

**Aus dem Zentrum für Neurologie
Neurologische Universitätsklinik Tübingen/Hertie Institut für
klinische Hirnforschung
Abteilung Allgemeine Neurologie
Komm. Leiter: Professor Dr. A. Melms**

Interhemisphärische Interaktionen nach Schlaganfall

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

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

vorgelegt von

Karin Veronika Srulijes

aus

Essen

2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Gerloff

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Gasser

Meinen Eltern gewidmet

Abkürzungen

ANOVA	Multifaktorielle Varianzanalyse
BiD	Bilaterales Defizit
BOLD	Blood Oxygen Level Dependency
dPM	dorsaler Prämotorischer Kortex
EMG	Elektromyographie
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
H1	Hypothese 1
H2	Hypothese 2
idPM	ipsilateraler dorsaler Prämotorischer Kortex
IHI	Interhemisphärische Inhibition
iM1	ipsilateraler Primär Motorischer Kortex
ITI	Intertappingintervalle
M1	Primär Motorischer Kortex
MMSE	Mini-Mental Status Examination
PET	Positronenemissionstomographie
RMMA	Rivermead-Motor-Assessment-Test
RT	Reaktionszeit
SE	Standardfehler
SMA	Supplementär Motorische Region
SM1	Primäre Sensomotorische Region
SPL	oberer Parietallappen
STABW	Standardabweichung
TMS	Transkranielle Magnetstimulation

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
1 EINLEITUNG	1
1.1 SCHLAGANFALL	2
1.2 REORGANISATION NACH SCHLAGANFALL	2
1.3 FUNKTIONELLE RELEVANZ DER REORGANISATION	4
1.4 INTERHEMISPHERISCHE INTERAKTION	5
1.4.1 <i>Interhemisphärische Inhibition bei Gesunden</i>	5
1.4.2 <i>Interhemisphärische Interaktionen nach Schlaganfall</i>	6
1.5 PSYCHOPHYSIK INTERHEMISPHERISCHER INTERAKTIONEN	7
1.5.1 <i>Bilaterales Defizit bei Gesunden</i>	7
1.5.2 <i>Bilaterales Defizit im Alter</i>	9
1.5.3 <i>Bimanuelles Advantage</i>	9
1.6 ZUSAMMENFASSUNG UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	10
2 MATERIAL UND METHODEN	12
2.1 VERSUCHSPERSONEN	12
2.1.1 <i>Patienten</i>	12
2.1.2 <i>Kontrollen</i>	14
2.2 VERSUCHSAUFBAU A	15
2.2.1 <i>Reaktionszeit-Experiment: Reizdarbietung und Datenaufnahme</i>	17
2.2.2 <i>Kontroll-Experiment: Reizdarbietung und Datenaufnahme</i>	18
2.2.3 <i>Rhythmik-Experiment: Reizdarbietung und Datenaufnahme</i>	19
2.3 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG A	20
2.3.1 <i>Reaktionszeit-Experiment</i>	20
2.3.2 <i>Kontroll-Experiment</i>	20
2.3.3 <i>Rhythmik-Experiment</i>	20
2.4 VERSUCHSAUFBAU B	21
2.4.1 <i>Dynamometer-Konstruktion und Datenaufnahme</i>	21
2.4.2 <i>Versuchsbedingungen</i>	22
2.5 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG B	23
2.6 DATENAUSWERTUNG UND STATISTISCHE ANALYSE A + B	24
2.6.1 <i>Reaktionszeit-Experiment</i>	24
2.6.2 <i>Kontroll-Experiment</i>	24
2.6.3 <i>Rhythmik-Experiment</i>	24
2.6.4 <i>Handkraft-Experiment</i>	25
3 ERGEBNISSE	26
3.1 REAKTIONSZEIT	26
3.1.1 <i>Unilateral</i>	26
3.1.2 <i>Bilateral</i>	26
3.1.3 <i>Bilaterales Defizit</i>	27
3.1.4 <i>Vergleich zwischen Schlaganfallpatienten und Kontrollen</i>	30
3.1.5 <i>Vergleich zwischen Kontrollen ALT und JUNG</i>	31
3.2 KONTROLL- EXPERIMENT	32
3.3 RHYTHMIK	34
3.3.1 <i>Unilateral</i>	34
3.3.2 <i>Bilateral</i>	34
3.3.3 <i>Vergleich zwischen Unilateral und Bilateral</i>	35
3.3.4 <i>Vergleich zwischen Schlaganfallpatienten und Kontrollen</i>	38
3.3.5 <i>Vergleich zwischen Kontrollen ALT und JUNG</i>	38
3.4 KRAFT	39
3.4.1 <i>Unilateral</i>	39

3.4.2	<i>Bilateral</i>	39
3.4.3	<i>Bilaterales Defizit</i>	40
3.4.4	<i>Vergleich Schlaganfallpatienten und Kontrollen</i>	42
3.4.5	<i>Vergleich zwischen Kontrollen ALT und JUNG</i>	42
4	DISKUSSION	44
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER HAUPTERGEBNISSE	44
4.2	BILATERALES DEFIZIT	44
4.2.1	<i>Interhemisphärische Inhibition und Bilaterales Defizit</i>	44
4.2.2	<i>Einfluss des Alters auf interhemisphärische Interaktionen und Bilaterales Defizit</i>	46
4.2.3	<i>Interhemisphärische Inhibition vs. geteilte Aufmerksamkeit</i>	47
4.2.4	<i>Bilaterales Defizit bei Schlaganfallpatienten</i>	49
4.3	BILATERALE RHYTHMIZITÄT	50
4.4	BILATERALE HANDKRAFT.....	52
4.4.1	<i>Fehlendes Bilaterales Defizit bei bilateralem Faustschluss</i>	52
4.4.2	<i>Handmotorik bei Schlaganfallpatienten</i>	53
4.5	DISKUSSIONSZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	54
5	ZUSAMMENFASSUNG	56
6	LITERATUR	58
7	DANKSAGUNG	67

1 Einleitung

Es war am Abend des 11. Dezember 1911, als der 53jährige Lovis Corinth einen vermutlich schweren rechtshemisphärischen Schlaganfall erlitt (Schuster et al., 1996). Corinth war in der Hochphase seines Schaffens, in keinem Jahr hatte er mehr Gemälde abgeschlossen und war außerdem Vorsitzender der Berliner Secession geworden. Der neben Liebermann und Slevogt bedeutendste Vertreter des deutschen Impressionismus und gefeierte Maler der Berliner Kunstszene war allerdings nur kurz aus der Bahn geworfen. Im Dezember saß er wieder an seiner Korrespondenz und im Januar 1912 wurde berichtet, dass er bereits wieder zeichnete, auch wenn motorisch noch nicht in optimaler Verfassung. So schrieb er in seinen Erinnerungen von einer „linksseitigen Lähmung“ und einem ungeheueren „Zittern der rechten Hand, durch Anstrengungen mit der (Radier-)Nadel verstärkt ...“. Seine Frau bestätigte die Lähmung in ihren Aussagen nicht, erwähnte aber, dass er eine etwas schwerfällig Hand zurückbehielt: „Bis zum letzten Bilde ... malte er im Stehen und hielt in der linken Hand die Palette. Diese linke Hand war unbeholfen in kleinen Bewegungen wie Tuben aufdrehen ...“.

Zwar hatte der Schlaganfall den Menschen Corinth verändert, er war nachdenklicher und religiöser geworden, nicht aber den kreativen Künstler. Sein Werksverzeichnis betrachtend kann man feststellen, dass er als Maler in seiner Produktivität nicht eingeschränkt war. Und seine Werke verloren auch nicht an Bedeutung, vielmehr wurde seine Malerei expressiver und ausdrucksstärker. Stilistisch entwickelte er sich zu einem der wegweisenden figurativen Maler des 20. Jahrhunderts.

Lovis Corinth ist ein motivierendes Beispiel für Patienten, da er trotz seines Schlaganfalls Kunst auf allerhöchstem Niveau erschuf (Bäzner und Hennerici, 2006).



Abbildung 1: Selbstbildnis, 34x28cm, Bleistift auf weißgrauem Velin, 1912, Detroit Institute of Arts

1.1 Schlaganfall

Der Schlaganfall ist in Deutschland die wichtigste Einzelursache von Behinderungen. Insgesamt leben in Deutschland ca. 1 Million Menschen mit den Folgen eines Schlaganfalls (Wiesner et al., 1999). Bei den meisten Überlebenden eines Schlaganfalls verbessert sich die motorische Funktion im Verlauf. Jedoch variiert das Ausmaß der Erholung stark und über 50% der Patienten behalten bleibende motorische Defizite (Duncan et al., 1992). Nur ca. 20% der Schlaganfallpatienten kehren wieder an ihren Arbeitsplatz zurück (Erlanger Schlaganfall-Register 2003). Der Begriff des Schlaganfalls schließt sowohl zerebrale Ischämien als auch Hirnblutungen ein, welche zu schweren Hirngewebsschädigungen und konsekutivem Verlust zugehöriger Funktionen führen können. Klinische Merkmale von Schlaganfallsyndromen sind u. a. abhängig vom Läsionsort. So verursachen Läsionen des Primären Motorkortex (M1) oder kortikospinaler Faser (CS) mit Ursprung in M1 häufig distal betonte Paresen (Travis, 1955; Fries et al., 1993). „Auf der Suche nach der anatomischen Lokalisierbarkeit von Hirnfunktionen, wird zunehmend bewusst, dass eine Leistung erst durch das Zusammenspiel verschiedener, durch mehrere Hirnareale gesteuerter Komponenten, ermöglicht wird.“ (Duus' neurologisch-topische Diagnostik (M. Bähr, M. Frotscher 8.Auflage S.369ff)

1.2 Reorganisation nach Schlaganfall

Ischämische Läsionen einer Hirnregion führen zu Funktionsänderungen in zahlreichen miteinander in Verbindung stehenden Hirnregionen (Cramer, 2004). Frühe Berichte heben hervor, dass es nach einem Schlaganfall zu einer verstärkten Rekrutierung beider Hemisphären kommt (Cramer, 2004). So konnte bildgebend gezeigt werden, dass bei Bewegung der paretischen Hand der ipsilaterale ungeschädigte Motorkortex (M1) vermehrt aktiviert wird (Chollet, 1991; Cao, 1998; Marshall, 2000; Johansen-Berg, 2002a,b). Im Rattenmodell ging verbesserte motorische Funktion nach rehabilitativem Training in Folge eines experimentellen Schlaganfalls mit dendritischem Wachstum im ungeschädigten Motorkortex einher (Biernaskie und Corbett, 2001). Weitere

Tierstudien demonstrierten läsionsinduzierte neuronale Plastizität innerhalb funktionell verknüpfter Regionen der ungeschädigten Hemisphäre (Jones und Schallert, 1994; Jones et al., 1999). Es gibt Hinweise darauf, dass beim Menschen ipsilaterale Projektionen in der Wiederherstellung der Funktion nach Schlaganfall eine Rolle spielen. Junge Patienten, welche bei therapieresistenter Epilepsie hemisphärektomiert worden waren, zeigten keine komplette Hemiparese, sondern lediglich eine Störung selektiver und gezielter Finger- und Handbewegungen. In diesen Patienten konnten Hömberg et al. (1991) und Benecke et al. (1991) mittels TMS ipsilaterale Projektionen zu proximalen Armmuskeln nachweisen.

Mit unterschiedlichen Methoden wurde in den folgenden Studien eine vermehrte Aktivierung der ungeschädigten Hemisphäre beschrieben. In spektralen EEG Analysen zeigte sich eine höhere Aktivität der Zentralregion der ungeschädigten Hemisphäre bei Schlaganfallpatienten im Vergleich zu der entsprechenden Hemisphäre bei gesunden Kontrollpersonen (Gerloff et al., 2006). Dieses Ergebnis war besonders deutlich im Bereich der beta-Frequenz (13-30 Hz) zu sehen, welche außerordentlich empfindlich auf Veränderungen von Motorikparametern reagiert (Andres et al., 1999; Mima et al., 2001; Chen et al., 2003). Interessant ist, dass o. g. Aktivierung der ungeschädigten Hemisphäre sowohl während der Bewegungsvorbereitung als auch deren Ausführung sichtbar war. Im PET konnte eine Zunahme metabolischer Aktivität im dorsalen Prämotorischen Kortex (PMd; BA 6) sowie Primärmotorischen Kortex (M1; BA4) der ungeschädigten Hemisphäre nachgewiesen werden (Gerloff et al., 2006). Des weiteren zeigte sich im oberen Parietallappen ein im Vergleich zur Kontrollgruppe gesteigerter regionaler kortikaler Blutfluss (Gerloff et al., 2006). Ebenso wiesen die PET Daten von Nelles et al. (1999) und die fMRI Studie von Fujii und Nakada (2003) nach, dass es zu einer Reorganisation des M1 der ungeschädigten Hemisphäre während der Erholung von einem Kapselinfarkt kommt. In einer fMRI Studie fanden Johansen-Berg et al. (2002a), dass die Erholung der Handfunktion nach Schlaganfall mit einer Aktivitätssteigerung in den oberen hinteren Regionen der Kleinhirnhemisphären einhergeht. Zusammenfassend scheinen sich die ungeschädigte Hemisphäre und ihre

gekreuzten Kleinhirnverbindungen nach Kapselinfarkten zu reorganisieren und an Aktivität zu zunehmen (Gerloff et al., 2006).

1.3 Funktionelle Relevanz der Reorganisation

Die funktionelle Relevanz der gesunden Hemisphäre für die Erholung nach Schlaganfall ist umstritten. Möglicherweise werden vorbestehende, aus dem ipsilateralen M1 entspringende, ungekreuzte motorische Bahnen aktiviert oder rekrutiert, um die Läsion gekreuzter motorischer Bahnen zu kompensieren (Cao et al., 1998). Einige bildgebende Studien weisen aber darauf hin, dass ipsilaterale Aktivierung im Laufe der Erholung abnimmt (Marshall et al., 2000; Carey et al., 2002; Feydy, 2002).

Fujii und Nakada (2003) beschreiben in ihrer Studie einen Unterschied in den Aktivierungsmustern von Patientengruppen mit schneller guter, langsamer guter und langsamer schlechter Erholung nach Schlaganfall. Patienten mit langsamer guter Erholung zeigten im Gegensatz zu denen mit schneller guter Erholung bei Bewegung der paretischen Hand eine signifikant höhere Aktivierungsfrequenz der ipsilateralen SM1 und SMA sowie Koaktivierung der ipsilateralen SM1 und des kontralateralen vorderen Kleinhirns. Bei Patienten mit langsamer schlechter Erholung zeigte sich eine Aktivierung beider SMA, der ipsi- und kontralateralen SMA, sodass vermutet werden kann, dass eine vermehrte bilaterale prä- und primärmotorische Aktivierung mit schlechterer Erholung einhergeht

Elektrophysiologisch kann dieses Ergebnis durch eine TMS-Studie von Netz et al. (1997) untermauert werden, in der sich nur bei Schlaganfallpatienten mit schlechter funktioneller Erholung ipsilaterale Antworten nach Stimulation der ungeschädigten Hemisphäre aufzeichnen ließen.

Weitere Studien weisen darauf hin, dass die Aktivierung des M1 der ungeschädigten Hemisphäre bei einigen Patienten mit subkortikalen Läsionen und mittelmäßigem bis gutem Erholungsgrad den Erholungsprozess eher behindert als fördert (Murase et al., 2004; Ward und Cohen, 2004; Hummel et al., 2005). Im Vergleich zum Primärmotorischen Kortex der ungeschädigten Hemisphäre (iM1) zeigte sich bei Johansen-Berg et al. (2002a) vorrangig bei schwerer betroffenen Patienten eine in Hinsicht auf motorische Erholung

funktionell relevantere Beteiligung des dorsalen Prämotorischen Kortex der ungeschädigten Hemisphäre (idPMC) nach Schlaganfall. Steigende Komplexität von Bewegungen geht in gesunden Kontrollen mit einer vermehrten Beteiligung ipsilateraler motorischer Areale einher (Chen et al., 1997), so dass möglicherweise die gesteigerte Aktivität ipsilateraler motorischer Areale bei einfachen Bewegungen einer paretischen Extremität die relative Schwierigkeit einer solchen Bewegung widerspiegelt. Für gut erholte chronische Schlaganfallpatienten bleibt die funktionelle Relevanz einer erhöhten Aktivierung der ungeschädigten Hemisphäre unklar. Lotze et al. (2006) lösten mit TMS-Stimulation über dem dPMC und M1 der ungeschädigten Hemisphäre Timing Fehler bei Ausführung komplexer Fingerbewegungen aus und die Stimulation des oberen Parietallappens (SPL) führte zu Defiziten in Timing und Genauigkeit. Die ipsilaterale M1 und dPMC Aktivierung ist also zumindest in der untersuchten Gruppe von funktioneller Relevanz. Zusammenfassend ist die ipsilaterale Aktivität im Sinne einer Maladaptiven Plastizität als auch essentiell im Reorganisationsprozeß zu sehen.

