als Maß für das Läsionsausmaß, und nehmen um so höhere Werte an, je größer die Läsion und folglich die Hirn-

asymmetrie ist. Der Quotient wird daher auch Asymmetrieindex (AI) genannt, für den allgemein gilt:

$$AI = \frac{\text{Ventrikel} + \text{Gliose}(\text{betroffeneSeite})}{\text{Ventrikel}(\text{gesundeSeite})}$$

Bei den Kontrollpersonen wurden dementsprechend die Werte für die linke Hemisphäre durch die der rechten dividiert. Der AI der Patienten mit rechtsseitiger Läsion wurde zur Korrektur des normalen Asymmetrieausmaßes durch den aus den Kontrollpersonen ermittelten Mittelwert geteilt. Ein AI, der weniger als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert der Kontrollen abwich, wurde als normal definiert.

1.2.2 Ergebnisse

1.2.2.1 Neurologische Untersuchung

Bei allen Patienten konnte das Vorliegen einer spastischen Hemiparese bestätigt werden. Diese betraf bei unseren Patienten in sieben Fällen die rechte und in zwei Fällen (V.E.; R.L.) die linke Körperhälfte. Auf der kontralateralen Seite konnten außer Ko-Kontraktionen der Hand während willkürlicher Fingerbewegungen der paretischen Hand (s.u.) keine neurologischen Besonderheiten festgestellt werden.

Bei der Beurteilung des **motorischen Beeinträchtigungsgrades der Hand (MB)** (Definition siehe Kapitel 1.2.1.2) durch Untersuchung der sequentiellen Fingerbewegungen wurden vier Patienten, die die Aufgabe annähernd normal ausführten, mit Grad 1 (V.E., L.V., U.E., K.H.), vier Patienten, die die Aufgabe nur verlangsamt oder unvollständig ausführen konnten, mit Grad 2 (R.L., H.T., Z.D., K.C.) und ein Patient, bei dem nur ein globales Greifen möglich war, mit Grad 3 (T.K.) eingestuft (Tabelle 1).

Spiegelbewegungen (Definition siehe Kapitel 1.2.1.2) konnten bei drei unserer Patienten beobachtet werden (Tabelle 1), die alle einen höheren Grad der

handmotorischen Beeinträchtigung aufwiesen (Grad 2 in zwei Fällen (Z.D., K.C.) und Grad 3 bei einem Patienten (T.K.)).

Von den Patienten ohne sichtbare Mitbewegungen wurde durch EMG-Ableitung nur bei einem (H.T.) eine subklinische phasische Aktivität der Unterarmextensoren der gesunden Hand während der Bewegung der paretischen Hand festgestellt. Dabei wies auch er einen Grad höherer motorischer Beeinträchtigung der Hand auf (Grad 2).

1.2.2.2 Strukturelles MRT

Bildgeberisch konnte bei allen Patienten eine unilaterale periventrikuläre Läsion nachgewiesen werden. Bei acht unserer neun Patienten stellte sich diese in der betroffenen Hemisphäre als unregelmäßige laterale Vergrößerung des Ventrikels, umgeben von einem schmalen Gliosesaum, dar, was auf protonen-dichten Bildern einem hyperintensiven Areal entspricht. In einem Fall (L.V.) fanden sich bei normaler Ventrikelgröße mehrere fleckförmige Areale in der weißen Substanz der betroffenen Hemisphäre. Hyperintense Zonen der inneren Kapsel im Sinne der Waller-Degeneration lagen bei sechs unserer acht Patienten vor. Die einzelnen Als können aus Tabelle 1 entnommen werden. Die Semikoronarschnitte sind in Abbildung 4 dargestellt.

1.2.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

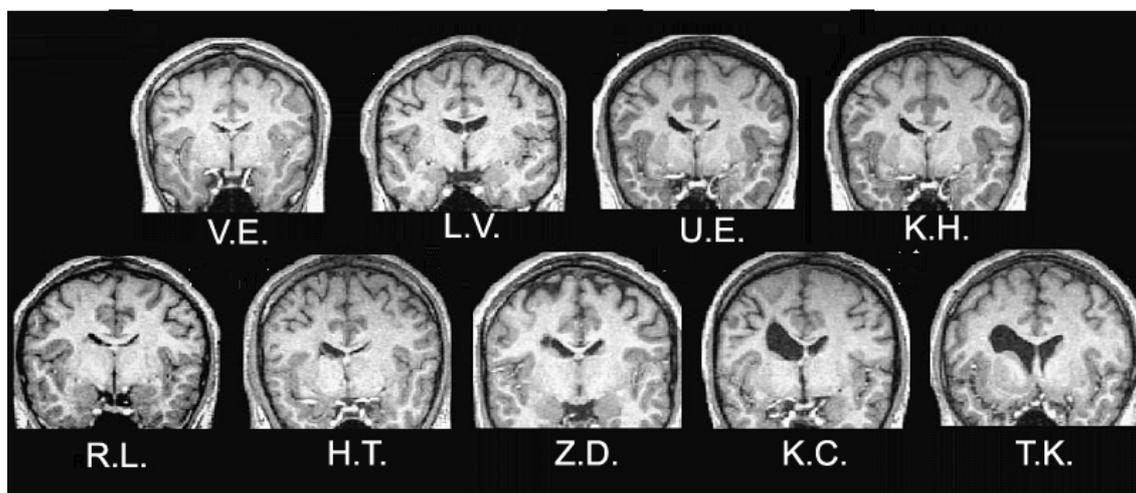
Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse unserer Patienten aus Staudt et al., 2000

Patient	VE	LV	UE	KH	RL	HT	ZD	KC	TK
AI	0,82	0,90	1,2	1,32	1,37	1,51	1,63	1,69	1,82
MB	1	1	1	1	2	2	2	2	3
SpB	-	-	-	-	-	(+)	+	+	+

AI=Asymmetrieindex; MB=motorische Beeinträchtigung; SpB=Spiegelbewegungen
 + = Spiegelbewegungen; (+) = subklinische phasische Aktivität ohne sichtbare Mitbewegungen der Unterarmextensoren der gesunden Hand während der Bewegung der paretischen Hand

Abb.4: (aus Staudt et al., 2000)

Semikoronarschnitte der Patienten entlang der handmotorischen Bahnen



1.2.2.4 Korrelation zwischen Läsionsgröße des kortiko-spinalen Trakts und motorischer Funktion

Durch Ermittlung der Asymmetrieindices auf rekonstruierten Semikoronarschnitten und Volumenbestimmung der Gesamtläsion konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Schädigung handmotorischer Pyramidenbahnfasern stärker mit dem Grad der motorischen Beeinträchtigung korreliert ($r = 0.816$ bei $p < 0,001$) als die Größe der gesamten Läsion ($r = 0,599$ bei $p < 0,020$). Nur zwei Patienten (L.V., V.E.; beide MB = 1), erfüllten den durch die Probanden definierte normalen AI für die Handmotorik von $1,03 \pm 0,11$ (Definition siehe Kap. 1.2.1.3). Patienten mit einem AI von 1,37 bis 1,51 zeigten den gleichen Grad an motorischer Beeinträchtigung. Spiegelbewegungen wurden ab einem AI $> 1,61$ beobachtet.

Die rekonstruierten MRT-Semikoronarschnitte stellen sicherlich nur eine Annäherung des Nervenfaserverlaufs dar, da große interindividuelle Unterschiede in der Somatotopie bestehen, und diese außerdem nicht exakt dem angenommenen Verlauf entspricht. Dies konnte durch Studien belegt werden, in denen durch elektrische Stimulation MEPs der oberen Extremität außerhalb ihrer eigentlichen Repräsentationsareale im Gyrus praecentralis (Penfield und

Boldrey, 1937) und in der inneren Kapsel (Maurach und Strian, 1981) ausgelöst werden konnten. Dennoch zeigt die hohe Korrelation zwischen Läsionsgröße hand-/beinmotorischer pyramidaler Nervenfasern und der motorischen Hand-/Beinfunktion die Relevanz dieser MRT-Semikoronarschnitte.

1.3 Der kortiko-spinale Trakt

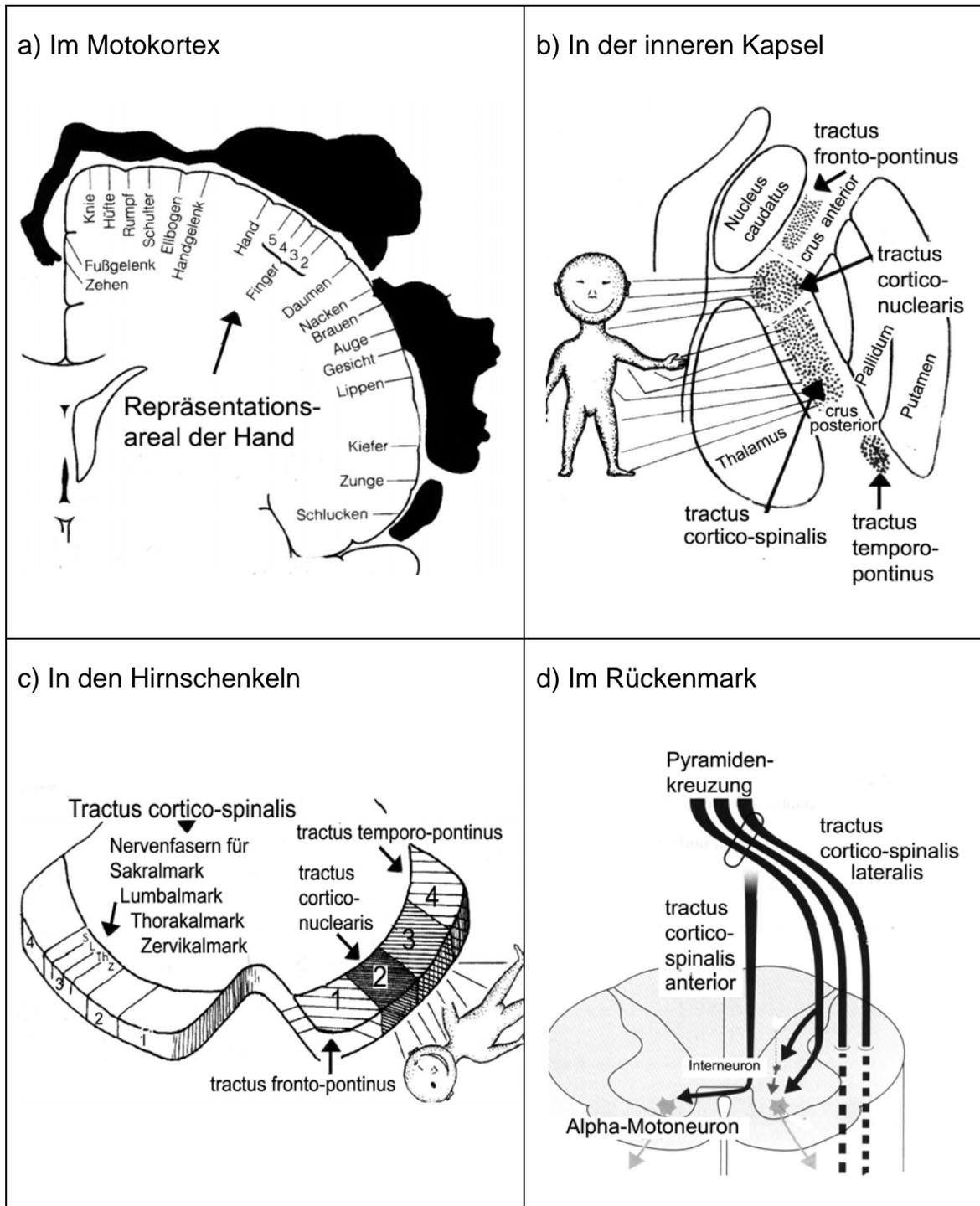
1.3.1 Anatomie des kortiko-spinalen Trakts

Die Feinmotorik v.a. der distalen Extremitätenabschnitte wird über den kortiko-spinalen Trakt, einer schnellen, monosynaptische Leitungsbahn, von der kontralateralen primären somatomotorischen Rinde, dem Motokortex gesteuert (Lawrence und Hopkins, 1970). Dieser befindet sich im Gyrus praecentralis des Frontallappens direkt vor und im Sulcus centralis. Dabei herrscht eine somatotopische Gliederung vor, d.h. die Nervenzellen, die zu einem bestimmten Körperteil führen, haben einen gemäß dem Homunkulus (Abb.5a) zugeteilten Platz. Dabei sollen die Repräsentationsareale nicht scharf voneinander ab-gegrenzt, sondern überlappend angeordnet sein. Die Größe der Repräsen-tationsareale scheint dabei von der motorischen Differenzierung des entsprechenden Körperteils abzuhängen: Je ausgeprägter die Feinmotorik, desto größer das Repräsentationsareal im Motokortex (Trepel, 1995).

Die Axone der Neurone verlaufen dann somatotopisch geordnet als Pyramidenbahn zusammen mit dem Tractus cortico-pontinus und cortico-nuclearis durch die innere Kapsel (Abb.5b) und weiter durch die anterior im Mesencephalon gelegenen Hirnschenkel (pedunculi cerebri) (Abb.5c). In der Medulla oblongata kreuzt der Großteil der Axone unterhalb der „Pyramide“ auf die Gegenseite und verläuft im Tractus cortico-spinalis lateralis im Seitenstrang des Rückenmarks nach kaudal. Im entsprechenden Rückenmarksegment enden einige wenige Nervenfasern in der intermediären Zone an Interneuronen spinaler Reflexwege. Der Großteil aber tritt ins Vorderhorn des Rückenmarks ein und bildet eine direkte synaptische Verbindung mit α -Motoneuronen vorwiegend der distalen Extremitätenmuskulatur, deren Axone dann in peripheren Nerven zum zugehörigen Muskel ziehen und diesen innervieren (Abb.7). Dem kortiko-spinalen Trakt kommt daher eine außerordentlich wichtige Rolle in der Feinmotorik zu. Die Bedeutung des deutlich schmaleren Tractus cortico-spinalis anterior, dessen Axone nicht an der Pyramidenkreuzung teilnehmen, sondern erst auf Segmentebene zum kontralateralen Vorderhorn

kreuzen, scheint dagegen, insbesondere für distale Muskeln, gering zu sein (Trepel, 1995).

Abb. 5: Somatotopische Ordnung der Pyramidenbahn (Trepel, 1995)



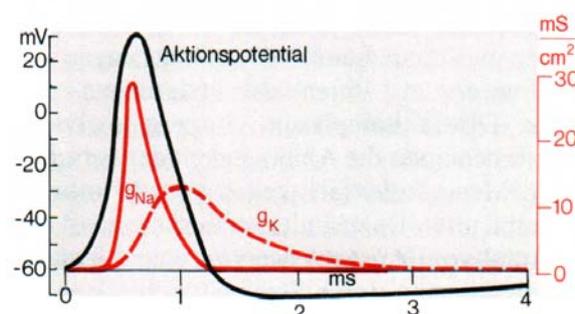
Zu beachten ist, dass die Somatotopie interindividuelle Unterschiede aufweist, und nicht exakt dem oben beschriebenen Verlauf entspricht. Dies konnte durch Studien belegt werden, in denen durch elektrische Stimulation MEPs der oberen Extremität außerhalb ihrer eigentlichen Repräsentationsareale im Gyrus praecentralis (Penfield und Boldrey, 1937) und in der inneren Kapsel (Maurach und Strian, 1981) ausgelöst werden konnten.

1.3.2 Erregungsleitung im kortiko-spinalen Trakt

Menschliche Zellen weisen aufgrund ungleicher Ionenverteilung ein sog. Ruhemembranpotential von -60 bis -100 mV auf. Dabei überwiegen im Zellinneren die negativen, im Extrazellulärraum die positiven Ionen. Aktive Transportmechanismen (Na / K- ATPase) und eine unterschiedliche Permeabilität für die verschiedenen Ionen sind die Ursache davon.

Erregbare Zellen können im Vergleich zu anderen die Ionenpermeabilität ihrer Membran auf einen Reiz hin ändern. Dies kann auch durch extrazelluläre Stromapplikation oder Spannungsinduktion wie bei der TMS bewirkt werden. Dabei bewirkt negative Ladung an der Membranaußenseite eine Depolarisation der Membran. Ab einem Schwellenpotential von ca. -50 mV steigt die Na⁺ - Leitfähigkeit rapide an (Abb.: 6).

Abb.6: Zeitverlauf des AP und Membranleitfähigkeiten während des APs
(Schmidt, Thewes, 1993)



AP = Aktionspotential; g_{Na} = Membranleitfähigkeit für Natrium; g_K = Membranleitfähigkeit für Kalium.

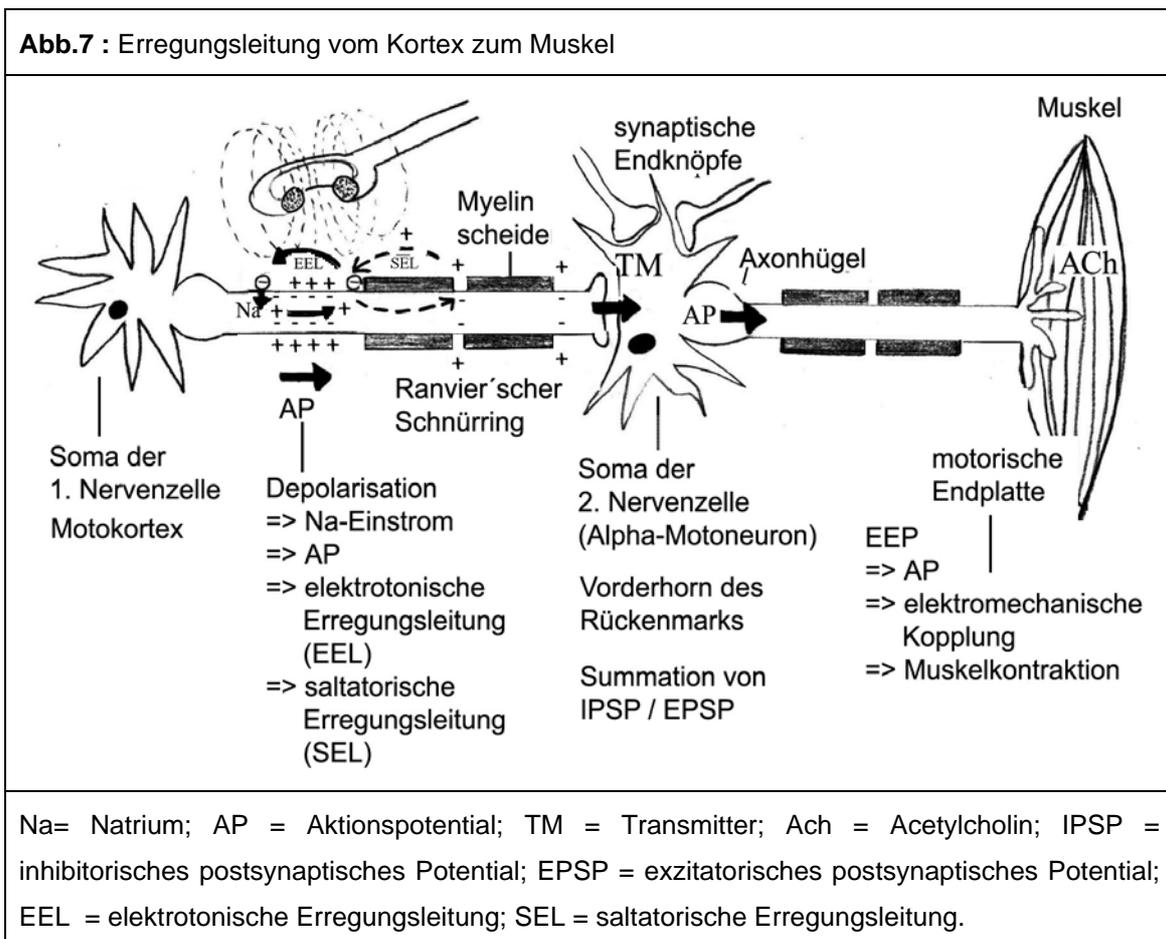
Nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip kommt es nach Erreichen dieser Reizschwelle unabhängig von der Reizstärke durch massiven Na^+ - Einstrom zum stets in Amplitude und Dauer konstanten Aktionspotential (AP) (Abb. 6): Erreicht das Potential positive Werte, sinkt die Na^+ - Permeabilität, während die für K^+ ansteigt. K^+ strömt in die Zelle, das Membranpotential sinkt (Repolarisation) für kurze Zeit sogar unter das Ruhemembranpotential (Hyperpolarisation). In dieser Phase ist die Zelle nicht erregbar (Refraktärität).

Der Na^+ - Einstrom in der Depolarisationsphase führt zur Ent- oder gar Umladung der Zellmembran. Dies bewirkt längs der Nervenfasern einen Ladungsausgleich, einen elektrotonischen Stromfluss (Abb.7), der an benachbarten Stellen zur Depolarisation führt, welche bei Erreichen des Schwellenpotentials ein AP auslöst. So wird das AP wie bei einer Kettenreaktion weitergeleitet. Retrograde Ausbreitung wird durch die Refraktärperiode unterbunden.

Die Geschwindigkeit der Erregungsleitung hängt von ihrem Widerstand und dieser wiederum vom Faserdurchmesser ab. Nervenfasern mit großem Durchmesser haben einen geringen Widerstand und leiten daher schneller als dünne Fasern. Außerdem ist die Geschwindigkeit von Nerven mit Myelinscheiden als Isolierung höher. Hier kann der depolarisierende Ladungsausgleich nur an unmyelinisierten Stellen, den sog. Ranvier'schen Schnürringen (Abb. 7), also über eine größere Distanz, stattfinden. Die Erregung springt also von Schnürring zu Schnürring (sog. saltatorische Erregungsleitung).

Beim Menschen sind ca. 94% der kortiko-spinalen Axone myelinisiert, ca. 2% gehen von großen Pyramidenzellen, den Betz-Zellen aus. Sie haben einen Faserdurchmesser von 11-20 μm und Leitgeschwindigkeiten von bis zu über 50m/s (Lassek und Evans, 1945). Die übrigen Axone, die aus kleinen Pyramidenzellen entspringen, haben Leitgeschwindigkeiten um 14m/s (Rothwell, 1987, zitiert von Claus, 2000).

Ist das AP am synaptischen Endknopf des ersten Neurons angekommen, so bewirkt es die Freisetzung des Transmitters Acetylcholin, das in den synaptischen Spalt abgegeben wird. Dieses lagert sich an Rezeptoren der postsynaptischen Membran des zweiten Neurons (hier das α -Motoneuron) an und führt dort durch eine Erhöhung der Na^+ - Permeabilität zu einer Depolarisation, dem sog. Exzitatorischen postsynaptischen Potential (EPSP). Inhibitorische descendierende Axone, die bei der TMS ebenfalls erregt werden, führen dagegen zu einem inhibitorischen postsynaptischen Potential (IPSP), indem sie durch Erhöhung der Cl^- und K^+ - Leitfähigkeit eine Hyperpolarisation bewirken. Übersteigt die Summation dieser IPSP und EPSP den Schwellenwert, so wird im Axonhügel ein AP ausgelöst und wie bei der ersten Nervenfasern fortgeleitet (Abb. 7).



An der motorischen Endplatte bewirkt das AP am synaptischen Endknopf des α -Motoneurons einen Einstrom von Ca^{2+} , der wiederum die Exozytose von Acetylcholin aus den Vesikeln der Präsynapse bewirkt. Acetylcholin diffundiert durch den synaptischen Spalt und bindet an postsynaptische Rezeptoren der Muskelzellmembran. Dadurch wird die Ionenleitfähigkeit der Membran für Na^+ und K^+ erhöht. Weil sowohl der Konzentrationsgradient als auch der elektrochemische Gradient für einen Na^+ -Einstrom in die Zelle sorgen, überwiegt dieser den K^+ Ausstrom, der gegen den elektrochemischen Gradienten stattfindet. Ein Endplattenpotential (EPP; ca. -20mV) entsteht. Dabei kann ein einziges EPP nach elektrotonischer Ausbreitung und daraufhin folgender Öffnung spannungsabhängiger Na^+ - Kanäle ein AP auslösen. Durch elektro-mechanische Kopplung kommt es dann über die Ausschüttung von Ca^{2+} zur Kontraktion (Abb.7; Dudel, 1993; Rüegg, 1993).

1.3.3 Entwicklung des kortiko-spinalen Trakts

Unser Wissen über den kortiko-spinalen Trakt basiert vorwiegend auf Tierexperimenten, da durch sie die Entwicklung und Morphologie histologisch in weitaus größerem Ausmaß erforscht werden kann als beim Menschen. Das folgende Kapitel dient als Zusatzinformation über die Entwicklung des kortiko-spinalen Trakts bei verschiedenen Tierarten und beim Mensch, auf die später in der Diskussion immer wieder zurückgegriffen werden wird.

1.3.3.1 Kranio-kaudales Wachstum

Was die Entwicklung des kortiko-spinalen Trakts angeht wachsen die Axone ausgehend von den ersten Nervenzellen im Kortex von kranial nach kaudal ins Rückenmark. Dies erfolgt bei verschiedenen Spezies mit unterschiedlicher Geschwindigkeit.

Bei Ratten sind die kortiko-spinalen Axone zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht an der Pyramidenkreuzung angelangt (de Meyer et al., 1967; Hicks und d'Amato, 1975; Donatelle, 1977; d'Amato und Hicks, 1978), erreichen die Medulla oblongata einen halben bis zwei Tage postnatal (Schreyer und Jones, 1982; Gorgels, 1990), die zervikale Intumeszenz um den fünften bis siebten postnatalen Tag (Hicks und d'Amato, 1975; Donatelle, 1977; Schreyer und Jones, 1982) und die lumbosakrale Intumeszenz um den neunten Lebenstag (Donatelle, 1977).

Beim Hamster vollzieht sich die kortiko-spinale Entwicklung mit ähnlicher Geschwindigkeit, so dass auch hier bei Geburt noch keine Pyramidenkreuzung gebildet ist (Kalil und Reh, 1982). Das anschließende Axonwachstum ist im Vergleich zur Ratte aber beschleunigt: Um den dritten Lebenstag sind die Axone des kortiko-spinalen Trakts an der Pyramidenkreuzung, am vierten Tag im Zervikalmark und am achten Tag im Lumbalmark angekommen. Mit 14 Tagen wird die kranio-kaudale Ausdehnung als komplett angegeben (Reh und Kalil, 1981; 1982).

Bei der Katze erreicht der kortiko-spinale Trakt bereits pränatal das zervikale Rückenmark (Wise et al., 1977; Gomez-Pinilla et al., 1986) und ist etwa am zwölften postnatalen Tag an der lumbalen Intumeszenz angelangt (Gomez-Pinilla et al., 1986).

Bei Affen ist die Entwicklung des kortiko-spinalen Trakts bei Geburt noch weiter fortgeschritten (Passingham et al., 1983).

Beim Menschen vollzieht sich die kranio-kaudale Ausdehnung des kortiko-spinalen Trakts zeitlich ähnlich wie bei Katzen (Gomez-Pinilla et al., 1986; Wise et al., 1977). Eyre und Mitarbeiter untersuchten das Wachstum des menschlichen kortiko-spinalen Trakts immunhistochemisch bei Feten unterschiedlichen Gestationsalters (26.-37. SSW) unter Verwendung eines Antikörpers gegen GAP 43 – einem Protein, das von wachsenden Axonen gebildet wird. GAP 43 konnte jeweils in beiden kortiko-spinalen Trakten aller Feten gefunden werden. Die Autoren schlossen daraus, dass die kortiko-spinalen Axone spätestens bis zur 26. SSW das Rückenmark erreichen (Eyre et al., 2000).

1.3.3.2 Transiente Axone und zeitlicher Verlauf der Axondichte

Am Hamster konnten Reh und Kalil elektronenmikroskopisch erstmals zeigen, dass die Zahl der kortiko-spinalen Axone postnatal zuerst zu- und danach bis zur zweiten Lebenswoche rasch und bis zur vierten Lebenswoche allmählich wieder abnimmt (Reh und Kalil, 1981; 1982; Kuang und Kalil, 1994).

Wenig später konnte dieser biphasische Axonverlust durch retrograde Markierung der Axone und anschließender histopathologischer Untersuchung auch bei Ratten festgestellt werden (Stanfield et al., 1982). Auch dort scheint es nach Gorgels und Mitarbeitern eine schnelle und eine darauffolgende langsame Phase zu geben (Gorgels et al., 1989; Gorgels, 1990). Im Stadium der frühen Entwicklung sind die ersten Neurone des kortiko-spinalen Trakts weitläufiger im Kortex verteilt, sie befinden sich insbesondere auch präfrontal und okzipital (Stanfield et al., 1982; Leong, 1983; Bates und Killackey, 1984; Schreyer und Jones, 1988). In der Phase des schnellen Axonverlustes werden Axone aus

diesen Gebieten eliminiert. Dies betrifft sowohl den okzipitalen (Stanfield et al., 1982; O`Leary und Stanfield, 1985) als auch den präfrontalen Kortex (Stanfield et al., 1982; Joosten und van Eden, 1989). Es wird beschrieben, dass die Phase des langsamen Axonverlustes nach der Synaptogenese der kortiko-spinalen Axone mit den spinalen Zielzellen, den α -Motoneuronen, stattfindet (Hicks und d`Amato, 1975; Donatelle et al., 1977).

Bei Versuchen an Katzen konnte durch anterograde Markierung gezeigt werden, dass bis zum 38.-44. Lebensstag reichlich bilaterale Projektionen vorhanden sind, die im Verlauf eliminiert werden (Therriault und Tatton, 1989; Martin und Lee, 1999). Martin und Lee postulieren dabei, dass die Entwicklung des reifen kortiko-spinalen Trakts abhängig vom Aktivitätsgleichgewicht der beiden Hemisphären ist (Martin und Lee, 1999, Kapitel 1.3.2.5).

Für Affen beschreiben La Mantia und Rakic eine maximale Axondichte in den letzten zwei Dritteln der Schwangerschaft (La Mantia und Rakic, 1994). Danach scheint es bis zum achten Lebensmonat zur Abnahme bis auf über ein Drittel zu kommen (La Mantia und Rakic, 1990, 1994; Galea und Darian-Smith, 1995). Auch beim Affen haben die transienten Axone ihren Ursprung weiter verbreitet im Motokortex (Galea und Darian-Smith, 1994, 1995). Durch ausschließlich anterograde Markierung durch Injektion eines Tracers in das somatotopisch zugeordnete Kortexareal werden sie folglich nicht unbedingt dargestellt, was zur fälschlichen Vermutung führen kann, dass es beim Affen keine transienten Axone gibt (Armand et al., 1997).