1.4 Interhemisphärische Interaktion

1.4.1 Interhemisphärische Inhibition bei Gesunden

Zwischen den homologen Primärmotorischen Arealen bestehen bei Gesunden in Ruhe überwiegend inhibitorische Interaktionen (Ferber et al., 1992; Gerloff et al., 1998). Diese Interhemisphärische Inhibition lässt sich mittels transkranieller Doppelpulsmagnetstimulation messen. Ein einzelner konditionierender TMS-Puls über M1 einer Hemisphäre bewirkte eine Hemmung des mittels kontralateraler M1 Stimulation induzierten Muskelaktionspotentials, wenn das Intervall zwischen beiden Stimuli größer 5-6ms beträgt. Diese interhemisphärische Inhibition scheint dabei v. a. direkt über transcallosale Bahnen vermittelt zu werden (Ferber et al. 1992; Di Lazzaro et al. 1999), wobei subkortikale Verbindungen ebenfalls eine gewisse Rolle spielen können (Gerloff et al. 1998). Duque et al. (2007) stießen in ihren Untersuchungen an Gesunden auf eine stärkere Modulation interhemisphärischer Interaktionen während

Generierung von Bewegung der dominanten Hand im Gegensatz zur nicht-dominanten Hand.

1.4.2 Interhemisphärische Interaktionen nach Schlaganfall

Wie entsteht die unter 1.2 dargestellte vermehrte Aktivität der ungeschädigten Hemisphäre bei Schlaganfallpatienten und welche Bedeutung hat sie? Interhemisphärische Verbindungen zwischen homologen motorkortikalen Hirnarealen scheinen inhibitorischer Natur zu sein (Meyer et al., 1995). Hypothese 1 (H1) besagt, dass eine Reduktion der physiologischen exzitatorisch-zu-inhibitorischen (also effektiv inhibitorischen) (Gerloff et al., 1998) Verbindung von der geschädigten zur ungeschädigten Hemisphäre dazu führt, dass plastische Reorganisation in homologen Arealen der ungeschädigten Hemisphäre faziilitiert wird (Cramer, 2004). Die Steigerung von Aktivität in der ungeschädigten Hemisphäre wird in H1 als vorteilhaft für Erholung angesehen. Eine Reduktion der kortikalen Aktivität bzw. Exzitabilität durch niederfrequente rTMS ist mit einer Steigerung der Exzitabilität des homologen motorkortikalen Areals in der gegenüberliegenden Hemisphäre verbunden, vermutlich durch Reduktion der transcallosalen Inhibition (Plewnia et al., 2003; Schambra et al., 2003). Disinhibition in Folge einer Hirngewebsläsion basiert wahrscheinlich unter anderem auf Demaskierung latenter kortiko-kortikaler Verbindungen (Netz et al., 1997) durch Reduktion GABAerger Aktivität (Qü et al., 1998). Dies findet Bestätigung durch die Tatsache, dass auch beim Menschen eine fokale Exzitabilitätszunahme des ipsilateralen M1 in Folge einer akuten Hand-Deafferentierung durch Lorazepam, einen GABA-A-Rezeptor Agonisten, blockiert werden kann (Werhahn et al., 2002). Die bildgebend nachweisbare erhöhte Aktivität der gesunden Hemisphäre wird im Rahmen dieser Hypothese als Hinweis auf eine - für die Erholung nützliche - neuronale Plastizität interpretiert im Sinne einer Übernahme von Funktionen durch intakte kontraläsionale Hirnareale. Hypothese 2 (H2) besagt, dass diese Mehraktivierung der kontraläsionalen Hemisphäre jedoch mit einem pathologisch erhöhten transcallosalen inhibitorischen Einfluss der gesunden auf die geschädigte Hemisphäre einher

geht (Murase et al., 2004). Dieser Unterschied in Interhemisphärischer Inhibition (IHI) im Vergleich zum Gesunden zeigt sich in Bewegungsvorbereitung jedoch nicht in Ruhe bzw. weit vor der Bewegung. Murase et al., 2004 fanden des weiteren heraus, dass die Interhemisphärische Inhibition (IHI) von intakter Hemisphäre zu geschädigter Hemisphäre negativ mit den MRC Skalen Scores korreliert. Tapping-Geschwindigkeit ist eine motorische Fähigkeit, die gut mit dem Erreichen funktioneller Ziele in rehabilitativer Behandlung bei Patienten mit Gehirnschäden korreliert (Haaland et al., 1994; Prigatano, 1997) und die MRC Skala ist eine akzeptierte Form der Messung motorischer Funktion (Medical Research Council, 1976). Somit liegt nahe, dass die verstärkte IHI von M1 der ungeschädigten zu M1 der geschädigten Hemisphäre bei chronischen Schlaganfallpatienten in Zusammenhang mit schlechter motorischer Erholung steht (Murase et al., 2004). Duque et al. 2005 fanden eine signifikant stärkere Inhibition in Folge von Bewegungen der paretischen Indexfinger zu allen Vorbewegungszeiten im Vergleich zur nicht-paretischen Hand.

Die Mechanismen dieser verstärkten IHI sind noch unklar, jedoch könnten sie durch eine erhöhte Aktivität der intakten Hemisphäre während der Bewegung der paretischen Hand entstehen (Liepert et al., 1998; Traversa et al., 1998; Liepert et al., 2000; Rossini et al., 2003) oder durch Abnormalitäten der inter-neuronalen GABA-B-Aktivität in der geschädigten Hemisphäre (Daskalakis et al., 2002; Chen, 2004).

1.5 Psychophysik Interhemisphärischer Interaktionen

1.5.1 Bilaterales Defizit bei Gesunden

Inhibitorische Interaktionen zwischen linker und rechter Körperhälfte beeinflussen das menschliche Handeln auf vielfältige Art und Weise. Komplementär zur direkten Messung interhemisphärischer Inhibition (IHI) mit TMS lassen sich interhemisphärische Interaktionen durch psychophysische bimanuelle Experimente untersuchen. Besonders geeignet ist das sog. „Bilaterale Defizit“ (BiD). Das BiD beschreibt z. B. die Tatsache, dass eine

einfache Reaktionszeitaufgabe unimanuell schneller ausgeführt wird als simultan bimanuell.

Eine Erklärung für diese verlängerte bilaterale Reaktionszeit ist, dass sie auf Grund einer neuronalen Interferenz oder Inhibition zwischen den Gliedmaßen entsteht (Marteniuk und MacKenzie, 1980; Ohtsuki, 1994). In TMS-Studien konnte gezeigt werden, dass solch eine Inhibition aus der interhemisphärischen Kommunikation über das Corpus Callosum hervorgehen kann (siehe 1.4.1) (Ferber et al., 1992; Di Lazzaro et al., 1999; Meyer et al., 1995). Patienten mit Dysfunktion des Corpus Callosum auf Grund von Multipler Sklerose (Boorojerdi et al., 1998), cerebrovaskulärem Insult (Boorojerdi et al., 1996) oder Atrophie des Corpus Callosum (Meyer et al., 1995) zeigen eine reduzierte Interhemisphärischer Inhibition. Ohtsuki (1994) nahm an, dass bei Einleitung einer bimanuellen Bewegung beide, also linker und rechter M1 simultan aktiviert werden, und sich gegenseitig transcallosal inhibieren, mit dem Ergebnis einer verlängerten Reaktionszeit. Diese Hypothese wird durch Arbeiten von Gazzaniga und Sperry (1966) untermauert, die von einer Abnahme der bilateralen Reaktionszeit nach chirurgischer Durchtrennung des Corpus Callosum berichteten, während die unilaterale Reaktionszeit durch diese Intervention unbeeinflusst blieb. Die transcallosale Inhibition wird auch für eine Abnahme der Kraft verantwortlich gemacht, die während bilateraler isometrischer Kontraktionen im Gegensatz zu unilateralen beobachtet werden kann (Ohtsuki, 1983). Ohtsuki schließt hieraus, dass diese Inhibition nicht nur in der Bewegungsinitiierung, sondern auch in der Bewegungsausführung eine Rolle spielen könnte. Henry und Smith (1961) zeigten, dass die isometrische Kraft bei Faustschluss in der dominanten Hand bei simultanem Einsatz der nicht-dominanten Hand abnahm. Interessant ist, dass kein Bilaterales Defizit bei Aktivierung nicht-homologer Muskeln in Erscheinung tritt (Ohtsuki 1983, Schantz et al., 1989, Howard and Enoka, 1991; Herbert und Gandevia, 1996). Post et al. (2007) zeigten, dass das Kraftdefizit während maximaler bilateraler Indexfingerabduktion mit einer Abnahme der Muskelaktivität (EMG) des ersten Musculus interosseus sowie einer Verringerung der Aktivität des Präzentralen Gyrus im fMRI einherging.

Ohtsuki (1983,1994) zog auch noch eine weitere Erklärung für das Phänomen des Bilateralen Defizits in Betracht: die der geteilten Aufmerksamkeit oder auch „divided attention“. So soll bei der Ausführung einer gleichzeitigen bilateralen Aufgabe als Vereinigung zweier unabhängiger unilateraler Aufgaben nun jeder Aufgabe nur eine begrenzte Menge an Aufmerksamkeit zukommen und somit auch Schnelligkeit und Kraft abnehmen. Das Fehlen eines Bilateralen Defizits bei Aktivierung nicht homologer Muskelgruppen spricht jedoch klar gegen die Hypothese der divided attention als alleiniges Erklärungsmodell (Howard und Enoka 1991).

1.5.2 Bilaterales Defizit im Alter

Die Inzidenz von Schlaganfällen steht in engem Verhältnis zum Alter (Zuber and Mas, 1992). Aus diesem Grund ist es hilfreich in der Analyse der Effekte des Schlaganfalls auf interhemisphärische Interaktionen den möglichen Einfluss des Alters auf diese zu berücksichtigen. Li et al., 2003 und Shinohara et al., 2003 konnten bei älteren Menschen ein größeres Kraftdefizit im Sinne einer größeren Differenz der Kontraktion einzelner Muskeln/Finger im Vergleich zur Kontraktion mehrerer beobachten. Sailer et al. (2000) zeigten in EEG-Studien, dass das alternde Gehirn im Vergleich zum jungen Gehirn im Zuge der Bewältigung einer motorischen Aufgabe vermehrt primäre-sensomotorische und prämotorische Regionen beider Hemisphären rekrutiert. Boroojerdi et al. (1998) fanden jedoch in einer TMS-Studie ähnliche interhemisphärische Interaktion bei älteren und jüngeren Probanden vor. Der Einfluss des Alters auf das sogenannte BiD wurde bis dato noch nicht ausführlich untersucht, ebenso wenig das BiD bei Schlaganfallpatienten.

1.5.3 Bimanuelles Advantage

Das sogenannte „Bimanuelle Advantage“ wurde von Helmuth und Ivry (1996) in einem Fingertapping-Experiment beobachtet. In diesem Experiment waren die Probanden angehalten zunächst ihre Tastenantworten mit einem Metronom zu synchronisieren und sollten dann diesen Rhythmus ohne externe Stimulation durch das Metronom beibehalten. Helmut und Ivry (1996) fanden heraus, dass

die Intertappingintervall-Variabilität während der Fortführungsphase für jede Hand bei bimanueller Ausführung geringer war als unimanuell. Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für dieses Phänomen. Das Wing-Kristofferson-Modell beschreibt, der endgültigen motorischen Antwort vorgeschaltete, zentrale Zeitgeber, welche in Tappingaufgaben Intervalle bestimmter Länge vorgeben und im Falle des Bimanuellen Advantages möglicherweise eine geringere Variabilität aufweisen (Franz et al. 1996; Helmuth und Ivry 1996). Helmuth und Ivry (1996) konstatierten, mehrere effektorspezifische Zeitgeber, zum Beispiel einen für jede Hand. Beim bimanuellen Tapping mitteln zwei unabhängige Zeitgeber ihre Kommandos, bevor diese endgültig an die motorischen Einheiten übermittelt werden und dann die Intervallregelmäßigkeit der bimanuellen Antworten im Vergleich zur unimanuellen Tappingantworten erhöhen soll (Helmuth und Ivry 1996). Drewing et al. (2002) vermuten, dass antizipierte sensorische Einflüsse dazu dienen, zeitliche Zielpunkte für die Bewegung zu setzen. Durch die zusätzliche taktile und kinästhetische Rückmeldung der zweiten Hand im bimanuellen Tapping wird nach diesem Erklärungsansatz dann ein Bimanuelles Advantage hervorgerufen (Drewing und Aschersleben 2003). Die Untersuchung einer deafferentierten Versuchsperson, welche in der Studie ein größeres Bimanuelles Advantage aufwies als die Probanden mit sensorischem Feedback, entkräftigt die vorangegangene Hypothese (Drewing et al. 2004).

1.6 Zusammenfassung und Fragestellung der Arbeit

Mehrere Studien zeigen nach einem Schlaganfall bei Bewegung der paretischen Hand eine verstärkten Aktivierung der ungeschädigten Hemisphäre (Chollet, 1991; Cao, 1998; Andres et al., 1999; Marshall, 2000; Mima et al., 2001; Johansen-Berg, 2002a,b; Chen et al., 2003; Gerloff et al., 2006), wobei die funktionelle Relevanz dieser Veränderung weiterhin umstritten ist. Eine gängige Hypothese (H1) begründet die vermehrte Aktivität der ungeschädigten Hemisphäre bei Schlaganfallpatienten durch eine Reduktion der inhibitorischen Verbindung von geschädigter zu ungeschädigter Hemisphäre und postuliert, dass so plastische Reorganisation in homologen Arealen der ungeschädigten

Hemisphäre mit positivem Einfluss auf die Erholung vom Schlaganfall gefördert wird. Eine weitere Hypothese (H2) besagt, dass diese Mehraktivierung der kontraläsionalen Hemisphäre transcallosal mit einem pathologisch erhöhten, für das Outcome jedoch negativen, inhibitorischen Einfluss der gesunden auf die geschädigte Hemisphäre einhergeht.

Interhemisphärische Inhibition lässt sich auch indirekt mittels psychophysischer Experimente durch Untersuchung des Bilateralen Defizits messen.

Eine auf den beschriebenen TMS-Daten (Liepert et al., 1998, 2000; Traversa et al., 1998; Rossini et al., 2003; Murase et al., 2004; Duque et al. 2005) aufbauende Hypothese würde voraussagen, dass die pathologisch vermehrte IHI bei Schlaganfallpatienten zu einem verstärkten BiD führt. Diese Hypothese wurde in der vorliegenden Studie an Patienten mit länger als einem Jahr zurückliegenden subkortikalen Schlaganfall getestet, indem deren Bilaterales Defizit, Rhythmizität und Bimanuelles Advantage mit denen von 21 altersentsprechenden Kontrollen verglichen wurde. Ziel der Studie ist es Unterschiede in Bilateralem Defizit in Psychophysischen Experimenten der Reaktionszeitmessung und Messung maximaler Faustschlusskraft zu beschreiben, und Unterschiede in Rhythmizität und Bimanuellem Advantage herauszuarbeiten. Die Hypothese, dass eine bei Schlaganfallpatienten verstärkte interhemisphärische Inhibition sich in einer Reduktion des Bimanuellen Advantage und erhöhten Bilateralen Defizits widerspiegelt, wird im Folgenden überprüft.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchspersonen

Die Versuchspersonen setzten sich aus Patienten mit subkortikalem Infarkt sowie gesunden zu den Patienten dem Alter nach gepaarten Kontrollprobanden und gesunden jungen Kontrollprobanden zusammen. Alle Versuchsteilnehmer waren nach dem Edinburgh Händigkeitsinventar Rechtshänder (Oldfield 1971). Jeder Versuchsteilnehmer war über den Ablauf der Versuche aufgeklärt worden und hatte sein schriftliches Einverständnis gegeben.

2.1.1 Patienten

Untersucht wurden insgesamt 21 Schlaganfallpatienten in chronischem Stadium, 15 davon aus Tübingen und 6 weitere aus Hamburg. Die Auswahl erfolgte unter Beachtung der Einschlusskriterien: Alter ≥ 18 und ≤ 86 Jahre, ischämisch bedingter supratentorieller Hirninfarkt, Hemiparese (links- oder rechtsseitig) unter Einschluss der oberen Extremität. Als Ausschlusskriterien galten multiple cerebrale Läsionen mit Residualdefiziten, Mitbeteiligung von Mittelhirn oder Hirnstamm / Kleinhirn bei dem Schlaganfall, schwere neurologische oder psychiatrische Zweiterkrankung, Drogenabhängigkeit, ausgeprägte Aphasie oder kognitives Defizit (MMSE <28 Punkte). Vor dem experimentellen Versuchsteil fand eine ausführliche neurologische Untersuchung sowie ein Rivermead-Motor-Assessment-Test (RMMA-Test) zur Quantifizierung der motorischen Fähigkeit in der paretischen Hand (vollständig erhalten mit Score = 15 Punkten) statt (Lincoln et al., 1979).

Im Folgenden sind die Patienten nach Geschlecht, Alter, Infarktlokalisierung, Zeit zwischen Infarkt und Messung und RMMA-Score in einer Tabelle dargestellt:

Tabelle 1: Schlaganfallpatienten

Versuchspersonen	Geschlecht	Alter (Jahre)	Infarktlokalisierung	Zeit zwischen Infarkt und Messung (Monate)	RMMA-score
vp_6	w	57	Mediastromgebiet rechts	92	12
vp_10	w	70	Capsula interna rechts; hinterer Schenkel	57	13
vp_11	w	73	Stammganglien rechts	55	13
vp_14	w	72	Stammganglien rechts	66	12
vp_18	w	67	Stammganglien links bis in Corona radiata	93	13
vp_34	w	66	Capsula interna links; hinterer Schenkel	68	15
vp_44	w	60	Thalamus / Capsula interna links	22	13
vp_45	w	67	Mediastromgebiet rechts	25	15
vp_5	m	69	Mediastromgebiet rechts	65	13
vp_8	m	63	Capsula interna und Ncl. lentiformis links	65	10
vp_12	m	54	Capsula interna und Stammganglien links	82	9
vp_15	m	68	Corona radiata links	78	14
vp_19	m	33	Marklager links	70	15
vp_23	m	63	Putamen und Inselbereich rechts	79	11
vp_24	m	80	Pons rechts	73	14
vp_25	m	57	Capsula interna links; hinterer Schenkel	55	10
vp_27	m	69	Stammganglien rechts	61	14
vp_40	m	62	Linsenkern / hinterer Schenkel Capsula interna rechts	22	15

vp_41	m	64	Mediastromgebiet links	21	13
vp_42	m	66	Linsenkern rechts	23	11
vp_43	m	70	Linsenkern rechts	17	15
Mittleres Alter 64,28 +/- 9,33			Mittlerer RMMA-Score 12,85 +/- 1,82		

2.1.2 Kontrollen

Als Kontrollen wurden gesunde alters- und geschlechtsgepaarte Versuchspersonen sowie junge gesunde Versuchspersonen herangezogen, um altersspezifische, sowie läsionsspezifische Unterschiede zu erkennen. Ausgewählt wurden die 21 gepaarten Kontrollversuchspersonen über Aushänge in Arztpraxen und als gesunde Angehörige im UKT stationärer neurologischer Patienten. Es wurden dabei ein Alter <18 oder >86 Jahren, neurologische oder psychiatrische Erkrankung und Drogenabhängigkeit als Ausschlusskriterien bewertet. Die jungen Kontrollversuchspersonen waren ausschließlich Studenten der Universität Tübingen oder Hamburg. Im Folgenden sind die Kontrollen nach Geschlecht und Alter in einer Tabelle dargestellt:

Tabelle 2: Kontrollgruppen

Alters- und geschlechtsgepaarte Kontrollgruppe			Junge Kontrollgruppe		
Versuchsperson	Geschlecht	Alter (Jahre)	Versuchsperson	Geschlecht	Alter (Jahre)
vp_16	w	58	vpj_1	w	25
vp_29	w	72	vpj_2	w	26
vp_37	w	74	vpj_3	w	25
vp_30	w	76	vpj_4	w	25
vp_22	w	65	vpj_10	w	26
vp_26	w	65	vpj_12	w	24

vp_49	w	61	vpj_5	m	25
vp_52	w	64	vpj_6	m	27
vp_39	m	69	vpj_7	m	26
vp_4	m	64	vpj_8	m	25
vp_17	m	54	vpj_9	m	25
vp_38	m	69	Mittleres Alter 25,5 +/- 0,75		
vp_31	m	31			
vp_20	m	64			
vp_33	m	66			
vp_32	m	58			
vp_21	m	64			
vp_51	m	67			
vp_50	m	69			
vp_47	m	69			
vp_48	m	70			
Mittleres Alter		64,23 +/- 9,29			

2.2 Versuchsaufbau A

Der Versuchsaufbau A lässt sich in drei Segmente unterteilen. Das erste Segment diente der Messung der Reaktionszeit auf Darstellung visueller Stimuli (Reaktionszeit-Experiment). Das zweite Segment diente als Kontrollexperiment der Messung der Reaktionszeit auf Darstellung visueller und auditiver Stimuli.

Das letzte Segment widmete sich der Messung der Rhythmizität auf Darbietung auditiver Stimuli (Rhythmik-Experiment).

Die Versuchsteilnehmer saßen dabei in einem ruhigen, leicht abgedunkelten Raum in einem bequemen Laborstuhl an einem Versuchstisch, die Ellenbögen auf den Armlehnen des Stuhls aufgestützt. Jeweils eine Tastatur (ein ca. 13,5 x 18 cm großes Kästchen mit insgesamt 4 physiologisch angeordneten Tasten für die Finger 2-5, siehe Abbildung 2) für die linke und für die rechte Hand befand sich in einer für den Patienten optimalen Position auf dem Versuchstisch. Die gewählte Position wurde dann während des gesamten Versuchs beibehalten. Die Versuchsperson wurde angeleitet, die Finger 2-5 jeder Hand auf den vier Tasten aufzulegen, jedoch in allen Versuchen jeweils nur mit den Indexfingern jeder Hand auf die entsprechende erste Taste jedes Kästchens zu drücken. Die beiden Kästchen wurden über einen Parallelport mit dem Laptop in 80 cm Abstand zu den Augen der Versuchsperson verbunden (siehe Abbildung 3). Registriert wurde jeweils das Drücken der Tastatur (Presentation Software). Die Reizdarbietung erfolgte über den Laptopbildschirm mittels eines für dieses Experiment angefertigten Programms in Presentation® (Version 0.61 Build 07.24.03). Die Datenaufnahme erfolgte mit einer Abtastrate von 1000 Hz.



Abbildung 2: Tastatur für die rechte Hand

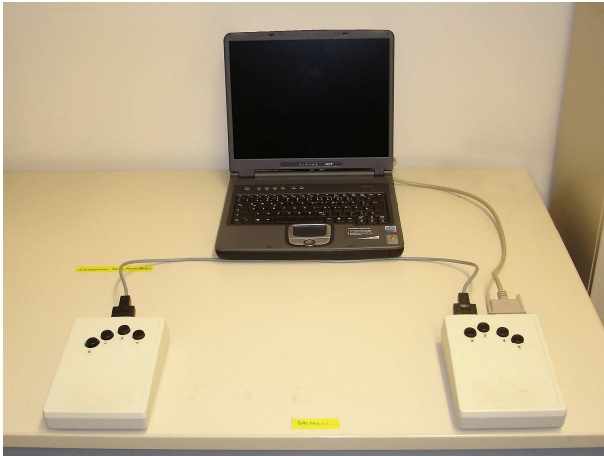


Abbildung 3: Versuchsaufbau A

2.2.1 Reaktionszeit-Experiment: Reizdarbietung und Datenaufnahme

Als visuelle Stimuli der ersten beiden Versuchssegmente dienten drei verschiedene Bilder in Form von roten „Pacman's“ (siehe Abbildung 4), die über oben genannten Laptop in Bildschirmmitte präsentiert wurden. Ein zur linken Seite geöffneter „Pacman“ forderte die Versuchsperson auf mit dem linken Indexfinger zu Drücken (unimanuell links), nach rechts geöffnet mit dem Rechten (unimanuell rechts) und nach oben offen mit beiden Indexfingern gleichzeitig (bimanuell). Die insgesamt 180 Stimulusbilder (60 pro Bedingung) wurden mittels Zufallsgenerator zu gleichen Teilen in randomisierter Reihenfolge in 6 Blöcken à 30 Stimulusbildern präsentiert. Zwischen jedem Block lag eine Pause von 30 Sekunden. Ein Countdown von 5 auf 1 kündigte den nächsten Aufnahmeblock an. Jedem Stimulusbild ging ein visuelles Warnsignal in Form eines grauen Kreises voraus. Erschien kein Warn- oder Stimulusbild, war ein auf dem Bildschirm zentriertes, graues Kreuz sichtbar, das der Versuchsteilnehmer fixieren sollte um Zeitverlusten durch ungerichtete Augenbewegungen entgegenzuwirken. Sowohl der zeitliche Abstand zwischen dem Erscheinen des neuen Stimulusbild nach einem Warnbild (zwischen 1,5 s und 2,5 s) als auch der Abstand des Stimulusbildes zum darauf folgenden Warnbild (zwischen 4 s und 6 s) waren randomisiert. Jedes Bild wurde für die

Dauer von 700 ms eingeblendet. Die Gesamtdauer des Aufnahmeblocks betrug 24 min.

Ein zur Vorbereitung auf dieses Experiment vorausgehendes Testexperiment wies den gleichen Aufbau auf, mit jedoch lediglich Präsentation von insgesamt 9 visuellen Stimuli.

Aufgezeichnet wurden Zeit und Art der Stimuluspräsentation, sowie Zeit und Art des Tastendrucks und zur späteren „Offline“-Auswertung gespeichert Presentation® (Version 0.61 Build 07.24.03).

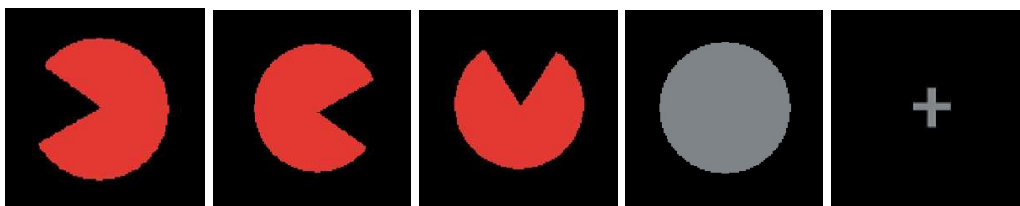


Abbildung 4: Pacman unimanuell links, Pacman unimanuell rechts, Pacman bimanuell, Warnsignal, Fixationskreuz (von links nach rechts)

2.2.2 Kontroll-Experiment: Reizdarbietung und Datenaufnahme

Dieses Kontrollexperiment wurde als Dual-Task Paradigma mit auditiven und visuellen Stimuli zum Ausschluss einer Verfälschung der Experimentergebnisse durch das Phänomen der divided attention bei einem bimanuellen Task konzipiert. Beobachtet man eine Zunahme der Reaktionszeiten auf die visuellen Stimulusbilder bei Beachtung visueller und auditiver Stimuli, so wäre dies ein Hinweis auf divided attention.

Es wurde jeweils ein Experiment für die rechte und für die linke Hand getrennt durchgeführt. Das Kontroll-Experiment für die rechte Hand bestand aus 2 Blöcken à 15 Stimulusbilder, die den Tastendruck mit dem rechten Indexfinger signalisierten („Pacman rechts“). Zwischen den Blöcken war eine 30 s Pause einprogrammiert. Wie auch im vorhergegangenen Reaktionszeit-Experiment (RT-Experiment) ging jedem Stimulusbild ein Warnbild voraus. Sowohl der zeitliche Abstand zwischen Warnbild und Stimulusbild (zwischen 1,5 s und 2,5 s) als auch der Abstand des Stimulusbildes zum darauf folgenden Warnbild

(zwischen 4 s und 6 s) waren randomisiert. Jedes Bild wurde für die Dauer von 700 ms eingeblendet.

Zusätzlich wurden fortlaufend, während des gesamten Experiments 2 Töne im Wechsel (S1 = 500 Hz, S2 = 1000 Hz) mit der jeweiligen Dauer von 1500 ms über den Laptoplautsprecher präsentiert. Zusätzlich wurde S2 sieben Mal als Doppelton zwischen Stimulusbild und Warnbild einprogrammiert. Die Versuchsperson wurde instruiert, sowohl auf das Stimulusbild („Pacman rechts“) als auch auf das Auftreten von S2-Doppeltönen mit einem Tastendruck (rechter Indexfinger) zu reagieren. Die Gesamtdauer des Aufnahmeblocks betrug ca. 6 Minuten.

Das Kontroll-Experiment der linken Hand verlief analog, als einziger Unterschied wurde der „Pacman links“ präsentiert und die Probanden sollten nur mit dem linken Indexfinger reagieren. Die zeitlichen Abstände der Warn- und Stimulusbilder („Pacman links“) sowie auch die Positionierung der sieben S2-Doppeltöne variierten. Die Gesamtdauer des Aufnahmeblocks betrug ca. 6 Minuten.

Das den jeweiligen Kontroll-Experimenten vorausgehende Test-Kontroll-Experiment für die linke und für die rechte Hand mit jeweils 8 visuellen Stimuli und zwei S2-Doppeltönen diente der Vorbereitung auf das Experiment.

2.2.3 Rhythmik-Experiment: Reizdarbietung und Datenaufnahme

Die Versuchsteilnehmer wurden angeleitet, während der gesamten Dauer des Versuches auf das graue Fixationskreuz zu schauen. Als auditiver Stimulus diente ein 1000 Hz Ton. Dieser wurde 50mal über den Laptoplautsprecher in einer Frequenz von 0,75 Hz für die Dauer von 250 ms präsentiert. Die Versuchsperson wurde instruiert im vorgegebenen Rhythmus auf die Tastatur zu drücken, wobei nicht der Ton im Sinne einer Reaktionszeitaufgabe abgewartet werden sollte, sondern die Probanden versuchen sollten mit dem Ton Schritt zu halten. Aufgezeichnet wurden Zeit und Art der

Stimuluspräsentation, sowie Zeit und Art des Tastendrucks, und zur späteren „Offline“-Auswertung gespeichert (Presentation®, Version 0.61 Build 07.24.03).

2.3 Versuchsdurchführung A

Die Experimente fanden an einem Untersuchungstag statt. Die Versuchspersonen wurden einzeln getestet.

2.3.1 Reaktionszeit-Experiment

Jedem Versuchsteilnehmer wurde zweimal mittels Testexperiment die Möglichkeit gegeben, sich mit dem Experiment vertraut zu machen, um Reaktionszeitschwankungen zu minimieren. Im Anschluss daran wurde das Reaktionszeit-Experiment aufgezeichnet.

2.3.2 Kontroll-Experiment

Auch diesem Experiment ging ein Testexperiment voraus. 50% der Versuchspersonen führten ein Testexperiment mit der linken Hand gefolgt von dem eigentlichen Kontrollexperiment zuerst für die selbige Hand, dann für die rechte Hand durch. Die anderen 50% begannen mit einem Testexperiment für die rechte Hand und durchliefen dann das Kontrollexperiment zunächst für die rechte, dann für die linke Hand.

2.3.3 Rhythmik-Experiment

Nach einer kurzen Pause hatten die Versuchspersonen die Möglichkeit, sich mittels eines Testexperimentes mit diesem neuem Experiment vertraut zu machen. Die Hälfte der Versuchspersonen begann in Testexperiment und Experiment mit dem linken Indexfinger auf den präsentierten Ton zu drücken, übte danach mit dem rechten Indexfinger und zuletzt mit beiden Indexfingern simultan. Die andere Hälfte der Versuchspersonen begann mit dem bimanuellen Drücken, gefolgt von rechtem und linkem Indexfinger. Sobald sich die Versuchsteilnehmer mit dem Tonabstand vertraut gemacht hatten, wurde mit der Aufzeichnung des Experimentes für jede Bedingung (unimanuell links,

rechts und bimanuell) begonnen. Die Versuchspersonen wurden instruiert die Fingerbewegungen aus dem Fingergrundgelenk heraus durchzuführen und eine mögliche Erleichterung der Aufgabe durch verbale Untermauerung (z.B. Mitsummen oder Mitsprechen) und zusätzliche motorische Unterstützung zu unterlassen.

2.4 Versuchsaufbau B

In diesem Teil der Studie wurde mittels eines zu diesem Zweck entwickelten digitalen Dynamometers die maximale unimanuelle versus maximale bimanuelle Handkraft bei 16 Schlaganfallpatienten und 16 gesunden Kontrollprobanden gemessen. Ziel dieses Experimentes war es, Unterschiede im Bilateralen Defizit bei maximalem Faustschluss in paretischer und gesunder Hand der Patienten sowie dominanter und nicht-dominanter Hand der gesunden Kontrollen im Vergleich darzustellen.