Eyre und Kollegen konnten bei Neugeborenen ipsilaterale MEPs auslösen, deren MT und Amplitude gleichgroß wie bei den korrespondierenden kontralateralen MEPs, deren Latenzen aber kürzer als die der kontralateralen MEPs waren. Die Autoren sehen dies als Bestätigung vorhandener direkter ipsilateraler kortiko-motoneuronaler Projektionen. Ab dem dritten Lebensmonat begannen sich MT, Amplitude und Latenz der ipsilateralen MEPs an Erwachsenenwerte anzugleichen, ab dem 18. Lebensmonat hatten die ipsilateralen Antworten deutlich niedrigere Amplituden, höhere MTs und längere Latenzen.

Ab dem 16. Lebensjahr wurden Erwachsenenwerte erreicht. Die Autoren erklären sich diese Veränderung durch die Reduktion der direkten ipsilateralen Bahnen auf 8-15% der Pyramidenbahnfasern (Nathan et al., 1990; Galea und Darian Smith, 1994) im Laufe der Entwicklung (Eyre et al., 2001).

1.3.3.3 Synaptogenese

In der Literatur wird beschrieben, dass die Nervenfasern des kortiko-spinalen Trakts sowohl bei der Ratte (Donatelle, 1977, Schreyer und Jones, 1982) als auch beim Hamster (Reh und Kalil, 1981; Kuang und Kalil, 1994) zwei bis einige Tage nach Erreichen der jeweiligen Rückenmarksebene Synapsen mit den Vorderhornzellen bilden. Die Synaptogenese findet aufgrund des Längenwachstums des kortiko-spinalen Trakts im Bereich des zervikalen Rückenmarks vor dem des lumbalen statt (Reh und Kalil, 1981; Kuang und Kalil, 1994). Dementsprechend geht die Entwicklung der Funktion der Vorderpfoten der der Hinterpfoten voraus (Donatelle, 1977).

Nach anterograder Markierung des kortiko-spinalen Trakts konnten bei Katzen zwei bis fünf Wochen nach Geburt immunhistochemisch Aufzweigungen der Axonenden und Synapsenbildung mit den α -Motoneuronen nachgewiesen werden (Alisky et al., 1992). Im Gegensatz zu Ratten (Donatelle, 1977) und Hamstern (Reh und Kalil, 1982) werden bei Katzen ähnlich den transienten Axonen zunächst mehr Synapsen gebildet, von denen die unspezifischeren um die sechste bis siebte Lebenswoche eliminiert werden (Therriault und Tatton, 1989; Alisky et al., 1991, 1992;). Ab dem 55. Lebenstag beobachteten Li und Martin dann wieder eine zunehmende Synapsenbildung kleiner Axonverzweigungen und sahen diese als eine Voraussetzung für die Entwicklung einer differenzierten motorischen Funktion (Li und Martin, 2001).

Armand und Mitarbeiter untersuchten den zeitlichen Ablauf der Synaptogenese bei Affen durch anterograde Markierung der Axone des kortiko-spinalen Trakts. Demnach ist die Dichte der kortiko-motoneuronalen Synapsen bei Geburt noch sehr gering (Armand et al., 1997). Bis zum fünften Lebensmonat nimmt die

Dichte der Synapsen stark zu, Erwachsenenwerte werden je nach Literatur nach acht Monaten (Galea und Darian-Smith, 1995) und zwei Jahren (Armand et al., 1997) erreicht. Es wird daher auch beim Affen angenommen, dass ein Zusammenhang zwischen Synaptogenese und der Fähigkeit für differenzierte Bewegungen besteht (Armand et al., 1997; Olivier et al., 1997).

Beim Menschen schliesst sich die Phase der Synaptogenese mit den Vorderhornzellen nach dem Erreichen des kortiko-spinalen Trakts im Rückenmark an. Eyre und Kollegen konnten durch TMS sogar beim Frühgeborenen von 28 SSW MEPs auslösen, was auf bestehende kortiko-motoneuronale Verbindungen schliessen lässt. Immunhistochemisch konnten sie eine beginnende Innervierung der Vorderhornzellen ab der 33. SSW feststellen, die in der 37. SSW schon sehr ausgeprägt sein soll (Eyre et al., 2000). Im Gegensatz zu Katzen und Affen halten die Autoren daher bei Menschen einen Zusammenhang zwischen Synaptogenese und der Fähigkeit differenzierter Bewegungen für weniger plausibel (Eyre et al., 2000).

1.3.3.4 Myelinisierung

Bei Ratten wurde der Myelinisierungsgrad durch Markierung von Oberflächenproteinen des Myelins immunhistochemisch untersucht: Demnach ist sie ab der zweiten Lebenswoche bis zur Medulla oblongata fortgeschritten. Für die dritte Lebenswoche wird die maximale Myelinisierungsrate angegeben (Samorajski und Friede, 1968). Dies konnte elektronenmikroskopisch bestätigt werden (Gorgels, 1990). Am Ende des ersten Lebensmonats finden Gorgels und Mitarbeiter Myelinisierungsraten von 50%, im dritten Lebensmonat 28% (Gorgels, 1990). Selbst bei erwachsenen Ratten (14 Monate) kann eine beträchtliche Menge unmyelinisierter Fasern gefunden werden (Samorajski und Friede, 1968; Leenen et al., 1989; Gorgels, 1990). Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen dem Dickenwachstum der Axone, das ebenfalls zu diesem Zeitpunkt stattfindet, und der Myelinisierung beobachtet. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass dicke Axone zuerst myelinisiert werden. Die Myelinisierung scheint also zum einen durch die Axondicke (Waxmann und

Sims, 1984; Gorgels, 1990) als auch durch die Struktur der Axonmembran beeinflusst zu werden (Martini und Schachner, 1986; Poltorak et al., 1987; Waxmann und Black, 1988).

Beim Hamster beginnt die Myelinisierung um den siebten. Lebenstag und schreitet im Vergleich zur Ratte zunächst langsam fort. Die maximale Myelinisierungsrate wird für die dritte Lebenswoche angegeben, 34 Tage nach Geburt scheint die Myelinisierung zu 80% abgeschlossen (Reh und Kalil, 1981).

Beim Affen verläuft die Myelinisierung deutlich langsamer. Armand und Mitarbeiter stellten fest, dass die Leitungsgeschwindigkeit im Kortex im Gegensatz zum Rückenmark mit ca. elf Monaten Erwachsenenwerte erreicht hat, und schlossen daraus, dass die Reifung des kortiko-spinalen Trakts von rostral nach kaudal fortschreitet (Armand et al., 1994). Ralston und Kollegen untersuchten die Pyramidenbahnaxone elektronenmikroskopisch und stellten fest, dass beim erwachsenen Affen aber im Gegensatz zu Nagetieren nur noch weniger als 1% der Axone unmyelinisiert sind (Ralston et al., 1987).

Weidenheim und Mitarbeiter untersuchten die Myelinisierung des menschlichen Nervensystems bei Feten von 10-24 SSW immunhistochemisch und stellten dabei fest, dass der kortiko-spinale Trakt der einzige Trakt des Rückenmarks ist, der bis zum späten zweiten Trimenon noch nicht myelinisiert ist (Weidenheim et al., 1996). Andere Studien konnten die protrahierte Myelinisierung des humanen kortiko-spinalen Trakts bestätigen und zeigen, dass auch bei Geburt nur sehr wenige Nervenfasern des kortiko-spinalen Trakts myelinisiert sind (Tanaka et al., 1995; Kubis und Catala, 2003). Nach histopathologischen Untersuchungen soll die Myelinisierung im dritten Lebensjahr abgeschlossen sein (Yakovlev und Roch Lecours, 1966, zitiert von Claus, 2000) Beim erwachsenen Menschen sollen schließlich 94% der Axone des kortiko-spinalen Trakts myelinisiert sein (Claus, 2000).

1.3.4 Reorganisation des kortiko-spinalen Trakts

Auch unser Wissen über die Reorganisation des kortiko-spinalen Trakt basiert größtenteils auf Tierexperimenten. Im Gegensatz zu Studien am Menschen kann hier die „neue Morphologie“ nach einer artifiziellen Trennung erforscht werden. Dieses Kapitel liefert Zusatzinformationen über die Reorganisation des kortiko-spinalen Trakts bei verschiedenen Spezies, auf die später in der Diskussion zurückgegriffen werden wird.

Da die Entwicklung des kortiko-spinalen Trakts - wie oben beschrieben - bei Nagetieren (Ratten, Hamster) verzögert abläuft und somit bis nach der Geburt ein hohes Reorganisationspotential nach unilateralen Hirnläsionen besteht, kann gerade bei ihnen die kortiko-spinale Reorganisation in bestimmten Entwicklungsstadien gut erforscht werden. Sie dienen daher als optimale Forschungsobjekte.

Bei Katzen verläuft die Entwicklung des kortiko-spinalen Trakts zeitlich etwa so wie beim Menschen (Wise et al., 1977; Gomez-Pinilla et al., 1986), Experimente über die Reorganisation des kortiko-spinalen Trakts der Katzen lassen daher am ehesten Rückschlüsse auf die des humanen kortiko-spinalen Trakts zu, und sind daher ebenfalls äußerst wertvoll.

1.3.4.1 Funktionsübernahme durch die intakte Hemisphäre über abnorme ipsilaterale Projektionen

Nach frühen unilateralen Hirnläsionen wurden abnorme ipsilaterale kortiko-spinale Nervenfasern mit Ursprung in der intakten Hemisphäre sowohl bei Ratten (Castro, 1975; Leong, 1976; d'Amato und Hicks, 1978; Kartje-Tillotson et al., 1985, 1987; Huttenlocher und Raichelson, 1988; Barth und Stanfield, 1990; Roullier et al., 1991), als auch bei Hamstern (Kuang und Kalil, 1990), Katzen (Gomez-Pinilla et al., 1986; Villablanca et al., 1986; Martin et al., 1999) und Affen (Kucera und Wiesendringer, 1985) nachgewiesen. Dies gelang durch antero- und retrograde Markierung der Nervenfasern und anschließender histopathologischer Untersuchung (Leong, 1976; Huttenlocher und Raichelson,

1988; Roullier et al., 1991) oder durch neurophysiologische Untersuchung mittels intrakranieller Mikrostimulation (Kartje-Tillotson et al., 1985) durch Nachweis ipsilateraler MEPs mit kurzer Latenz.

Barth und Stanfield fügten Ratten mit unilateraler Hirnläsion, die keine motorischen Defizite aufwiesen, eine zweite Läsion im korrespondierenden Areal der intakten kontralateralen Hemisphäre zu. Im Vergleich zu den Ratten, die die erste Läsion im Erwachsenenalter erhielten und nun ein rein kontralaterales Defizit aufwiesen, zeigten die Ratten, die die erste Läsion als Neugeborene zugefügt bekamen, nun bilaterale Defizite. Die Autoren interpretierten das Ergebnis ihrer Verhaltensbeobachtung folglich damit, dass bei den Ratten mit einer frühen ersten Hirnläsion die kontralaterale Hemisphäre mittels bilateraler Projektionen die Kontrolle über beide Extremitäten übernommen hat (Barth und Stanfield, 1990).

Auch beim Menschen konnten – wie im Kapitel 1.1.3 beschrieben - viele neurophysiologische und funktionell-bildgebende Studien eine interhemisphärische Reorganisation nahelegen, bei der die intakte Hemisphäre über abnorme ipsilaterale Bahnen die Kontrolle über die paretische Hand übernimmt (Benecke et al., 1991; Farmer et al., 1991; Carr et al., 1993; Maegaki et al., 1995; 1997; Müller et al., 1997a; Nirikko et al., 1997; Macdonell et al., 1999; Nezu et al., 1999; Kastrup et al., 2000; Shimizu et al., 2000; Eyre et al., 2001; Jang et al., 2001; Staudt et al., 2001; Thickbroom et al., 2001; Ragazzoni et al., 2002; Vandermeeren et al., 2002, 2003a, 2003b).

1.3.4.2 Rolle des Läsionszeitpunkts

Schon 1936 stellte Kennard fest, dass die Neuroplastizität des motorischen Systems nach Hirnläsionen abhängig vom Läsionszeitpunkt ist, indem sie Affen unterschiedlichen Alters Läsionen im Gyrus praecentralis zufügte und anschließend ihr motorisches Verhalten beobachtete (Kennard, 1936). Dies konnte durch weitere Studien an Ratten (Kartje-Tillotson, 1985), Hamstern (Keifer und Kalil, 1991), Katzen (Bregman und Goldberger, 1983; Leonard und Goldberger, 1986; Villablanca et al., 1986; Armand und Kably, 1993) und Affen

(Goldman und Galkin, 1978; Roullier et al., 1991; Courtine et al., 2005) bestätigt werden. Da die Reorganisation nach unilateralen Hirnläsionen abhängig vom Entwicklungszustand des kortiko-spinalen Trakts zum Läsionszeitpunkt ist, finden sich je nach Spezies „kritische Perioden“ unterschiedlicher Länge, in denen eine maximale Plastizität zu finden ist, d.h. während denen der Funktionsverlust durch ipsilaterale Projektionen aus der intakten Hemisphäre zur paretischen Hand zumindest teilweise kompensiert wird. Dabei wird vermutet, dass die kortiko-spinale Plastizität solange besteht, bis die kortiko-spinalen Axone Synapsen mit ihren Zielzellen gebildet haben (Huttenlocher und Raichelson, 1988). So findet sich bei Ratten eine maximale Plastizität bis zum dritten Lebenstag. Ab dem 14.-17. Lebenstag wird sie nur noch in geringem Maße beobachtet (Hicks und d`Amato, 1970; Leong, 1976).

Beim Hamster findet sich zwischen viertem und achtem postnatalen Tag eine maximale Plastizität, die am 19./23. Lebenstag nur noch als geringfügig beschrieben wird. (Kalil und Reh, 1982; Kuang und Kalil, 1990).

Passingham und Mitarbeiter entfernten den somatomotorischen Kortex bei Affen unterschiedlichen Alters und stellten fest, dass trotz einer gewissen Erholung danach keiner unabhängige Fingerbewegungen ausführen konnte. Sie schlossen daraus, dass eine vollständige Kompensation des Funktionsverlustes nur stattfinden kann, wenn die Läsion längere Zeit vor Geburt entsteht (Passingham et al., 1983).

Wie vorne beschrieben konnten bei Menschen mit Hemiparese durch TMS ipsilaterale MEPs mit für monosynaptische Nervenleitung typischer kurzer Latenz bis zu einem Läsionszeitpunkt im zweiten Lebensjahr ausgelöst werden (Maegaki et al., 1997). Patienten, deren Läsion im späten dritten Trimenon und später entstand, scheinen aber oftmals von den ipsilateralen Bahnen nicht mehr zu profitieren (Staudt et al., 2004).

1.3.4.3 Verlauf der abnormen ipsilateralen Projektionen

Über den Verlauf der ipsilateralen Projektionen finden sich unterschiedliche Angaben. Bei Ratten mit unilateralen Hirnläsionen wurden durch Markierung der Nervenfasern und anschließende histopathologische Untersuchung sowohl nicht-kreuzende (Castro, 1975; Leong et al., 1976; d'Amato und Hicks, 1978) als auch doppelt kreuzende (Roullier et al., 1991) ipsilaterale Bahnen zur paretischen Pfote nachgewiesen. Eine mögliche Erklärung für derartige Unterschiede im Faserverlauf ist ein unterschiedlicher Entwicklungszustand des kortiko-spinalen Trakts zum Läsionszeitpunkt.

Kuang und Kalil konnten einen Zusammenhang zwischen Entwicklungszustand des kortiko-spinalen Trakts und dem Verlauf ipsilateraler Bahnen an Hamstern zeigen, bei denen sich die Reifung des kortiko-spinalen Trakts ähnlich verzögert vollzieht wie bei der Ratte (Kalil und Reh, 1982): Sie fügten 5-25 Tage alten Hamstern unilaterale Läsionen in der Pyramidenbahn auf Höhe der Medulla oblongata zu und konnten in Folge durch anterograde Markierung (Injektion von PHA-L (Plant lectin Phaseolus vulgaris Leucoagglutinin) in das entsprechende motorische Areal der kontraläsionellen Hemisphäre) und spätere immun-histochemische Untersuchung ein vom Läsionsalter abhängiges Aussprossen der intakten kortiko-spinalen Bahnen mit „Rück“-Kreuzung zur betroffenen Extremität auf Rückenmarksebene beobachten. Sobald also die Axone die Pyramidenkreuzung passiert und das Rückenmark erreicht haben, scheint eine ipsilaterale Innervation nur noch durch lokales Rückkreuzen der Fasern auf Rückenmarksebene möglich zu sein (Kuang und Kalil, 1990). Da die Axone des kortiko-spinalen Trakts der Ratten bei Geburt jedoch noch nicht bis an die Höhe der Pyramidenkreuzung gelangt sind, nehmen Leong und Lund an, dass bei Ratten mit einer neonatalen unilateralen Hirnschädigung im Vergleich zu gesunden Artgenossen folglich weniger Pyramidenbahnfasern kreuzen, sondern seitlich an der Pyramide vorbeiziehen und im ipsilateralen kortiko-spinalen Trakt durch das Rückenmark ziehen, um die Innervation von Muskeln zu übernehmen, die normal vom geschädigten Kortexareal gesteuert werden würden (Leong und Lund, 1973; Leong, 1976). Solch ein ipsilateraler kortiko-

spinalen Trakt konnte bei Ratten sowohl nach Hemidezerebrierung (Hicks und d'Amato, 1970), als auch nach unilateralen frontalen Läsionen (Leong und Lund, 1973; Leong, 1976) und unilateraler Pyramidotomie (Castro, 1978) gezeigt werden, wenn die Läsion früh genug, d.h. vor Bildung der Pyramidenkreuzung, zugefügt wurde. Entsteht die Läsion aber zu einem Zeitpunkt, zu dem die Pyramidenkreuzung bereits gebildet ist, so scheint die intakte Hemisphäre durch doppelt kreuzende ipsilaterale Projektionen die Kontrolle über die paretische Extremität zu übernehmen (Roullier et al., 1991).

Diese rückkreuzenden ipsilateralen Bahnen konnten durch anterograde Markierung auch bei Katzen (Gomez-Pinilla et al., 1986; Martin et al., 1999) und Affen (Kucera und Wiesendringer, 1985) festgestellt werden. Die Ergebnisse einer neurophysiologischen Studie legen ebenfalls einen solchen Nervenfaserverlauf nahe: Kartje- Tillotson und Mitarbeiter konnten bei Katzen mit frühen unilateralen Hirnläsionen im somatomotorischen System zeigen, dass das zuvor vorhandene ipsilaterale MEP der paretischen Extremität nach Pyramidotomie erlischt. Da diese bei nicht-kreuzenden, an der Pyramide seitlich vorbeiziehenden Projektionen noch auslösbar sein müssten, nehmen sie an, dass das anatomische Korrelat des erloschenen ipsilateralen MEPs aus Nervenfasern besteht, die sich an der Pyramidenkreuzung beteiligen und dann weiter distal zur ipsilateralen paretischen Extremität zurückkreuzen (Kartje- Tillotson et al., 1987).

1.3.4.4 Entstehungsmechanismus abnormer ipsilateraler Bahnen

Für die Entstehung dieser ipsilateralen Projektionen werden verschiedene Mechanismen vorgeschlagen: zum einen je nach Entwicklungszustand des kortiko-spinalen Trakts ein Umlenken der Axone der kontraläsionellen Hemisphäre an der Pyramidenkreuzung vorbei nach ipsilateral (Leong und Lund, 1973; Castro, 1975; Hicks und D'Amato, 1975; Leong, 1976; D'Amato und Hicks, 1978), oder ein Rückkreuzen bzw. Verzweigen der Axone des kortiko-spinalen Trakts der kontraläsionellen Hemisphäre auf spinaler Ebene. Letztgenannter Mechanismus gilt für eine Entstehung der Läsion nach Bildung der Pyramidenkreuzung. Eine Reihe histopathologischer Tierexperimente an

Ratten (Leong, 1975; Vanek et al., 1998), am Hamster (Kuang und Kalil, 1990; Merline und Kalil, 1990) und an der Katze (Gomez-Pinilla et al., 1986) legen letztgenannten Mechanismus nahe, der kennzeichnend für die Reorganisation nach frühen Hirnläsionen nach Bildung der Pyramidenkreuzung zu sein scheint.

Eine weitere Möglichkeit ist die Beibehaltung von im Rahmen der Entwicklung vorkommenden und normalerweise passageren ipsilateralen Nervenfasern (Huttenlocher und Raichelson, 1988; Martin et al., 1999; Martin und Lee, 1999). Huttenlocher und Raichelson stellten bei Ratten mit unilateralen Hirnläsionen mittels retrograder Markierung von Nervenfasern eine Ausweitung motorischer Kortexareale nach frontal, nicht jedoch nach dorsal fest. Diese Ausbreitung motorischer Areale in kortikale Gebiete, die im reifen Gehirn nicht für die motorische Kontrolle zuständig sind, ist an den Grenzen des Motokortex und im präfrontalen Areal besonders ausgeprägt. Die Autoren sehen dies als Bestätigung der „gap region“, die bei jungen Ratten im Gegensatz zu erwachsenen mit überschüssigen Neuronen gefüllt ist (D'Amato und Hicks, 1978), und vermuten, dass deren Axone, die normalerweise im Rahmen der neuronalen Entwicklung eliminiert werden würden, in Form von ipsilateralen Bahnen die Kontrolle über die paretische Extremität übernehmen. Die kortikospinale Reorganisation gehe daher auf Kosten der funktionellen Trennung der Gehirnareale, die sich normalerweise mit der Hirnreifung entwickelt (Huttenlocher und Raichelson, 1988).

Beim Menschen wird ein Verzweigen oder Umlenken der Axone der kontraläsionellen Hemisphäre (Sears et al., 1976) sowie die Beibehaltung der im Rahmen der Entwicklung passager vorkommenden ungekreuzten ipsilateralen Bahnen mit kurzer Latenz vorgeschlagen (Verhaart, 1950; Scales und Collins, 1972; Eyre et al., 2001). In Kapitel 4.2.2 wird dies ausführlich diskutiert.

1.3.4.5 Auslöser der Bildung abnormer ipsilateraler Projektionen

Als Auslöser für Entstehung bzw. Beibehaltung ipsilateraler Projektionen werden zum einen lokale Signale (Kuang und Kalil, 1990) wie Ausschüttung von Wachstumsfaktoren durch die denervierten spinalen Zielzellen (Vanek et al.,

1998) angenommen. Bei Ratten mit Läsionen des kortiko-spinalen Trakts konnte durch intrathekale Applikation des Wachstumsfaktors Neurotrophin NT-3 eine Zunahme der Axonverzweigungen zur betroffenen Seite hin beobachtet werden (Schnell et al., 1994).

Zum anderen scheint die Konkurrenz der denervierten α -Motoneurone um die Nervenfasernenden des kortiko-spinalen Traktes bzw. kompetitive Besetzung der kortiko-motoneuronalen Synapsen (Leong, 1976; Martin et al., 1999; Martin und Lee, 1999) eine Rolle zu spielen: Während es bei bilateraler Blockade des Motokortex zu keiner Veränderung der Synaptogenese kommt, kommt es bei unilateralen Läsionen zur vermehrten Synapsenbildung der denervierten Vorderhornzellen mit dem kortiko-spinalen Trakts der kontraläsionellen Hemisphäre (Martin und Lee, 1999).

„Gegenspieler“ dieser wachstumsfördernden Faktoren sind wachstumshemmende Proteine, die von Oligodendrozyten und Myelinscheiden gebildet werden. (Caroni und Schwab, 1988a, 1988b; Savio und Schwab, 1990; Schnell und Schwab; 1990; Kapfhammer und Schwab, 1994a). Grundlage für die kortiko-spinale Plastizität ist nach Vanek und Mitarbeitern daher ein geringer Myelinisierungsgrad. Da dieser mit steigendem Alter zunimmt, reduziert sich die neuronale Reorganisationsfähigkeit mit steigendem Alter (Vanek et al., 1998).

Es konnte gezeigt werden, dass die Phase der kortiko-spinalen Plastizität zum einen durch Entfernung der Oligodendrozyten (Keirstead et al., 1992; Varga et al., 1995a, 1995b) als auch durch Neutralisation der verschiedenen Wachstumsinhibitoren durch entsprechende Antikörper hinausgezögert werden kann. Letzteres gelang sowohl bei der Ratte (Schnell und Schwab 1990, 1993; Bregman et al., 1995; Thallmair et al., 1996; Raineteau et al., 2002; Liebscher et al., 2005) als auch beim Hamster (Kapfhammer et al., 1992). Durch neonatale Röntgenbestrahlung kann die Myelinisierung verhindert werden (Hirayama et al., 1984). Dies bewirkt nicht nur eine verminderte Bildung des neuronalen Wachstumshemmers (Savio und Schwab, 1990; Kapfhammer und Schwab, 1994b) sondern auch die vermehrte Bildung von GAP-3, einem

wachstumsfördernden Protein (Kapfhammer und Schwab, 1994b). So konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass die Zeitspanne für die kortiko-spinale Reorganisation durch Röntgenbestrahlung neugeborener Ratten mit unilateralen Läsionen des kortiko-spinalen Trakts verlängert werden kann (Savio und Schwab, 1990; Schnell und Schwab, 1993; Vanek et al., 1998).

Auch beim Menschen konnten myelin-assoziierte Inhibitoren des neuronalen Wachstums nachgewiesen werden, die durch Antikörper neutralisiert werden konnten (Spillmann et al., 1997).

1.4 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen kortiko-spinaler Reorganisation nach frühen unilateralen Hirnläsionen und der Läsionsgröße des kortiko-spinalen Trakts. Diese Fragestellung verlangt ein Patientenkollektiv, in dem die Faktoren Lokalisation und Entstehungszeitpunkt der Läsion möglichst konstant gehalten werden, nachdem man heute weiß, dass die neuronale Reorganisation wesentlich durch diese Faktoren bestimmt wird (Gardner et al., 1978; Mc Menamin et al., 1984; Flodmark et al., 1987; Uvebrant, 1988; Benecke et al., 1990; Farmer et al., 1991; Yokochi et al., 1991; Carr et al., 1993; de Vries et al., 1993, 1998, 1999; Bouza et al., 1994a, 1994b; Krägeloh-Mann et al., 1995, 1999; Maegaki et al., 1997; Aida et al., 1998; Nezu et al., 1998; Holthausen et al., 1999; Kastrup et al., 2000; Eyre et al., 2001; Jang et al., 2001; Staudt et al., 2001, 2004; Ragazzoni et al., 2002; Vandermeeren et al., 2003).

Die Patienten unserer Studie hatten alle eine kongenitale spastische Hemiparese aufgrund einer unilateralen periventrikulären Läsion. Da diese in einem definierten Zeitraum, nämlich zwischen der 24.-36. SSW entsteht (Krägeloh et al., 1995; Volpe, 1995), waren Lokalisation und Entstehungszeitpunkt der Läsion relativ konstant. Unter Verwendung der TMS konnten wir somit am Beispiel der Handmotorik der Frage nachgehen, wie die kortiko-spinale Reorganisation nach kongenitalen unilateralen periventrikulären Hirnläsionen und die Läsionsgröße des kortiko-spinalen Trakts zusammenhängen. Die Läsionsgrößen wurden kernspintomografisch von Staudt und Mitarbeitern ermittelt (Staudt et al., 2000) und konnten in unsere Studie übernommen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Es nahmen neun Patienten im Alter von 16-23 Jahren, davon vier weiblich und fünf männlich, an der Studie teil. Die Interpretation der TMS-Ergebnisse dieser adoleszenten und erwachsenen Patienten war im Vergleich zu Kindern unter 16 Jahren nicht mehr altersabhängig (Koh und Eyre, 1988; Eyre et al., 2001), und ermöglichte eine direkte Vergleichbarkeit untereinander.

Alle Patienten hatten eine kongenitale Hemiparese aufgrund einer unilateralen periventrikulären Läsion. Dabei bestand bei zwei Patienten eine Hemiparese der rechten Körperhälfte aufgrund einer Läsion der linken Hemisphäre, und bei sieben Patienten eine Hemiparese der linken Körperhälfte entsprechend einer Läsion der rechten Hemisphäre. Keiner der Patienten hatte eine geistige Behinderung oder eine Epilepsie. Eine Patientin (K.C.) hatte als Kind im Rahmen einer Maserninfektion einen einmaligen Fieberkrampf. Da dieser zudem unkompliziert war, bestand bei der TMS-Untersuchung kein erhöhtes Anfallsrisiko für sie.

Nur in zwei Fällen lag das Geburtsgewicht unterhalb der dritten Perzentile, wobei es sich in einem Fall (H.T.) um eine Frühgeburt von 33 SSW handelte. Beim anderen hypotrophen Neugeborenen wurde wegen eines pathologischen CTGs termingerecht ein Kaiserschnitt durchgeführt (T.K.). In der Schwangerschaft eines weiteren Patienten (L.V.) wurde in der 33. SSW eine Cerclage vorgenommen, wobei sein Geburtsgewicht normal war.

Eine Zusammenfassung der demographischen Daten zeigt Tabelle 2.

Die Patienten erhielten eine eingehende Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen und Risiken der TMS, die bei keinem Patienten erhöht waren (siehe Kap. 2.5.3.). Alle gaben ihre schriftliche Zustimmung, an der Studie

teilzunehmen. Die Studie ist zuvor von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls Universität Tübingen genehmigt worden.

Tabelle 2: Demographische Daten der Patienten

Patient	Ge- schlecht	Alter (J.)	Seite der Hemi- parese	Geburts- gewicht (g)	Früh- geburt (SSW)	Prä-/perinatale Komplikationen (SSW)
V.E.	W	16	links	3640	--	--
L.V.	M	23	rechts	3800	--	Cerclage (33 SSW)
U.E.	W	20	rechts	3040	--	--
K.H.	M	17	rechts	3650	--	--
R.L.	M	22	links	3130	--	--
H.T.	M	23	rechts	2380	33	--
Z.D.	W	21	rechts	3340	--	--
K.C.	W	20	rechts	3070	--	--
T.K.	M	18	rechts	2300 (SGA)	--	pathologisches CTG → Sectio caesarea

M=männlich; W=weiblich; J.=Jahre; SSW=Schwangerschaftswoche; CTG=Cardiotokogramm;
SGA=small for gestational age

2.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus acht gesunden Rechtshändern im Alter von 25-34 Jahren (durchschnittliches Alter 29,25 Jahre), von denen vier weiblich und vier männlich waren. Demografische Daten sind aus Tabelle 3 im Ergebnisteil (Kapitel 3.1) zu entnehmen.

Alle Teilnehmer der Kontrollgruppe wurden über die potentiellen Risiken und Nebenwirkungen der TMS aufgeklärt. Dabei bestand bei keinem ein erhöhtes Risiko. Alle erteilten nach eingehender Aufklärung ihre schriftliche Zustimmung zur Untersuchung.