2.4.1 Dynamometer-Konstruktion und Datenaufnahme

Auf je einer Metallschiene wurde ein Kraftsensor (INTERFACE, Modell SM-500N, Metric super-mini load cell) in 5 cm Höhe an einer Metallhalterung angebracht. Der Kraftsensor war über eine feste Metallverbindung mit einem vertikal ausgerichteten Metallhandgriff verbunden. Ein vertikal ausgerichteter Metallstab in mindestens 1cm Abstand zu dem Handgriff diente als Fixpunkt für die Kraftausübung an dem Handgriff und war je nach Handgröße in variablem Abstand auf der Metallschiene feststellbar (siehe Abbildung 5). Die beiden Metallschienen mit ihrem Aufbau waren an ihrem probandenfernen Ende in einem 90°-Winkel an einer weiteren Verbindungsschiene festgeschraubt und konnten, je nach Größe und Breite der Versuchsperson, in der horizontalen Ebene verstellt werden (siehe Abbildung 6). In einem Eigenbau (19-Zoll Gehäuse) wurde der Brückenverstärker (Firma MESSRING, NA-24 mit 4 Brückenverstärkern) mit +/- 15 V Spannung versorgt. Die beiden Kraftsensoren speisten in den Brückenverstärker ein und über BNC-Ausgänge konnten der Brückenverstärker über 2 koaxiale Kabel mit einem Analog-Digital-Wandler (Cambridge Electronic-Design "CED 1401", Science Park Cambridge, England)

verbunden werden. Eine USB-Schnittstelle stellte die Verbindung zwischen AD-Wandler und Laptop her. Die Aufzeichnung der Maximalkraft bei Faustschluss erfolgte mittels der CED Software Signal™ (Science Park Cambridge, England) in Form von Amplitudenhistogrammen. Die Aufzeichnungsrate betrug 250 Hz, die Aufzeichnungsdauer 400 s. Die Eichung des Brückenverstärkers vor der ersten Messung erfolgte mittels 20 kg Gewichten (100 N =1 V) zu Beginn der Experimentalreihe.



Abbildung 5: Dynamometerkonstruktion für die linke Hand

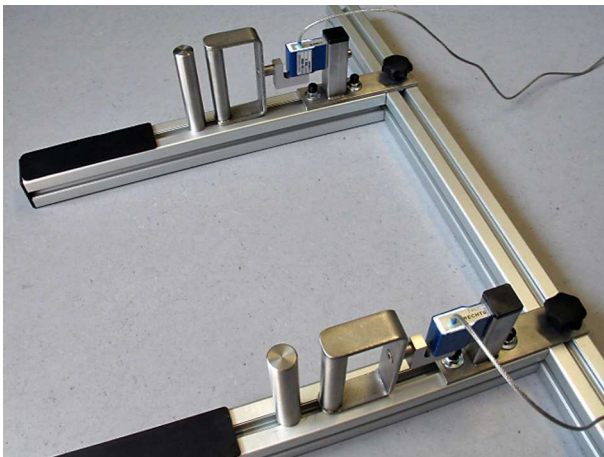


Abbildung 6: Dynamometerkonstruktion für beide Hände

2.4.2 Versuchsbedingungen

Der Versuchsteilnehmer saß während des Versuchs aufrecht in einem Laborstuhl. Beide Arme wurden in 90° Flexion auf den Metallschienen des Dynamometer-Apparates aufgestützt, die Hände in Neutral-Nullstellung. Die

Versuchsperson umfasste den linken und rechten Handgriff mit den Fingern 2-5 der jeweiligen Hand und den Fixationsstab mit Daumen und Thenar/Hypothenar. Die Weite der Metallschienen wurde an die Oberkörperbreite des Versuchsteilnehmers angepasst, so dass beide Arme parallel ausgerichtet waren. Die gewählte Position wurde dann während des gesamten Versuches beibehalten. Die Versuchsperson wurde angeleitet, auch bei hohem Krafteinsatz die Schultermuskulatur nicht zu aktivieren, um eine inter- und intraindividuelle Vergleichbarkeit der Messwerte zu ermöglichen. Um die Wahrscheinlichkeit einer Mitaktivierung der unbeteiligten Hand beim unimanuellen Faustschluss zu minimieren, legte der Versuchsteilnehmer die inaktive Hand entspannt neben den Handgriff.

2.5 Versuchsdurchführung B

Experiment B fand im Anschluss an die Versuche im Aufbau A statt. Die Versuchsperson positionierte ihre Arme auf den Dynamometerschienen.

Jeder Versuchsteilnehmer hatte die Möglichkeit, sich vor Versuchsbeginn mit der Apparatur und der Ausübung der Maximalkraft vertraut zu machen und wurde vom Versuchsleiter auf Fehler bei der Ausführung hingewiesen.

Die Versuchspersonen waren angeleitet, auf mündliche Hinweise des Versuchsleiters alle 20 Sekunden in einer festgelegten, pseudorandomisierten Reihenfolge mit der linken, rechten oder beiden Händen kurz „so fest wie möglich“ einen kompletten Faustschluss um Griff und Fixationsstab auszuüben. Jedem mündlichen Startsignal „jetzt“ ging eine vorbereitende Zeitansage „noch 5 Sekunden“ voraus. Die Gesamtdauer des Experiments lag bei ca. 12 Minuten. Nachdem sich die Versuchspersonen mit dem Geräteaufbau in einem Testdurchlauf vertraut gemacht hatten, erfolgte die Aufzeichnung der Maximalkraft bei Faustschluss in 2 Versuchsdurchgängen à 15 Faustschlüssen. So wurden insgesamt 10 Mal unimanuell rechte Maximalkraft, unimanuell linke Maximalkraft und bimanuelle Maximalkraft aufgezeichnet.

2.6 Datenauswertung und statistische Analyse A + B

2.6.1 Reaktionszeit-Experiment

Über die Reaktionszeiten (RT) wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen für jede Versuchsperson ermittelt. Im darauf folgenden Schritt wurden alle Einzelwerte, die über/unter dem Mittelwert plus der 3 fachen Standardabweichung lagen aus der weiteren Auswertung genommen, um z.B. durch Aufmerksamkeitsdefizite seitens der Versuchsperson während des Experiments verfälschte extrem lange RT von der weiteren statistischen Betrachtung auszuschließen. Die Bedingungen unimanuell versus bimanuell, sowie die paretische vs. die gesunde Hand und die beiden Gruppen (Patienten versus Kontrollen) wurden zunächst einzeln mittels Student T-Tests verglichen (Daten normalverteilt). Die Analyse der Gesamtdaten und möglicher Interaktionen erfolgte mittels einer multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA), in die die Faktoren PARESE (zwei Stufen: paretisch vs. nicht-paretisch) BIMAN (zwei Stufen: unimanuell vs. bimanuell) und GROUP (zwei Stufen: Patienten vs. Kontrollen) eingingen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ gesetzt.

2.6.2 Kontroll-Experiment

Aus in Rohdaten gespeicherten RT wurden die Mittelwerte für jede Versuchsperson und jede Hand ermittelt. Mittels Student-T-Test (Daten normalverteilt) konnte intra- und interindividuell verglichen werden. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ gesetzt.

2.6.3 Rhythmik-Experiment

In einem ersten Schritt wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen über die Intervalle zwischen den Tastendrücken (Intertappingintervalle = ITI) für jede Versuchsperson ermittelt. Als wichtiger Parameter für die Rhythmizität wurde dabei die Standardabweichung der Intertappingintervalle definiert, wobei eine niedrige Standardabweichung einer hohen Rhythmizität entspricht. Die statistische Analyse der Standardabweichung der ITI erfolgte mittels einer

multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA), in welche die Faktoren BIMAN (zwei Stufen: unimanuell vs. bimanuell), PARESE (zwei Stufen: paretisch vs. nicht paretisch) und GROUP (zwei Stufen: Patienten vs. Kontrollen) eingingen. Das Signifikanzniveau wurde auf eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ gesetzt.

Zum Vergleich unimanuell vs. bimanuell, paretisch vs. gesund sowie Patienten vs. Kontrollen wurden ebenfalls der Student-T-Test eingesetzt (Daten normalverteilt). Desweiteren wurden die Daten der Kontrollen JUNG und ALT gepoolt und mit den Daten der Patienten auf Signifikanz getestet.

2.6.4 Handkraft-Experiment

In denen durch Signal™ aufgezeichneten Amplitudenhistogrammen der Kraft, wurden mittels jeweils zweier Cursorsen, die links und rechts des Kurvenhöchstpunktes positioniert wurden, das Kurvenmaximum erfasst. Über die so gewonnenen Einzelwerte für jede der drei Bedingungen (unimanuell links, unimanuell rechts und bimanuell) wurden die Mittelwerte bestimmt. Zum Vergleich unimanuell vs. bimanuell, paretisch vs. gesund sowie Patienten vs. Kontrollen wurde auch hier der Student-T-Test eingesetzt (Daten normalverteilt). In eine multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) gingen die Faktoren PARESE (zwei Stufen: paretisch vs. nicht-paretisch) BIMAN (zwei Stufen: unimanuell vs. bimanuell) und GROUP (zwei Stufen: Patienten vs. Kontrollen) ein. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ gesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Reaktionszeit

3.1.1 Unilateral

In Tabelle 3 sind die unimanuellen Reaktionszeiten für jede Hand aufgelistet.

Tabelle 3: Mittelwerte (M) und Standardfehler (SE) der unilateralen Reaktionszeiten (RT;ms) der n=21 Patienten, n=21 Kontrollen ALT und n=12 Kontrollen JUNG.

	RT Patienten			RT Kontrollen ALT			RT Kontrollen JUNG	
	M	SE		M	SE		M	SE
Paretische Hand	512.8	13.2	Rechte Hand	494.6	14.7	Rechte Hand	402.5	10.6
Gesunde Hand	510.3	13.6	Linke Hand	495.3	15.11	Linke Hand	398.8	8.6

Bei der statistischen Analyse der unilateralen RT zwischen paretischer und gesunder Hand in Patienten und rechter und linker Hand in Kontrollen ALT und JUNG zeigten sich keine signifikanten Unterschiede [gepaarter t-Test unilateral paretisch vs. unilateral gesund $p=0,66$; gepaarter t-Test unilateral rechts vs. unilateral links Kontrollen ALT $p=0,85$; gepaarter t-Test unilateral rechts vs. links Kontrollen JUNG $p=0,38$].

3.1.2 Bilateral

In Tabelle 4 sind die Reaktionszeiten für jede Hand in der bimanuellen Bedingung aufgelistet.

Tabelle 4: Mittelwerte (M) und Standardfehler (SE) der bilateralen Reaktionszeiten (RT;ms) der n= 21 Patienten, n=21 Kontrollen ALT und n=12 Kontrollen JUNG.

	RT Patienten			RT Kontrollen ALT			RT Kontrollen JUNG	
	M	SE		M	SE		M	SE
Paretische Hand	563.4	15.6	Rechte Hand	531.0	16.8	Rechte Hand	458.5	13.3
Gesunde Hand	560.6	16.1	Linke Hand	528.3	17.4	Linke Hand	445.7	11.6

Die statistische Analyse der bilateralen RT zwischen paretischer und gesunder Hand in Patienten und linker und rechter Hand in Kontrollen ALT zeigte keinen Unterschied [gepaarter T-Test bilateral paretisch vs. gesund, $p=0,59$; gepaarter T-Test bilateral links vs. rechts, $p=0,33$]. Die bilaterale RT der rechten Hand in Kontrollen JUNG war signifikant höher als die der linken Hand [gepaarter T-Test, $p=0,008^*$].

3.1.3 Bilaterales Defizit

Es zeigte sich ein signifikantes Bilaterales Defizit in paretischer und gesunder Hand in Patienten sowie rechter und linker Hand in Kontrollen ALT und JUNG. Die bilaterale RT der paretischen Hand war bei den Schlaganfallpatienten mit 563.4 ms im Mittelwert signifikant länger als die unilaterale RT mit 512.8 ms [gepaarter T-Test, $p=0,000^*$]. Die bilaterale RT der gesunden Hand zeigte sich mit 560.6 ms im Mittelwert ebenfalls signifikant verlängert im Vergleich zur unilateralen RT mit 510.3 ms [gepaarter T-Test, $p=0,000^*$] (siehe Abbildung 7). Auch in beiden Händen der Kontrollen ALT und JUNG zeigten sich signifikante Bilaterale Defizite [gepaarter T-Test rechte und linke Hand, $p=0,000^*$] (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9).

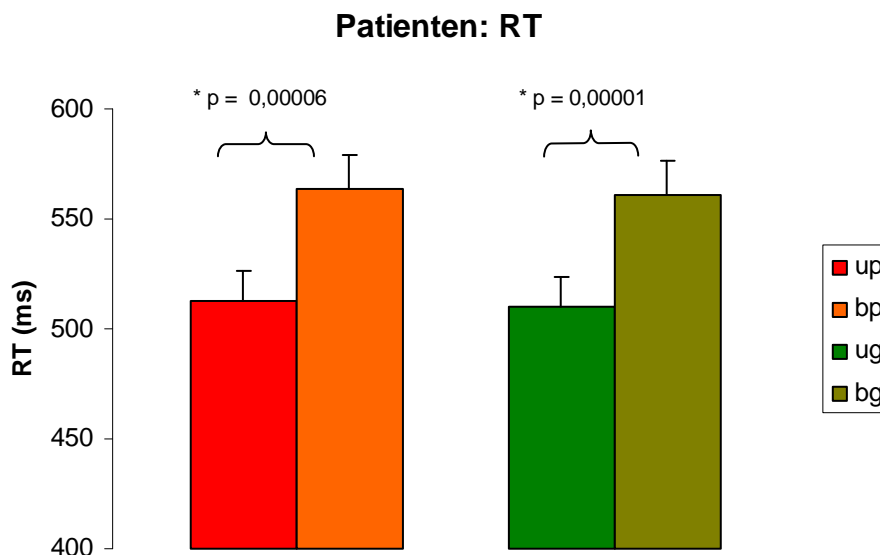


Abbildung 7: Bilaterales Defizit in der Reaktionszeit (RT) bei Patienten. Mittelwerte aller n=21 Patienten, y-Achse: Reaktionszeit (RT) in ms, Fehlerindikator: Standardfehler. Up= unilateral paretische Hand, bp= bilateral paretische Hand, ug= unilateral gesunde Hand, bg= bilateral gesunde Hand

Kontrollen ALT: RT

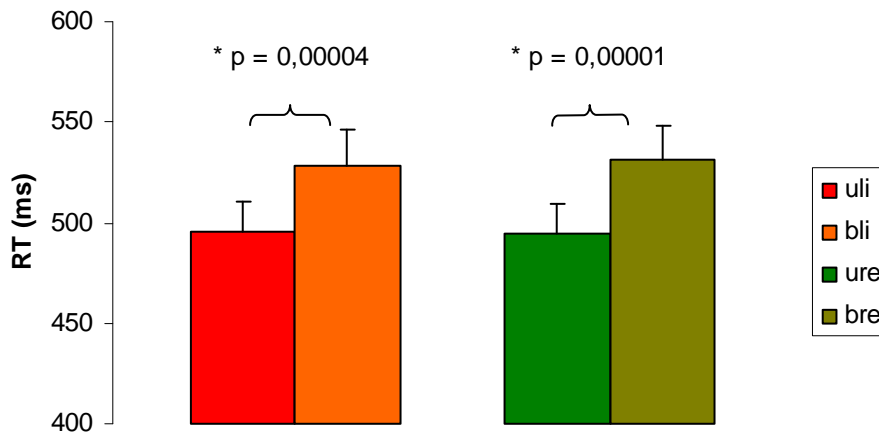


Abbildung 8: Bilaterales Defizit in der Reaktionszeit (RT) bei Kontrollen ALT. Mittelwerte aller n=21 Kontrollen, y-Achse: Reaktionszeit (RT) in ms, Fehlerindikator: Standardfehler. Uli=unilateral linke Hand, bli=bilateral linke Hand, ure=unilateral rechte Hand, bre=bilateral rechte Hand

Kontrollen JUNG: RT

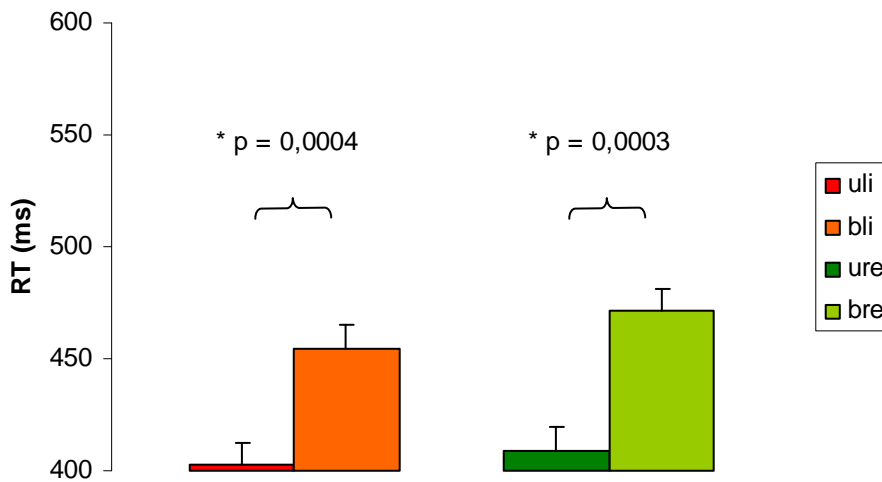


Abbildung 9: Bilaterales Defizit in der Reaktionszeit (RT) bei jungen Kontrollen. Mittelwerte aller n=12 Kontrollen, y-Achse: Reaktionszeit (RT) in ms, Fehlerindikator: Standardfehler. Uli=unilateral linke Hand, bli=bilateral linke Hand, ure=unilateral rechte Hand, bre=bilateral rechte Hand.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten der Bilateralen Defizite zwischen paretischer (50.9 ms) und gesunder Hand (50.3 ms) in Patienten [gepaarter T-Test, $p = 0,95$] und rechter (36.4 ms) und linker

Hand (33.6 ms) in Kontrollen ALT [gepaarter T-Test, $p= 0,47$] (siehe Abbildung 10 und Abbildung 11). Der Mittelwert des Bilateralen Defizits der rechten Hand (55.9 ms) in Kontrollen JUNG war signifikant größer als der Mittelwert des BD in der linken Hand (46.9 ms) [gepaarter T-Test, $p= 0,046^*$] (siehe Abbildung 12).

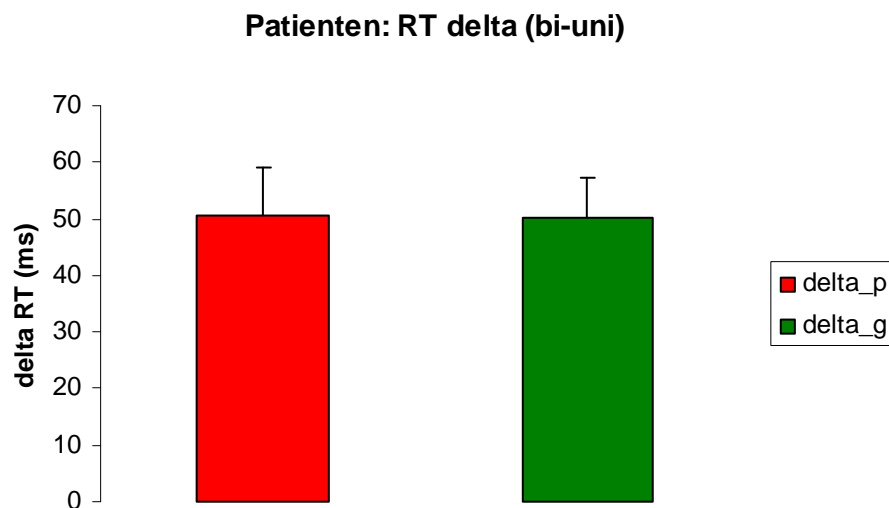


Abbildung 10: Bilaterales Defizit der paretischen und gesunden Hand der Patienten. Mittelwerte aller n=21 Patienten. Y-Achse: Differenz zwischen bilateraler und unilateraler Reaktionszeit (RT) in ms, Fehlerindikator: Standardfehler

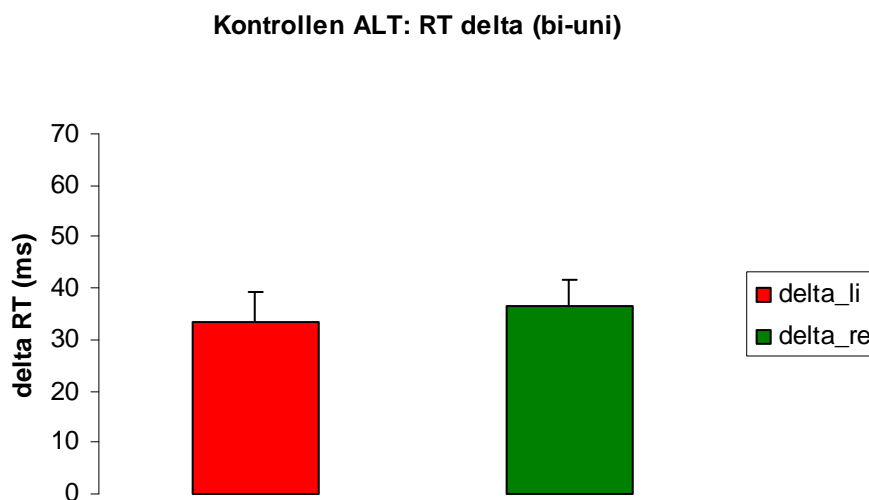


Abbildung 11: Bilaterales Defizit der linken und rechten Hand der Kontrollen ALT. Mittelwerte aller n=21 Kontrollen ALT. Y-Achse: Differenz zwischen bilateraler und unilateraler Reaktionszeit (RT) in ms, Fehlerindikator: Standardfehler

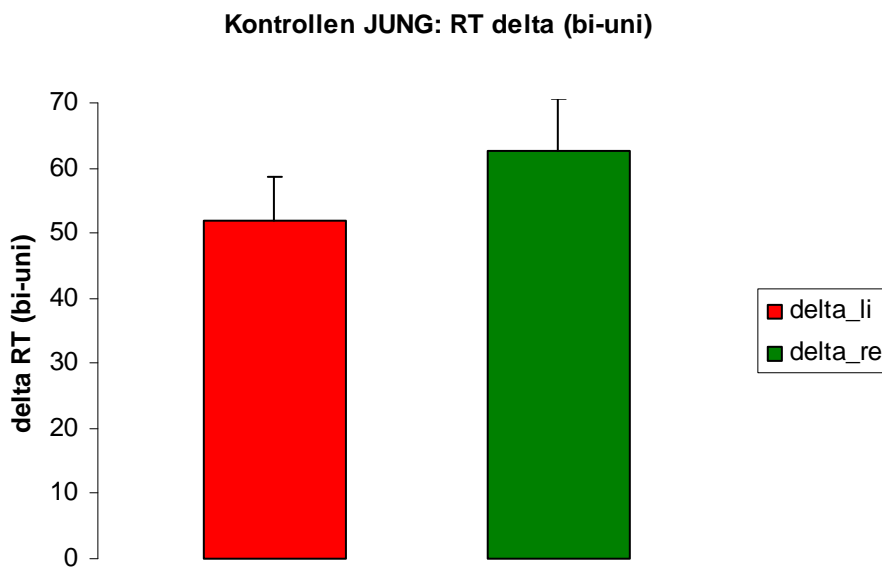


Abbildung 12: Bilaterales Defizit der linken und rechten Hand der Kontrollen JUNG. Mittelwerte aller n=12 Kontrollen JUNG. Y-Achse: Differenz zwischen bilateraler und unilateraler Reaktionszeit (RT) in ms, Fehlerindikator: Standardfehler

3.1.4 Vergleich zwischen Schlaganfallpatienten und Kontrollen

Um die Daten auch zwischen den Gruppen vergleichbar zu machen wurde bei den gesunden Kontrollprobanden jeweils die Seite als „paretisch“ definiert, die der paretischen Seite des gematchten Patienten entsprach. In der multifaktoriellen ANOVA mit den within-subject Faktoren PARESE (zwei Stufen: paretisch vs. gesund), BIMAN (zwei Stufen: unimanuell vs. bimanuell) und between-subjects Faktor GROUP (zwei Stufen: Patienten vs. Kontrollen) fand sich passend zu den auch innerhalb der einzelnen Gruppen mittels gepaarten T-Test nachgewiesenen Bilateralen Defizit ein signifikanter Effekt für den Faktor BIMAN ($F=93,804$, $p<0,0001^*$). Ein Unterschied zwischen den Gruppen fand sich nicht (GROUP, $F=3,079$, $p=0,255$). Allerdings zeigte sich ein Trend zu einer signifikanten Interaktion GROUP*BIMAN ($F=3,079$, $p=0,087$), wobei die Schlaganfallpatienten ein tendenziell höheres Bilaterales Defizit aufwiesen (siehe Abbildung 13). Die Interaktion GROUP*PARESE ($F=0,193$, $p=0,662$) war nicht signifikant.

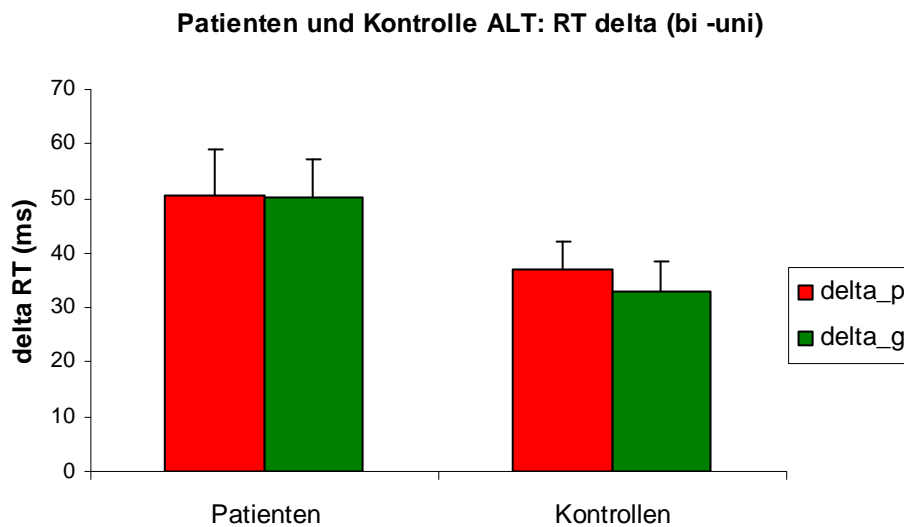


Abbildung 13: Bilaterales Defizit in RT zwischen paretischer/gesunder Hand im Patienten und entsprechendem Korrelat der Kontrolle ALT. Mittelwerte aller n=21 Patienten und n=21 Kontrollen. Y-Achse: Differenz zwischen bilateraler und unilateraler Reaktionszeit (RT) in ms, Fehlerindikator: Standardfehler

3.1.5 Vergleich zwischen Kontrollen ALT und JUNG

In der multifaktoriellen ANOVA mit den within-subject Faktoren HAND (zwei Stufen: links vs. rechts), BIMAN (zwei Stufen: unimanuell vs. bimanuell) und between-subjects Faktor GROUP (zwei Stufen: Kontrollen alt vs. Kontrollen jung) fand sich ein signifikanter Effekt für den Faktor HAND ($F=5,470$, $p=0,026^*$) sowie für den Faktor BIMAN ($F=100,829$, $p>0,0001^*$). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (GROUP, $F=14,798$, $p=0,001^*$) sowie ein Trend zum größeren Bilateralen Defizit in Kontrollen JUNG (Interaktion BIMAN*GROUP, $F=3,655$, $p=0,065$) (siehe Abbildung 14).

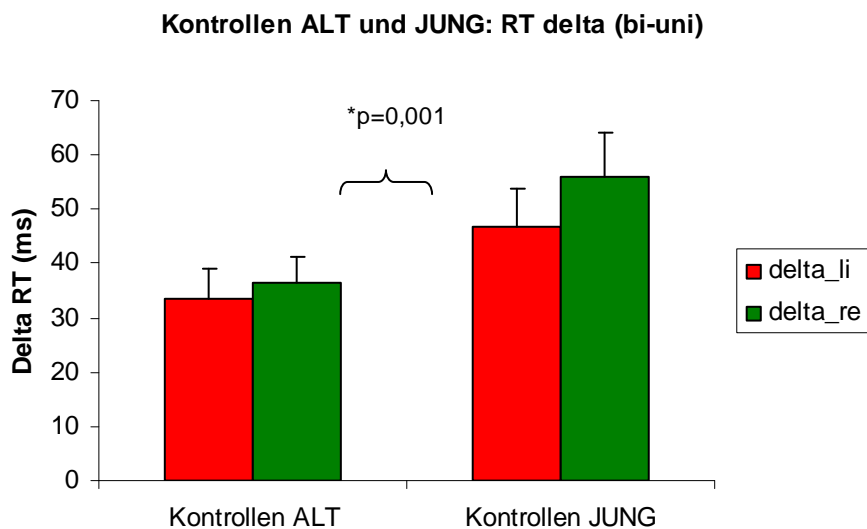


Abbildung 14: Bilaterales Defizit in RT zwischen linker/rechter Hand in Kontrollen ALT und JUNG. Mittelwerte aller n=21 Kontrollen ALT und n=12 Kontrollen JUNG. Y-Achse: Differenz zwischen bilateraler und unilateraler Reaktionszeit (RT) in ms, Fehlerindikator: Standardfehler

3.2 Kontroll- Experiment

Als mögliche Erklärungsmuster für das Bilaterale Defizit kommt u. a. das Phänomen der geteilten Aufmerksamkeit in Frage (siehe 1.5.1). In einem Kontrollexperiment wurde eine unilaterale RT-Aufgabe unter Mitbeachtung eines zweiten auditiven Stimulus untersucht. Der zusätzliche Stimulus führte jedoch zu keiner Verlängerung der Reaktionszeiten. Stattdessen zeigte sich, dass bei Patienten die RT im Kontrollexperiment (paretische Hand kp: 509.1 ms; gesunde Hand kg: 494.5 ms) signifikant verkürzt war im Vergleich zur reinen bilateralen RT (paretische Hand bp: 563.5 ms; gesunde Hand bg: 560.6 ms) [gepaarter T-Test kp vs. bp, $p=0,001^*$; gepaarter T-Test kg vs. bg, $p=0,000^*$] (siehe Abbildung 15). Auch bei Kontrollen ALT war die RT im Kontrollexperiment (linke Hand kli: 472.1 ms; rechte Hand kre: 475.6 ms) signifikant kleiner als die der reinen bilateralen RT (linke Hand bli: 528.8 ms; rechte Hand bre: 531.0 ms) [gepaarter T-Test kli vs. bli, $p=0,000^*$; gepaarter T-Test kre vs. bre, $p=0,007^*$] (siehe Abbildung 16).

Patienten: RT-Experiment vs Kontrollexperiment

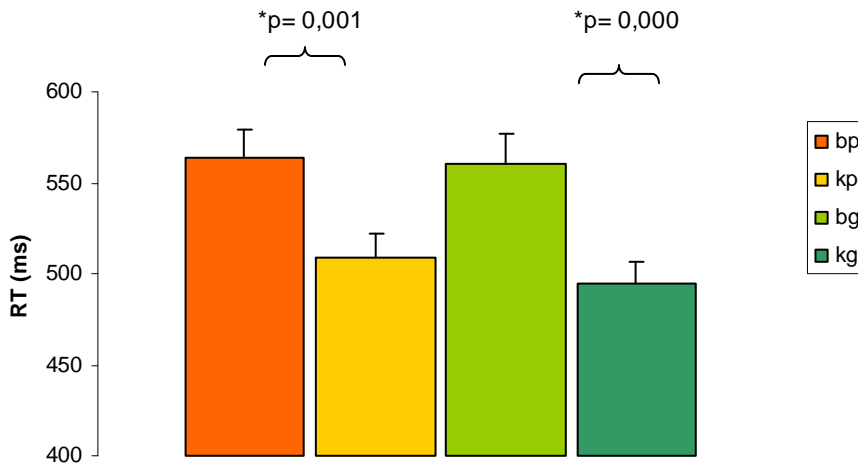


Abbildung 15: RT in unilateraler visuell/auditiver Bedingung im Kontrollexperiment und RT in bilateraler rein visueller Bedingung von paretischer und gesunder Hand in Patienten. Mittelwerte aller n=21 Patienten. Y-Achse: Reaktionszeit (RT) in ms. Fehlerindikator: Standardfehler. Bp: paretische Hand in bilateraler Bedingung, bg: gesunde Hand in bilateraler Bedingung, kp: paretische Hand im Kontrollexperiment, kg: gesunde Hand im Kontrollexperiment

Kontrollen ALT: RT Experiment vs Kontrollexperiment

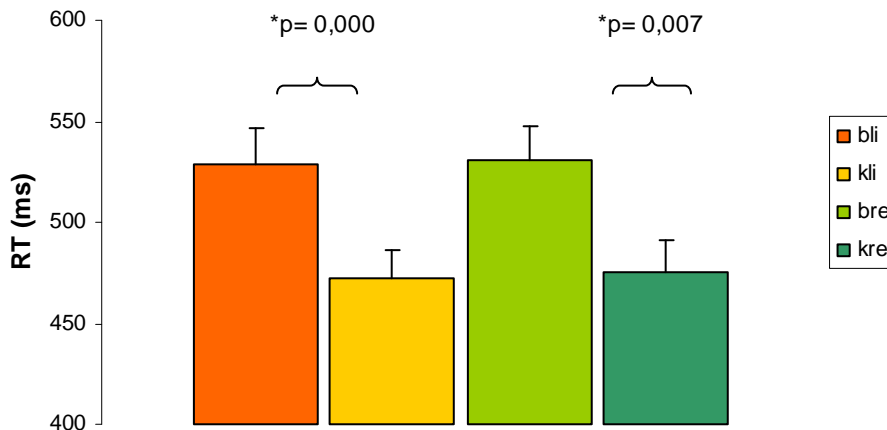


Abbildung 16: RT in unilateraler visuell/auditiver Bedingung im Kontrollexperiment und RT in bilateraler rein visueller Bedingung von linker und rechter Hand in Kontrollen ALT. Mittelwerte aller n=21 Kontrollen ALT. Y-Achse: Reaktionszeit (RT) in ms. Fehlerindikator: Standardfehler. Bli: linke Hand in bilateraler Bedingung, bre: rechte Hand in bilateraler Bedingung, kli: linke Hand im Kontrollexperiment, kre: rechte Hand im Kontrollexperiment

3.3 Rhythmik

3.3.1 Unilateral

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte der Intertappingintervalle (ITI) zwischen linker und rechter Hand in Patienten und Kontrollen ALT und JUNG [gepaarter T-Test unilateral paretisch vs. gesund, $p = 0,12$; gepaarter T-Test unilateral ALT links vs. rechts, $p = 0,66$; gepaarter T-Test JUNG links vs. rechts, $p = 0,31$]. Als Maß für die Rhythmizität wurde die Standardabweichung der Intertappingintervalle herangezogen.