2.3 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

In dieser Studie wurde zum Nachweis von kortiko-spinalen Projektionen die Methode der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) eingesetzt. In den folgenden Kapiteln werden zunächst die physikalischen Grundlagen und das Funktionsprinzip der TMS, die Einflussfaktoren auf den biologischen Reizeffekt der TMS, das durch die TMS ausgelöste Motorisch evozierte Potential (MEP) und ihre Kontraindikationen und Nebenwirkungen erläutert, bevor die Details der Anwendung in der vorliegenden Arbeit geschildert werden.

2.3.1 Physikalische Grundlagen zum Funktionsprinzip der TMS

Nach der Lenz-Regel entsteht in der Umgebung einer Spule, die von elektrischem Strom durchflossen wird, ein stationäres Magnetfeld. Umgekehrt kann durch Änderung eines magnetischen Feldes ein elektrisches Feld induziert werden kann. Wendet man nun das Gesetz der magnetischen Stromwirkung und das der elektromagnetischen Induktion gleichzeitig an, so kommt man zu einem Versuchsaufbau, der das Prinzip der TMS erklärt: Man schließt eine elektrisch leitende Spule an eine Stromquelle: Laut dem Gesetz der elektromagnetischen Induktion entsteht um diese sog. Primärspule ein Magnetfeld. Ändert man nun dieses Magnetfeld durch Stromflussänderung in der Primärspule, so wird in einer zweiten elektrisch leitenden Spule, die sich stationär in seinem Einflussbereich befindet (sog. Sekundär- oder Empfängerspule), eine Spannung induziert, die bei Anschluss eines Verbrauchers Strom fließen lässt. Die Richtung des Sekundärstroms hängt dabei von der Art der Stromflussänderung in der Primärspule ab: Bei Abnahme fließt er in gleicher, bei Zunahme in entgegengesetzter Richtung wie der Primärstrom (Harms, 1994; Claus, 2000).

Dabei gelten folgende physikalische Gesetze (Harms, 1994; Claus, 2000):

1) Die **magnetische Feldstärke** lässt sich nach folgender Formel berechnen:

$$H\left(\frac{nA}{m}\right) = \frac{n \cdot I(A)}{2 \cdot r(m)}$$

H = magnetische Feldstärke (Oersted; Amperewindungen pro Meter)

I = elektrischer Stromfluss in der Primärspule (Ampere)

l = Länge der Primärspule (Meter)

n = Windungszahl

Die Stärke des von der Primärspule induzierten Magnetfeldes ist also proportional zur Stromstärke I und umgekehrt proportional zur Spulenlänge. Kleine Spulen können daher bei gegebener Stromstärke eine größere maximale magnetische Feldstärke erzeugen als große Spulen.

2) Für die **magnetische Felddichte / Induktion (B)** gilt:

$$B\left(T = \frac{V \cdot s}{m^2}\right) = \mu \cdot \mu_0 \left(\frac{V \cdot s}{A \cdot m}\right) \cdot H\left(\frac{nA}{m}\right)$$

B = magnetische Kraftflussdichte (Tesla; Voltsekunde pro m²)

μ = relative Permeabilitätskonstante

μ₀ = magnetische Feldkonstante $\left(1,256 \cdot 10^{-6} \frac{V \cdot s}{m}\right)$

Dabei gibt die relative Permeabilitätskonstante an, um welchen Faktor das magnetische Feld durch die Anwesenheit eines Stoffes im Vergleich zu Vakuum verstärkt wird.

Paramagnetische Stoffe (z.B. Luft, Aluminium) sammeln die Feldlinien, so dass das in ihnen herrschende Magnetfeld stärker ist als außerhalb; μ ist daher größer als 1. Das in diamagnetischen Stoffen (z.B. Kupfer, Wasser) herrschende Magnetfeld ist dagegen schwächer als in der Umgebung, da sie die magnetischen Feldlinien zerstreuen; μ ist daher kleiner als 1.

3) Die **Höhe der induzierten Spannung (U ind.)** hängt dabei vom Winkel ϕ ab, den die magnetischen Feldlinien mit der Empfängerspule bilden. Sie ist maximal, wenn dieser 90° beträgt, die Feldlinien also senkrecht auf der Sekundärspule stehen. Nach dem Induktionsgesetz lässt sie sich als Produkt der zeitlichen Änderung des Kraftflusses $\frac{d\phi(Vs)}{dt(s)}$ und der Windungszahl n der

Sekundärspule errechnen:

$$U_{ind}(V) = -n \frac{d\phi(Vs)}{dt(s)}$$

4) Der **Kraftfluss ϕ** errechnet sich dabei als Produkt der durchschnittlichen magnetischen Kraftflussdichte B und dem Spulenquerschnitt A :

$$\phi(Vs) = B \left(\frac{Vs}{m^2} \right) A(m^2)$$

B = magnetische Kraftflussdichte (Vs/m²)

A = Spulenquerschnitt (m²)

5) Die Spannungen der beiden Spulen verhalten sich dabei wie die Windungen, es gilt:

$$\frac{n_1}{n_2} = \frac{U_1}{U_2}$$

6) Die Stromstärken der Spulen verhalten sich dagegen umgekehrt, es gilt:

$$\frac{I_2}{I_1} = \frac{U_1}{U_2}$$

7) Der Stromverlauf und die Stromdichte in der Empfängerspule hängt von ihren elektrischen Leitereigenschaften, d.h. vom Widerstand R bzw. der Leitfähigkeit ab.

2.3.2 Funktionsprinzip der TMS

Bei der TMS können durch transkraniell applizierte extrem kurze Magnetimpulse Aktionspotentiale erzeugt werden. Sie basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion (Physikalische Grundlagen siehe Kapitel 2.3.1). Eine elektrische Spule, die auf dem Schädel des Patienten positioniert wird, erzeugt ein Magnetfeld, welches durch Haut und Schädelkalotte hindurch nichtinvasiv die darunterliegenden Nervenzellen stimuliert. Sobald durch - aus Sicherheitsgründen gleichzeitiges - kurzes Drücken zweier Schalter der Stromkreis in der Spule (=Primärspule) geschlossen wird, fließt für die Zeit weniger Millisekunden ein Primärstrom, der ein Magnetfeld induziert. Durch Zunahme des Primärstromes ändert sich die magnetische Feldstärke: Dies bewirkt die Induktion eines elektrischen Feldes in einer Sekundärspule, die sich in der Umgebung befindet. Bei der TMS stellt der Gyrus praecentralis die Sekundärspule dar. Bei überschwelligem Reiz wird dort in den kortiko-kortikalen Interneuronen ein Sekundärstrom induziert. Durch präsynaptische Exzitation der Pyramidenzellen entsteht folglich ein AP, das über die Pyramidenbahn weitergeleitet wird. Dieses wird im Vorderhorn des Rückenmarks synaptisch an die α -Motoneurone und von dort über die motorische Endplatte an die entsprechenden Muskeln übertragen. Die muskuläre Antwort kann dann mittels Oberflächen Elektroden als sog. Motorisch evoziertes Potential (MEP) abgeleitet werden.

2.3.3 Einflussfaktoren auf den biologischen Reizeffekt der TMS

Der biologische Reizeffekt bei der TMS hängt von folgenden Faktoren ab (Claus, 2000):

- 1) der maximal erreichbaren magnetischen Feldstärke
- 2) der Anstiegssteilheit des magnetischen Feldes
- 3) der Spulenform und -orientierung
- 4) der elektrischen Leitfähigkeit des Gewebes am Reizort
- 5) der Erregungsschwelle der Nervenzellen

zu 1) Die magnetische Feldstärke lässt sich nach folgender Formel berechnen:
(siehe Kapitel 2.3.1)

$$H\left(\frac{nA}{m}\right) = \frac{n \cdot I(A)}{2 \cdot r(m)}$$

H = magnetische Feldstärke (Oersted; Amperewindungen / Meter)

I = elektrischer Stromfluss in der Primärspule (Ampere)

r = Radius der Primärspule (Meter)

n = Windungszahl

Je größer also der Strom in der Primärspule, desto stärker ist das induzierte Magnetfeld und desto größer ist bei gegebenen Gewebeeigenschaften (siehe 4) und 5)) der biologische Reizeffekt. Da $I = U / R$ erhält man bei gegebener Spannung eine um so höhere Stromstärke, je geringer der Widerstand der Spule ist. Da dieser mit dem Quadrat der Windungen wächst, sollte man eine Primärspule mit weniger Windungen (<20) verwenden.

Auf den aus der Formel ersichtlichen Einfluss der Spulengeometrie auf die magnetische Feldstärke wird in Punkt 3 genauer eingegangen.

Mit wachsendem Abstand senkrecht zur Spulenebene nimmt die Dichte des Magnetfeldes bis zum mittleren Radius nahezu linear ab. Bei größerer Entfernung oder bei tangentialem Halten der Spule wird eine Reduktion der magnetischen Feldstärke um die dritte Potenz des Abstandes vermutet (Claus, 2000). Weiter von der Spule entfernte Strukturen werden also weniger erregt. Im Vergleich zu kleinen Spulen können große tieferliegende Strukturen stimulieren. Nach Rudiak und Marg beträgt die effektive Eindringtiefe des magnetischen Reizes 18-21 mm, sie schließen daraus, dass kortikale Zellen erregt werden (Rudiak und Marg, 1994). Erst bei sehr hohen Reizstärken werden daher nicht nur kortikale, sondern auch subkortikale Neurone erregt, was dann eine Latenzverkürzung der MEPs verursacht. Um dies zu verhindern wird nur mit 110% der motorischen Schwelle stimuliert. Nach Rossini und

Kollegen ist diese als Stimulationsstärke definiert, bei der mindestens die Hälfte von 10-20 Reizen ein MEP auslöst (Rossini et al., 1994).

zu 2) Je höher die Anstiegssteilheit des Magnetfeldes, desto stärker der biologische Reizeffekt. Diese wiederum wächst mit der Steilheit des Stromanstiegs in der Reizspule und der maximal erreichbaren magnetischen Feldstärke, für die die Bedingungen aus 1) gelten. Um einen steilen Stromanstieg zu bekommen, muss man die Spule kurz an einen Stromkreis mit hoher Spannung anschließen.

Zu 3) Die bei der TMS verwendeten Spulen sind zirkulär oder achterförmig. Obwohl wir bei unserer Studie die Achterspule verwendet haben, wird zum besseren Verständnis zuerst die Auswirkung der Spulengeometrie bei der zirkulären Spule erklärt. Nach der unter 1) angegebenen Formel ist die maximale magnetische Feldstärke um so größer, je kleiner der Radius der Spule ist. Bei größeren Spulen nimmt das Magnetfeld einen ausgedehnteren Raum ein und das Stimulationsareal ist daher weiter, während bei kleinen Spulen die Feldliniendichte konzentrierter ist und daher eine fokalere Stimulation möglich ist (Claus, 2000).

Bei der Achterspule überlappen sich die Magnetfelder der beiden Einzelspulen, in denen der Strom in entgegengesetzter Richtung verläuft. Zum Teil löschen sich die Felder gegenseitig aus und an anderen Stellen kommt es durch Addition der Felder zu einer Konzentration von magnetischen Feldlinien (Abb. 8a, b). Diese ist an der Stelle, an der die beiden Einzelspulen tangential zueinander verlaufen, maximal. Indem man diese „Tailenregion“ über das zu stimulierende Areal legt, ist daher nach Claus und Spitzer eine relativ fokale Stimulation mit Dipolfeld möglich, die im Gegensatz zu zirkulären Spulen eher auf eine Hemisphäre beschränkt bleibt (Claus und Spitzer, 1991), zumal bei Achterspulen im Vergleich zu zirkulären Spulen der Intensitätsabfall des magnetischen Feldes mit dem Abstand von der Spule ausgeprägter ist (Jalinous, 1991).

Abb.8a: Verlauf der magnetischen Feldlinien um eine Achterspule (aus Furth,2001)

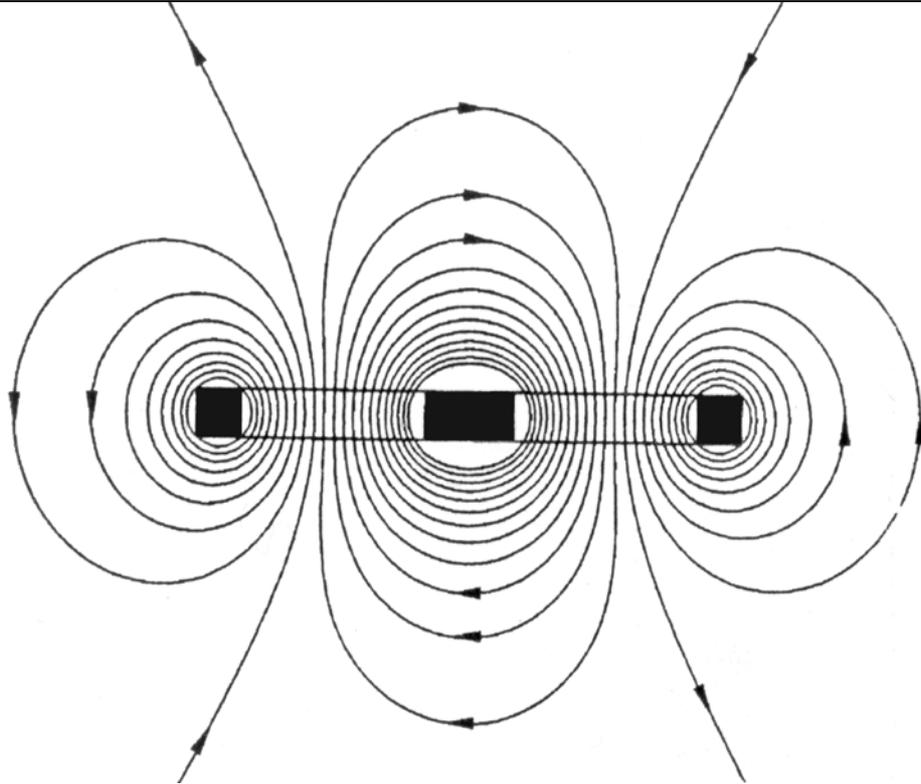
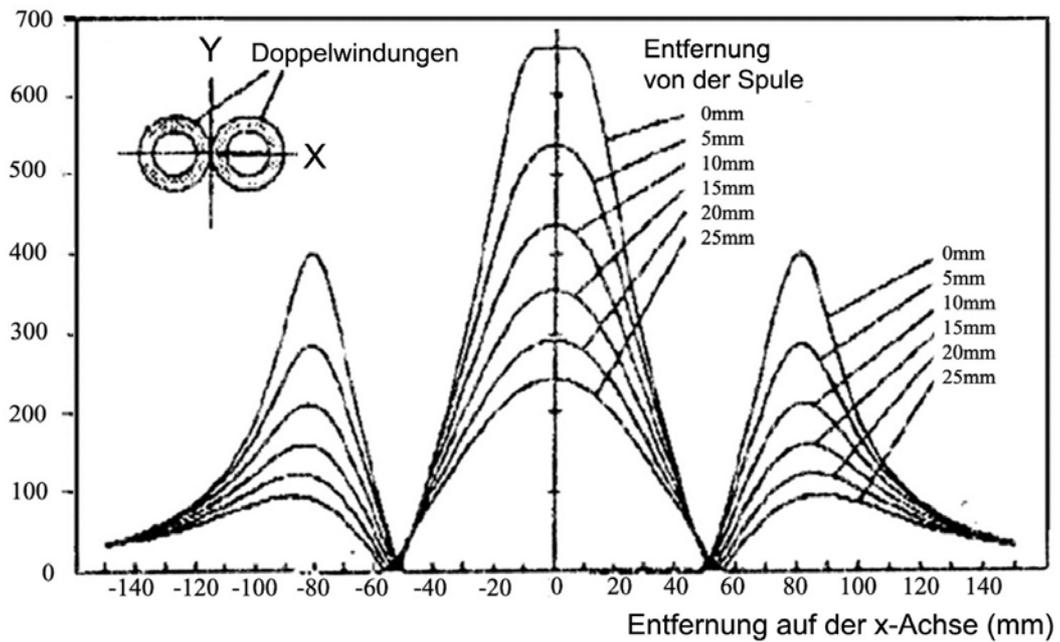


Abb.8b: Maximal induzierte elektrische Aktivität in verschiedenen Abständen unter der Oberfläche der Achterspule (modifiziert nach Jalinous, 1991)

Induzierte elektrische Feldstärke (V/m)



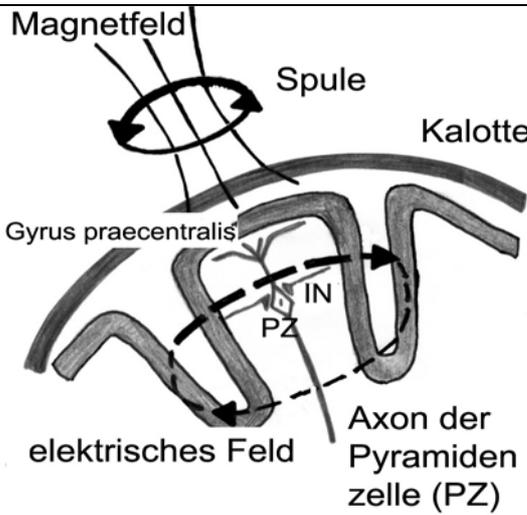
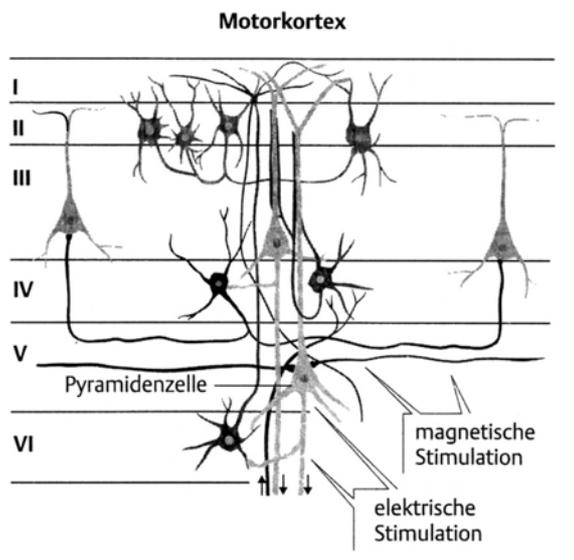
Wie oben erwähnt hängt die Höhe der induzierten Spannung dabei vom Winkel ab, den die Feldlinien mit der Empfängerspule, in unserem Fall dem Handareal des Gyrus praecentralis, bilden. Um eine maximale elektrische Induktion zu erhalten, orientieren wir die Spule so auf der Schädelkalotte, dass der Winkel 90° beträgt. Dies ist der Fall, wenn wir sie tangential zur Schädeloberfläche in einem ca. 50° großen Winkel zur Sagittalnaht positionieren (Mills et al., 1992), so dass der Primärstrom in der Tailenregion von ventromedial nach dorso-lateral, also quer zur Zentralwindung fließt (Abb.: 9). Die Spulentaille befindet sich dabei ca. 4-6 cm lateral von Cz und ca. 0-2 cm anterior der Verbindungslinie der beiden präaurikulären Punkte (Claus et al., 2000). Die ersten Motoneurone leiten dann die Erregung als AP entlang des kortiko-spinalen Trakts in entgegengesetzter Richtung, d.h. von dorsolateral nach ventromedial weiter.

Diese drei Faktoren lassen sich durch Verwendung bestimmter Geräte und eine gerätgerechte Anwendung standardisieren. Die folgenden Punkte sind von den Eigenschaften des menschlichen Gewebes abhängig und damit individuell verschieden.

Zu 4) Der biologische Reizeffekt wird um so größer, je besser die elektrische Leitfähigkeit des Gewebes am Reizort ist. Hat dies einen niedrigen elektrischen Widerstand und eine hohe Leitfähigkeit, so fließen stärkere Induktionsströme. Im Vergleich zu Haut, Unterhaut und Schädelkalotte hat die graue Hirnsubstanz einen geringen Widerstand (250-300 Ω) und eine gute elektrische Leitfähigkeit (0,35 S/m). Es fließt also ein stärkerer Induktionsstrom (ca. 10-20mA/cm²) (Claus et al., 2000).

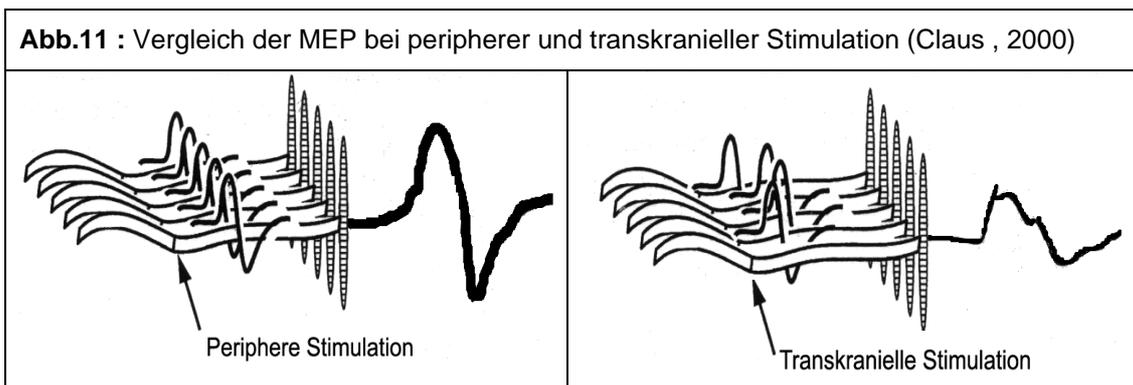
Zu 5) Schließlich ist der biologische Reizeffekt um so besser, je niedriger die Erregungsschwelle der Nervenzellen ist. Diese weist sowohl intra- als auch interindividuelle Unterschiede auf. Die Reizschwelle der Neurone für die Handmuskeln ist z.B. kleiner als der für die Beinmuskeln und bei verschiedenen Personen oft sehr unterschiedlich.

Dabei erregt die TMS die Pyramidenzellen des Motokortex im Gegensatz zur elektrischen Stimulation v.a. indirekt präsynaptisch über Interneurone (Abb. 9, 10) in der lamina V (Di Lazzaro et al, 1998; Matthews, 1999) bzw. III (Gerloff, 2002). Die horizontale Orientierung der Stromlinien im induzierten elektrischen Feld dürfte dafür die Ursache sein (Day et al., 1987).

<p>Abb.9: Stimulationsprinzip der TMS (modifiziert nach Gerloff, 2002)</p>	<p>Abb.10: Vergleich des Prinzips der magnetischen mit dem der elektrischen Stimulation (Claus, 2000)</p>
 <p>Magnetfeld Spule Kalotte Gyrus praecentralis IN PZ Axon der Pyramidenzelle (PZ) elektrisches Feld</p> <p>elektrisches Feld parallel zur Oberfläche => horizontal angeordnete Elemente haben die niedrigste Stimulationschwelle => Erregung der Interneurone (IN) => transsynaptische Erregung der Pyramidenzellen (PZ)</p>	 <p>Motorkortex I II III IV V VI Pyramidenzelle magnetische Stimulation elektrische Stimulation</p> <p>Die TMS wirkt eher indirekt über Interneurone der Lamina V, die elektrische Stimulation erregt die Pyramidenzelle oder den kortiko-spinalen Trakt direkt.</p>

2.3.4 Motorisch evoziertes Potential (MEP)

Durch kortikale Stimulation hervorgerufene muskuläre Antworten können mittels Oberflächenelektroden als motorisch evozierte Potentiale abgeleitet werden. Im Vergleich zur peripheren Nervenstimulation ist das MEP bei transkranieller Stimulation weniger homogen, kleiner und inkonstanter (Abb.11), da die α -Motoneurone von Nervenfasern verschiedener Geschwindigkeit und mono- oder polysynaptisch und daher weniger synchron erregt werden. Zusätzlich werden sie durch hemmende Interneurone inhibiert. Die räumliche und zeitliche Summation an den α -Motoneuron spielt also eine große Rolle. Auch Spindel- und Hautafferenzen und eine mögliche Vorinnervation haben einen Einfluss auf die Summation und somit auf die Form des MEPs (Claus et al., 1988a).



Durch leichte Vorspannung der Muskulatur (5-10% des Maximums) kann z.B. die Amplitude auf das fünf- bis zehnfache erhöht, die Latenz um $2,8 \pm 1,2$ ms verkürzt, und die Potentiale verbreitert werden (Hess et al., 1987; Claus et al., 1988b). Eine stärkere Anspannung bewirkt in distalen Muskeln dabei keine relevante größere Fazilitation. Daher ist im klinischen Alltag keine kontinuierliche Kraftmessung nötig (Claus, 2000). Bei Messungen an proximalen Muskeln sollte sie aber durchgeführt werden, da dort eine lineare Beziehung zwischen Anspannungsgrad und Amplitude des MEPs beschrieben wird (Hess und Ludin, 1988). Als Ursachen für die Fazilitation werden die Exzitation größerer Motoneurone mit höherer Leitgeschwindigkeit und die Vordepolarisation der α -Motoneurone genannt (Claus, 2000).

Die Latenz, die die Summe aus zentraler und peripherer motorischer Leitungszeit darstellt, kann auch durch Reizverstärkung um bis zu 1,5 ms gesenkt werden. Nach Mills und Kollegen ist hierfür nicht nur die direkte Erregung subkortikaler Anteile kortiko-spinaler Bahnen mit steigenden Reizstärken verantwortlich. Sie halten für möglich, dass durch höhere Reizstärken statt nur einigen Pyramidenzellen eine gesamten Kolonie erregt wird, was zur Latenzverkürzung beitragen soll (Mills et al., 1987).

2.3.5 Kontraindikationen und Nebenwirkungen der TMS

Die TMS wird von manchen Patienten als unangenehm empfunden, schmerzhaft ist sie jedoch nicht (Staudt, 2003).

Da das sich rasch ändernde Magnetfeld eine Kraft auf ferromagnetische Materialien ausübt, stellen intrakranielle Metallclips und Ohrimplantate absolute Kontraindikationen der TMS dar. Ventile, intrakranielle Katheter, Herzschrittmacher und Hörgeräte könnten geschädigt werden und stellen daher wie extrakranielle Metallimplantate relative Kontraindikationen dar (Claus, 2000).

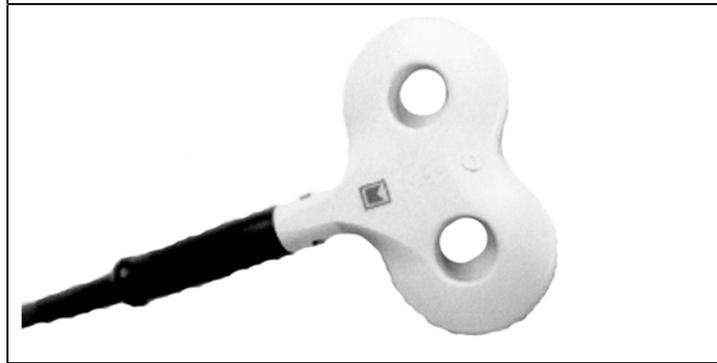
Nach der TMS wurden keine wesentlichen Änderungen der Serum-Prolaktinkonzentration sowie Reaktionen in kognitiven und motorischen Tests festgestellt (Bridgers und Delaney, 1989), noch wurden relevante EEG-Veränderungen beschrieben (Cohen und Hallett, 1988). Das Risiko eines epileptischen Anfalls ist wahrscheinlich sehr gering (Schüler et al., 1993). Ein gewisses, aber immer noch geringes Anfallsrisiko besteht bei erhöhter Krampfbereitschaft (Tassarini et al., 1990).

Die maximal induzierte Stromdichte bei der TMS beträgt ca. 5-18 A/cm². Bei Einzelstimulation ergibt sich eine maximale kortikale Ladungsdichte von 0,5-0,8µC/cm² und eine gesamte induzierte elektrische Ladung von 11µC. Gewebeschädigungen können hierdurch nicht hervorgerufen werden. Auch die Temperaturerhöhung im Gewebe von maximal 2x10⁻⁶ °C gilt als unbedenklich (Claus, 2000).

2.3.6 Ausführung der TMS

Die TMS wurde mit einem Magstim 200 Stimulator und einer 2 x 70 mm großen Achterspule (Abb. 12) durchgeführt. Bei einer Impulsdauer von 1 ms und einer Impulsanstiegszeit von 100 μ s betrug die maximal erreichte magnetische Feldstärke (= Induktion) 660 V/m und die maximale erreichte magnetische Kraftflussdichte 2,2 Tesla (=100%).

Abb. 12: Achterspule (<http://www.micromed-medizin.de>)



Dabei wurden die MEPs gleichzeitig an beiden Unterarmen abgeleitet, wozu Oberflächenelektroden der Firma Agilent (13953 E/1,5mm socket) verwendet wurden, die auf den Muskelbauch des M. extensor digitorum longus und fünf Zentimeter distal davon geklebt wurden. Die Patienten wurden während der Stimulation aufgefordert, die Zielmuskeln zu entspannen, was mit kontinuierlicher EMG-Ableitung in Form eines akustischen Feedbacks während der gesamten Untersuchung überprüft wurde. Hierfür wurde ein Nikolet Viking IV D EMG-Gerät verwendet (Abtastrate 10kHz; Hochpassfilter 100Hz; Tiefpassfilter 5kHz). Bei einigen Patienten ließ sich hierbei eine gewisse Hintergrundaktivität aufgrund der Spastik nicht unterdrücken. Wir wählten die Messung an relaxierten Muskeln, da durch willkürliche Vorspannung der Zielmuskeln durch Fazilitation auch bei gesunden Personen ipsilaterale MEPs ausgelöst werden können (Wassermann et al., 1994; Ziemann et al., 1999), während die ipsilateralen Antworten bei Patienten mit kongenitaler Hemiparese auch ohne Vorspannung auslösbar sind (Maegaki et al., 1997).

Beide Hemisphären wurden nach Stimulationsorten abgesucht, die ipsi- oder kontralaterale MEPs hervorriefen. Unter Reduktion der Stimulationsintensität wurden die optimalen Stimulationspunkte („OP = optimal point“) aufgesucht, die als Stellen definiert waren, an denen bei minimaler Stimulationsintensität eine reproduzierbare Antwort auftrat. Zur Orientierung rekonstruierten wir nach dem internationalen 10-20 Elektrodensystem die Stelle des Vertex Cz als Schnittpunkt der sagittalen Verbindung von Nasion und Inion und der Verbindung der beiden präaurikulären Punkte. Als Hilfsmittel zur Markierung setzten wir den Versuchspersonen dazu eine „Mütze“ aus Verbandsmaterial auf.