In Tabelle 5 sind die Standardabweichungen der unimanuellen Intertappingintervalle (ITI) für jede Hand angegeben.

Tabelle 5: Standardabweichung (STABW) und Standardfehler (SE) der unilateralen Intertappingintervalle (ITI in ms) der n= 15 Patienten, n=15 Kontrollen ALT und n=10 Kontrollen JUNG

	ITI Patienten			ITI Kontrollen ALT			ITI Kontrollen JUNG	
	STABW	SE		STABW	SE		STABW	SE
Paretische Hand	130,04	15,21	Rechte Hand	123,42	13,54	Rechte Hand	109,17	5,67
Gesunde Hand	111,62	10,34	Linke Hand	115,55	12,73	Linke Hand	102,29	7,29

Hier zeigte sich bei der statistischen Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen der paretischen Hand in Patienten im Vergleich zur gesunden Hand, sowie der linken vs. der rechten Hand in Kontrollen ALT und JUNG [gepaarter T-Test unilateral paretisch vs. gesund, $p = 0,09$; gepaarter T-Test unilateral ALT links vs. rechts, $p = 0,27$; gepaarter T-Test unilateral JUNG links vs. rechts, $p = 0,35$].

3.3.2 Bilateral

Auch in der bilateralen Bedingung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte der Intertappingintervalle (ITI) zwischen paretischer und gesunder Hand in Patienten und linker und rechter Hand in Kontrollen ALT und JUNG [gepaarter T-Test bilateral paretisch vs. gesund, $p = 0,25$; ungepaarter

T-Test bilateral ALT links vs. rechts, $p = 0,85$; gepaarter T-Test bilateral JUNG links vs. rechts, $p = 0,16$].

In Tabelle 6 sind die Standardabweichungen der Intertappingintervalle (ITI) für jede Hand in der bilateralen Bedingung angegeben.

Tabelle 6: Mittelwerte (M) und Standardfehler (SE) der bilateralen Intertappingintervalle (ITI in ms) der n=15 Patienten, n=15 Kontrollen ALT und n=10 Kontrollen JUNG

	ITI Patienten			ITI Kontrollen ALT			ITI Kontrollen JUNG	
	Stabw	SE		Stabw	SE		Stabw	SE
Paretische Hand	116,57	10,69	Rechte Hand	111,29	10,74	Rechte Hand	94,46	5,25
Gesunde Hand	108,72	9,42	Linke Hand	109,64	10,57	Linke Hand	93,61	5,66

Bei der statistischen Analyse der Standardabweichungen über die Mittelwerte der bilateralen Intertappingintervalle (ITI) der paretischen Hand in Patienten im Vergleich zur gesunden Hand zeigten sich signifikant höhere Standardabweichungen der paretischen Hand (116.6 ms) im Vergleich zur gesunden Hand (108.72 ms) [gepaarter T-Test bilateral paretisch vs. gesund, $p = 0,04^*$]. Zwischen linker und rechter Hand in Kontrollen ALT und JUNG zeigten sich kein signifikanten Unterschiede [gepaarter T-Test bilateral ALT links vs. rechts, $p = 0,50$; gepaarter T-Test bilateral JUNG links vs. rechts, $p = 0,71$].

3.3.3 Vergleich zwischen Unilateral und Bilateral

Es zeigte sich kein signifikantes Bimanuelles Advantage in paretischer und gesunder Hand in Patienten sowie linker und rechter Hand in Kontrollen ALT. Die bilaterale Standardabweichung (Stabw) über die Mittelwerte der ITI war bei den Schlaganfallpatienten in der paretischen Hand mit 116.56 nicht signifikant unterschiedlich zur unilaterale Stabw mit 130.04 [gepaarter T-Test, $p = 0,33$]; die bilaterale Stabw über die Mittelwerte der ITI der gesunden Hand war mit 108.72 ebenfalls nicht signifikant geringer als die unilaterale Stabw mit 111.62

[gepaarter T-Test, $p = 0,72$] (siehe Abbildung 17). Die bilaterale Stabw über die Mittelwerte der ITI war in der linken Hand der Kontrollen ALT mit 109.64 nicht signifikant geringer als die unilaterale Stabw mit 155.54 [gepaarter T-Test, $p = 0,43$], die bilaterale Stabw über die Mittelwerte der ITI war in der rechten Hand der Kontrollen ALT mit 111.29 nicht signifikant geringer als die unilaterale Stabw mit 123.42 [gepaarter T-Test, $p = 0,12$] (siehe Abbildung 18). In den Kontrollen JUNG zeigte sich ein signifikantes Bimanuelles Advantage für die rechte Hand: die bilaterale Stabw über die Mittelwerte der ITI war in der rechten Hand mit 94.46 signifikant geringer als die unilaterale Stabw mit 109.17 [gepaarter T-Test, $p = 0,047^*$], in der linken Hand war die bilaterale Stabw mit 93.61 nicht signifikant geringer als die unilaterale mit 102.29 [gepaarter T-Test, $p = 0,33$] (siehe Abbildung 19). Des weiteren zeigte sich kein signifikantes Bimanuelles Advantage beim Vergleich von gepoolten Kontrollen ALT und JUNG mit Patienten.

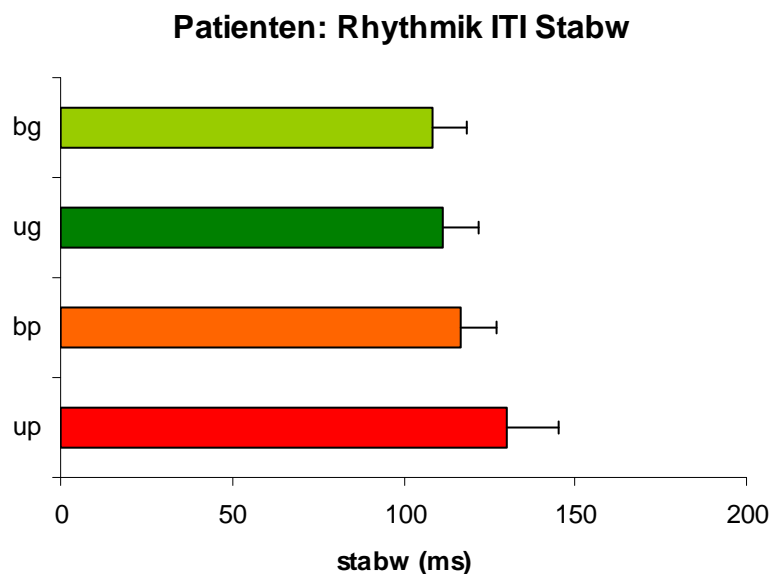


Abbildung 17: Standardabweichung (stabw, Einheit ms) über die Mittelwerte der Intertappingintervalle (ITI) bei Patienten. Stabw aller $n=15$ Patienten, y-Achse: stabw, Fehlerindikator: Standardfehler. Up=unilateral paretische Hand, bp=bilateral paretische Hand, ug=unilateral gesunde Hand, bg= bilateral gesunde Hand

Kontrollen ALT: Rhythmik ITI stabw

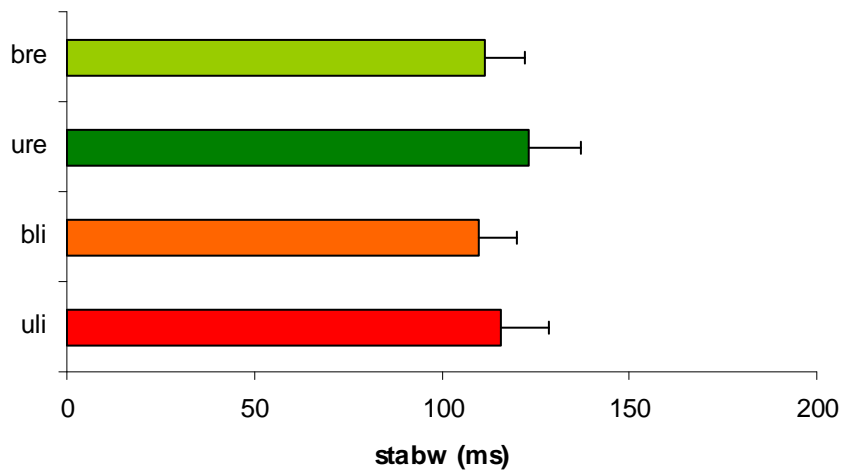


Abbildung 18: Standardabweichung (stabw, Einheit ms) über die Mittelwerte der Intertappingintervalle (ITI) bei Kontrollen ALT. Stabw aller n=15 Kontrollen, y-Achse: stabw, Fehlerindikator: Standardfehler. Uli=unilateral linke Hand, bli=bilateral linke Hand, ure=unilateral rechte Hand, bre=bilateral rechte Hand.

Kontrollen JUNG: Rhythmik ITI stabw

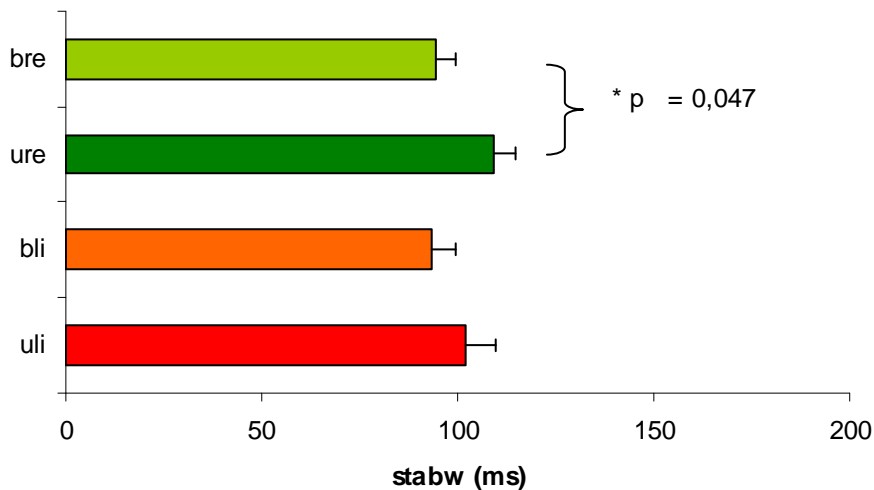


Abbildung 19: Standardabweichung (stabw, Einheit ms) über die Mittelwerte der Intertappingintervalle (ITI) bei Kontrollen JUNG. Mittelwerte aller n=10 Kontrollen, y-Achse: stabw, Fehlerindikator: Standardfehler. Uli=unilateral linke Hand, bli=bilateral linke Hand, ure=unilateral rechte Hand, bre=bilateral rechte Hand.

3.3.4 Vergleich zwischen Schlaganfallpatienten und Kontrollen

Um auch hier die Daten zwischen den Gruppen vergleichbar zu machen wurde bei den gesunden Kontrollprobanden jeweils die Seite als „paretisch“ definiert, die der paretischen Seite des gematchten Patienten entsprach. In der multifaktoriellen ANOVA mit den within-subject Faktoren PARESE (zwei Stufen: paretisch vs. gesund), BIMAN (zwei Stufen: unimanuell vs. bimanuell) und between-subjects Faktor GROUP (zwei Stufen: Patienten vs. Kontrollen) fand sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der einzelnen Gruppen für den Faktor PARESE ($F=6,52$, $p=0,016^*$) nicht jedoch für den Faktor BIMAN ($F=2,238$, $p=0,146$). Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (GROUP, $F=0,014$, $p=0,907$) festhalten. Die Interaktion GROUP*PARESE ($F=2,195$, $p=0,15$) und GROUP*BIMAN ($F=0,005$, $p=0,943$) waren ebenfalls nicht signifikant.

3.3.5 Vergleich zwischen Kontrollen ALT und JUNG

In den within-subject Faktoren HAND (zwei Stufen: links vs. rechts), BIMAN (zwei Stufen: unimanuell vs. bimanuell) und between-subjects Faktor GROUP (zwei Stufen: Kontrollen ALT vs. Kontrollen JUNG) fand sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der einzelnen Gruppen für den Faktor HAND ($F=4,551$, $p=0,044^*$), nicht jedoch für den Faktor BIMAN ($F=2,11$, $p=0,16$). Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (GROUP, $F=1,199$, $p=0,301$) festhalten. Die Interaktion GROUP*HAND ($F=0,076$, $p=0,785$) und GROUP*BIMAN ($F=0,023$, $p=0,881$) waren ebenfalls nicht signifikant.

3.4 Kraft

3.4.1 Unilateral

Im Folgenden sind Mittelwerte der maximalen unimanuellen Faustschlusskraft für jede Hand in Newton gezeigt. Die Faustschlusskraft der paretischen Hand (306,651 N) in Patienten war signifikant geringer als die der gesunden Hand (354,708 N) [gepaarter T-Test, $p= 0,01^*$]. In Kontrollen ALT unterschieden sich die Faustschlusskraft der linken und rechten Hand nicht signifikant [gepaarter T-Test, $p= 0,13$] (siehe Abbildung 20).

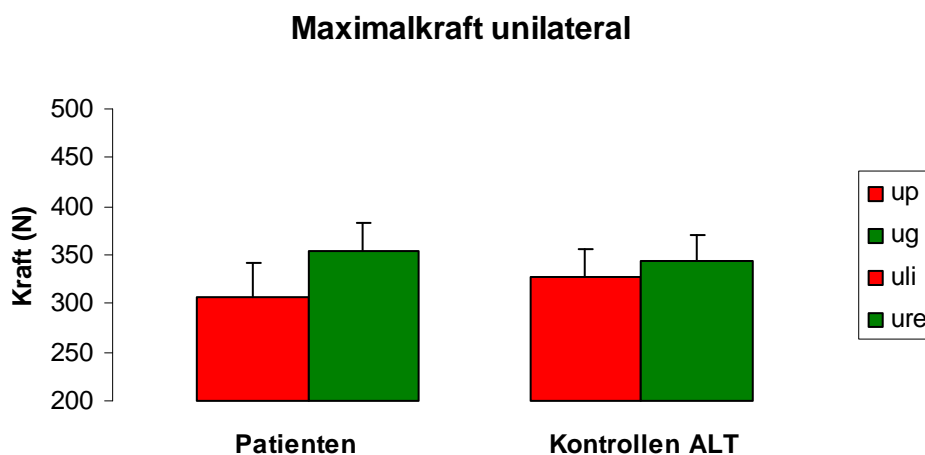


Abbildung 20: Maximale Faustschlusskraft unilateral in Newton (N) von paretischer/gesunder Hand in Patienten und linker/rechter Hand in Kontrollen ALT. Mittelwerte der $n=16$ Patienten und $n=16$ Kontrollen ALT. Y-Achse: Kraft in Newton (N). Fehlerindikator: Standardfehler. Up: paretische Hand in unilateraler Bedingung, ug: gesunde Hand in unilateraler Bedingung, uli: linke Hand in unilateraler Bedingung, ure: rechte Hand in unilateraler Bedingung

3.4.2 Bilateral

Im Folgenden sind Mittelwerte der maximalen Faustschlusskraft für jede Hand in der bilateralen Bedingung in Newton (N) gezeigt. Die bilaterale Faustschlusskraft der paretischen Hand (304,055 N) in Patienten war signifikant geringer als die der gesunden Hand (350,378 N) [gepaarter T-Test, $p= 0,02^*$]. In Kontrollen ALT war die linke Hand (324,460 N) signifikant schwächer im max. Faustschluss als die rechte Hand (347,192 N) [gepaarter T-Test, $p= 0,05^*$] (siehe Abbildung 21).