Danach wurde die motorische Schwelle (motor threshold; MT) über OP bestimmt, die als minimale Stimulationsintensität, bei der zehn Impulse mindestens fünf MEPs über 50 μ V hervorriefen, definiert war. Dies entspricht der Definition der Schwellenreizintensität von Rossini und Mitarbeitern (Rossini et al., 1994).

Da die Erregungsschwelle große interindividuelle Unterschiede aufweist, war es wichtig, zunächst diese individuelle Reizschwelle (MT) festzulegen. Indem wir die folgenden Reizstärken dann auf die individuelle MT bezogen, konnten wir zumindest relativ die gleichen Bedingungen für die MEP-Ableitung herstellen, und somit die MEPs der verschiedenen Patienten und Probanden untereinander vergleichen.

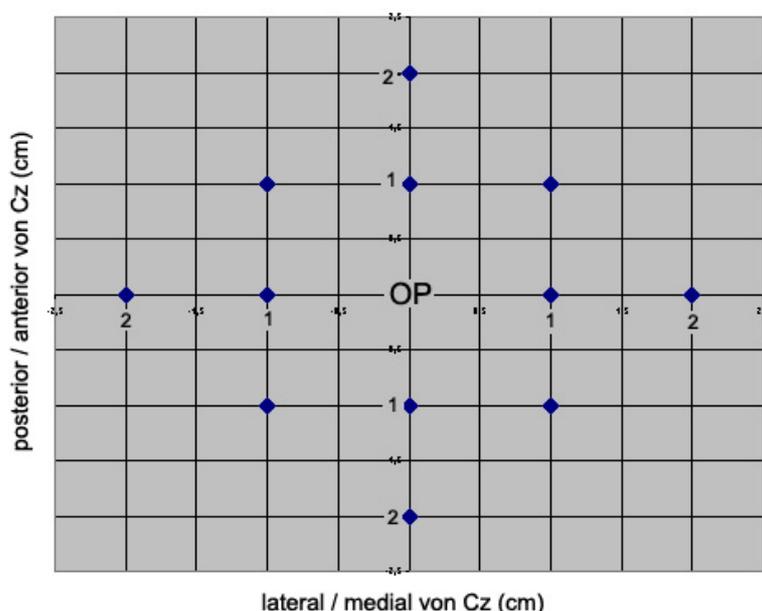
Bei den abgeleiteten MEPs wurden die Latenzen als Durchschnitt von drei aufeinanderfolgenden Stimulationen über dem OP mit 110% MT gemessen, indem die drei MEPs übereinander gelegt wurden.

Das Fehlen ipsilateraler Antworten, d.h. MEPs am Unterarm der gleichen Seite wie der stimulierte Kortex, wurde demonstriert, indem mit schrittweisen Intensitätssteigerungen um 10% MT am OP für die kontralaterale Antwort stimuliert wurde, bis entweder zuerst 200% MT oder 100% Stimulatorstärke erreicht waren.

Um einen topografisch von der kontralateralen Antwort abweichenden OP für das ipsilaterale MEP auszuschließen, haben wir mit dieser Stimulationsintensität auch in der Umgebung dieses OP stimuliert, nämlich jeweils 1 und 2cm anterior, posterior, lateral und medial und jeweils 1,4cm anterolateral, anteromedial, posterolateral und posteromedial (Abb.13).

In Fällen, bei denen bei der Stimulation der betroffenen Hemisphäre keine MEPs hervorgerufen werden konnten, wurden letztgenannte Stimulationen um einen Punkt platziert, der dem OP der kontraläsionellen Hemisphäre entsprach (Abb.13).

Abb.13: Stimulation 1 und 2cm anterior, posterior, lateral und medial und jeweils 1,4cm anterolateral, anteromedial, posterolateral und posteromedial des OP



Bei den Kontrollpersonen wurden zwar beide Hemisphären geprüft, es wurde zum statistischen Vergleich aber ein Mittelwert aus beiden Hemisphären für MT und Latenz verwendet, der aus den Ergebnissen der links- und rechtsseitigen Stimulation ermittelt wurde. Dieser war nötig, weil die Ergebnisse der links- bzw. rechtsseitigen Stimulation bei den einzelnen Versuchspersonen nicht als unabhängig angesehen werden können.

3 Ergebnisse

Auf den folgenden Seiten werden die TMS-Ergebnisse beschrieben und in Bezug zu den Ergebnissen der Studie Staudt et al., 2000 (Kapitel 1.2.) gesetzt. Eine Zusammenfassung aller Untersuchungen befindet sich im Anschluss. Am Ende dieses Kapitels werden die Patienten anhand ihrer Ergebnis-Konstellation der verschiedenen Untersuchungen in Gruppen eingeteilt.

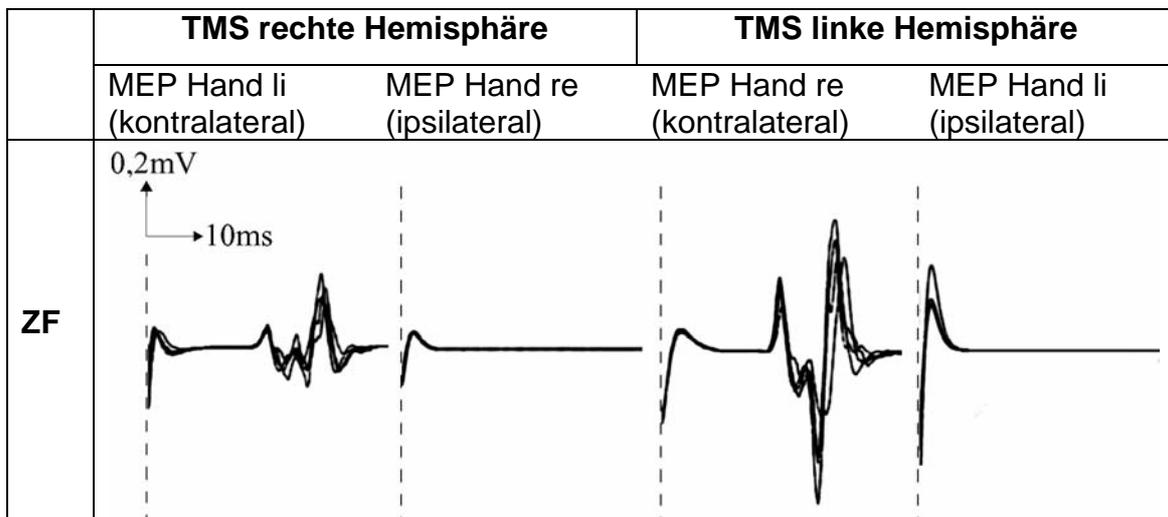
3.1 Kontrollen

Die TMS rief sowohl bei rechtsseitiger als auch bei linksseitiger Stimulation jeweils MEPs der kontralateralen Hand hervor (Abb.14). Die Latenzen betragen dabei 15,5-19,3ms (MW=17,7ms / SA=1,2ms) und die motorischen Schwellen (MT) 33-56% (MW=43,4% / SA=6,5%). Bei keiner der Kontrollen konnte unter den gegebenen Untersuchungsbedingungen mit relaxierten Muskeln selbst mit 200%MT oder 100% Stimulatorstärke weder am OP noch in seiner näheren Umgebung eine ipsilaterale Antwort ausgelöst werden.

In Abbildung 14 sind beispielhaft die MEPs des Probanden ZF dargestellt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung der Messwerte der Kontrollen.

Abb. 14: MEPs von ZF als Beispiel für die MEPs der Kontrollen:



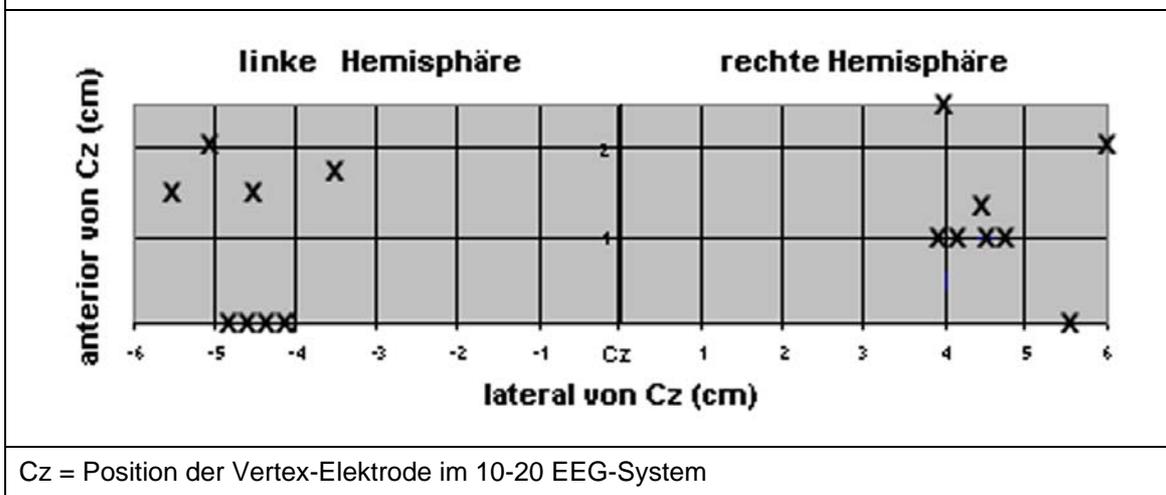
TMS=Transkranielle Magnetstimulation; MEP=motorisch evoziertes Potential; li=links; re=rechts

Tabelle 3: Zusammenfassung der MEP-Messwerte der Kontrollen:

Kontrollperson			TMS→nur kontralaterale MEPs					
			re HS→ li Hand			li HS→ re Hand		
Initia- len	Alter (J)	Ge- schlecht	OP (ant/lat) (cm)	MT (%)	Lat. (ms)	OP (ant/lat) (cm)	MT (%)	Lat. (ms)
GF	26	M	1,0/4,0	42	18,7	0/4,5	40	18,7
SA	25	W	1,3/4,5	36	16,1	1,5/5,5	33	17,0
SG	26	W	2,5/4,0	36	18,1	1,8/3,5	40	19,0
ZF	33	M	1,0/4,5	56	19,2	1,5/4,5	47	19,3
SU	29	W	1,0/4,5	53	16,7	0,0/4,0	48	15,5
FR	29	M	1,0/4,0	40	18,3	0,0/4,5	41	17,6
RU	32	M	2,0/6,0	50	16,5	2,0/5,0	49	16,8
RE	34	W	0,0/5,5	40	17,7	0,0/4,5	44	17,5
MW (MT): 43,4%				MW (Lat.): 17,7ms				
SA (MT): 6,5%				SA (Lat.): 1,2ms				

M = männlich; W = weiblich; TMS = Transkranielle Magnetstimulation; MEP = motorisch evoziertes Potential; re = rechts; li = links; HS = Hemisphäre; J = Jahre; Lat = Latenz; OP = optimal point; MT = motorische Schwelle; ant. = anterior der Verbindungslinie der präaurikulären Punkte; lat. = lateral der Verbindungslinie Nasion -> Inion

Abb.15: Optimale Stimulationspunkte der Kontrollen:



Cz = Position der Vertex-Elektrode im 10-20 EEG-System

3.2 Patienten

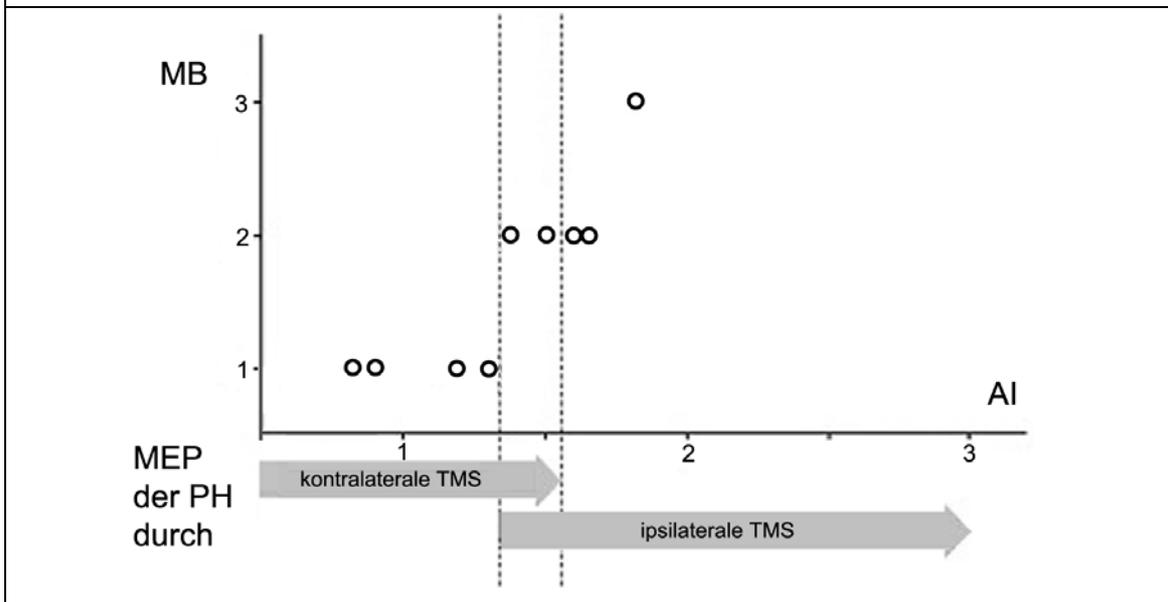
3.2.1 TMS der geschädigten Hemisphäre der Patienten

Bei 6/9 Patienten konnte durch TMS der geschädigten Hemisphäre ein kontralaterales MEP in der paretischen Hand hervorgerufen werden (Abb.17; Tabelle 4). Die Latenzen variierten dabei von 16,9-20,3ms (MW= 17,9ms; SA=1,4ms), die motorischen Schwellen von 39-48% (MW=42,8%; SA= 3%). Die statistische Auswertung ergab im Vergleich zu den Probanden keinen signifikanten Unterschied dieser Messwerte. (T-Test für MT: $p=0,83$; T-Test für Latenz: $p=0,70$; Tabelle 4). Die optimalen Stimulationspunkte variierten dabei von 0,3-2,0cm nach anterior und 4,0–5,5cm nach lateral (Tabelle 6; Abb.18).

Bei den restlichen drei Patienten konnte selbst bei Stimulation mit 100% Stimulationstärke des Geräts bzw. 200%MT in einem 2cm x 2cm großen Areal um den gespiegelten OP der kontra-läsionellen Hemisphäre kein MEP der paretischen Hand evoziert werden.

Der Vergleich dieser Ergebnisse mit dem Läsionsausmaß pyramidalen Nervenfasern für die Hand (Staudt et al., 2000) zeigte eine Korrelation zwischen dem AI für die Handmotorik (Definition siehe Kapitel 1.2.1.3.) und dem Auftreten normaler kontralateraler MEPs der paretischen Hand. Dabei schien eine Grenze zu bestehen ($AI=1,51$), jenseits derer die Stimulation der geschädigten Hemisphäre keine MEPs mehr auslöste (Tabelle 4, Abb.16). Die motorische Beeinträchtigung dieser Patienten (Staudt et al., 2000) war dabei gering (vier Grad 1; zwei Grad 2).

Abb. 16: Die Auslösbarkeit der MEPs der paretischen Hand (PH) durch ipsi- oder kontralaterale TMS abhängig von der motorischen Beeinträchtigung (MB) und dem Läsionsausmaß (AI).



3.2.2 TMS der kontraläsionellen Hemisphäre der Patienten

3.2.2.1 Kontralaterale MEPs der kontraläsionellen Hemisphäre

Normale kontralaterale MEPs der nicht-paretischen Hand konnten bei allen Patienten hervorgerufen werden (Abb.17; Tabelle 4). Die Latenzen wiesen dabei Unterschiede von 15,4-19,2ms (MW=17,3ms; SA=1,2ms) die motorischen Schwellen von 29-57% (MW=41%; SA=8,7%; Tabelle 4) und die optimalen Stimulationspunkte von 0,5-2,0cm nach anterior und 2,5-6,0cm nach lateral auf (Tabelle 6; Abb.17).

Die statistische Auswertung ergab im Vergleich zu den Probanden keinen signifikanten Unterschied in MT (T-Test: $p=0,43$) und Latenz (T-Test: $p=0,43$; Tabelle 4.).

3.2.2.2 Ipsilaterale MEPs der kontraläsionellen Hemisphäre

Bei 5/9 Patienten konnten durch Stimulation der kontraläsionellen Hemisphäre außer den normalen kontralateralen MEPs der nicht-paretischen Hand auch abnorme ipsilaterale MEPs der paretischen Hand ausgelöst werden (Abb.17;

Tabelle 4, 5). Dabei variierten die Latenzen von 16,4-18,8ms (MW=17,3ms; SA=0,9ms; Tabelle 4, 5), die motorischen Schwellen von 32-59% (MW=45,8%; SA=12,1%; Tabelle 4, 5) und die optimalen Stimulationpunkte von 0,5 -1,5cm nach anterior und 4,0 -5,5cm nach lateral (Tabelle 6; Abb.18).

Die statistische Auswertung ergab im Vergleich zu den Probanden keinen signifikanten Unterschied in MT (T-Test: $p=0,57$) und Latenz (T-Test: $p=0,50$; Tabelle 4)

Beim Vergleich dieses Ergebnisses mit dem Läsionsausmaß handmotorischer Pyramidenbahnfasern fiel auch hier eine Korrelation zwischen AI für die Handfunktion und dem Auftreten abnormer ipsilateraler MEPs auf :

Ab einem AI $>1,37$ erhält man bei Stimulation der kontraläsionellen Hemisphäre ipsilaterale MEPs der paretischen Hand (Abb. 16; Tabelle 4), wobei auch die Handfunktion bei diesen Patienten stärker eingeschränkt ist (Grad 2-3 / Staudt et al., 2000).

3.2.2.3 Vergleich der ipsi-/ kontralateralen MEPs der kontraläsionellen Hemisphäre

Verglichen mit den kontralateralen MEPs der nicht-paretischen Hand waren die motorischen Schwellen der ipsilateralen MEPs tendenziell höher (32-59% (MW =45,8%) im Vergleich zu 29-57% (MW=40,6%) mittlere Differenz: -5,2%; $p=0,068$; Wilcoxon; Tabelle 4, 5). Es wurde kein wesentlicher Latenzunterschied beobachtet Die ipsilateralen Bahnen zeigten im Vergleich zu den korrespondierenden kontralateralen Projektionen von 0,4ms kürzere bis 0,6ms längere Leitungszeiten (16,4-18,8ms (MW =17,3ms) im Vergleich zu 16,4-17,6ms (MW=17,1ms); mittlere Differenz: -0,2ms; Tabelle 4, 5). Auch die OPs der ipsi- und kontralateralen MEPs der kontraläsionellen Hemisphäre wiesen nur geringe (maximal 1,12cm) Unterschiede auf (Tabelle 7).

3.2.3 Zusammenfassung der Patienten-Ergebnisse

3.2.3.1 Zusammenfassung der MEP-Messwerte der Patienten

Tabelle 4: MEP-Messwerte der Patienten

Patient	MRT (AI)	MB	SpB	TMS geschädigte HS		TMS kontraläsionelle HS			
				MEP pH (kontralateral)		MEP npH (kontralateral)		MEP pH (ipsilateral)	
				Lat. (ms)	MT (%)	Lat. (ms)	MT (%)	Lat. (ms)	MT (%)
VE	0,82	1	--	17,0	43	17,8	49	--	--
LV	0,90	1	--	20,3	43	19,2	43	--	--
UE	1,20	1	--	16,9	41	15,4	33	--	--
KH	1,32	1	--	17,3	39	17,7	41	--	--
RL	1,37	2	--	19,0	48	16,4	35	16,4	36
HT	1,51	2	(+)	16,9	43	18,5	37	18,8	57
ZD	1,63	2	+	--	--	16,4	57	16,9	59
KC	1,69	2	+	--	--	17,6	45	17,2	45
TK	1,82	3	+	--	--	16,5	29	17,1	32
<i>MW</i>				<i>17,9</i>	<i>42,8</i>	<i>17,3</i>	<i>41</i>	<i>17,3</i>	<i>45,8</i>
<i>SA</i>				<i>1,4</i>	<i>3,0</i>	<i>1,2</i>	<i>8,7</i>	<i>0,9</i>	<i>12,1</i>
<i>T-Test (p=)</i>				<i>0,70</i>	<i>0,83</i>	<i>0,43</i>	<i>0,43</i>	<i>0,50</i>	<i>0,57</i>

AI = Asymmetrieindex; MB = motorische Beeinträchtigung der Hand (aus Staudt et al., 2000); SpB = Spiegelbewegung; + = Spiegelbewegungen; (+) = subklinische phasische Aktivität ohne sichtbare Mitbewegungen der Unterarmextensoren der gesunden Hand während der Bewegung der paretischen Hand; TMS = Transkranielle Magnetstimulation; HS = Hemisphäre; MEP = motorisch evoziertes Potential; pH = paretische Hand; npH = nicht-paretische Hand; Lat. = Latenz; MT = motorische Schwelle; MW = Mittelwert; SA = Standardabweichung; T-Test: (p=) statistischer Test zum Vergleich zweier Gruppen (hier: Vergleich der Patienten Ergebnisse mit den Ergebnissen der Kontrollen).

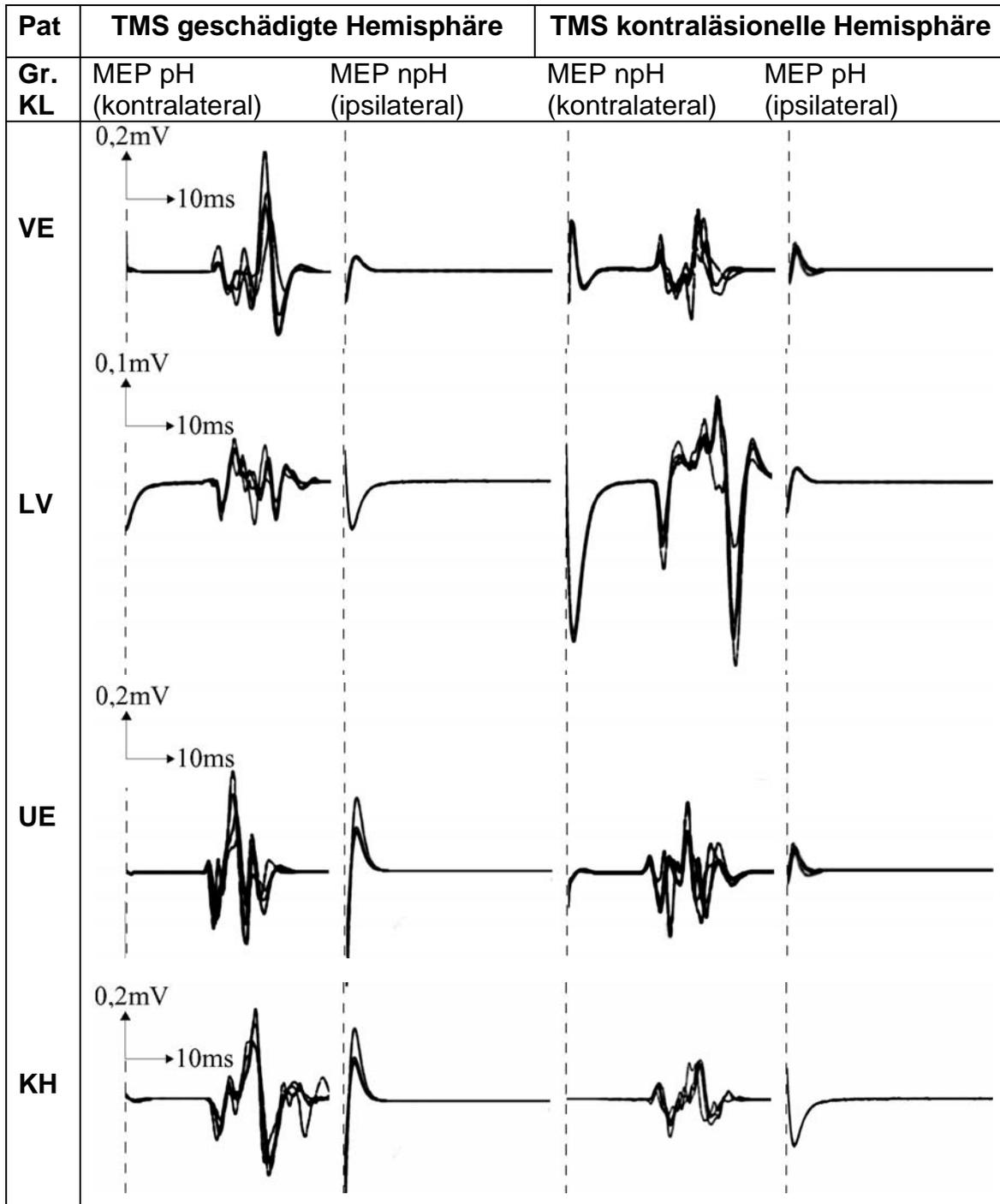
Tabelle 5: MEP der Patienten mit ipsi-/kontralateralen MEPs der kontraläsionellen Hemisphäre

Patient	MRT (AI)	MB	SpB	TMS kontraläsionelle HS			
				MEP npH (kontralateral)		MEP pH (ipsilateral)	
				Lat. (ms)	MT (%)	Lat. (ms)	MT (%)
RL	1,37	2	--	16,4	35	16,4	36
HT	1,51	2	(+)	18,5	37	18,8	57
ZD	1,63	2	+	16,4	57	16,9	59
KC	1,69	2	+	17,6	45	17,2	45
TK	1,82	3	+	16,5	29	17,1	32
<i>MW</i>				<i>17,1</i>	<i>40,6</i>	<i>17,3</i>	<i>45,8</i>
<i>SA</i>				<i>0,94</i>	<i>10,8</i>	<i>0,9</i>	<i>12,1</i>

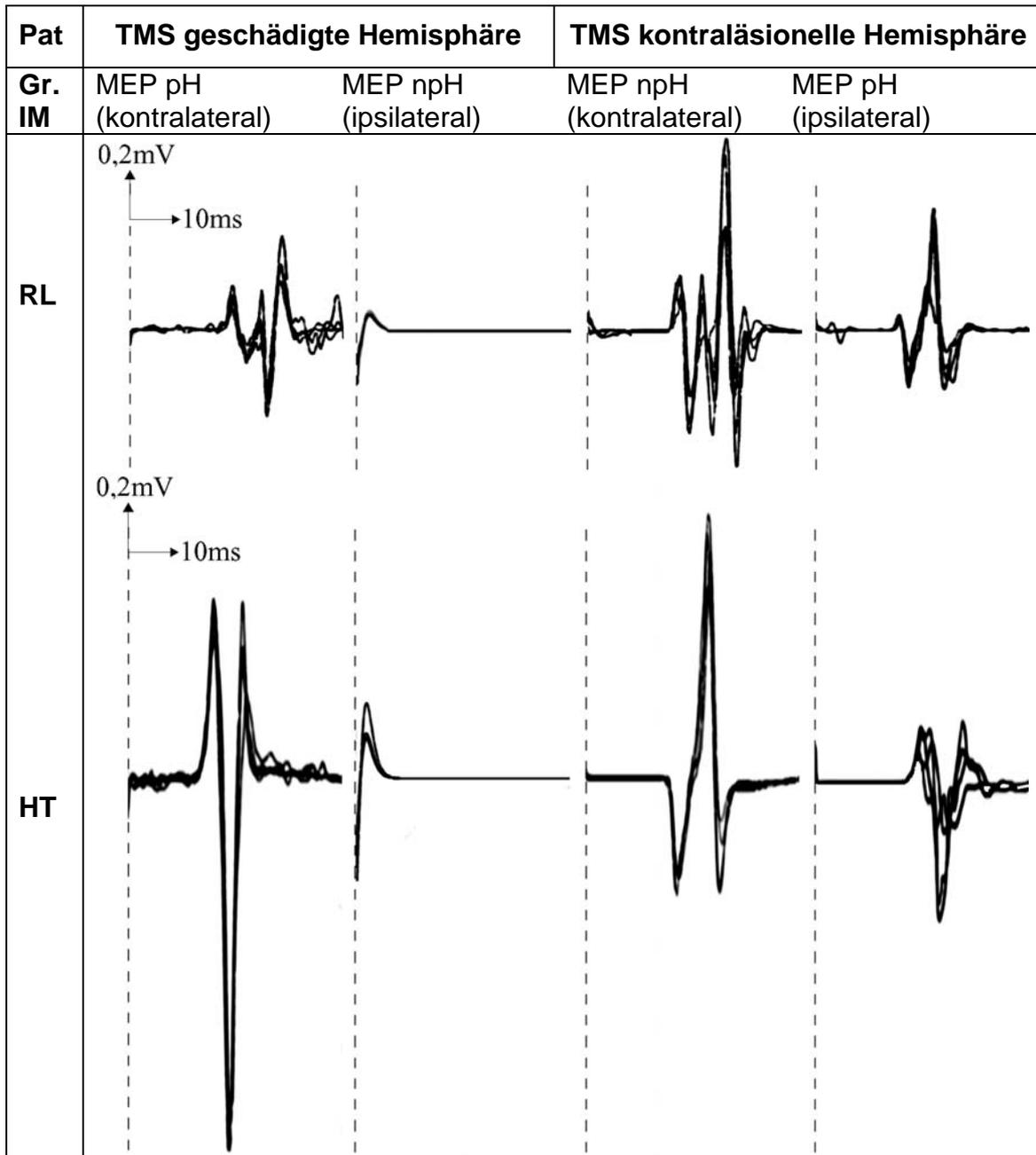
AI = Asymmetrieindex; MB = motorische Beeinträchtigung der Hand (aus Staudt et al., 2000); SpB = Spiegelbewegung; + = Spiegelbewegungen; (+) = subklinische phasische Aktivität ohne sichtbare Mitbewegungen der Unterarmextensoren der gesunden Hand während der Bewegung der paretischen Hand; TMS = Transkranielle Magnetstimulation; HS = Hemisphäre; MEP = motorisch evoziertes Potential; pH = paretische Hand; npH = nicht-paretische Hand; Lat. = Latenz; MT = motorische Schwelle; MW = Mittelwert; SA = Standardabweichung.

3.2.3.2 Zusammenfassung der MEPs der Patienten

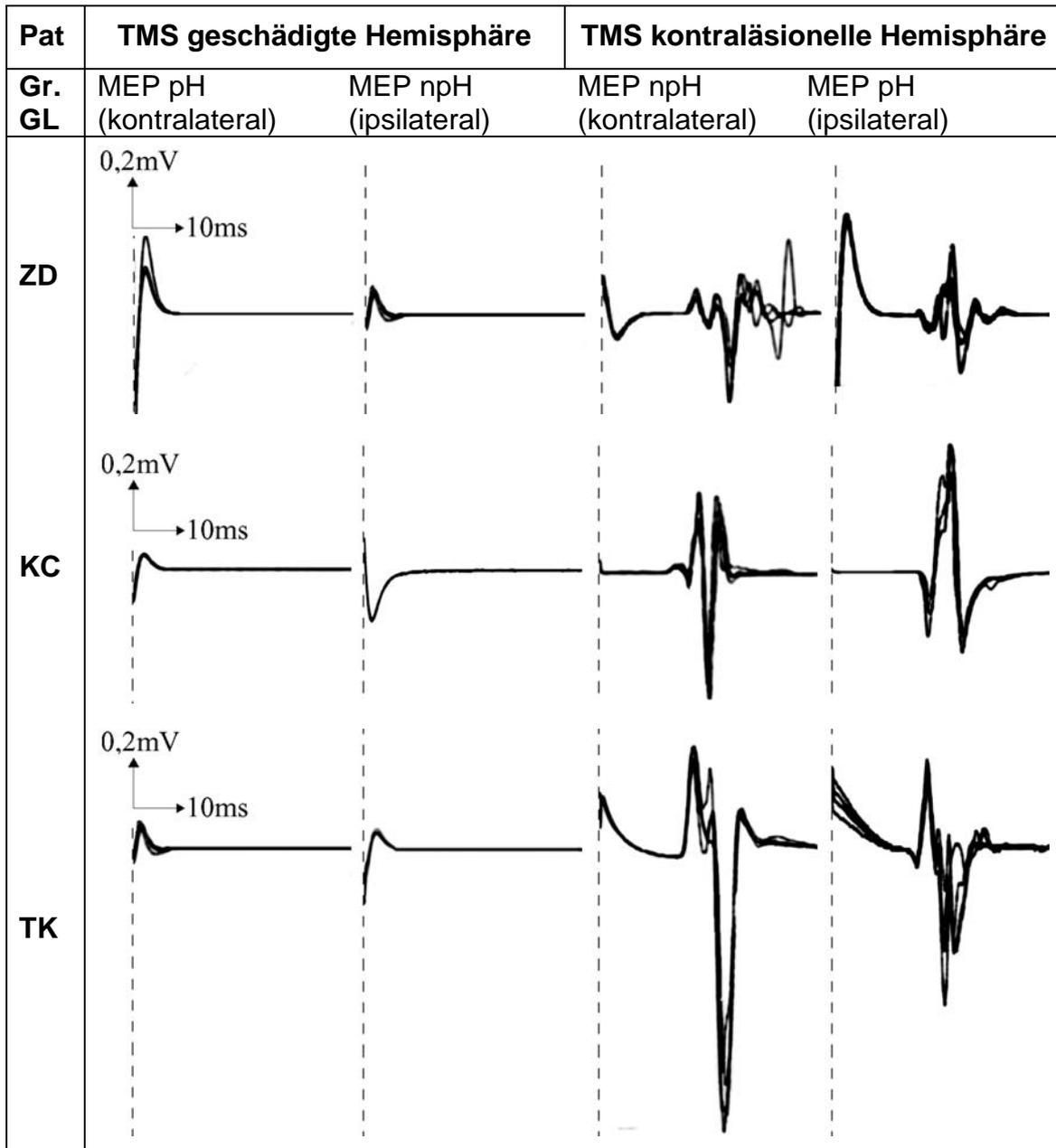
Abb. 17: MEPs der Patienten



Pat = Patient; TMS = Transkranielle Magnetstimulation; MEP = motorisch evoziertes Potential; pH = paretische Hand; npH = nicht-pletische Hand; Gr. KL = Patientengruppe mit kleinen Läsionen (siehe Kapitel 3.3.1).



Pat = Patient; TMS = Transkranielle Magnetstimulation ; MEP = motorisch evoziertes Potential; pH = paretische Hand; npH = nicht paretische Hand; Gr. IM = "intermediäre Patienten"; siehe Kapitel 3.3.3.).



Pat = Patient; TMS = Transkranielle Magnetstimulation; MEP = motorisch evoziertes Potential; pH = paretische Hand; npH = nicht-pletische Hand; Gr. GL = Patientengruppe mit großen Läsionen (siehe Kapitel 3.3.2).

3.2.3.3 Optimale Stimulationspunkte der Patienten

Tabelle 6: Optimale Stimulationspunkte der Patienten (in cm)

Patient	geschädigte HS		kontraläsionelle HS			
	MEP pH (kontralateral)		MEP npH (kontralateral)		MEP pH (ipsilateral)	
	anterior Re -Li	lateral von Cz	anterior Re -Li	lateral von Cz	anterior Re -Li	lateral von Cz
VE	2,0	4,5	2,0	2,5	--	--
LV	2,0	5,0	1,0	5,0	--	--
UE	1,0	4,0	1,5	4,0	--	--
KH	1,5	4,3	1,3	5,0	--	--
RL	1,0	5,5	1,0	4,5	0,5	5,5
HT	0,3	4,0	0,5	4,0	0,5	4,0
ZD	--	--	2,0	4,5	1,0	4,5
KC	Nicht verfügbar					
TK	--	--	1,5	6,0	1,5	5,5

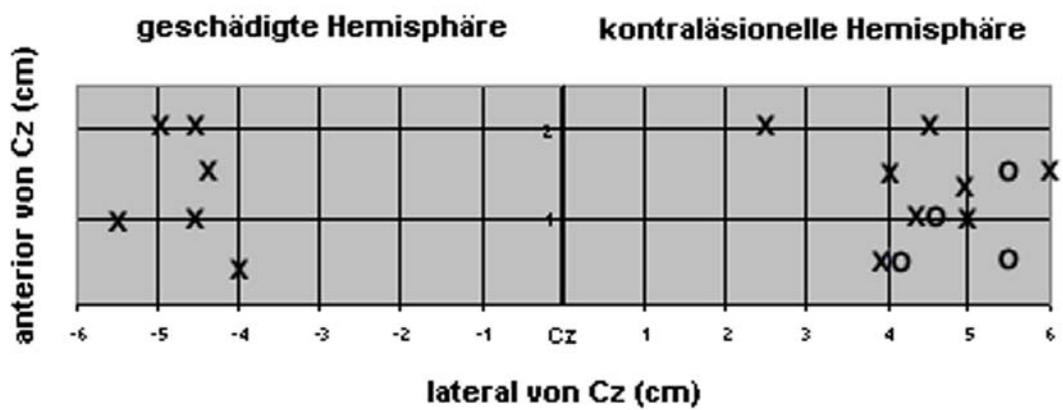
HS = Hemisphäre; MEP = motorisch evoziertes Potential; pH = paretische Hand; npH = nicht-paretische Hand; Re -Li = Verbindungslinie der beiden präaurikulären Punkte; Cz = Vertex im 10-20 EEG-System = Schnittpunkt der Verbindungslinie Nasion-Inion und der Verbindungslinie der präaurikulären Punkte.

Tabelle 7: Unterschiede der optimalen Stimulationspunkte (OP) der Patienten (in cm):

Patient	V.E.	L.V.	U.E.	K.H.	R.L.	H.T.	Z.D.	K.C.	T.K.
ΔOP(k.I.MEPs) (k.I.MEP/pH-k.I.MEP/npH)	2,0	1,0	0,5	0,72	1,0	0,2	--	nicht ver- füg- bar	--
ΔOP (kontraläsionelle HS) (i.I.MEP/pH-k.I.MEP/npH)	--	--	--	--	1,12	0,0	1,0		0,71
ΔOP (pH) (i.I.MEP/pH-k.I.MEP/pH)	--	--	--	--	0,5	0,2	--		--

OP = optimal point = optimaler Stimulationspunkt; MEP = motorisch evoziertes Potential; pH = paretische Hand; npH = nicht-paretische Hand; k.I. = kontralateral; i.I. = ipsilateral; HS = Hemisphäre.

Abb. 18: Optimale Stimulationspunkte der Patienten



X = OPs der kontralateralen MEPs; O = OPs der ipsilateralen MEPs; Cz =: Position der Vertex-Elektrode im 10-20 EEG-System

3.3 Gruppeneinteilung

Betrachtet man die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung, des strukturellen MRTs (Staudt et al., 2000) und der TMS der beiden Hemisphären im Zusammenhang, so stellt man fest, dass sich die Patienten in drei Gruppen einteilen lassen. Tabelle 4, die Abbildungen 16, 17 und die Abbildungen 19, 20 am Ende dieses Kapitels veranschaulichen dies:

3.3.1 Gruppe KL („kleine Läsion“)

Die Handfunktion der Patienten dieser Gruppe (V.E.; L.V.; U.E.; K.H.) war erstaunlich gut (alle MB = 1) und das Läsionsausmaß handmotorischer Pyramidenbahnfasern entsprechend gering ($AI < 1,31$; Staudt et al., 2000) Folglich konnten bei ihnen durch Stimulation der geschädigten Hemisphäre noch MEPs der kontralateralen paretischen Hand ausgelöst werden, während die Stimulation der kontraläsionellen Hemisphäre wie bei den gesunden Probanden nur kontralaterale MEPs der nicht-paretischen Hand hervorrufen konnte (Abb. 16, 17, 19, 20; Tabelle 4, 8).

Die Latenzen, motorischen Schwellen und optimalen Stimulationspunkte bei Stimulation der geschädigten und kontraläsionellen Hemisphäre unterschieden sich dabei nicht wesentlich (Tabelle 8): Bei Stimulation der betroffenen Hemisphäre waren die Latenzen 0,8ms kürzer bis 1,5ms länger (im Mittel 0,3ms länger), die motorischen Schwellen 6% niedriger bis 8% höher (bei gleichem Mittelwert für beide Hemisphären) und die optimalen Stimulationspunkte 0,5-2,0cm vom gespiegelten OP der gesunden Hemisphäre entfernt (Tabelle 7, Abb.18), ohne dass eine systematische Abweichung in eine Richtung bestand.

Die Werte für Latenz und motorische Schwelle (MT) der jeweils kontralateralen MEPs der nicht-paretischen und paretischen Hand unterschieden sich außerdem nicht wesentlich von denen der Kontrollen (T-Test für MEPs der

nicht-paretischen Hand: Latenz: $p=0,77$; MT: $p=0,56$; T-Test für MEPs der paretischen Hand: Latenz: $p=0,83$; MT: $p=0,60$; Tabelle 8).

Tabelle 8: Zusammenfassung der MEP-Ergebnisse Gruppe KL

Patient	MRT (AI)	MB	SpB	TMS geschädigte HS		TMS kontraläsionelle HS			
				MEP pH (kontralateral)		MEP npH (kontralateral)		MEP pH (ipsilateral)	
				Lat. (ms)	MT (%)	Lat. (ms)	MT (%)	Lat. (ms)	MT (%)
VE	0,82	1	--	17,0	43	17,8	49	--	--
LV	0,90	1	--	20,3	43	19,2	43	--	--
UE	1,20	1	--	16,9	41	15,4	33	--	--
KH	1,32	1	--	17,3	39	17,7	41	--	--
<i>MW</i>				17,8	41,5	17,5	41,5	--	--
<i>SA</i>				1,63	1,91	1,57	6,6	--	--
<i>T-Test (p=)</i>				0,77	0,56	0,83	0,60	--	--

AI = Asymmetrieindex; MB = motorische Beeinträchtigung der Hand (AI und MB konnten aus der Studie Staudt et al., 2000 übernommen werden.) SpB = Spiegelbewegung; TMS = Transkranielle Magnetstimulation; HS = Hemisphäre; pH = paretische Hand; npH = nicht-paretische Hand; MEP = motorisch evoziertes Potential; Lat. = Latenz; MT = motorische Schwelle; MW = Mittelwert; SA = Standardabweichung; T-Test = ($p=$) statistischer Test zum Vergleich zweier Gruppen (hier: im Vergleich zu den Kontrollen)

3.3.2 Gruppe GL („große Läsion“)

Die Patienten dieser Gruppe (Z.D.; K.C.; T.K.) wiesen eine deutlich eingeschränkte Handfunktion (MB = 2-3) und Spiegelbewegungen auf sowie entsprechend große Schädigungen handmotorischer pyramidaler Projektionen. (AI > 1,61; Staudt et al., 2000). Bei Stimulation der geschädigten Hemisphäre konnten keine normalen kontralateralen MEPs der paretischen Hand ausgelöst werden. Bei Stimulation der kontraläsionellen Hemisphäre fanden sich dagegen außer den normalen kontralateralen MEPs der gesunden auch abnorme ipsilaterale MEPs der paretischen Hand (Abb.16, 17, 19, 20; Tabelle 4, 9).

Tabelle 9: Zusammenfassung der MEP-Ergebnisse der Gruppe GL

Patient	MRT (AI)	MB	SpB	TMS geschädigte HS		TMS kontraläsionelle HS			
				MEP pH (kontralateral)		MEP npH (kontralateral)		MEP pH (ipsilateral)	
				Lat. (ms)	MT (%)	Lat. (ms)	MT (%)	Lat. (ms)	MT (%)
ZD	1,63	2	+	--	--	16,4	57	16,9	59
KC	1,69	2	+	--	--	17,6	45	17,2	45
TK	1,82	3	+	--	--	16,5	29	17,1	32
MW				--	--	16,8	43,6	17,0	45,3
SA						0,67	14,1	0,15	13,5
T-Test (p=)						0,25	0,96	0,39	0,70

AI = Asymmetrieindex; MB = motorische Beeinträchtigung der Hand (AI und MB konnten aus der Studie Staudt et al., 2000 übernommen werden.) SpB = Spiegelbewegung; + = Spiegelbewegungen; (+) = subklinische phasische Aktivität ohne sichtbare Mitbewegungen der Unterarmextensoren der gesunden Hand während der Bewegung der paretischen Hand; TMS = Transkranielle Magnetstimulation; HS = Hemisphäre; pH = paretische Hand; npH = nicht-paretische Hand; MEP = motorisch evoziertes Potential; Lat. = Latenz; MT = motorische Schwelle; MW = Mittelwert. T-Test: (p=) statistischer Test zum Vergleich zweier Gruppen (hier: im Vergleich zu den Kontrollen).

Verglichen mit den kontralateralen Antworten waren die motorischen Schwellen für die ipsilateralen Antworten um 0-3% höher (im Mittel 1,7% höher). Die Latenzen wiesen einen geringen Unterschied auf, wobei die ipsilateralen Bahnen 0,4ms schneller bis 0,6ms langsamer leiteten als die korrespondierenden kontralateralen (im Mittel 0,2ms langsamer; Tabelle 9). Auch die Distanzen der optimalen Stimulationspunkte waren gering und betrug maximal 1,0cm (Tabelle 7, Abb.18) – wie bei den Patienten aus Gruppe KL ohne eine systematische Abweichung in eine bestimmte Richtung.

Die Werte für Latenz und motorische Schwelle (MT) sowohl der kontralateralen MEPs der nicht-paretischen Hand als auch der ipsilateralen MEPs der paretischen Hand unterschieden sich dabei nicht wesentlich von denen der Kontrollen (T-Test für kontralaterale MEPs der nicht-paretischen Hand: Latenz: $p=0,25$; MT: $p= 0,96$; T-Test für ipsilaterale MEPs der paretischen Hand: Latenz: $p=0,39$; MT: $p= 0,70$; Tabelle 9).

3.3.3 intermediäre Patienten

Zwei Patienten, R.L. und H.T., wiesen Elemente beider Gruppen auf. Ihr Grad motorischer Beeinträchtigung war vergleichbar mit dem der Betroffenen aus Gruppe GL (beide MB = 2), aber sie zeigten keine Spiegelbewegungen. Bei einem von ihnen (K.H.) konnte jedoch durch kontinuierliche EMG-Ableitung während repetitivem Öffnen und Schließen der Faust eine subklinische Aktivität der kontralateralen Hand bei Willkürbewegung der anderen festgestellt werden (Staudt et al., 2000). Bei der TMS konnten die MEPs der paretischen Hand sowohl durch Stimulation der geschädigten als auch der kontraläsionellen Hemisphäre hervorgerufen werden (Abb.16, 17, 19, 20; Tabelle 4).

Vergleicht man dabei die Parameter Latenz, OP und MT der MEPs der paretischen und nicht-paretischen Hand durch Stimulation der jeweils kontralateralen Hirnhälfte, also geschädigter und kontraläsioneller, so fällt folgendes auf: Die Unterschiede in der Lage der optimalen Stimulationspunkte waren mit 0,2cm (K.H.) und 1,0cm (R.L.) gering (Tabelle 7). Betrachtet man die Latenz-

unterschiede, so leiteten die kontralateralen Nervenfasern für die paretische Hand bei R.L. 2,6ms langsamer, während sie bei K.H. um 1,6ms schneller leiteten als die für die nicht-paretische Hand. Ähnlich verhält es sich mit der MT, die bei K.H. für die paretische Hand mit 6% mäßig höher als für die nicht-paretische Hand war, während sie bei R.L. auf der geschädigten Seite 13% mehr betrug als auf der kontraläsionellen (Tabelle 4).

Dagegen wies RL beim Vergleich ipsi- und kontralateraler Antworten der kontraläsionellen Hemisphäre für die ipsilaterale Antwort eine nur um 1% höhere motorische Schwelle auf als für die kontralaterale Antwort, wobei die Latenzen gleich ausfielen (Tabelle 4) und die optimalen Stimulationspunkte 1,12cm (Tabelle 6) voneinander entfernt waren. K.H. zeigte für das ipsilaterale MEP dagegen eine um 20% höhere motorische Schwelle als für das kontralaterale, während die Latenz mit 0,3ms unwesentlich höher war (Tabelle 4) und der Unterschied der OPs nur 0,2cm betrug (Tabelle 6).

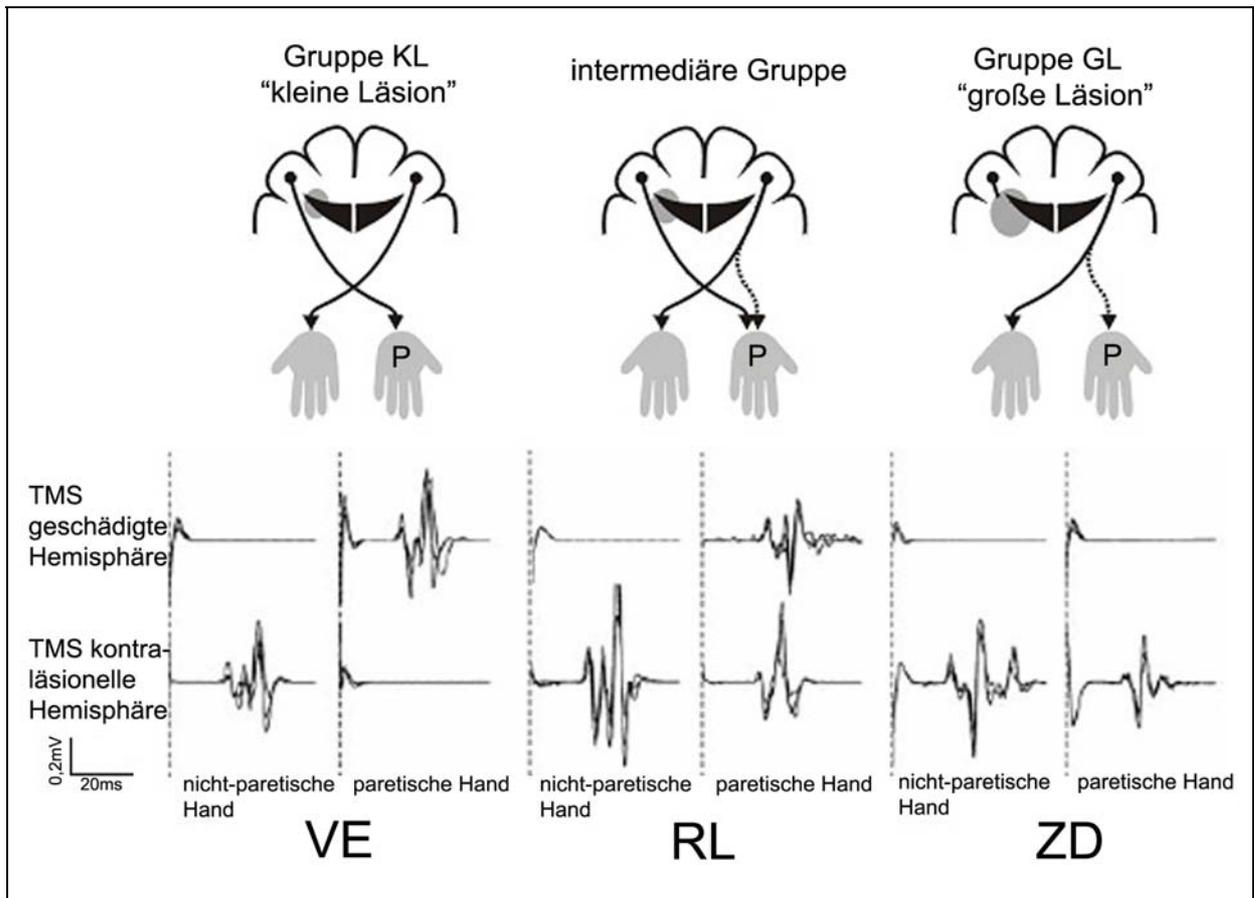
Ein letzter Vergleich kann zwischen der der kontralateralen und der ipsilateralen Antwort der paretischen Hand bei Stimulation der geschädigten bzw. der kontraläsionellen Hemisphäre gemacht werden: Bei minimalen Unterschieden was den OP angeht (R.L.:0,5cm; H.T.:0,2cm; Tabelle 7) leiteten die ipsilateralen Bahnen bei R.L. 2,6ms schneller, bei K.H. indessen 1,9ms langsamer als die kontralateralen. Noch deutlicher war der Unterschied zwischen den MTs : Bei R.L. musste für die ipsilaterale Antwort mit 12 % weniger, bei K.H. mit 14 % mehr als für die kontralaterale Hand stimuliert werden (Tabelle 4).

Abb. 19: Auslösbarkeit der MEPs in Abhängigkeit von AI

Gruppe KL „kleine Läsion“		Intermediäre Patienten		Gruppe GL „große Läsion“	
Geschädigte HS	Kontra-läsionelle HS	Geschädigte HS	Kontra-läsionelle HS	Geschädigte HS	Kontra-läsionelle HS
 <p>Auslösbarkeit des MEP der paretischen Hand durch TMS der angezeigten Hemisphäre</p>					

HS = Hemisphäre; MEP = motorisch evoziertes Potential; Ai = Asymmetrie-Index.

Abb.: 20: Gruppeneinteilung nach TMS – Ergebnisse



TMS = Transkranielle Magnetstimulation.

4 Diskussion

Als wesentliches Ergebnis unserer Studie konnten wir am Beispiel der Handmotorik unter Verwendung von TMS und MRT einen Zusammenhang zwischen der Größe der Pyramidenbahnläsion und der Art der kortiko-spinalen Reorganisation nach kongenitalen unilateralen periventrikulären Hirnläsionen zeigen. Unsere Studie konnte damit die Validität der Studie Staudt et al., 2000 bestätigen, in der ein Zusammenhang zwischen der Größe der Pyramidenbahnläsion und der Funktion nach frühen Hirnläsionen festgestellt wurde (Staudt et al., 2000).

Im folgenden werden zunächst die Ergebnisse unserer Arbeit über die kortiko-spinale Repräsentation der Hand gegen Resultate anderer Studien abgegrenzt. Danach werden Anatomie und Entsehungsmechanismen von abnormen ipsilateralen Bahnen diskutiert.

4.1 Kortikale Repräsentation der paretischen Hand

4.1.1 Patienten mit kontralateraler Repräsentation der paretischen Hand in der betroffenen Hemisphäre (Gruppe KL)

Bei Patienten mit kleinen Läsionen („kleine Läsion“ = Gruppe KL; AI <1,37) konnten MEPs der paretischen Hand nur durch Stimulation der kontralateralen, geschädigten Hemisphäre ausgelöst werden, was darauf schliessen lässt, dass sich die kortikale Repräsentation der paretischen Hand wie beim Gesunden im primären Motokortex der betroffenen kontralateralen Hemisphäre befindet und der gekreuzte kortikospinale Trakt zur paretischen Hand zumindest partiell intakt ist.

Dies entspricht den Ergebnissen früherer Studien, die zeigen konnten, dass bei frühen Hirnläsionen die Unversehrtheit des kortiko-spinalen Trakts der paretischen Hand mit einer nur geringen Einschränkung der Handfunktion ver-

bunden ist (Benecke et al., 1990; Farmer et al., 1991; Gruppe D aus Carr et al., 1993; Maegaki et al., 1997; Gruppe C aus Nezu et al., 1999).

Aber auch bei Erwachsenen, die sich nach einem Schlaganfall gut von der durch ihn hervorgerufenen Hemiparese, insbesondere der Hand erholten, konnte mittels TMS die Intaktheit des kortiko-spinalen Trakts zur paretischen Hand gezeigt werden (Binkofski et al., 1996; Turton et al., 1996; D'Olhaberriague et al., 1997; Byrnes et al., 1999; Cramer und Bastings, 2000; Delveaux et al., 2003). Dies entspricht den Vorstellungen, dass unabhängige Fingerbewegungen durch direkte kortiko-moto-neuronale Nervenfasern gesteuert werden, die ihren Ursprung im kontralateralen Motokortex haben (Bernhard und Bohm, 1954; Lawrence und Hopkins, 1976).

Man könnte also meinen, dass es bei Patienten mit milden Läsionen des kortiko-spinalen Trakts im Vergleich zum Gesunden keinen Unterschied in der Repräsentation der Hände gibt. In fMRT Studien konnte aber bei diesen Patienten gezeigt werden, dass die Aktivität in verschiedenen nicht primär-motorischen Gebieten der kontraläsionellen Hemisphäre, insbesondere der ipsilateralen prämotorischen Rinde im Vergleich zum Gesunden erhöht ist. Das gilt sowohl bei Patienten mit kongenitaler (Müller et al., 1998b; Staudt et al., 2002) als auch bei im Erwachsenenalter erworbener Hemiparese (Chollet et al., 1991; Weiller et al., 1992, 1993; Binkofski et al., 1996; Cramer et al., 1997; Nelles et al., 1999). Da man beim Gesunden bei komplexen einhändigen Bewegungen ebenfalls Aktivität in diesen Gebieten feststellen konnte (Wexler et al., 1997; Catalan et al., 1998), wird angenommen, dass bei Patienten mit unilateralen Hirnläsionen dieses Niveau entsprechend vorher erreicht ist (Staudt et al., 2002).

Bei erwachsenen Schlaganfall-Patienten konnte außerdem eine Ausweitung des Handareals der betroffenen Hemisphäre nach frontal demonstriert werden. Dies gelang mit fMRI (Weiller et al., 1993) und TMS (Delveaux et al., 2003). Diese intrahemisphärische Reorganisation scheint hier mit einer besseren

Prognose verbunden zu sein als eine zusätzliche Rekrutierung der ipsilateralen kontraläsionellen Hemisphäre (Loubinoux et al., 2003).

4.1.2 Patienten mit ipsilateraler Repräsentation der paretischen Hand in der intakten Hemisphäre (Gruppe GL)

Bei Patienten mit großer unilateraler periventrikulärer Läsion („große Läsion“ = Gruppe GL; AI >1,51) und stärkerer Beeinträchtigung der Handfunktion sowie Spiegelbewegungen, konnten an der paretischen Hand bei Stimulation der betroffenen Hemisphäre keine MEPs ausgelöst werden. Der kontralaterale kortiko-spinale Trakt zur paretischen Hand scheint also unterbrochen zu sein. MEPs der paretischen Hand ließen sich jedoch bei Stimulation der kontraläsionellen Hemisphäre auslösen.

Unsere Studie bestätigt damit eine Reihe neurophysiologischer Arbeiten, die von entsprechenden Patientengruppen berichten, die sich durch das gemeinsame Auftreten mäßiger motorische Beeinträchtigung der Hand, Spiegelbewegungen und der Auslösbarkeit von ipsilateralen MEPs der paretischen Hand mit kurzer Latenz kennzeichnen (Farmer et al., 1991; Gr.A aus Carr et al., 1993; Maegaki et al., 1997; Gr.C aus Nezu et al., 1999). Derartige MEPs legen das **Vorhandensein schnell leitender abnormaler ipsilateraler Projektionen** aus der kontraläsionellen Hemisphäre nahe, die offenbar die Funktion der paretischen Hand übernimmt.

Studien, die zusätzlich funktionell-bildgebende Verfahren wie das fMRI einsetzen, konnten die Rolle der ipsilateralen kontraläsionellen Hemisphäre durch Darstellung ihres aktivierten Neuronen-Netzwerks während Bewegung der paretischen Hand unterstreichen (Nirkko et al., 1997; Macdonnell et al., 1999; Thickbroom et al., 2000; Staudt et al., 2002).

Diese Art von Reorganisation des kortiko-spinalen Systems in Form von direkten kortiko-motoneuronalen, schnell leitenden ipsilateralen Projektionen zur paretischen Hand, kenntlich an ipsilateralen MEPs mit kurzer Latenz **ist**

typisch für früh entstandene Hirnläsionen. Die für sie charakteristischen Spiegelbewegungen wurden schon von Woods und Teuber mit einem frühen Läsionszeitpunkt assoziiert (Woods und Teuber, 1978). Neurophysiologische Untersuchungen am Menschen (Benecke et al., 1991; Carr et al., 1993; Maegaki et al., 1997; Nezu et al., 1999) konnten dies bestätigen. So wurden diese monosynaptischen abnormen ipsilateralen Bahnen mittels TMS beim Menschen bis zu einem Läsionszeitpunkt von maximal zwei Jahren festgestellt (Maegaki et al., 1997). Die Patienten scheinen von ihnen dabei nur profitieren zu können, wenn die Läsion vor dem späten dritten Trimenon entstanden ist: Staudt und Mitarbeiter verglichen die motorische Funktion von Patienten mit kongenitaler Hemiparese aufgrund unilateraler Läsionen, die in unterschiedlichen Schwangerschaftsabschnitten entstanden sind: Bei Patienten mit Läsionen, die im späten dritten Trimenon entstanden sind, war diese oft wesentlich schlechter als bei Patienten, deren Läsion früher entstanden ist. Trotz schlechter Handfunktion konnte ferner bei einigen dieser Patienten – im Gegensatz zu unseren Patienten mit Läsionen des frühen dritten Trimenons - wie beim Gesunden nur ein kontralaterales MEP der paretischen Hand bei TMS der betroffenen Hemisphäre ausgelöst werden. Die Autoren interpretierten dies damit, dass das Potential der interhemisphärischen Reorganisation beim Läsionszeitpunkt im späten dritten Trimenon schon reduziert zu sein scheint (Staudt et al., 2004).