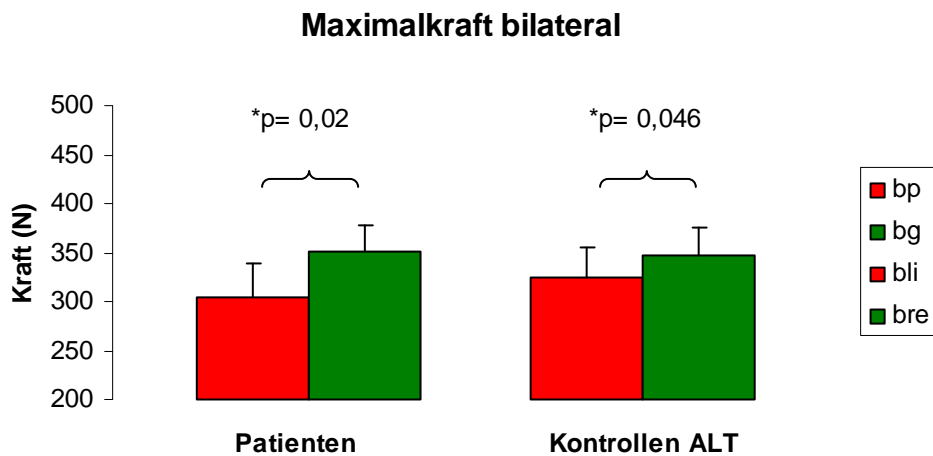


Abbildung 21: Maximale Faustschlusskraft bilateral in Newton (N) von paretischer/gesunder Hand in Patienten und linker/rechter Hand in Kontrollen ALT. Mittelwerte der n= 16 Patienten und n=16 Kontrollen ALT. Y-Achse: Kraft in Newton (N). Fehlerindikator: Standardfehler. Up: paretische Hand in unilateraler Bedingung, ug: gesunde Hand in unilateraler Bedingung, uli: linke Hand in unilateraler Bedingung, ure: rechte Hand in unilateraler Bedingung

3.4.3 Bilaterales Defizit

Im statistischen Vergleich unilateraler und bilateraler maximaler Faustschlusskraft zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Bedingungen. Die unilaterale max. Faustschlusskraft der paretischen Hand (306,651 N) war im Mittelwert aller Patienten nicht größer als bilaterale max. Faustschlusskraft (304,055 N) [gepaarter T-Test, $p= 0,58$]. Auch in der gesunden Hand der Patienten zeigte sich kein signifikantes Bilaterales Defizit [gepaarter T-Test, $p= 0,35$] (siehe Abbildung 22). Auch bei den Kontrollen ALT und JUNG war kein signifikantes Bilaterales Defizit nachweisbar [gepaarter T-Test Kontrollen ALT rechte Hand, $p= 0,38$; gepaarter T-Test Kontrollen ALT linke Hand, $p= 0,59$]; [gepaarter T-Test Kontrollen JUNG rechte Hand, $p= 0,33$; gepaarter T-Test Kontrollen JUNG linke Hand, $p= 0,15$] (siehe Abbildung 23, Abbildung 24).

Patienten: Maximalkraft

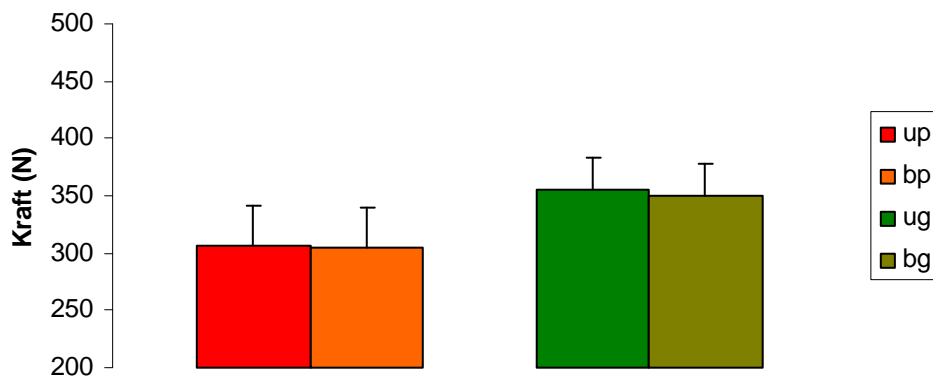


Abbildung 22: Bilaterales Defizit in der maximalen Faustschlusskraft bei Patienten. Mittelwerte aller n=16 Patienten, y-Achse: Kraft in Newton (N), Fehlerindikator: Standardfehler. Up=unilateral paretische Hand, bp=bilateral paretische Hand, ug=unilateral gesunde Hand, bg=bilateral gesunde Hand

Kontrollen ALT: Maximalkraft

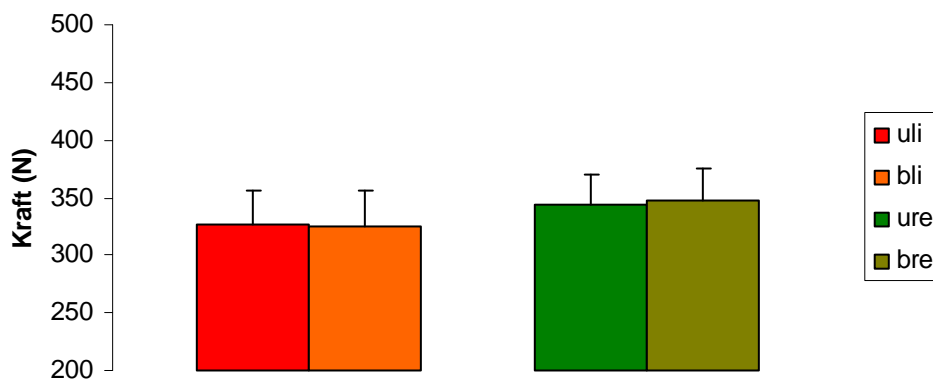


Abbildung 23: Bilaterales Defizit in der maximalen Faustschlusskraft bei Kontrollen ALT. Mittelwerte aller n=16 Kontrollen ALT, y-Achse: Kraft in Newton (N), Fehlerindikator: Standardfehler. Uli=unilateral linke Hand, bli=bilateral linke Hand, ure=unilateral rechte Hand, bre=bilateral rechte Hand

Kontrollen JUNG: Maximalkraft

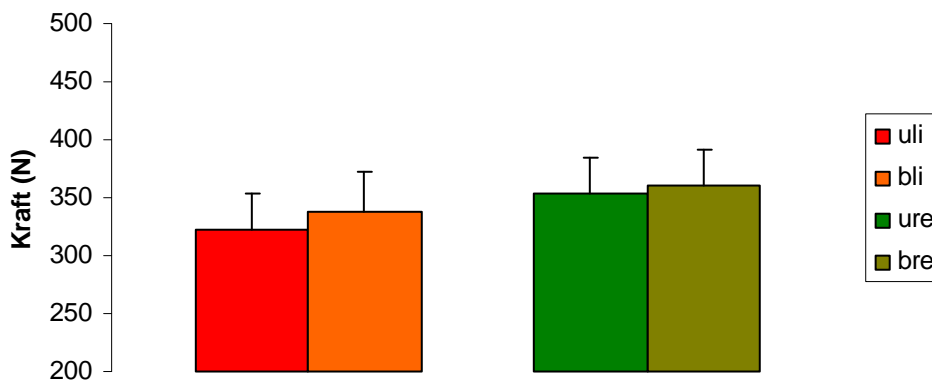


Abbildung 24: Bilaterales Defizit in der maximalen Faustschlusskraft bei Kontrollen JUNG. Mittelwerte aller n=8 Kontrollen JUNG, y-Achse: Kraft in Newton (N), Fehlerindikator: Standardfehler. Uli=unilateral linke Hand, bli=bilateral linke Hand, ure=unilateral rechte Hand, bre=bilateral rechte Hand

3.4.4 Vergleich Schlaganfallpatienten und Kontrollen

Um eine Vergleichbarkeit der Daten zwischen den Gruppen zu erreichen wurde bei den gesunden Kontrollprobanden jeweils die Seite als „paretisch“ definiert, die der paretischen Seite des gematchten Patienten entsprach. In der multifaktoriellen ANOVA mit den within-subject Faktoren PARESE (zwei Stufen: paretisch vs. gesund), BIMAN (zwei Stufen: unimanuell vs. bimanuell) und between-subjects Faktor GROUP (zwei Stufen: Patienten vs. Kontrollen) fand sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der einzelnen Gruppen für den Faktor PARESE ($F=8,825$, $p<0,006^*$), nicht jedoch für den Faktor BIMAN ($F=0,542$, $p=0,467$). Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (GROUP, $F=0,026$, $p=0,873$) festhalten. Die Interaktion GROUP*PARESE ($F=2,473$, $p=0,126$) und GROUP*BIMAN ($F=0,840$, $p=0,367$) war ebenfalls nicht signifikant.

3.4.5 Vergleich zwischen Kontrollen ALT und JUNG

In den within-subject Faktoren HAND (zwei Stufen: links vs. rechts), BIMAN (zwei Stufen: unimanuell vs. bimanuell) und between-subjects Faktor GROUP (zwei Stufen: Kontrollen ALT vs. Kontrollen JUNG) fand sich ein signifikanter

Unterschied innerhalb der einzelnen Gruppen für den Faktor HAND ($F=8,749$, $p=0,007^*$); Es fand sich ein Trend für den Faktor BIMAN ($F=3,440$, $p=0,077$). Kein signifikanter Unterschied ließ sich zwischen den Gruppen (GROUP, $F=0,031$, $p=0,862$) festhalten. Die Interaktion GROUP*HAND ($F=0,126$, $p=0,726$) und GROUP*BIMAN ($F=2,992$, $p=0,098$) war ebenfalls nicht signifikant.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Interhemisphärische Interaktionen bei chronischen Schlaganfallpatienten und gesunden „gematchten“ Kontrollprobanden wurden mittels bimanuellen Aufgaben untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die bilaterale Reaktionszeit (RT) signifikant höher war als die unilaterale RT in allen drei Probandengruppen (sogenanntes Bilaterales Defizit). Dieser Effekt ließ sich jedoch nicht in der Testung der Handkraft beweisen. Die bilaterale Rhythmizität der Hände war – außer die rechte Hand der jungen Kontrollprobanden betreffend – nicht signifikant besser als die unilaterale Rhythmizität (kein Bimanuelles Advantage).

Die Vermutung, dass bei Schlaganfallpatienten eine erhöhte Interhemisphärische Inhibition zu einem größeren Bilateralen Defizit in der paretischen Hand im Vergleich zur gesunden Hand führt, konnte in der untersuchten Patientengruppen jedoch nicht bestätigt werden. Allerdings zeigte sich ein Trend zu einem generell etwas höheren Bilateralen Defizit bei Schlaganfallpatienten im Vergleich zu den altersgematchten Kontrollen.

Im Folgenden werden diese Ergebnisse anhand der in der Literatur verfügbaren Daten im Detail diskutiert.

4.2 Bilaterales Defizit

4.2.1 Interhemisphärische Inhibition und Bilaterales Defizit

In der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikantes Bilaterales Defizit in paretischer und gesunder Hand der Patienten sowie rechter und linker Hand der Kontrollen ALT und JUNG nachgewiesen werden.

Ohtsuki et al. (1994) postulierten in ihrer Studie mit gesunden Probanden, dass durch zeitgleiche Aktivierung von linkem und rechtem M1 bei Ausführung einer bimanuellen Bewegung eine gegenseitige Verstärkung der Interhemisphärischen Inhibition entsteht, die dann zu einer Verlängerung der Reaktionszeit bei bimanueller Aufgabe im Vergleich zur Unimanuellen führt.

Anders als beim Bilateralen Defizit der Patienten und Kontrollen ALT zeigte die rechte Hand in Kontrollen JUNG eine signifikant höhere bilaterale RT im Vergleich zur linken Hand.

Ein möglicher Erklärungsansatz findet sich in einer Studie von Duque et al. (2007): die zeigte, dass mittels TMS in gesunden Probanden Bewegungen der rechten Hand mit einer Desinhibition des kontralateralen M1 im Vergleich zu Bewegungen der linken Hand einhergingen, und somit ein (IHI) Ungleichgewicht zugunsten der Inhibition des ipsilateralen M1 bei Bewegungen der rechten Hand entsteht. Diese (IHI) Asymmetrie scheint nur bei Bewegungen und nicht in Ruhe aufzutreten (De Gennaro et al., 2004; Salerno und Georgesco, 1996; Meyer et al., 1995, 1998). Anhand dieser Erkenntnisse kann postuliert werden, dass ein größeres Bilaterales Defizit der rechten Hand im Vergleich zur linken Hand durch verstärkte Inhibition des ipsilateralen M1 hervorgerufen wird. Duque et al. (2007) argumentierten weiter, dass dieser Prozess möglicherweise die Muskeln der rechten Hand von der Inhibition durch den kontralateralen M1 entbindet und gleichzeitig das Auftreten von Aktivität im ipsilateralen M1 unterbindet und somit eine Erhöhung der Kontrolle über Bewegungen der rechten Hand erwirke. Einige Studien diskutierten, dass eine Verminderung der IHI im kontralateralen M1 während der Bewegungsvorbereitung das motorische Kommando an die sich bewegende Hand so beeinflusse, dass eine gezielte Rekrutierung ganz bestimmter Muskeln zur richtigen Zeit erfolge (Davare et al., 2007; Murase et al., 2004; Sohn und Hallett, 2004; Hallett, 2000, 2003, 2004).

Warum der Unterschied im Bilateralen Defizit zwischen dominanter und nicht dominanter Hand nur bei den jungen Kontrollen und nicht bei den alten Kontrollen und Schlaganfallpatienten nachweisbar war, ist unklar. Unter Umständen liegt dies an den veränderten Interhemisphärischen Interaktionen und der vermehrten bilateralen Aktivierung selbst bei einfachen Aufgaben im Alter (siehe folgender Abschnitt).

4.2.2 Einfluss des Alters auf interhemisphärische Interaktionen und Bilaterales Defizit

In dieser Studie zeigte sich das Bilaterale Defizit der Kontrollen JUNG signifikant größer als das der Kontrollen ALT. Sailer et al. (2000) fanden heraus, dass es bei älteren Probanden zu einer verstärkt bilateralen Verteilung der Aktivität und erhöhter Aktivierung des mesialen frontozentralen Kortex incl. supplementärmotorischem Kortex kommt. In älteren Menschen zeigte sich insgesamt eine erhöhte Aktivierung in motorische Prozesse involvierter kortikaler Regionen. Die Autoren konnten somit nachweisen, dass das alternde Gehirn im Vergleich zum Jungen zur Bewältigung der gleichen Aufgabe vermehrt bilaterale kortikale sensomotorische/ prämotorische Regionen rekrutieren muss. Zahlreiche bildgebende und elektrophysiologische Studien während Bewegungen unterschiedlicher Komplexität zeigten, dass Rekrutierung zusätzlicher Hirnregionen eine Reaktion des Gehirns auf erhöhte funktionelle Anforderung darstellt (Chen et al., 1997; Gerloff et al., 1997/1998; Catalan et al., 1998; Manganotti et al., 1998; Kawashima et al., 1998; Hummel et al., 2003). Erhöhte Komplexität der Bewegung resultierte in gesteigerter Aktivierung von kontra- und ipsilateralem Primären Sensomotorischen Kortex, bilateralen lateralen Prämotorischen Regionen und der Supplementärmotorischen Region (Rao et al., 1993; Catalan et al., 1998; Manganotti et al., 1998; Gerloff et al., 1997/1998). Wie die vermehrte bilaterale Aktivierung im Alter entsteht und ob sie allein Folge einer erhöhten relativen Komplexität der Bewegungen für das ältere Gehirn darstellt, ist aktuell unklar. In Anbetracht unserer Untersuchungen wäre zu vermuten, dass ein Abnehmen des Bilateralen Defizits im Alter auf einer verminderten Interhemisphärischen Inhibition und somit verstärkter bilateraler Aktivierung beider Hemisphären in einer bimanuellen Aufgabe beruht. Es gibt Hinweise auf eine reduzierte intrakortikale Inhibition im Alter (Peinemann et al. 2001, Hortobágyi et al. 2006). Boroojerdi et al. (1998) konnten jedoch in einer TMS- Studie in Ruhe keinen Unterschied in der Interhemisphärischen Inhibition (IHI) junger und älterer Probanden nachweisen. Während einer isometrischen Handkontraktion fand

sich jedoch bei älteren Probanden eine reduzierte long-latency IHI im Vergleich zu jungen Probanden bei gleichbleibender IHI in Ruhe (Talelli et al. 2008b). Zwei weitere Studien zeigten, dass fortgeschrittenes Alter mit erhöhter aufgabenbezogener Aktivität im rechten (ipsilateralen) Primären Motorkortex (M1) während Faustschluss der rechten Hand einherging (Naccarato et al., 2006; Ward et al., 2008). Diese Ergebnisse werden von den Autoren unter anderem auf eine mutmaßliche Reduktion der IHI zwischen den Motorkortices älterer Menschen zurückgeführt (Naccarato et al., 2006; Ward et al., 2008). Des Weiteren zeigte sich ein erhöhtes BOLD Signal bei gesteigerter Faustschlusskraft in bilateralen ventrolateralen Prämotorkortices deutlicher in älteren Probanden (Talelli et al. 2008). Talelli et al. (2008) bestätigen in ihrer Studie, dass es mit zunehmendem Alter zu einer gesteigerten aufgabengebundenen Aktivität im ipsilateralen M1 kommt. Sie sehen in den Ergebnissen ihrer Studie Parallelen zu Ergebnissen bei Patienten mit subkortikalem Schlaganfall, die, wie bei den älteren Probanden, eine Verschiebung der Aktivierungsmuster bei Handmotorik vom kontralateralen M1 zu bilateralen prämotorischen Regionen, bei schwerer betroffenen Patienten (Ward et al., 2003) und in Patienten mit größerem kortikospinalen Schaden (Ward et al., 2007) zeigen. So sollen prämotorische Regionen zur Optimierung der motorischen Antwort nicht nur im geschädigten Gehirn, sondern auch in gesunden Individuen mit erniedrigter Erregbarkeit des Motorkortex aktiv sein (Talelli et al., 2008). Sie vermuten weiter, dass ähnliche Reorganisationsmuster wie nach subkortikalem Schlaganfall schon als Teil des normalen Altersprozesses abgelaufen sind, und dass Menschen mit „älteren“ Gehirnen somit über weniger Erholungspotential nach Schädigung verfügen. Eine Hypothese, die es durch weitere Studien zu überprüfen gilt.