Unterstützt wird die Altersabhängigkeit der Entwicklung direkter ipsilateraler kortiko-spinaler Bahnen durch Tierexperimente. So stellte Leong bei Ratten eine maximale neuronale Plastizität für die Bildung derartiger ipsilateraler Projektionen bis zum dritten postnatalen Tag fest (Leong 1976), am 14.-17. Lebenstag scheint diese Art von Reorganisation nur noch sehr begrenzt möglich zu sein (Hicks und D`Amato 1970; Leong, 1976). Für den Hamster findet man in der Literatur Angaben über eine maximale Plastizität bis zum fünften postnatalen Tag, zwischen 19. und 23. Lebenstag ist sie nur noch in geringem Maße möglich (Kalil und Reh, 1982; Kuang und Kalil, 1990).

Abgesehen von der Reorganisation nach frühen unilateralen Hirnläsionen finden sich solche schnell leitenden ipsilateralen MEPs bei **Spiegelbewegungen**, die genetisch bedingt (Cohen et al., 1991), z.T. in Kombination mit seltenen Syndromen wie dem Klippel-Feil-Syndrom (Farmer et al., 1990) oder dem Kallmann-Syndrom (Mayston et al., 1997; Mayston et al., 2001), vorkommen. Durch zusätzlich funktionell-bildgebende Verfahren wie der PET konnte auch hier die Bedeutung der ipsilateralen Hemisphäre unterstrichen werden (Kanouchi et al., 1997; Krams et al., 1997).

Zu unterscheiden sind ferner ipsilaterale Antworten mit langdauernder Latenz und kleiner Amplitude, die entweder für oligosynaptische kortiko-retikulo-spinale Nervenbahnen (Benecke et al., 1991, Ziemann et al., 1999) oder für ipsilaterale Projektionen mit langsamerer Leitungszeit (Müller et al., 1997a; Eyre et al., 2001) sprechen. Sie kommen zum einen nach unilateralen Läsionen im Erwachsenenalter (Turton et al., 1996; Benecke et al., 1999; Eyre et al., 2001) oder in der späten Kindheit (Nezu et al., 1999), zum anderen aber auch beim Gesunden vor.

Beim **gesunden Erwachsenen** können sie an vorgespannten Unterarmmuskeln v.a. proximal abgeleitet werden (Wassermann et al., 1994; Ziemann et al., 1999), und sind Ausdruck ipsilateraler oligo-synaptischer kortiko-retikulo-spinaler oder kortiko-proprio-spinaler Nervenfaserbündel, wobei sie sich nach Wassermann und Kollegen außerdem durch das Vorhandensein von mindestens zwei Stimulationspunkten und eine andere Stimulationsrichtung von den kontralateralen Antworten unterscheiden sollen (Wassermann et al., 1994).

Bei **gesunden Kindern** werden die langsam leitenden ipsilateralen Bahnen aufgrund der sich erst allmählich entwickelnden transkraniellen Hemmung bis zu einem Alter von zehn Jahren ebenfalls erregt, womit sich die häufig vorkommenden MEPs der ipsilateralen, v.a. proximalen Extremität erklären lassen (Müller et al., 1997). So beobachtet man bis zu diesem Alter bei repetitiver Bewegung einer Hand auch eine Koaktivität der anderen Hand

(Connolly und Stratton, 1968; Nass, 1985), die im Gegensatz zu den oben beschriebenen Spiegelbewegungen nicht durch eine bilaterale Repräsentation der Hände (Cohen, 1991), sondern durch eine gleichzeitige Aktivierung beider kreuzender kortiko-spinaler Trakte zu erklären versucht wird, da aufgrund unvollständiger Myelinisierung die transkallosale Hemmung noch nicht ausgereift sein soll (Mayston et al., 1997).

Nach später entstandenen unilateralen Hirnläsionen ist das Auftreten solcher ipsilateraler MEPs der paretischen Hand mit langer Latenz und kleiner Amplitude ein prognostisch ungünstiges Zeichen. So erholen sich Erwachsene nach Schlaganfall, die ipsilaterale MEPs der betroffenen Hand zeigen, meist schlecht (Turton et al., 1996; Netz et al., 1997; Cramer und Bastings, 2000). Dies lässt sich dadurch erklären, dass durch eine große Läsion nicht nur der kortiko-spinale Trakt, sondern auch die Nervenfasern unterbrochen sind, die für die transkallosale Hemmung verantwortlich sind: Die ipsilateralen Nervenfasern werden daher demaskiert und enthemmt, es kommt zu ipsilateralen MEPs mit langdauernder Latenz und kleiner Amplitude. Durch die Unterbrechung des kortiko-spinalen Trakts, was durch Fehlen eines MEPs der kontralateralen paretischen Hand bei Stimulation der geschädigten Hemisphäre demonstriert werden kann, kommt es nach Pennisi und Kollegen praktisch zu einem völligen Verlust der willkürlichen Handmotorik (Pennisi et al., 1999).

Ähnlich dem Zustand nach Schlaganfall bei Erwachsenen zeigen Kinder, die ihre unilaterale Hirnläsion später erlitten, eine schwerere Hemiparese als solche mit früherem Läsionszeitpunkt. Während sich bei Gr.C von Carr und Mitarbeitern weder durch Stimulation der betroffenen noch der intakten Hemisphäre ein MEP der paretischen Hand auslösen ließ (Carr et al., 1993), zeigt Gruppe B von Nezu und Kollegen ipsilaterale Antworten mit kleiner Amplitude und langer Latenz bei schwerer Hemiparese ohne Spiegelbewegungen. Dies wird dadurch zu erklären versucht, dass durch die Läsion sowohl ipsilaterale als auch transkallosale Nervenfasern demaskiert werden und durch intrakortikale Kommunikation wie Inhibition und Fazilitation synergistische Bewegungen ent-

stehen, die von Spiegelbewegungen im engeren Sinn abzugrenzen sind (Nezu et al., 1998).

Im Gegensatz zu diesen Kindern und den erwachsenen Schlaganfall-Patienten besitzen viele Patienten mit kongenitaler Hemiparese und kurzdauernden ipsilateralen MEPs der paretischen Hand durchaus eine brauchbare Greiffunktion trotz fehlender kreuzender Bahnen aus der geschädigten Hemisphäre (Gr. A und B aus Carr et al., 1993). Diese Beobachtung konnte durch unsere Studie bestätigt werden, da unsere Patienten der Gruppe GL trotz großer Läsion des kortiko-spinalen Trakts nur unter mäßiger motorischer Beeinträchtigung der Hand litten. Die vorhandenen schnell-leitenden monosynaptischen ipsilateralen Projektionen der kontraläsionellen Hemisphäre für die paretische Hand, die durch MEPs mit kurzer Latenz und hoher Amplitude nachgewiesen werden, bedeuten für Patienten also einen Vorteil, auch wenn das funktionelle Defizit nur teilweise kompensiert werden kann und die Betroffenen für die erhaltene Rest- oder Ersatzfunktion der Hand den Preis von störenden Spiegelbewegungen, vermutlich aufgrund der Axonverzweigung, bezahlen müssen. Die Patienten scheinen von ihnen dabei nur profitieren zu können, wenn die Läsion vor dem späten dritten Trimenon entstanden ist (Staudt et al., 2004), was bei unseren Patienten der Fall war. Sie hatten alle unilaterale periventrikuläre Läsionen, die im frühen dritten Trimenon entstehen (Krägeloh-Mann et al., 1995; Volpe, 1995).

4.1.3 Patienten mit bilateraler Repräsentation der paretischen Hand (intermediäre Patienten)

Zwei Patienten, R.L. und H.T., zeigten sowohl bei Stimulation der geschädigten, als auch der intakten Hemisphäre MEPs der paretischen Hand mit kurzer Latenz und großer Amplitude. Sie besitzen also schnell leitende, zumindest zum Teil intakte kontralaterale und abnormale ipsilaterale Projektionen zur betroffenen Hand. In der Literatur finden sich weitere Berichte über Patienten mit dieser Konstellation (Carr et al., 1993; Maegaki et al., 1997; Balbi et al., 2000; Thickbroom et al., 2001), die im Vergleich zu Patienten der Gruppe GL, die aus-

schließlich ipsilaterale Nervenbahnen zur paretischen Hand besitzen, aber keine Spiegelbewegungen der nicht-paretischen Hand bei Bewegung der paretischen aufwiesen.

Dies deutet bereits darauf hin, dass die Patienten die Willkürmotorik ihrer paretischen Hand über den kontralateralen kortiko-spinalen-Trakt der betroffenen Hemisphäre steuern. Bestätigt werden konnte dies zum einen durch eine TMS-Studie von Balbi und Mitarbeitern, nach der eine silent period der paretischen Hand nur bei Stimulation der geschädigten Hemisphäre vorkommt (Balbi et al., 2000), als auch durch Studien, die als funktionell-bildgebendes Verfahren das fMRT hinzuzogen und dabei herausfanden, dass bei Bewegung der paretischen Hand ausschließlich der betroffene kontralaterale Kortex aktiviert wird (Thickbroom et al., 2001; Staudt et al., 2002).

Obwohl bei unseren beiden Patienten ein kontralaterales MEP der paretischen Hand auslösbar war, weisen sie wie die Mehrzahl der Patienten der Gr.GL eine mäßige motorische Beeinträchtigung dieser Hand auf, was zumindest eine teilweise Zerstörung des kontralateralen kortiko-spinalen Trakts nahelegt. Trotzdem wird die paretische Hand über diesen inkomplett intakten kontralateralen kortiko-spinalen Trakt gesteuert (Staudt et al., 2002). Anscheinend ist er dazu immerhin besser in der Lage als die abnormalen ipsilateralen Projektionen. Damit bleiben den Patienten auch die störenden Spiegelbewegungen, die die Benutzung dieser Bahnen mit sich bringt, „erspart“. Warum die ipsilateralen Projektionen, die ja anscheinend gar nicht benutzt werden, überhaupt aufrecht erhalten werden, ist jedoch noch unklar. Um dieser Frage genauer nachgehen zu können müssen mehr Patienten mit dieser Art der motorischen Repräsentation nach unilateraler Hirnläsion untersucht werden. Dies wird nicht leicht werden, da es nur wenige Patienten mit dieser Konstellation gibt und sie zudem eine in sich heterogene Gruppe darstellen.

Kritiker könnten anbringen, dass die **MEPs** der paretischen Hand bei Stimulation des ipsilateralen intakten Motokortex auch **durch gleichzeitige Aktivierung der Neurone des kontralateralen Gyrus praecentralis** entstehen. Folgende Überlegungen legen nahe, dass die Wahrscheinlichkeit dafür sehr gering ist:

Zum einen verwendeten wir eine Achterspule, die aufgrund der Geometrie ihres Magnetfeldes eine relativ fokale Stimulation bewirkt (Amassian et al., 1990; Roth et al., 1991). Sie hat im Vergleich zur zirkulären Spule außerdem einen ausgeprägten Intensitätsabfall der magnetischen Felddichte mit dem Abstand von der Spule (Jalinous, 1991).

Wir positionierten die Spule senkrecht zum Handareal, um dort eine maximale elektrische Induktion zu erhalten, was ebenfalls zu einer fokalen Stimulation beiträgt. Weiterhin macht das Fehlen von bilateralen MEPs sowohl bei den Kontrollen, als auch bei Stimulation der geschädigten Hemisphäre bei Patienten der Gruppe GL eine Reizausbreitung unwahrscheinlich.

Letztendlich könnten die bilateralen Antworten bei Stimulation einer Hemisphäre auch durch intrakortikale Erregungsweiterleitung über transkallosale Nervenfasern entstehen. Für diese finden sich in der Literatur Leitungszeiten von ca. 9ms (Claus et al., 2000) bis 12ms (Amassian und Cracco, 1987), was einen ebenso großen Latenzunterschied der beiden MEPs nach sich ziehen würde. Dieser war bei unseren Patienten nicht zu beobachten. Außerdem sollen transkallosale Verbindungen eher inhibitorisch wirken (Ferber et al., 1992).

4.2 Anatomie der abnormen ipsilateralen Projektionen

Neurophysiologische und funktionell-bildgebende Verfahren am Menschen können Aufschluss über die Anatomie der abnormen ipsilateralen Projektionen geben. Histologisch-morphologische Studien lassen sich beim Menschen jedoch in weitaus geringem Ausmaß ausführen als bei Tieren. Daher basiert unser Wissen über derartige Projektionen zusätzlich auf tierexperimentellen Daten. Das folgende Kapitel fasst bisherige Kenntnisse aus Studien am Menschen zusammen und unterstützt sie durch Daten aus der Tierforschung, die in Kapitel 1.3 ausführlich beschrieben sind.

4.2.1 Ursprung der ipsilateralen Projektionen im Kortex

Die **TMS** kann durch Bestimmen des optimalen Stimulationspunktes (OP), nämlich dem Punkt der kontraläsionellen Hemisphäre, an dem bei geringster Stimulationsintensität ein MEP der paretischen Hand hervorgerufen werden kann, den Sitz der ersten Neurone der ipsilateralen Projektionen aufzeigen. Dies gelingt allerdings nur annähernd, da die Untersuchung nur eine geringe räumliche Auflösung mit sich bringt, da die Spulenposition bei Routineanwendungen über die Koordinaten der Kopfoberfläche angegeben wird, und daher nur eine Präzision von $\pm 1\text{cm}$ besitzt. Stereotaktische Positionierungssysteme mit Übertragung der Spulenform auf das anatomische Korrelat des Kortex durch gleichzeitige Registrierung von MRT-Daten, können diese räumliche Auflösung zwar verbessern, stellen für Routineuntersuchungen verhältnismäßig aber einen zu großen Aufwand dar und werden daher nur selten eingesetzt (Staudt, 2003).

Dies ist ein möglicher Grund dafür, dass sich in der Literatur zum Teil widersprüchliche Angaben über die OPs für die ipsilaterale Antwort der paretischen Hand finden. In der vorliegenden Arbeit unterscheiden sich die OPs der kontraläsionellen Hemisphäre für die kontralaterale Antwort der nicht-paretischen Hand und die ipsilaterale Antwort der paretischen Hand um maximal 1,12cm (Tab.7; Abb.18) ohne eine systematische Abweichung in eine

bestimmte Richtung. Da die angewendete Methodik eine Präzision von +/- 1cm mit sich bringt, konnten wir keine eindeutigen Hinweise für räumlich unterscheidbare OPs für das kontralaterale MEP der nicht-paretischen Hand und das ipsilaterale MEP der paretischen Hand finden. Einige Studien stellten bei Stimulation der kontraläsionellen Hemisphäre wie wir identische OPs für die kontralaterale Antwort der nicht-paretischen Hand und die ipsilaterale Antwort der paretischen Hand fest (Maegaki et al., 1997; Watson und Colebatch, 1997; Thickbroom et al., 2001). Bei anderen waren die OPs für ipsi- und kontralaterale Antwort bis zu 2cm voneinander entfernt, wobei sich die für die ipsilaterale Antwort mehr anterolateral befanden (Maegaki et al., 1997). Kastrup und Kollegen konnten für das ipsilaterale MEP einen OP zeigen, der ca. 2cm anterior vom OP für die kontralaterale Antwort der nicht-paretischen Hand liegt.

Zwei OPs für die ipsilaterale Antwort wiesen Pascual-Leone et al. bei Patienten nach Hemisphärektomie aufgrund therapieresistenter Epilepsie nach. Dabei entsprach einer der Punkte dem für die kontralateralen Antwort und rief ipsilaterale MEPs mit langer Latenz hervor, während der OP, der nur ipsilaterale Antworten auslöste, 2-4cm anterior vom gemeinsamen OP lag und MEPs mit kurzer Latenz zeigte. Zudem stellten sie fest, dass das Vorhandensein eines eigenen OP für die ipsilaterale Antwort mit einer besseren motorischen Funktion der paretischen Hand verbunden war, und v.a. bei Patienten, die vor langer Zeit und im jungen Alter hemisphärektomiert worden waren, gefunden wurde (Pascual-Leone et al., 1992). Unglücklicherweise wurden diese Beobachtungen bislang lediglich als Abstract publiziert, so dass keine näheren Angaben dazu gemacht werden können.

Nicht nur aufgrund der verschiedenen OPs der oben erwähnten Studien, sondern auch vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der OP ipsilateraler Antworten insgesamt, kann vermutet werden, dass im Rahmen der Reorganisation nach unilateralen Hirnläsionen, möglicherweise abhängig von Entstehungszeitpunkt, Lokalisation und Größe der Läsion, unterschiedliche OPs der kontraläsionellen Hemisphäre für die ipsilaterale pare-

tische Hand gefunden werden. Zusammenfassend bleibt offen, ob die OPs der kontraläsionellen Hemisphäre für die kontralaterale Antwort der nicht-paretischen Hand und die ipsilaterale Antwort der paretischen Hand wie in unserer und anderen Studien beschrieben, nicht unterscheidbar sind (Maegaki et al., 1997; Watson und Colebatch, 1997; Thickbroom et al., 2001), oder sich wie in einigen anderen Arbeiten beschrieben, systematisch unterscheiden (Maegaki et al., 1997).

Auch **EMG Kreuz-Korrelogramme** liefern einen Beitrag zur Lokalisierung der ersten Nervenzellen ipsilateraler schnell leitender Nervenbahnen: Bei Patienten mit unilateralen Hirnläsionen wurden von einigen Autoren kurzdauernde zentrale Peaks homologer Muskel beschrieben (Farmer et al., 1991; Carr et al., 1993; Eyre et al., 2001). Diese lassen sich auf zweierlei Weise interpretieren: Zum einen könnten sie ein Hinweis auf die Verzweigung des ersten Neurons des kontralateralen kortiko-spinalen Trakts sein, dessen Perikaryon im primären Motokortex der kontraläsionellen Hemisphäre lokalisiert ist, und dessen Axon sich aufzweigt, um sowohl mit dem kontra- als auch dem ipsilateralen α -Motoneuron in Verbindung zu treten. Die α -Motoneurone homologer Muskeln würden demnach durch dieselbe Pyramidenzelle erregt werden (Farmer et al., 1991; Carr et al., 1993). Andererseits könnten solche zentralen Peaks auch durch intrakranielle Synchronisation von zwei unterschiedlichen kortiko-spinalen Neuronen, die sich lediglich in Nachbarschaft befinden, erzeugt werden, die dadurch gleichzeitig erregt werden und aufgrund gleicher Leitungsgeschwindigkeit der ipsi- und kontralateralen Projektionen die Erregung auch zeitgleich an die α -Motoneurone weiterleiten (Eyre et al., 2001).

Mit **funktionell-bildgebenden Verfahren** kann direkt die Aktivität im Gehirn und damit das ganze Neuronen-Netzwerk, das bei der Ausführung motorischen Aufgaben beteiligt ist, sichtbar gemacht werden. Bei Patienten mit ausschließlich ipsilateraler Repräsentation der paretischen Hand konnte in den meisten fMRT-Studien eine kortikale Aktivität im senso-motorischen Handareal der ipsilateralen kontraläsionellen Hemisphäre während der Bewegung der

paretischen Hand gezeigt werden, das von dem bei Bewegung der nicht-paretischen Hand nicht zu unterscheiden war (Nirkko et al., 1997; Thickbroom et al., 2001; Staudt et al., 2002). Lediglich Macdonnell et al. beschrieben bei Bewegung der paretischen im Vergleich zur nicht-paretischen Hand zusätzliche kortikale Aktivität im inferioren Gyrus praecentralis (Macdonnell et al., 1998), was in der genauen Substraktionsanalyse durch Staudt und Kollegen aber nicht bestätigt werden konnte (Staudt et al., 2002).

Zu beachten ist, dass man auch beim Gesunden ipsilaterale kortikale Aktivität bei Bewegung einer Hand nachweisen kann. Zum einen ist der ipsilaterale Gyrus praecentralis an Planung, Initiierung und Feinkontrolle der Motorik beteiligt (Chen et al., 1997). Zum anderen wird Aktivität im ipsilateralen prämotorischen Kortex beschrieben, wenn eine Hand komplexe Bewegungen ausführt, also erhöhte funktionelle Anforderungen an den Kortex gestellt werden (Wexler et al., 1997; Catalan et al., 1998).

Dieses Niveau ist bei Patienten mit milder struktureller Hirnschädigung schon bei einfacheren Handbewegungen erreicht. Dies gilt sowohl für Patienten mit perinatalen unilateralen Läsionen (Müller et al., 1997b, 1998c; Bernasconi et al., 2000; Staudt et al., 2001) als auch für Erwachsene, die sich gut von einer Schlaganfall-bedingten Hemiparese erholen (Chollet et al., 1991; Weiller et al., 1992, 1993; Sabatini et al., 1994; Cramer et al., 1997; Nelles et al., 1999), bei denen mittels TMS eine ausschließlich kontralaterale Repräsentation der paretischen Hand nachgewiesen wurde (Binkofski et al., 1996; Staudt et al., 2002).

Was das Ausmaß der kortikalen Aktivität bei Patienten mit unilateralen Hirnläsionen im Vergleich zum Gesunden angeht, wird in einigen PET-Studien in der kontraläsionellen Hemisphäre eine Ausweitung nach frontal ins prämotorische Areal (Weiller et al., 1993; Bernasconi et al., 1994; Sabatini et al., 1994; Müller et al., 1998c) und im betroffenen Kortex Aktivität in atypischen Arealen in der Umgebung der Läsion beschrieben (Müller et al., 1998c).

Erschwert wird die Interpretation der fMRT-Ergebnisse allerdings bei Patienten mit starken Spiegelbewegungen, da dann unklar bleibt, welcher Hand die kortikale Aktivität zuzuschreiben ist. So fand man bei Patienten, bei denen mittels TMS nur ein abnormer ipsilateraler Trakt zur paretischen Hand nachzuweisen war, entgegen der Erwartungen bei Bewegung auch kortikale Aktivität in der geschädigten Hemisphäre (Thickbroom et al., 2001; Staudt et al., 2002), was Thickbroom und Mitarbeiter als sensorische Rückmeldung der paretischen Hand interpretierten (Thickbroom et al., 2001). Staudt und Mitarbeiter stellten bei Bewegung der nicht-paretischen Hand eine Aktivität des betroffenen Kortex fest und legten diese analog als sensorisches Feedback der Spiegelbewegung der paretischen Hand aus (Staudt et al., 2002). Eine andere mögliche Erklärung für die kortikale Aktivität der betroffenen Hemisphäre wäre die Umformung der primär motorischen Nervenzellen des Gyrus praecentralis in Interneurone und Integration dieser in kortiko-kortikale Netzwerke, welche im Rahmen der Reorganisation nach früher Abtrennung von ihren Axonen entsteht (Marin-Padilla et al., 1997).

Unterstützt werden diese Ergebnisse durch **Tierversuche**, in denen der Ursprung ipsilateraler Projektionen in der kontraläsionellen Hemisphäre durch retrograde Markierung der Nervenfasern und anschließende Gewebeuntersuchung morphologisch nachgewiesen werden konnte. Dies gilt sowohl für Studien an Ratten (Huttenlocher und Raichelson, 1988), Hamstern (Merline und Kalil, 1990), Katzen (Gomez-Pinilla et al., 1986) und Affen (Kucera und Wiesen-dranger, 1985). Dabei stellten Huttenlocher und Raichelson ähnlich den PET-Untersuchungen bei Versuchen an Ratten nach unilateraler Hemisphärektomie eine Ausweitung des ipsilateralen Kortex nach frontal fest und postulierten daher, dass die kortiko-spinale Reorganisation auf Kosten der funktionellen Trennung der Gehirnareale gehe (Huttenlocher und Raichelson, 1988).

4.2.2 Verlauf & Entstehungsmechanismus ipsilateraler Bahnen

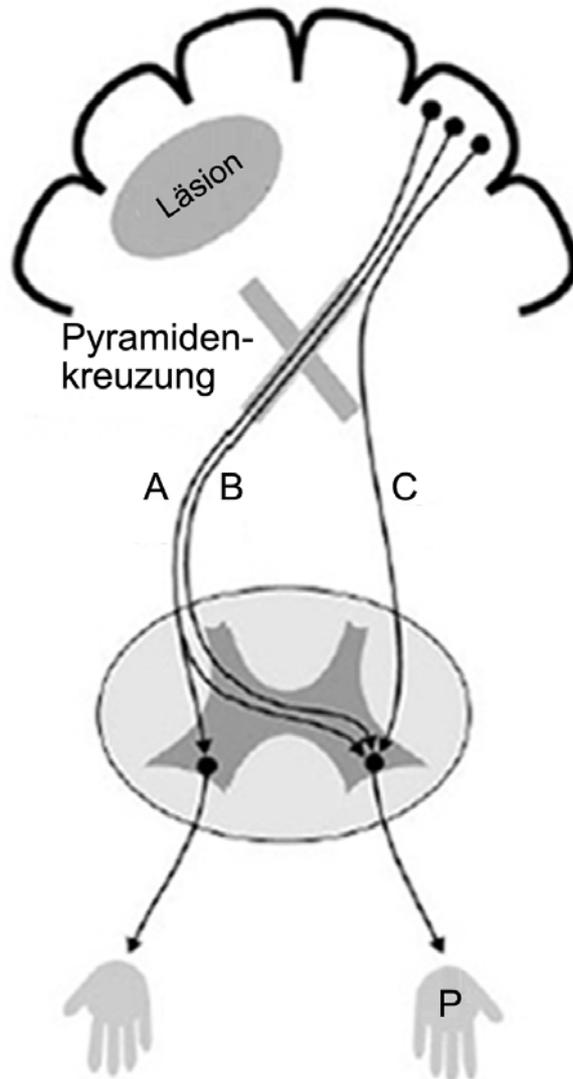
Für den Verlauf der abnormen ipsilateralen Projektionen werden in der Literatur mehrere Möglichkeiten diskutiert (Abb. 20): Entweder die Axone des kontralateralen kortiko-spinalen Trakts der kontraläsionellen Hemisphäre kreuzen - verzweigt oder unverzweigt - auf Rückenmarksebene nach ipsilateral zur paretischen Hand zurück (Abb. 20; A und B) oder die Axone der kontraläsionellen Hemisphäre verlaufen ohne zu kreuzen direkt ipsilateral zur paretischen Extremität (Abb. 20; C). Im folgenden werden die Verläufe durch Ergebnisse verschiedener Studien untermauert und ihre unterschiedlichen Entstehungsmechanismen dargelegt:

Basierend auf dem Ergebnis einer Fallstudie, in der sich im Gegensatz zur Hirnstammasymmetrie eines Patienten mit spastischer Hemiparese keine Asymmetrie des zervikalen Rückenmarks zeigte, äußerten Nirrko und Mitarbeiter die Vermutung, dass sich die ipsilateralen Nervenfasern nicht an der Pyramidenkreuzung beteiligen, sondern seitlich an ihr vorbeiziehen (Nirrko et al., 1997). Diese Hypothese kann durch Ergebnisse aus Tierversuchen an Ratten gestützt werden, die die Existenz nicht-kreuzender ipsilateraler Bahnen zur paretischen Extremität nach unilateralen Hirnläsionen nachwiesen (Castro, 1975; Leong, 1976; D`Amato und Hicks , 1978).

Doch man kann diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, da sich die Entwicklung des kortiko-spinalen Trakts der beiden Spezies zeitlich unterscheidet. Die Axone des kortiko-spinalen Trakts der Ratten sind bei Geburt noch nicht bis an die Höhe der Pyramidenkreuzung gelangt. Nach neonatalen unilateralen Läsionen kreuzen in der Pyramide folglich weniger Fasern als bei gesunden Ratten, denn einige ziehen im ipsilateralen kortiko-spinalen Trakt durch das Rückenmark, um die Innervation der Motoneurone zu übernehmen, die normal vom geschädigten Kortex gesteuert werden würden (Leong und Lund, 1973; Leong, 1976).

Abb. 21:

Schematische Darstellung möglicher Verläufe ipsilateraler monosynaptischer Projektionen der kontraläsionellen Hemisphäre zur paretischen Hand



A:

Aufzweigung des kortiko-spinalen Trakts der intakten Hemisphäre, der auf Segmentebene zurückkreuzt

B:

Zurückkreuzende nicht verzweigte Projektionen

C:

Nicht kreuzende Projektionen, die im ipsilateralen kortiko-spinalen Trakt descendieren

P = paretische Hand

Kuang und Kalil konnten in Experimenten am Hamster den Zusammenhang zwischen Entwicklungszustand des kortiko-spinalen Trakts und dem Verlauf der abnormen ipsilateralen Bahnen zeigen: Sobald die Axone die Pyramidenkreuzung passiert und das Rückenmark erreicht haben, scheint eine ipsilaterale Innervation nur durch Rückkreuzen auf Rückenmarksebene möglich zu sein (Kuang und Kalil, 1990).

Menschliche kortiko-spinale Axone zur Muskulatur der oberen Extremität erreichen bereits spätestens bis zur 24. SSW ihre Zielzellen im unteren Abschnitt des Zervikalmarks (Eyre et al., 2000). Die Entwicklung des menschlichen kortiko-spinalen Trakts entspricht somit zeitlich etwa dem von Katzen (Wise et al., 1977; Gomez-Pinilla et al., 1986). Daher können die Ergebnisse der Katzenexperimente eher auf den Menschen übertragen werden. Nach neonataler Hemisphärektomie konnten hier durch anterograde Markierung der Nervenfasern und anschließender histopathologischer Untersuchung ipsilaterale Projektionen zur paretischen Vorderpfote nachgewiesen werden (Gomez-Pinilla et al., 1986; Martin et al., 1999). Es wurde festgestellt, dass sich die **ipsilateralen Bahnen** an der Pyramidenkreuzung beteiligen und im kortiko-spinalen Trakt der kontraläsionellen Hemisphäre durch das Rückenmark ziehen, um **auf lokaler Ebene zur ipsilateralen paretischen Extremität zurückzukreuzen** (Abb.21, A, B). Ein derartiger Verlauf der ipsilateralen Projektionen konnte auch in Affenexperimenten (Kucera und Wiesendringer, 1985), bei denen das kranio-kaudale Wachstum des kortiko-spinalen Trakts noch schneller abläuft (Passingham et al., 1983), gezeigt werden.

Nach Bildung der Pyramidenkreuzung konnten solche lokal auf Segmentebene zurückkreuzenden Nervenfasern, die entweder umgelenkt werden oder durch Verzweigung der Axone des kontralateralen kortiko-spinalen Trakts entstehen, auch bei der Ratte (Leong, 1975; Vanek et al., 1998) und beim Hamster (Kuang und Kalil, 1990; Merline und Kalil, 1990) nachgewiesen werden.

Da die menschlichen Axone des kortiko-spinalen Trakts spätestens bis zur 24. SSW das Rückenmark erreicht haben und sich in dem Zeitraum, in dem sich periventrikuläre Läsionen ereignen, im Stadium der Synaptogenese befinden (Eyre et al., 2001), liegt nahe, dass die abnormen ipsilateralen Projektionen ebenfalls lokal auf Rückenmarksebene zurückkreuzen.

Diese Hypothese kann auch durch neurophysiologische Experimente am Menschen untermauert werden: In EMG-Kreuz-Korrelations-Studien von Pa-

tienten mit früher unilateraler Hirnläsion wurde ein kurzdauernder zentraler Ausschlag festgestellt (Farmer et al., 1991; Carr et al., 1993), der als gemeinsame Erregung der α -Motoneurone homologer Muskeln durch ein gemeinsames Neuron in der kontraläsionellen Hemisphäre erklärt wurde, das sich aufzweigt und bilateral homologe α -Motoneurone innerviert (Sears et al., 1976; Abb. 20 A). Bei anderen Patienten wurde im EMG-Kreuz-Korrelogramm ein langdauernder Ausschlag festgestellt (Carr et al., 1993; Eyre et al., 2001), den Eyre und Mitarbeiter als intrakortikale Synchronisation von zwei unterschiedlichen kortiko-spinalen Neuronen interpretieren, die sich lediglich in Nachbarschaft befinden: Werden diese Neurone gleichzeitig erregt, wird aufgrund gleicher Leitungsgeschwindigkeit der ipsi- und kontralateralen Projektionen die Erregung auch zeitgleich an die α -Motoneurone weitergeleitet (Eyre et al., 2001).

Eine mögliche Erklärung für einen ipsilateralen kortiko-spinalen Trakt, der ohne zu kreuzen direkt zur paretischen Extremität verläuft, ist nach Bildung der Pyramidenkreuzung eine **Beibehaltung der im Rahmen der Entwicklung vorkommenden transienten Axone** (Abb. 21, C):

Dieser Ansatz wird durch neurophysiologische Studien an Patienten mit kongenitaler Hemiparese nahegelegt, bei denen in der TMS ipsilaterale MEPs ausgelöst werden konnten, in der EMG-Kreuz-Korrelation aber kein zentraler Peak als Hinweis für eine Aufzweigung der Axone des intakten kontralateralen kortiko-spinalen Trakts nachgewiesen werden konnte (Gr. B aus Carr et al., 1993; Eyre et al., 2001).

Außerdem konnten Eyre und Mitarbeiter bei gesunden Kindern bis zu einem Alter von sechs Monaten ipsilaterale MEPs distaler Extremitätenabschnitte mit hoher Amplitude und niedriger motorischer Schwelle auslösen, deren Latenz sogar etwas kürzer als die der kontralateralen war. Im weiteren Verlauf glichen sich die Werte denen der Erwachsenen an, die im Alter von 16 Jahren erreicht wurden. Die Autoren sehen dies als Bestätigung für die Existenz transientser

ipsilateraler monosynaptischer kortiko-motoneuronaler Axone während der Entwicklungsphase des menschlichen kortiko-spinalen Trakts, die im Falle einer unilateralen Hirnschädigung beibehalten werden (Eyre et al., 2001; Abb. 21, C).

Scales und Collins konnten nach unilateralen kongenitalen Hirnläsionen eine einseitige Hyperplasie der medullären Pyramide der kontraläsionellen Hemisphäre und histopathologisch eine erhöhte Anzahl an pyramidalen Axonen nachweisen (Scales und Collins, 1972) und erklärten sich diese durch die Beibehaltung von Axonen des ipsilateralen kortiko-spinalen Trakts. Dem ähnlich fand Verhaart eine Hypertrophie des kontralateralen Pes pedunculus (Verhaart, 1950) und Sener eine Hyperplasie des kontralateralen Hirnstamms nach unilateralen Hirnläsionen (Sener, 1995). Auch die Hirnstammasymmetrie im Gegensatz zur Symmetrie des zervikalen Rückenmarks eines Patienten mit spastischer Hemiparese bei Nirkko und Mitarbeitern könnte durch eine Beibehaltung transienter ipsilateraler Nervenfasern entstehen (Nirkko et al., 1997).

Transiente ipsilaterale kortiko-spinale Projektionen, die während der normalen neuronalen Entwicklung aktivitätsabhängig eliminiert werden, konnten auch in Tierexperimenten an Ratten (Huttenlocher und Raichelson, 1988; Gorgels, 1990; Stanfield, 1992), Hamstern (Reh und Kalil, 1981; 1982; Kuang und Kalil, 1994), Katzen (Martin et al., 1999; Martin und Lee, 1999) und Affen (La Mantia und Rakic, 1990, 1994; Galea und Darian-Smith, 1995) gezeigt werden. In der Literatur wird beschrieben, dass die Ursprünge dieser Bahnen im Kortex an anderen Stellen aufzufinden sind als die des kontralateralen kortiko-spinalen Trakts und insgesamt weiter verteilt im Kortex sind (Leong, 1983; Schreyer und Jones 1983; 1988; Stanfield, 1992).

So legen Studien, die bei Patienten mit kongenitaler Hemiparese verschiedene OPs für ipsi- und kontralaterale MEPs der kontraläsionellen Hemisphäre fanden ebenfalls eine Beibehaltung transienter ipsilateraler Axone im Falle einer Läsion des kontralateralen kortiko-spinalen Trakts nahe (Pascual-Leone et al., 1992;

Maegaki et al., 1997), während Arbeiten, die wie wir nicht unterscheidbare OPs der kontraläsionellen Hemisphäre für das ipsilaterale MEP der paretischen und das kontralaterale MEP der nicht-paretischen Hand fanden, eher mit auf lokaler Ebene zurückkreuzenden Bahnen vereinbar sind, die denselben kortikalen Ursprung haben (Maegaki et al., 1997; Watson und Colebatch, 1997; Thickbroom et al., 2001).

4.2.3 Auslösende Faktoren für die Existenz ipsilateraler Projektionen

Was die Auslöser für Bildung bzw. Beibehaltung ipsilateraler Projektionen nach frühen Hirnläsionen beim Menschen angeht, stützen sich die Hypothesen auf tierexperimentelle Ergebnisse. Dort werden zum einen lokale Signale (Kuang und Kalil, 1990) wie Ausschüttung von Wachstumsfaktoren durch die denervierten Zielzellen (Vanek et al., 1998) angenommen. So konnte bei Ratten mit Läsion des kortiko-spinalen Trakts durch intrathekale Applikation des Wachstumsfaktors Neurotrophin NT-3 eine Zunahme der Axonverzweigungen zur betroffenen Seite hin beobachtet werden (Schnell et al., 1994).

Zum anderen soll die Konkurrenz der denervierten α -Motoneurone um die Nervenfasernenden des kortiko-spinalen Trakts bzw. kompetitive Besetzung der kortiko-motoneuronalen Synapsen (Leong, 1976; Martin und Lee, 1999; Martin et al., 1999) eine Rolle spielen: Martin und Lee konnten bei bilateraler Blockade des Motokortex eine gleichmäßig reduzierte Synaptogenese der beiden kortiko-spinalen Trakte beobachten, während sie bei unilateralen Läsionen eine vermehrte Synapsenbildung der denervierten Vorderhornzellen mit dem kortiko-spinalen Trakt der intakten Hemisphäre feststellen konnten (Martin und Lee, 1999). Eine neurophysiologische Studie von Eyre und Mitarbeitern konnte dies bestätigen: Während sie bei Patienten mit kongenitaler Hemiparese durch TMS oft abnorme ipsilaterale MEPs auslösen konnten, ließen sich bei Patienten mit kongenitaler Tetraparese wie beim Gesunden jeweils kontralaterale MEPs auslösen (Eyre et al., 1989).

Bei Versuchen an Ratten konnte gezeigt werden, dass die neuronale Reorganisationsfähigkeit mit steigendem Alter, und damit zunehmender Myelinisierung abnimmt, da die Myelinscheiden Proteine enthalten, die das Nervenwachstum hemmen (Caroni und Schwab, 1988a,b; Savio und Schwab, 1990; Schnell und Schwab, 1990; Vanek et al., 1998). Es konnte gezeigt werden, dass die Phase der kortiko-spinalen Plastizität bei Nagetieren durch Entfernung der Oligodendrozyten (Keirstead et al., 1992; Varga et al., 1995a, 1995b), durch Neutralisation der verschiedenen Wachstumsinhibitoren durch entsprechende Antikörper (Schnell und Schwab, 1990, 1993; Kapfhammer et al., 1992; Bregman et al., 1995; Raineteau et al., 2002; Liebscher et al., 2005) oder durch neonatale Röntgenbestrahlung hinausgezögert werden kann. Letzteres verhindert die Entwicklung der Oligodendrozyten und somit die Myelinbildung (Hirayama et al., 1984; Savio und Schwab, 1990; Kapfhammer und Schwab, 1994b).

Myelin-assoziierte Inhibitoren des neuronalen Wachstums wurden auch beim Menschen nachgewiesen (Spillmann et al., 1997). Wie in Tierexperimenten konnte auch in Studien am Menschen gezeigt werden, dass die humanen myelin-assoziierten Nervenwachstums-inhibitoren durch Antikörper neutralisiert werden können (Spillmann et al., 1997). Nach Tanaka und Kollegen konnten immunhistochemisch eine Myelinisierung ab der 20. SSW im medialen fasciculus longitudinalis zeigen, wohingegen der kortiko-spinale Trakt bis zur 40.SSW noch unvollständig myelinisiert ist (Tanaka et al., 1995).

Die kortiko-spinale Plastizität in Form von schnell leitenden abnormen ipsilateralen Projektionen bei unseren Patienten mit großen, den kortiko-spinalen Trakt unterbrechenden periventrikulären Läsionen könnte also auf der Grundlage fehlender oder zumindest sehr geringer Myelinisierung zum Zeitpunkt ihrer Entstehung in der 24.–36. SSW (Krägeloh-Mann et al., 1995; Volpe, 1995) entstehen. Für Läsionen, die zu späteren Zeitpunkten entstehen, könnte in Zukunft versucht werden, die neuronale Plastizität durch Neutralisation der Nervenwachstumshemmer durch Gabe von Antikörpern zu verbessern. Dazu

müsste man die Läsionen allerdings frühzeitig diagnostizieren, sie werden in der Regel aber erst im Verlauf festgestellt.

4.3 Schlussfolgerung

Wir konnten zeigen, dass die Reorganisation des kortiko-spinalen Systems mit dem Ausmaß der Schädigung pyramidalen Nervenfasern im periventriculären Marklager korreliert:

Bei Patienten mit ausgedehnten Läsionen, die den kortiko-spinalen Trakt unterbrechen, übernimmt die kontraläsionelle Hemisphäre mittels abnormer ipsilateraler Projektionen die Kontrolle über die paretische Hand. Die Handfunktion dieser Patienten bleibt jedoch deutlich eingeschränkt. Sie zeigen Spiegelbewegungen, die vermutlich als Folge einer gemeinsamen kortikalen Repräsentation beider Hände in der kontraläsionellen Hemisphäre entstehen.

Patienten mit milden Läsionen verfügen hingegen über intakte kontralaterale Projektionen der geschädigten Hemisphäre zur paretischen Hand. Die betroffene Hand ist dementsprechend motorisch kaum eingeschränkt.

5 Zusammenfassung

Einleitung

Die neuronale Reorganisation nach frühen Hirnläsionen wird wesentlich durch die Faktoren Entstehungszeitpunkt, Lokalisation und Ausmaß der Läsion bestimmt.

In der vorliegenden Arbeit wurde am Beispiel der Handmotorik die kortikospinale Reorganisation abhängig von der Läsionsgröße untersucht. Im Gegensatz zu den bisherigen Studien wurde hierzu ein Patientenkollektiv mit Läsionen einheitlicher Lokalisation und Entstehungszeitraum gewählt, nämlich junge Erwachsene/ Adoleszente mit kongenitaler Hemiparese aufgrund unilateraler periventrikulärer Läsionen, von denen bekannt ist, dass sie in der 24.-36. SSW entstehen.

Das kernspintomografisch ermittelte Läsionsausmaß der pyramidalen Nervenfasern für die Handmotorik und die motorische Beeinträchtigung der Patienten konnte dabei aus der Studie Staudt et al., 2000 übernommen werden.

Methodik

Mittels TMS wurden neun Patienten und acht gesunde Probanden unter Verwendung einer Schmetterlingsspule mit fokaler Einzelpulstechnik über beiden Hemisphären stimuliert. Gleichzeitig wurden beidseits an den Unterarm-Extensoren die mittels TMS hervorgerufenen motorisch evozierten Potentiale abgeleitet und deren Latenz gemessen.

Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass die TMS-Ergebnisse mit dem kernspintomografisch ermittelten Läsionsausmaß handmotorischer Pyramidenbahnfasern und motorischen Beeinträchtigungsgrad korrelieren:

Bei TMS der geschädigten Hemisphäre können kontralaterale MEPs der paretischen Hand nur bei geringer und mäßiggradiger struktureller Schädigung ausgelöst werden.

Bei mäßigschweren und ausgeprägter Schädigung waren dagegen abnorme ipsilaterale MEPs der paretischen Hand bei Stimulation der kontraläsionellen Hemisphäre nachweisbar. Dabei unterschieden sich Latenzen und Stimulationsorte der ipsilateralen MEPs der paretischen Hand nicht wesentlich von denen der kontralateralen MEPs der paretischen Hand.

Schlussfolgerung

Die Reorganisation des kortiko-spinalen Systems korreliert mit dem Ausmaß der Schädigung pyramidalen Nervenfasern im periventrikulären Marklager:

Bei Patienten mit großen, den kortiko-spinalen Trakt unterbrechenden Läsionen übernimmt die kontraläsionelle Hemisphäre via abnormer ipsilateraler Projektionen die Kontrolle über die paretische Hand. Diese Patienten verfügen über eine brauchbare aktive Greiffunktion, allerdings bleibt die Handfunktion dieser Patienten deutlich eingeschränkt.

Patienten mit kleinen Läsionen verfügen hingegen über intakte kontralaterale Projektionen der geschädigten Hemisphäre zur paretischen Hand. Dementsprechend ist die betroffene Hand motorisch kaum eingeschränkt.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AI	Asymmetrie-Index
AP	Aktionspotential
ATPase	Adenosintriphosphat-spaltendes Enzym
Ca ²⁺	Calciumionen
CT	Computertomographie
CTG	Cardiotocogramm
Cz	Position der Vertex-Elektrode im 10-20 EEG-System
3D	dreidimensional
EEG	Elektroenzephalographie
EEL	elektrotonische Erregungsleitung
EPP	Endplattenpotential
EMG	Elektromyogramm
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potential
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potential
FOV	field of view
GL	große Läsion
Gr.	Gruppe
K ⁺	Kaliumionen
KL	kleine Läsion
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	motor threshold = motorische Schwelle
Na ⁺	Natriumionen
OP	optimal point = optimaler Stimulationspunkt
PET	Positronenemissionstomographie
PHA-L	Plant lectin Phaseolus vulgaris Leucoagglutinin, immunhistochemischer Marker
RM	Rückenmark

RMP	Ruhemembranpotential
SE	Spin-Echo
SEL	saltatorische Erregungsleitung
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
T	Tesla (Einheit der magnetischen Flussdichte)
T1	Spin-Gitter-longitudinale Relaxationskonstante
T2	Spin-Spin- transversale Relaxationskonstante
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
ZNS	Zentralnervensystem

7 Literaturverzeichnis

- (1) **Aida N, Nishimura G, Hachiya Y, Matsui K, Takeuchi M, Itani Y** (1998) MR imaging of perinatal brain damage: comparison of clinical outcome with initial and follow-up MR findings. *AJNR* 19: 1909-1921
- (2) **Alisky JM, Swink TD, Tolbert DL** (1992) The postnatal spatial and temporal development of corticospinal projections in cats. *Exp Brain Res* 88: 265-276
- (3) **Amassian VE, Cracco RQ** (1987) Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery* 20(1): 148-155
- (4) **Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco RQ, Cracco JB** (1990) Basic mechanisms of magnetic coil excitation of nervous system in humans and monkey: applications in focal stimulation of different cortical areas in humans, 73-111. In: Chokroverty S (Ed): *Magnetic stimulation in Clinical Neurophysiology*, 1. Aufl., Butterworths, Boston
- (5) **Armand J, Edgley SA, Lemon RN, Olivier E** (1994) Protracted postnatal development of corticospinal projections from the primary motor cortex to hand motoneurons in the macaque monkey. *Exp Brain Res* 101: 178-182
- (6) **Armand J, Olivier E, Edgley SA, Lemon RM** (1997) Postnatal development of corticospinal projections from motor cortex to the cervical enlargement in the macaque monkey. *J Neurosci* 17: 251-266
- (7) **Armand J, Kably B** (1993) Critical timing of sensorimotor cortex lesions for the recovery of motor skills in the developing cat. *Exp Brain Res* 93(1): 73-88
- (8) **Baker LL, Stevenson DK, Enzma DR** (1988) End-stage periventricular leukomalacia: MR evaluation, *Radiology* 168: 809-815
- (9) **Balbi P, Trojano L, Ragno M, Perretti A, Santoro L** (2000) Patterns of motor control reorganization in a patient with mirror movements. *Clin Neurophysiol* 111: 318-325
- (10) **Barkovich AJ, Truwit CI** (1990) Brain damage from perinatal asphyxia: correlation of MR findings with gestational age. *AJNR-Am-J-Neuroradiol* 11(6): 1087-1096
- (11) **Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB** (2005) A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*, 27,65(12): 1873-1887
- (12) **Barnes C, Deveber G** (2006) Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thromb Res* 118(1): 67-74
- (13) **Barth TM, Stanfield BB** (1990) The recovering of forelimb-placing behavior in rats with neonatal unilateral cortical damage involves the remaining hemisphere. *J Neurosci* 10(10): 3449-3459
- (14) **Bates CA, Killackey, HP** (1984) The emergence of a discretely distributed pattern of corticospinal projection neurons. *Dev Brain Res* 13: 265-273

- (15) **Benecke R, Meyer BU, Freund HJ** (1991) Reorganisation of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res* 83: 419-426
- (16) **Bernasconi A, Bernasconi N, Lassonde M, Toussaint, PJ, Meyer E, Reutens DC, Gotman J, Andermann F, Villemure JG** (2000) Sensorimotor organization in patients who have undergone hemispherectomy: a study with (15) O-water PET and somatosensory evoked potentials. *Neuroreport* 11: 3085-3090
- (17) **Bernhard CG, Bohm E** (1954) Cortical representation and functional significance of the the corticomotoneuronal system. *Archives of Neurology and Psychiatry, Chicago*, 72: 473-502
- (18) **Binkofski F, Seitz RJ, Arnold S, Classen J, Benecke R, Freund HJ** (1996) Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke. *Ann Neurol* 39: 460-470
- (19) **Bouza H, Dubowitz LM, Rutherford M, Cowan F, Pennock JM** (1994a) Late magnetic resonance imaging and clinical findings in neonates with unilateral brain lesions on cranial ultrasound. *Dev Med Child Neurol* 36: 951-964
- (20) **Bouza H, Dubowitz LM, Rutherford M, Pennock JM** (1994b) Prediction of outcome in children with congenital hemiplegia: a magnetic resonance imaging study. *Neuropaediatrics* 25: 60-66
- (21) **Bregman BS, Goldberger ME** (1983) Infant lesion effect: III. Anatomical correlates of sparing and recovery of function after spinal cord damage in newborn and adult cats. *Brain Res* 285(2): 137-154
- (22) **Bregman BS, Kunkel-Bagden E, Schnell L, Dai HN, Gao D, Schwab ME** (1995) Regrowth of injured adult corticospinal and brainstem-spinal fibers elicited by antibodies to neurite growth inhibitors leads to recovery of locomotor function after spinal cord injury. *Nature* 378: 498-501
- (23) **Bridgers SL, Delaney RC** (1989) Transcranial magnetic stimulation: an assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology* 39: 417-419
- (24) **Brizzolara D, Pecini C, Brovedani P, Ferretti G** (2002) Timing and type of congenital brain lesion determine different patterns of language lateralization in hemiplegic children *Neuropsychologia* 40: 620-632
- (25) **Byrnes ML, Thickbroom GW, Phillips BA, Wilson SA, Mastaglia FL** (1999) Physiological studies of the corticomotor projection to the hand after subcortical stroke. *Clin Neurophysiol* 110: 487-498
- (26) **Cabana T, Martin GF** (1985) Corticospinal development in the North American opossum: evidence for a sequence in the growth of cortical axons in the spinal cord and for transient projections. *Exp Brain Res* 23: 69-80
- (27) **Cao Y, Vikingstad EM, Huttenlocher PR, Towle VL, Levin DN** (1994) Functional magnetic resonance studies of the reorganization of the human hand sensorimotor area after unilateral brain injury in the perinatal period. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 9612-9616

- (28) **Caroni P, Schwab ME** (1988a) Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes nonpermissive substrate properties of CNS white matter. *Neuron* 1: 85-96
- (29) **Caroni P, Schwab ME** (1988b) Two membrane protein fractions from rat central myelin with inhibitory properties for neurite growth and fibroblast spreading. *J Cell Biol* 106: 1281-1288
- (30) **Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, Stephens JA** (1993) Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain* 116: 1223-1247
- (31) **Castro AJ** (1975) Ipsilateral corticospinal projections after large lesions of the cerebral hemisphere in neonatal rats. *Exp Neurol* 46: 1-8
- (32) **Castro AJ** (1978) Analysis of corticospinal and rubrospinal projections after neonatal pyramidotomy in rats. *Brain Res* 144: 155-158
- (33) **Catalan MJ, Honda M, Weeks RA, Cohen LG, Hallett M** (1998) The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain* 121: 253-264
- (34) **Chen R, Gerloff C, Hallett M, Cohen LG** (1997) Involvement of the ipsilateral motor cortex in finger movements of different complexities. *Ann Neurol* 41: 247-254
- (35) **Chollet F, Di Piero V, Wise RJS, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RSJ** (1991) The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 29: 63-71
- (36) **Cincotta M, Borgheresi A, Liotta P, Montigiani A, Marin E, Zaccara G, Ziemann U** (2000) Reorganization of the motor cortex in a patient with congenital hemiparesis and mirror movements. *Neurology* 55:129-131
- (37) **Claeys V, Deonna T, Chrzanowski R** (1983) Congenital hemiparesis: the spectrum of lesions. A clinical and computerized tomographic study of 37 cases. *Helv Paediatr Acta* 38: 439-455
- (38) **Claus D, Mills K, Murray N** (1988a) Facilitation of muscle responses to magnetic brain stimulation by mechanical stimuli in man. *Exp Brain Res* 71: 273-278
- (39) **Claus D, Mills N, Murray N** (1988b) The influence of vibration on the exciteability of alphanotoneurones. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 69: 431-436
- (40) **Claus D, Spitzer A** (1991) Magnetische Stimulation mit Doppelspulen – Methodik und Normalbefunde. *Z EEG EMG* 22: 21-27
- (41) **Claus D** (2000) Motorisch evozierte Potentiale (MEP), 196-197. In: Lowitzsch K, Hopf HC, Buchner H (Eds): Das EP-Buch; 1. Aufl., Thieme, Stuttgart
- (42) **Cohen LG, Hallett M (1988)** Non-invasive electrical stimulation of the brain does not cause short-term changes in the electroencephalogram, 159-161. In: Rossini PM, Marsden CD (Eds): Non-invasive stimulation of brain and spinal cord – fundamentals and clinical applications. 1.Aufl., Liss, New York.

- (43) **Cohen LG, Meer J, Tarkka I, Bierner S, Leiderman DB, Dubinsky RM, Sanes JN, Jabbari B, Branscum B, Hallett M** (1991) Congenital mirror movements. Abnormal organization of motor pathways in two patients. *Brain* 114: 381-403
- (44) **Connolly K, Stratton P** (1968) Development changes in associated movements. *Dev Med Child Neurol* 10(1): 49-56
- (45) **Costello AM, Hamilton PA, Baudin J, Townsend J, Bradford BC, Steward AL Reynolds EO** (1988) Prediction of neurodevelopmental impairment at four years from brain ultrasound appearance of very preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 30: 711-722
- (46) **Courtine G, Roy RR, Raven J, Hodgson J, McKay H, Yang H, Zhong H, Tuszynski MH, Edgerton VR** (2005) Performance of locomotion and foot grasping following a unilateral thoracic corticospinal tract lesion in monkeys (*Macaca mulatta*). *Brain* 128(Pt10): 2338-2358
- (47) **Cramer SC, Bastings EP** (2000) Mapping clinically relevant plasticity after stroke. *Neuropharmacology* 39: 842-851
- (48) **Cramer SC, Nelles G, Benson RR, Kaplan JD, Parker RA, Kwong KK, Kennedy DN, Finklestein SP, Rosen BR** (1997) A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 28: 2518-2527
- (49) **D'Amato CJ, Hicks SP** (1978) Normal development and post-traumatic plasticity of corticospinal neurons in rats. *Exp Neurol* 60: 557-569
- (50) **Day B, Thompson J, Dick K, Nakashima C, Marsden** (1987) Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci Lett* 75: 101-106
- (51) **Delveaux V, Algona G, Gerard P, De-Pasqua V, Pennisi G, de Noordhous** (2003) Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 114 (7): 1217-1225
- (52) **De Meyer W** (1967) Ontogenesis of the rat corticospinal tract. *Arch Neurol* 16: 203-211
- (53) **De Vries LS, Eken P, Groenendaal F, Haastert IC van, Meiners LC** (1993) Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy. *Neuropaediatrics* 24: 263-268
- (54) **De Vries LS, Rademaker KJ, Groenendaal F, Eken P, Haastert IC van, Vandertop WP, Gooskens R, Meiners LC** (1998) Correlation between neonatal cranial ultrasound, MRI in infancy and neurodevelopmental outcome in infants with a large intraventricular haemorrhage with or without unilateral parenchymal involvement. *Neuropaediatrics* 29: 180-188
- (55) **De Vries LS, Groenendaal F, Haastert IC van, Eken, P, Rademaker KJ, Meiners LC** (1999) Asymmetrical myelination of the posterior limb of the internal capsule in infants with periventricular haemorrhagic infarction: an early predictor of hemiplegia. *Neuropaediatrics* 30: 314-319

- (56) **Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC** (1998) A comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic stimulation and electric stimulation in conscious humans. *EEG Clin Neurophysiol* 109: 397-401
- (57) **D'Olhaberriague L, Espadaler-Gamissans JM, Marrugat J, Valls A, Oliveras-Ley C, Seoane JL** (1997) Transcranial magnetic stimulation as a prognostic tool in stroke. *J Neurol Sci* 147:73-80
- (58) **Donatelle JM** (1977) Growth of the corticospinal tract and the development of placing reactions in the postnatal rat. *J Comp Neurol* 175: 207-232
- (59) **Dudel J** (1993) Informationsvermittlung durch elektrische Leitung, 20-44 In: Schmidt RF, Thews G (Eds): *Physiologie des Menschen*; 23. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg
- (60) **Evrard P** (2001) Pathophysiology of developmental brain damage. *Dev Neurosci* 23; 171-174
- (61) **Eyre J, Gibson M, Koh T, Miller S** (1989) Corticospinal transmission excited by electromagnetic stimulation of the brain is impaired in children with spastic hemiparesis but not in those with quadriplegia. *J Physiol (Lond)* 414:9
- (62) **Eyre JA, Miller S, Clowry GJ, Conway EA, Watts C** (2000) Functional corticospinal projections are established prenatally in the human fetus permitting involvement in the development of spinal motor centres. *Brain* 123: 51-64
- (63) **Eyre JA, Taylor JP, Villagra F, Smith M, Miller S** (2001) Evidence of activity dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology* 57: 1543-1554
- (64) **Farmer SF, Ingram DA, Stephens JA** (1990) Mirror movements in a patient with Klippel-Feil syndrome. *J Physiol* 428: 467-484
- (65) **Farmer SF, Harrison LM, Ingram DA, Stephens JA** (1991) Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Neurology* 41: 1505-1510
- (66) **Fawer CL, Diebold P, Calame A** (1987) Periventricular leukomalacia and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Dis Child* 62: 30-36
- (67) **Feldman HM, Scher MS, Kemp SS** (1990) Neurodevelopmental outcome of children with evidence of periventricular leukomalacia on late MRI. *Pediatr Neurol* 6: 296-302
- (68) **Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD** (1992) Interhemispheric inhibition of human motor cortex. *Journal of Physiology* 453: 525-546
- (69) **Fisher CM** (1992) Concerning the mechanism of recovery in stroke hemiplegia. *Can J Neurol Sci* 19: 57-63
- (70) **Flodmark O, Roland EH, Hill A, Whitfield MF** (1987) Periventricular leucomalacia: radiologic diagnosis. *Radiology* 162:119-124
- (71) **Furth, M.** (2001) Transkanielle Magnetstimulation des Motokortex im Seitenvergleich – eine Probandenstudie. *Med. Dissertation, Technische Hochschule Aachen.*

- (72) **Galea MP, Darian-Smith I** (1994) Multiple corticospinal neuron populations in the macaque monkey are specified by their unique cortical origins, spinal terminations, and connections. *Cereb Cortex* 4: 166-194
- (73) **Galea MP, Darian-Smith I** (1995) Postnatal maturation of the direct corticospinal projections in the macaque monkey. *Cereb-Cortex* 5(6): 518-540
- (74) **Gardner WJ, Karnosh LJ, Mc Clure JR, Gardner AK** (1955) Residual function following hemispherectomy for tumour and for infantile hemiplegia *Brain* 78: 487-502
- (75) **Gerloff, C.** (2002) Transkranielle Magnetstimulation im Workshop „Reorganisation nach frühen Hirnläsionen“; Abteilung Neuropädiatrie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen; Januar 2002
- (76) **Gomez-Pinilla F, Villablanca JR, Sonnier BJ, Levine MS** (1986) Reorganization of pericruciate cortical projections of the spinal cord and dorsal column nuclei after neonatal or adult cerebral hemispherectomy in cats. *Brain Res* 385: 343-355
- (77) **Gorgels TGMF, De Kort EJM, Van Aanholt HTH, Nieuwenhuys R** (1989) A quantitative analysis of the development of placing reactions in the postnatal rat. *Anat Embryol* 179: 377-385
- (78) **Gorgels TGMF** (1990) A quantitative analysis of axon outgrowth, axon loss, and myelination in the rat pyramidal tract. *Dev Brain Res* 54: 51-61
- (79) **Harms** (1994) Magnetismus, 128-139; Wechselstrom, 139-146 In: Harms (Ed): Physik für Mediziner und Pharmazeuten; 13. Aufl.; Harms-Verlag, Kiel.
- (80) **Hess C, Ludin H** (1988) Die transkranielle Kortexstimulation mit Magnetfeldpulsen: Methodische und physiologische Grundlagen. *Z EEG EMG* 19: 209-215
- (81) **Hess C, Mills K, Murray N** (1987) Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 388: 379-419
- (82) **Hicks SP, D'Amato CJ** (1970) Motor-sensory and visual behavior after hemispherectomy in newborn and mature rats. *Exp Neurol* 29: 416-438
- (83) **Hicks SP, D'Amato CJ** (1975) Motor-sensory cortex-corticospinal system and developing locomotion and placing in rats. *Am J Anat* 143: 1-42
- (84) **Hirayama M, Eccleston PA, Silberberg DH** (1984) The mitotic history and radiosensitivity of developing oligodendrocytes in vitro. *Dev Biol* 104: 413-420
- (85) **Holthausen H, Strobl K** (1999) Modes of reorganization of the sensorimotor system in children with infantile hemiplegia and after hemispherectomy *Adv Neurol* 81: 201-220
- (86) <http://www.micromed-medizin.de> Magnetstimulatoren; Magstim Spulen.
- (87) **Huttenlocher RR, Raichelson RM** (1989) Effects of neonatal hemispherectomy on location and number of corticospinal neurons in the rat. *Dev Brain* 47: 59-69
- (88) **Jalinous R** (1991) Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 8: 10-25

- (89) **Jang SH, Byun WM, Chang Y, Han BS, Ahn SH** (2001) Combined functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation evidence of ipsilateral motor pathway with congenital brain disorder: a case report *Arch Phys Med Rehabil* 82: 1733-1736
- (90) **Joosten EAJ, Van Eden CG** (1989) An anterograde tracer study on the development of corticospinal projections from the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Res* 45: 313-319
- (91) **Kalil K, Reh T** (1982) A light and electron microscopic study of regrowing pyramidal tract fibres. *J Comp Neurol* 211: 265-275
- (92) **Kanouchi T, Yokota T, Isa F, Ishii K, Senda M** (1997) Role of the ipsilateral motor cortex in mirror movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 629-632
- (93) **Kapfhammer JP, Schwab ME, Schneider GE** (1992) Antibody neutralization of neurite growth inhibitors from oligodendrocytes results in expanded pattern of postnatally sprouting retinocollicular axons. *J Neurosci* 12(6): 2112-2119
- (94) **Kapfhammer JP, Schwab ME** (1994a) Inverse patterns of myelination and GAP-43 expression in the adult CNS: Neurite growth inhibitors as regulators of neural plasticity? *J Comp Neurol* 340: 194-206
- (95) **Kapfhammer JP, Schwab ME** (1994b) Increased expression of growth-associated protein GAP-43 in the myelin-free rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 6: 403-411
- (96) **Kartje-Tillotson G, Neafsey EJ, Castro AJ** (1985) Electrophysiological analysis of motor cortical plasticity after cortical lesions in newborn rats. *Brain Res* 332: 103-111
- (97) **Kartje-Tillotson G, O'Donoghue DL, Dauzvardis MF, Castro AJ** (1987) Pyramidotomy abolishes the abnormal movements evoked by intracortical microstimulation in adult rats that sustained neonatal cortical lesions. *Brain Res* 415 (1):172-177
- (98) **Kastrup O, Leonhardt G, Kurthen M, Hufnagel A** (2000) Cortical motor reorganization following early brain damage and hemispherectomy demonstrated by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 111: 1346-1352
- (99) **Keifer J, Kalil K** (1991) Effects of infant versus adult pyramidal tract lesions on locomotor behavior in hamsters. *Exp Neurol* 111(1): 98-105
- (100) **Keirstead HS, Hasan SJ, Muir GD, Steeves JD** (1992) Suppression of the onset of myelination extends the permissive period for the functional repair of embryonic spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 11664-11668
- (101) **Kennard MA** (1936) Age and other factors in motor recovery from precentral lesions in monkeys. *Am J Physiol* 115:137-146
- (102) **Koh T, Eyre J** (1988) Maturation of corticospinal tracts assessed by electromagnetic stimulation of the motor cortex. *Arch Dis Child* 63:1347-1352
- (103) **Konishi Y, Kuriyama M, Hayakawa K, Konishi K, Yasujima M, Fujii Y et al.** (1990) Periventricular hyperintensity detected by magnetic resonance imaging in infancy. *Pediatr Neurol* 6: 229-232

- (104) **Kotlarek F, Rodewig R, Brull D, Zeumer H** (1981) Computed tomographic findings in congenital hemiparesis in childhood and their relation to etiology and prognosis. *Neuropaediatrics* 12(2): 101-109
- (105) **Krägeloh-Mann I, Petersen D, Hagberg G, Vollmer B, Hagberg B, Michaelis R** (1995) Bilateral spastic cerebral palsy – MRI pathology and origin. Analysis from a representative series of 56 cases. *Dev Med Child Neurol* 37:379-397
- (106) **Krägeloh-Mann I, Toft P, Lunding J, Andresen J, Pryds O, Lou HC** (1999) Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation. *Acta Paediatr* 88: 897-908
- (107) **Krägeloh-Mann I** (2003) Zerebralpareesen, 1379-1389. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (Eds): Pädiatrie – Grundlagen und Praxis. 2.Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- (108) **Krams M, Quinton R, Mayston MJ, Harrison LM, Dolan RJ, Bouloux PM, Stephens JA, Frackowiak RS, Passingham RE** (1997) Mirror movements in X-linked Kallmann`s syndrome II. A PET study. *Brain* 120: 1217-1228
- (109) **Kuang RZ, Kalil K** (1990) Specificity of corticospinal axon arbors sprouting into denervated contralateral spinal cord. *J Comp Neurol* 302: 461-472
- (110) **Kuang RZ, Kalil K** (1994) Development of specificity in corticospinal connections by axon collaterals branching selectively into appropriate spinal targets *J Comp Neurol* 344: 270-282
- (111) **Kubis N, Catala M** (2003) Development and maturation of the pyramidal tract. *Neurochirurgie* 49(2-3 Pt 2): 145-153.
- (112) **Kucera P, Wiesendringer M** (1985) Do ipsilateral corticospinal fibers participate in the functional recovery following unilateral pyramidal lesions in monkeys? *Brain Res* 348: 297-303
- (113) **La Mantia AS, Rakic P** (1990) Axonal over production and elimination in corpus callosum of the developing rhesus monkey. *J Neurosci* 10:2156-2175
- (114) **La Mantia AS, Rakic P** (1994) Axon over production and elimination in the anterior commissure of the developing rhesus monkey. *J Comp Neurol* 340: 328-336
- (115) **Lassek AM, Evans JP** (1945) The human pyramidal tract. *J Comp Neurol* 83: 113-126
- (116) **Lawrence DG, Hopkins DA** (1976) The development of motor control in the rhesus monkey: evidence in concerning the role of corticomotoneuronal connections. *Brain* 99(2): 235-254
- (117) **Leenen LPH, Meek J, Postuma PR, Nieuwenhuys R** (1989) Differences in the fiber composition of the pyramidal tract in 2 and 14 months old rats. *Neurosci* 28: 635-643
- (118) **Leonard CT, Goldberger ME** (1986) Consequences of damage to the sensorimotor cortex in neonatal adult cats. I. Sparing and recovery of functions. *Dev Brain Res* 32: 1-14
- (119) **Leong SK and Lund RD** (1973) Anomalous bilateral corticofugal system pathway in albino rats after neonatal lesions. *Brain Res* 62: 218-221

- (120) **Leong SK** (1976) An experimental study of the corticofugal system following cerebral lesions in the albino rats. *Exp Brain Res* 26: 235-247
- (121) **Leong SK** (1983) Localizing the corticospinal neurons in the neonatal, developing and mature albino rat. *Brain Res* 265: 1-9
- (122) **Liebscher T, Schnell L, Schnell D, Scholl J, Schneider R, Gullo M, Fuoad K, Mir A, Rausch M, Kindler D, Hamers FP, Schwab ME** (2005) Nogo-A-antibody improves regeneration and locomotion of spinal cord-injured rats. *Ann Neurol* 58(5): 706-719
- (123) **Li Q, Martin JH** (2001) Postnatal development of corticospinal axon terminal morphology in the cat. *J Comp Neurol* 435(2): 127-141
- (124) **Lynch JK, Hon CJ, Nee LE, Nelson KB** (2005) Prothrombotic factors in children with stroke or porencephaly. *Paediatrics* 116(2): 447-453
- (125) **Loubinoux I, Carel C, Pariente J, Dechaumont S, Albucher JF, Marque P, Manelfe C, Chollet F** (2003) Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage* 20(4): 2166-2180
- (126) **Macdonell RA, Jackson GD, Curatolo JM, Abbott DF, Berkovic SF, Carey LM, Syngeniontin A, Fabinyi, Scheffer IE** (1999) Motor cortex localization using functional MRI and transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 53: 1462-1467
- (127) **Maegaki Y, Yamamoto T, Takeshita K** (1995) Plasticity of central motor and sensory pathways in a case of unilateral extensive cortical dysplasia: investigation of magnetic resonance imaging transcranial magnetic stimulation and short-latency somatosensory evoked potentials. *Neurology* 45: 2255-2261
- (128) **Maegaki Y, Maeoka Y, Ishii S, Shiota M, Takeuchi A, Yoshino K, Takeshita K** (1997) Mechanisms of central motor reorganization in paediatric hemiplegic patients. *Neuropaediatrics* 28: 168-174
- (129) **Marin-Padilla M** (1997) Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage. II: white matter lesions of the neocortex. *J Neuropathol Exp Neurol* 56: 219-235
- (130) **Martin JH, Kably B, Hacking A** (1999) Activity-dependent development of cortical axon terminations in the spinal cord and brain stem. *Exp Brain Res* 125: 184-199
- (131) **Martin JH, Lee SJ** (1999) Activity-dependent competition between developing corticospinal terminations. *Neuroreport* 10(11): 2277-2282.
- (132) **Martini R, Schachner M** (1986) Immunoelectron microscopic localization of neural cell adhesion molecules (L1, N-CAM, and MAG) and their shared carboanhydrate epitope and myelin basic protein in developing sciatic nerve. *J Cell Biol.*, 103: 2439-2448
- (133) **Maurach R, Strian F** (1981) Zur Topologie der motorischen Leitungsbahnen in der inneren Kapsel. *Arch Psychiatr Nervenkr* 229: 331-343
- (134) **Mayston MJ, Harrison LM, Quinton R, Stephens JA, Krams M, Bouloux PM** (1997) Mirror movements in X-linked Kallmann's syndrom. I. A neurophysiological study. *Brain* 120: 1199-1216

- (135) **Mayston MJ, Harrison LM, Stephens JA** (1999) A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Ann Neurol* 45(5): 583-594
- (136) **Mayston MJ, Harrison LM, Stephens JA, Farmer SF** (2001) Physiological tremor in human subjects with X-linked Kallmann's syndrome and mirror movements. *J Physiol* 530: 551-563
- (137) **McMenamin JB, Shackelford GD, Volpe JJ** (1984) Outcome of neonatal intraventricular haemorrhage with periventricular echodense lesions. *Ann Neurol* 15: 285-290
- (138) **Merline M, Kalil K** (1990) Cell death of corticospinal neurons is induced by axotomy before but not after innervation of spinal targets. *J Comp Neurol* 296 (3): 506-516
- (139) **Mills KR, Murray NM, Hess CW** (1987) Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery* 20(1): 164-168
- (140) **Mills KR, Boniface SJ, Schubert M** (1992) Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85(1): 17-21
- (141) **Müller K, Kass-Iliyya F, Reitz M** (1997a) Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol* 42: 705-711
- (142) **Müller RA, Rothermel RD, Behen ME, Muzik O, Chakraborty PK, Chugani HT** (1997b) Plasticity of motor organization in children and adults. *Neuroreport* 8: 3103-3108
- (143) **Müller RA, Chugani HT, Muzik O, Mangner TJ** (1998a) Brain organization of motor and language functions following hemispherectomy: a (15) O-water positron emission tomography study. *J Child Neurol* 13: 16-22
- (144) **Müller RA, Rothermel RD, Behen ME, Muzik O, Mangner TJ, Chugani HT** (1998b) Differential patterns of language and motor reorganization following early left hemisphere lesion : a PET study. *Arch Neurol* 55(8): 1113-1119
- (145) **Müller RA, Watson CE, Muzik O, Chakraborty PK, Chugani HT** (1998c) Motor organization after early middle cerebral artery stroke: a PET study. *Pediatr Neurol* 19: 294-298
- (146) **Nass R** (1984) Case report: recovery and reorganization after congenital unilateral brain damage. *Percept Mot Skills* 59(3): 867-874
- (147) **Nathan P, Smith M, Deacon PV** (1990) The corticospinal tracts in man. Course and location of fibres at different segmental levels. *Brain* 113: 303-324
- (148) **Nelles G, Spiekermann G, Jueptner M, Leonhardt G, Müller S, Gerhard H, Diener C** (1999) Evolution of functional reorganization in hemiplegic stroke: a serial positron emission tomographic activation study. *Ann Neurol* 46: 901-909
- (149) **Nelson KB, Lynch JK** (2004) Stroke in newborn children. *Lancet Neurol* 3(3): 150-158

- (150) **Netz J, Lammers T, Homberg V** (1997) Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. *Brain* 120 (Pt 9): 1579-1586
- (151) **Nezu A, Kimura S, Takeshita S, Tanaka M** (1999) Functional recovery in hemiplegic cerebral palsy: ipsilateral electromyographic responses to focal transcranial magnetic stimulation. *Brain Dev* 21: 162-165
- (152) **Niemann G, Wakat JP, Krägeloh-Mann I, Grodd W, Michaelis R** (1994) Congenital hemiparesis and periventricular leucomalacia: pathogenetic aspects on magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol* 36: 943-950
- (153) **Nirkko AC, Rösler KM, Ozdoba C, Heid O, Schroth G, Hess CW** (1997) Human cortical plasticity: functional recovery with mirror movements. *Neurology* 48: 1090-1093
- (154) **O'Leary DDM, Stanfield BB** (1985) Occipital cortical neurons with transient pyramidal tract axons extend and maintain collaterals to subcortical but not intracortical targets. *Brain Res* 336: 326-333
- (155) **Olivier E, Edgley SA, Armand J, Lemon RN** (1997) An electrophysiological study of the postnatal development of the cortico-spinal system in the macaque monkey. *J Neurosci* 17(1): 267-276
- (156) **Paneth N** (1993) The cause of cerebral palsy. Recent evidence. *Clin Invest Med* 16(2): 95-102.
- (157) **Pascual-Leone A, Chugani HT, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Wassermann J, Valls-Sole J, Fuhr P, Hallett M** (1992) Reorganisation of human motor pathways following hemispherectomy. *Ann Neurol* 32: 261
- (158) **Passingham RE, Perry VH, Wilkinson F** (1983) The long-term effects of removal of sensorimotor cortex in infant and adult rhesus monkeys. *Brain* 106: 675-705
- (159) **PenfieldWG, Boldrey E** (1937) Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937; 60: 389-443
- (160) **Pennisi G, Rapisarda G, Bella R, Calabrese V, Maertens De Noordhout A, Delwaide PJ** (1999) Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients: prognostic value for hand motor recovery. *Stroke* 30: 2666-2670
- (161) **Poltorak M, Sadoul R, Keilhauer G, Landa C, Fahrig T, Schachner M** (1987) Myelin-associated glycoprotein, a member of the L2/ HNK-1 family of neural cell adhesion molecules, is involved in neuron-oligodendrocyte and oligodendrocyte- oligodendrocyte interaction *J Cell Biol* 105: 1893-1899
- (162) **Putz R, Papst, R** (2000) 329 In: Sobotta (Eds) Atlas der Anatomie des Menschen, Vol 1, 21.Aufl., Urban und Fischer, München.
- (163) **Ragazzoni A, Cincotta M, Borgheresi A, Zaccara G, Ziemann U** (2002) Congenital hemiparesis: different functional reorganization of somatosensory and motor pathways. *Clin Neurophysiol* 113: 1273-1278
- (164) **Raineteau D, Fouad K, Bareyre FM, Schwab ME** (2002) Reorganization of descending motor tracts in the rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 16(9): 1761-1771

- (165) **Ralston DD, Milroy AM, Ralston HJ** (1987) Non-myelinated axons are rare in the medullary pyramids of the macaque monkey. *Neurosci Lett* 73(3): 215-219
- (166) **Rasmussen T, Milner B** (1977) The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann NY Acad Sci* 299: 355-369.
- (167) **Reh T, Kalil K** (1981) Development of the pyramidal tract in the hamster. I. A light microscopic study. *J Comp Neurol* 200: 55-67
- (168) **Reh T, Kalil K** (1982) Development of the pyramidal tract in the hamster. II. An electron microscopic study. *J Comp Neurol* 205: 77-88
- (169) **Rossini PM, Barker A, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH** (1994) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroenceph clin Neurophysiol* 91: 79-92
- (170) **Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG** (1991) A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 81: 47-56
- (171) **Rouiller EM, Liang FY, Moret V, Wiesendringer M** (1991) Trajectory of redirected corticospinal axons after unilateral lesion of the sensorimotor cortex in neonatal rat; a phaseolus vulgaris-leucoagglutinin (PHA-L) tracing study. *Exp Neurol* 114(1): 53-65
- (172) **Rudiak D, Marg,E** (1994) Finding in the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroenceph clin Neurophysiol* 93: 358-371
- (173) **Rüegg JC** (1993) Muskel: Regulation der Muskelkontraktion, 70-75. In: Schmidt RF, Thews G (Eds): *Physiologie des Menschen*; 23. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg
- (174) **Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, Franssen H** (2002) Interhemispheric reorganization of motor hand function to the primary motor cortex predicted with functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *J Child Neorol* 17 (4): 292-297
- (175) **Sabatini U, Toni D, Pantano P, Brughitta G, Padovani A, Bozzao L, Lenzi GL** (1994) Motor recovery after early brain damage. A case of brain plasticity. *Stroke* 25(2): 514-517
- (176) **Samorajski T, Friede RL** (1968) A quantitative electron microscopic study of myelination in the pyramidal tract of rat. *J Comp Neurol* 134: 323-338
- (177) **Savio T, Schwab ME** (1990) Lesioned corticospinal tract axons regenerate in myelin-free rat spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 4130-4133
- (178) **Scales DA, Collins GH** (1972) Cerebral degeneration with hypertrophy of the contralateral pyramid. *Arch Neurol* 26: 186-190
- (179) **Schnell L, Schwab ME** (1990) Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. *Nature* 343: 269-372

- (180) **Schnell L, Schwab ME** (1993) Sprouting and regeneration of lesioned corticospinal tract fibres in the adult rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 5(9): 1156-1171
- (181) **Schnell L, Schneider R, Kolbeck R, Barde YA, Schwab ME** (1994) Neutrophin-3 enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion *Nature* 367: 170-173
- (182) **Schreyer DJ, Jones EG** (1982) Growth and target finding by axons of the corticospinal tract in prenatal and postnatal rats. *Neuroscience* 7: 1837-1853
- (183) **Schreyer DJ, Jones EHG** (1988) Topographic sequence of outgrowth of corticospinal axons in the rat: a study using retrograde axonal labelling with Fast blue. *Dev Brain Res* 38: 89-101
- (184) **Schüler P, Claus D, Stefan H** (1993) Hyperventilation and transcranial magnetic stimulation: two methods of activation of epileptiform EEG activity in comparison. *J clin Neurophysiol* 10: 111-115
- (185) **Sears TA, Stagg D** (1976) Short-term synchronisation of intercostal motor neurone activity. *Journal of Physiology* 263: 357-381
- (186) **Shimizu T, Nariai T, Maehara T, Hino T, Komori T, Shimizu H, Hirai S, Senda M** (2000) Enhanced motor cortical excitability in the unaffected hemisphere after hemispherectomy. *Neuroreport* 11: 3077-3084
- (187) **Seitz RJ, Butefisch CM, Kleiser R, Homberg V** (2004) Reorganization of cerebral circuits in human ischemic brain disease. *Restor Neurol Neurosci* 22(3-5): 207-229
- (188) **Sener RN** (1995) Unilateral cortical dysplasia associated with contralateral hyperplasia of the brainstem. *Pediatr Radiol* 25(6): 440-441
- (189) **Spillmann AA, Amberger VR, Schwab ME** (1997) High molecular weight protein of human central nervous system myelin inhibits neurite outgrowth: An effect which can be neutralized by the monoclonal antibody IN-1. *Neurosci* 9: 549-555
- (190) **Stanfield BB, O`Leary DDM** (1985) The transient corticospinal projection from the occipital cortex during the postnatal development of the rat. *J Comp Neurol* 238: 236-248
- (191) **Stanfield BB, O`Leary DDM, Fricks C** (1982) Selective collateral elimination in the early postnatal development restricts cortical distribution of rat pyramidal tract neurones. *Nature (Lond.)* 298: 371-373
- (192) **Stanfield BB** (1992) The development of the corticospinal Projection. *Progr Neurobiol* 38: 169-202
- (193) **Staudt M, Niemann G, Grodd W, Krägeloh-Mann I** (2000) The pyramidal tract in hemiparesis – relationship of morphology and function in congenital periventricular lesions. *Neuropaediatrics* 31: 257-264
- (194) **Staudt M, Pieper T, Grodd W, Winkler P, Holthausen H, Krägeloh-Mann I** (2001) Functional MRI in a 6-year old boy with unilateral cortical malformation: concordant representation of both hands in the unaffected hemisphere. *Neuropaediatrics* 32: 159-161

- (195) **Staudt M, Grodd W, Gerloff C, Erb M, Stitz J, Krägeloh-Mann I** (2002) Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. *Brain* 125: 2222-2237
- (196) **Staudt M**, (2003) Nicht-invasives Mapping motorischer Kortextareale mittels funktioneller Magnetresonanztomographie und transkranieller Magnetstimulation bei neuropädiatrischen Fragestellungen. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2(2):51-56.
- (197) **Staudt M, Gerloff C, Grodd W, Holthausen H, Niemann G, Krägeloh-Mann I** (2004) Reorganization in congenital hemiparesis acquired at different gestational ages. *Ann Neurol* 56: 854-863
- (198) **Surveillance of Cerebral Palsy in Europe** (2001) Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 42: 816-824
- (199) **Tanaka S, Mito T, Takashima S** (1995) Progress of myelination in the human fetal spinal nerve roots, spinal cord and brainstem with myelin basic protein immunohistochemistry. *Early Hum Dev* 41: 49-59
- (200) **Tassarini C, Michelucci R, Forti A, Plasmati R, Troni W, Salvi F, Blanco M, Rubboli G** (1990) Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. *Neurology* 40: 1132-1133
- (201) **Theriault E, Tatton WG** (1989) Postnatal redistribution of pericruciate motor cortical projections within the kitten spinal cord. *Dev Brain Res* 45: 219-237
- (202) **Thickbroom GW, Byrnes ML, Archer SA, Nagarajan L, Mastaglia FL** (2001) Differences in sensory and motor cortical organization following brain injury early in life. *Ann Neurol* 49: 320-327
- (203) **Trepel M** (1995) Frontallappen: Gyrus praecentralis, Pyramidenbahn und pyramidale Motorik, 196-198; Bahnsysteme des Großhirns, 209-211; Bahnsysteme des Hirnstamms: cortico-spinale und cortico-nukleäre Bahnen, 131; Rückenmark, weiße Substanz: Motorische Bahnen: Pyramidenbahn, 86. In: Neuroanatomie: Struktur und Funktion; 1.Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien , Baltimore
- (204) **Truwit CL, Barkovich AJ, Koch TK, Ferriero DM** (1992) Cerebral palsy: MR findings in 40 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 13:67-78
- (205) **Turton A, Wroe S, Trepte N, Fraser C, Lemon RN** (1996) Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101: 316-328
- (206) **Uvebrant P** (1988) Hemiplegic cerebral palsy, aetiology and outcome. *Acta Paediatr Scand Suppl* 345:1-100
- (207) **Vandermeeren Y, De Volder AG, Bastings E, Thonnard JL, Duque J, Grandin D Sébire G, Olivier E** (2002) Functional relevance of motor cortex reorganization in a child with unilateral schizencephaly. *Neuroreport* 13: 1821-1824
- (208) **Vandermeeren Y, Sébire G, Grandin CB, Thonnard JL, Schlogel X, De Volder AG** (2003a) Functional reorganization of brain in children affected with congenital hemiplegia: fMRI study. *NeuroImage* 20:289-301

- (209) **Vandermeeren Y, Bastings E, Fadiga L, Olivier E.** (2003b) Long-latency motor evoked potentials in congenital hemiplegia. *Clin Neurophysiol* 113: 1273-1278
- (210) **Vanek P, Thallmair M, Schwab ME, Kapfhammer JP** (1998) Increased lesion-induced sprouting of corticospinal fibres in the myelin-free rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 10: 45-56
- (211) **Varga ZM, Bandtlow CE, Erulkar SD, Schwab ME, Nicholls JG** (1995a) The critical period for repair of CNS of neonatal opossum (*Monodelphis domestica*) in culture-correlation with development of glial cells, myelin and growth-inhibitory molecules. *Eur J Neurosci* 7: 2119-2129
- (212) **Varga ZM, Schwab ME, Nicholls JG** (1995b) Myelin-associated neurite growth inhibitory proteins and suppression of regeneration of immature mammalian spinal cord in culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 10959-10963
- (213) **Verhaart JWC** (1950) Hypertrophy of the pes pedunculi and the pyramid as a result of degeneration of the contralateral corticofugal fibre tracts *J Comp Neurol* 92: 1-15
- (214) **Villablanca JR, Burgess JW, Olmstead CE** (1986) Recovery of function after neonatal or adult hemispherectomy in cats. I. Time course, movement, posture and sensorimotor tests. *Behav Brain Res* 19: 205-226
- (215) **Volpe JJ** (1995) Hypoxic-ischaemic encephalopathy. In: *Neurology of the Newborn*; 1.Aufl., Philadelphia: Saunders, 211-372
- (216) **Wassermann EM, Pascual-Leone A, Hallett M** (1994) Cortical motor representation of the ipsilateral hand and arm *Exp Brain Res* 100:121-132
- (217) **Watson SRD, Colebatch JG** (1997) Pathophysiology of congenital mirror movements. *Clin Neurosci* 4: 69-74
- (218) **Waxman SG, Sims TJ** (1984) Specificity in central myelination: evidence for local regulation of myelin thickness. *Brain Res* 292: 179-185
- (219) **Waxman SG, Black JA** (1988) Unmyelinated and myelinated axon membrane from rat corpus callosum: differences in macromolecular structure. *Brain Res* 453: 337-343
- (220) **Weidenheim KM, Bodhireddy SR, Rashbaum WK, Lyman WD** (1996) Temporal and spatial expression of major myelin proteins in the human fetal spinal cord during the second trimester. *J Neuropathol Exp Neurol* 55(6): 734-745
- (221) **Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Frackowiak RSJ** (1992) Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 31: 463-472
- (222) **Weiller C, Ramsay SC, Wise RSJ, Friston KJ, Frackowiak RSJ** (1993) Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 33: 181-189
- (223) **Wexler BE, Fulbright RK, Lacadie CM, Skudlarski P, Kelz MB, Constable RT, Gore JC** (1997) A fMRI study of the human cortical motor system response to increasing functional demands. *Magn Reson Imaging* 15: 385-396

- (224) **Wiklund LM, Uvebrant P, Flodmark O** (1991) Computed tomography as an adjunct in etiological analysis of hemiplegic cerebral palsy. I: Children born preterm. *Neuropaediatrics* 22(1): 50-56
- (225) **Wise SP, Hendry SHC, Jones EG** (1977) Prenatal development of sensorimotor cortical projections in cats. *Brain Research* 138: 538-544
- (226) **Woods BT, Teuber HL** (1978) Mirror movements after childhood hemiparesis *Neurology* 28: 1152-1157
- (227) **Wu YW, March WM, Croen LA, Grether JK, Escobar GJ, Newman TB** (2004) Perinatal stroke in children with motor impairment: a population-based study. *Paediatrics* 114(3): 612-19
- (228) **Wu YW, Lynch JK, Nelson KB** (2005) Perinatal arterial stroke: understanding mechanisms and outcomes. *SeminNeurol* 25(4): 424-434
- (229) **Yokochi K, Aiba K, Horie M, Inukai K, Fujimoto S, Kodama M, Kodama K** (1991) Magnetic resonance imaging in children with spastic diplegia: correlation with the severity of their motor and mental abnormality. *Dev Med Child Neurol* 33: 18-25
- (230) **Yoursy TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P** 1997) Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 120: 141-157
- (231) **Ziemann U, Ishii K, Borgheresi A, Yaseen Z, Battaglia F, Hallett M, Cincotta M, Wassermann EM** (1999) Dissociation of the pathways mediating ipsilateral and contralateral motor-evoked potentials in human hand and arm muscles. *J Physiol* 518: 895-906

8 Danksagung

An erster Stelle danke ich Frau Prof. Dr. med. I. Krägeloh-Mann und Herrn PD Dr. med. Martin Staudt für die Überlassung des interessanten Themas, Herrn PD Dr. med. M. Staudt zusätzlich für die freundliche und engagierte Betreuung dieser Dissertation, seine Geduld und die großzügige Übergabe der MRT-Ergebnisse seiner Studie Staudt et al., 2000. Seiner Hilfestellung verdanke ich es, dass Ergebnisse dieser Arbeit als Poster beim 25. Kongreß der Gesellschaft für Neuropädiatrie vorgestellt werden konnten.

Herzlich danken möchte ich auch den Patienten und Probanden, die sich bereit-erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen und allen Freunden und Mitarbeitern, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Bei Problemen mit der Textverarbeitung und Bildbearbeitung standen mir v.a. Martina Gottschick, aber auch Olga Maksimovic, Christopher Hartwig und Timo Kambach zur Seite. Vielen Dank hierfür!

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Günter und Ute Stitz. Ohne Ihre Unterstützung und Ihr Vertrauen in mich wäre das Medizinstudium gar nicht möglich gewesen.

9 Lebenslauf

Name: Jutta Silvia Stitz
Geburtstag: 21. November 1976
Geburtsort: Schorndorf
Eltern: Günter Stitz (†)
Ute Stitz, geborene Lehnart

Schulbildung:

1983 – 1987 Keplerschule Schorndorf
1987 – 1996 Max-Planck-Gymnasium Schorndorf

Hochschulbildung:

Oktober 1996: Studium des Lehramts für Grundschulen an der Pädagogischen Hochschule Schwäbisch Gmünd
April 1997: Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
März 1999: Ärztliche Vorprüfung (Universität Tübingen)
März 2000: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Universität Tübingen)
Oktober 2002: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Universität Tübingen)
April 2003 Praktisches Jahr:
Chirurgie: Royal North Shore Hospital, Sydney, Australien
Kreuzspital Chur, Schweiz
Pädiatrie: Kreiskrankenhaus Böblingen
Innere Medizin: Kantonspital Obwalden, Schweiz
11. Mai 2004: 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Universität Tübingen)

Berufsausbildung:

Juli 04-Juni 06 ÄiP und Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Diakoniekrankenhaus Schwäbisch Hall
Seit Juli 2006 Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Rems-Murr-Klinik Waiblingen