4.2.3 Interhemisphärische Inhibition vs. geteilte Aufmerksamkeit

In Konkurrenz zur Hypothese, dass das Bilaterale Defizit durch veränderte Interhemisphärische Inhibition zustande kommt, steht die Hypothese der Geteilten Aufmerksamkeit (divided attention). Withaar und Brouwer (2003)

beschreiben diese zum einen über die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung in Relation zur Dauer einzelner, in die Geteilte Aufmerksamkeit involvierter kognitiver Prozesse. Zum anderen beschreiben sie diese über geistige Flexibilität - ein Wechsel der Aufmerksamkeit zwischen Aufgaben kann nicht zeitgleich ausgeführt werden - und über Zeiteilung - die Fähigkeit zwei zusammentreffende Aufgaben zeitgleich auszuführen. In unserem Kontrollexperiment konnte gezeigt werden, dass in der Ausführung einer unilateralen RT-Aufgabe unter Mitbeachtung eines zweiten auditiven Stimulus (also einer komplexeren Aufgabenstellung) die Mittelwerte der RT im Vergleich zu rein visuell stimulierter bilateraler RT-Aufgabe nicht verlängert sondern verkürzt waren. Somit lässt sich das Bilaterale Defizit in diesen Experimenten nicht allein durch divided attention erklären. Auffällig in der Auswertung war, dass die Reaktionszeiten im Kontrollexperiment kürzer waren als in den RT-Experimenten. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür ist, dass das Kontrollexperiment immer nach dem RT-Experiment durchgeführt wurde, und die Probanden schon für die RT-Experimente mit denselben visuellen Stimuli trainiert waren. Gegen die Hypothese der divided attention als alleinige Erklärung für das Phänomen des Bilateralen Defizits sprechen darüber hinaus weitere Untersuchungen. So konnten Howard und Enoka (1991) zeigen, dass es bei simultaner Aktivierung von Arm und Bein – eine Aufgabe die höhere Aufmerksamkeit erfordere als die zeitgleiche Aktivierung von beiden Beinen – zu keinem Unterschied im Bilateralen Defizit kam. Ohtsuki (1983) konnte ebenfalls zeigen, dass die bilaterale Aktivierung nicht-homologer Muskeln zu keinem Bilateralen Defizit oder Advantage führte. Division of attention führt zu einer kleineren Bereitschaftspotential-(CNV)-Amplitude (Tecce et al., 1976). Tecce et al. (1976) beschrieben eine positive und mono-tonische Beziehung zwischen der Größe des späten Bereitschaftspotentials und der der Aufgabe zugewandten Aufmerksamkeit. Sofern man also eine geteilte Aufmerksamkeit als Ursache für das Bilaterale Defizit postuliert, sollte die Größe der monopolen CNV während der Vorbereitungsphase einer bilateralen RT Aufgabe abnehmen im Gegensatz zur unilateralen Aufgabe. Taniguchi et al. (2001) konnten jedoch keinen Unterschied zwischen der Amplitude der späten

CNV in der bilateralen und unilateralen Bedingung des BiD-Paradigmas feststellen. Demzufolge wäre in Anlehnung an Tecce's Annahme das Phänomen des Bilateralen Defizits nicht auf eine geteilte Aufmerksamkeit während der motorischen Vorbereitungsphase zurück zu führen.

4.2.4 Bilaterales Defizit bei Schlaganfallpatienten

In der unilateralen RT zwischen paretischer und gesunder Hand in Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, als Hinweis auf gute motorische Erholung im rekrutierten Kollektiv. Dies gibt Hinweise darauf, dass die ausgewählten Schlaganfallpatienten sich im Mittel von der Parese sehr gut erholt hatten. Turton et al. (1996) und Netz et al. (1997) zeigten, dass ipsilaterale kortikomotoneuronale Verbindungen von der ungeschädigten Hemisphäre zur paretischen Hand bei Patienten mit wenig motorischer Erholung funktionell am effektivsten waren, was zu einem Unterschied im Antwortverhalten der Hände führen könnte. Werhahn et al. (2003) beschreiben, dass chronische Schlaganfallpatienten mit guter motorischer Erholung eine Reorganisation der Aktivität in der geschädigten Hemisphäre erleben.

Einige Studien konnten mittels TMS eine verstärkte Interhemisphärische Inhibition der gesunden Hemisphäre auf die geschädigte bei Schlaganfallpatienten bei Bewegung der paretischen Hand nachweisen (Murase et al., 2004; Duque et al., 2005). Die IHI von der geschädigten auf die gesunde Hemisphäre scheint zumindest in Bewegung nicht gestört zu sein (Duque et al. 2005) bzw. wenige Wochen nach dem Akutereignis in Ruhe sogar reduziert zu sein (Bütefisch et al. 2008).

Der erhöhte inhibitorische Einfluss der intakten auf die läsionierte Hemisphäre bei weitestgehend normaler oder reduzierter Interhemisphärischer Inhibition von der geschädigten zur gesunden Seite könnte – so die Hypothese der vorliegenden Studie – zu einem größeren Bilateralen Defizit (BiD) in der paretischen Hand bei Schlaganfallpatienten führen. Dieses ließ sich jedoch zumindest beim untersuchten Patientenkollektiv nicht nachweisen. Aus welchem Grund zeigt sich jedoch kein größeres BiD für die paretische Hand im

Vergleich zur gesunden Hand? Möglicherweise kommt es vor endgültigem motorischen Output zu einer Abstimmung der RT beider Hände, ähnlich dem von Helmut und Ivry (1996) aufgestellten Konzept der effektorspezifischen Zeitgeber im Bereich der Rhythmizität: sie postulieren, dass beim bimanuellen Tapping zwei unabhängige Zeitgeber ihre Kommandos mitteln bevor diese endgültig an die Motoreinheiten übermittelt werden. Nach diesem Konzept wären größere Unterschiede in der Reaktionszeit nicht zu erwarten. Eine andere mögliche Erklärung wäre, dass das BiD für kleinere Änderungen der IHI nicht sensitiv genug ist. Oder die Veränderungen der IHI besitzen zumindest im Hinblick auf das BiD keine funktionelle Relevanz. Murase et al. (2004) konnten eine Korrelation zwischen erhöhter IHI und schlechterer motorischer Funktion zeigen. In der vorliegenden Studie wurden v. a. Patienten mit nur noch geringen residuellen Defiziten untersucht (Median des RMMA Score 15, gleiche RT der paretischen und gesunden Hand), so dass unter Umständen im untersuchten Patientenkollektiv die IHI nicht oder kaum mehr verändert war. Zur Klärung dieser Frage könnte eine direkte Messung der IHI bei den untersuchten Patienten beitragen.

In dieser Untersuchung zeigt sich jedoch ein Trend ($p=0,087$) zu einem insgesamt größeren BiD bei Schlaganfallpatienten im Vergleich zu alters- und geschlechtsgepaarten Kontrollprobanden unabhängig von der paretischen bzw. gesunden Seite. Dies könnte als ein weiterer Hinweis auf eine eher generalisiert gestörte Interhemisphärische Interaktion nach einem Schlaganfall interpretiert werden.

4.3 Bilaterale Rhythmizität

In den Experimenten zur zeitlichen Präzision/ Rhythmizität der Hände zeigte sich ein signifikantes Bimanuelles Advantage der rechten Hand im Vergleich zur linken Hand in den Kontrollen JUNG. Möglicherweise lässt sich das Auftreten des Phänomens in der rechten Hand (nicht jedoch der linken) durch die Rechtshändigkeit aller Versuchspersonen erklären. In Schlaganfallpatienten wie auch in Kontrollen ALT konnte im Gegensatz zu anderen Studien (Helmut und

Ivry 1996, Drewing und Aschersleben 2003) kein signifikantes Bimanuelles Advantage nachgewiesen werden.

Die Hypothese, dass sich eine bei Schlaganfallpatienten verstärkte IHI in einer Reduktion des Bimanuellen Advantage widerspiegelt, kann in diesen Experimenten bei fehlendem Bimanuellen Advantage nicht überprüft werden.

Aus welchem Grund zeigt sich in diesen Experimenten kein signifikantes Bimanuelles Advantage?

Eine mögliche Erklärung ist, dass sich durch die im Experiment konstante Tonvorgabe der Einfluss eines zentralen Timers, wie im Wing-Kristofferson-Modell postuliert, nicht entfalten kann, und somit das Phänomen des Bimanuellen Advantage nicht zum tragen kommen kann.

Um diesen Erklärungsansatz zu überprüfen sollte in weiterführenden Experimenten ein Versuchsaufbau mit initialer Tonvorgabephase gefolgt von einer Phase ohne Tonvorgabe und eigenständiger rhythmischer Antwort der Probanden versucht werden.

Helmut und Ivry (1996) beschrieben ein Modell mehrerer effektorspezifischer Timer (beispielsweise einen für jede Hand) deren motorisches Output bei bimanueller Performance durch Mittelung zu einer niedrigeren ITI- Varianz führen soll. Durch pathologische IHI in chronischen Schlaganfallpatienten könnte die Fähigkeit der Mittelung der timer-generierten motorischen Outputs reduziert sein, oder gar verloren gehen.

Interessant ist das nachweisbare Bimanuelle Advantage der dominanten Hand bei jungen Kontrollprobanden, was auf einen möglichen altersspezifischen Einfluss auf das Bimanuelle Advantage schließen lässt. Es wäre somit denkbar, dass die nachgewiesene vermehrte Aktivierung beider Hemisphären und Rekrutierung zusätzlicher motorischer Areale bei älteren Menschen einen Einfluss auf die intrazerebrale Verrechnungsleistung der Timer hat.

Weiterführende Untersuchungen hinsichtlich des Einflusses der IHI auf die Rhythmizität der Hände sind notwendig.

4.4 Bilaterale Handkraft

4.4.1 Fehlendes Bilaterales Defizit bei bilateralem Faustschluss

In Kontrollen ALT zeigte sich die unilaterale Faustschlusskraft der linken Hand gegenüber der rechten Hand nicht signifikant unterschiedlich, wohingegen in bilateralem Faustschluss der Kontrollen ALT die rechte Hand signifikant stärker war als die linke Hand. Dieses Phänomen lässt sich möglicherweise durch die Rechtshändigkeit der Probanden erklären; bei bilateralem Faustschluss scheint diese Dominanz eher aufzufallen.

Es zeigte sich jedoch kein signifikantes Bilaterales Defizit der Faustschlusskraft bei den Patienten und alten sowie jungen Kontrollen. Einige Studien haben Kraft- und EMG-Veränderungen beschrieben, die darauf schließen lassen, dass Versuchspersonen weniger gut willkürlich Muskeln aktivieren können, wenn mehr als eine Muskelgruppe zeitgleich aktiviert wird (Howard und Enoka, 1991; Ohtsuki, 1981; Ohtsuki, 1983; Vandervoort et al., 1984). Diese Studien haben postuliert, dass die maximale Willkürkraft bei simultaner Aktivierung homologer Muskeln abnimmt aber nicht, wenn nicht-homologe Muskeln sich simultan kontrahieren (Ohtsuki, 1983; Howard und Enoka, 1991). Herbert und Gandevia (1996) stellten ebenfalls eine Minderung der Aktivierung in homologen Daumenadduktoren bei simultanem Einsatz der Muskeln fest, die jedoch im Vergleich zu den vorherigen Studien mit proximaleren Muskeln sehr gering ausfiel und eine zweifelhafte physiologische Relevanz aufwies. Sie erklärten diesen Unterschied durch die Messung von Muskeln unterschiedlicher Größen in den Studien. Kroll (1965) zeigte in seiner Studie ebenfalls kein Bilaterales Defizit bei Aktivierung von Handmuskulatur und Henry und Smith (1961) konnten nur einen sehr geringen Effekt nachweisen. In den Kontext dieser Studien passt auch, dass in unserer Studie bei Untersuchung distaler Muskeln bzw. Handmuskel kein Unterschied zwischen unimanueller und bimanueller Bedingung gefunden werden konnte.

4.4.2 Handmotorik bei Schlaganfallpatienten

Die Faustschlusskraft der paretischen Hand ist im Vergleich zur gesunden Hand von Schlaganfallpatienten als auch im Vergleich zu Händen von gesunden Kontrollen reduziert (Haaland et al., 1981; Colebatch and Gandevia, 1989; Jones et al., 1989). Die Maximale Faustschlusskraft der paretischen Hand normalisiert durch die maximale Faustschlusskraft der nicht betroffenen Seite scheint ein nützliches Maß für Funktion der oberen Extremität bei chronischen Schlaganfallpatienten zu sein (Boissy et al., 1999).

Auch in dieser Studie war die unilaterale und bilaterale Faustschlusskraft der paretischen Hand in Patienten signifikant geringer als die der gesunden Hand. Ward et al. (2007) zeigten in einer fMRI Studie, dass sowohl in gesunden Kontrollen als auch bei Patienten mit geringer Schädigung des kortikospinalen Systems die Signalzunahme im kontralateralen M1, SMA und ipsilateralem Kleinhirn linear mit der Erhöhung der Kraftausübung einherging. Im Gegensatz dazu, zeigten sich bei Patienten mit schwerer Schädigung des kortikospinalen Systems kraftbezogene Signalveränderungen hauptsächlich im kontraläsionalen dorsolateralen Prämotorischen Kortex, bilateralen ventrolateralen Prämotorischen Kortex und kontraläsionalen Kleinhirn, nicht jedoch im ipsiläsionalen M1. Diese Erkenntnisse passen zur Studie von Johannsen-Berg et al. (2002), welche durch TMS- induzierte Störung des kontraläsionalen dorsalen Prämotorischen Kortex größere Verhaltensänderungen in stärker betroffenen Patienten hervorrufen konnten.

Colebatch und Gandevia (1989) und Colebatch (1990) stießen in ihren Untersuchungen auf motorische Schwäche auch der ipsilateralen Seite in Schlaganfallpatienten. Sie erklärten dies durch das Vorhandensein bilateraler Projektionen jeder Hemisphäre. Andere Studien wiesen jedoch keinen Kraftunterschied bei Faustschluss zwischen gesunder Hand von Schlaganfallpatienten und entsprechendem Korrelat in Gesunden nach (Desrosiers et al., 1996; Haaland et al., 1981; Jones et al., 1989). Dettmers et al. (1995) konnten in ihrer PET-Studie die für die Ausführung kontrollierter Kraftimpulse des Indexfingers verantwortlichen Hirnregionen darstellen: M1, die posteriore Motorarea des Corpus cingulatum und ventraler Anteil der

posterioren Supplementärmotorischen Area. Ward et al. (2007) zeigten, dass die prämotorischen Kortices möglicherweise eine neue funktionell relevante Rolle in der Kontrolle der Kraftproduktion bei Patienten mit stärker läsiertem kortikospinalen System spielen.

Im statistischen Vergleich unilateraler und bilateraler maximaler Faustschlusskraft zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Bedingungen in dieser Studie. In Anlehnung an die oben erwähnten Studien ist ein möglicher Erklärungsansatz der gut erholte Zustand der Probanden. Möglicherweise hätte sich bei Untersuchung schwerer Betroffener Schlaganfallpatienten, ein anderes Ergebnis z. B. ein signifikantes Bilaterales Defizit messen lassen. Zu bedenken ist jedoch, dass mit zunehmendem Paresegrad auch die Schwierigkeit der Versuchsdurchführung steigt.

4.5 Diskussionszusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Studie lässt sich kein größeres Bilaterales Defizit der paretischen Hand im Vergleich zu gesunder Hand in Schlaganfallpatienten nachweisen, was entgegen der Hypothese der verstärkten Interhemisphärischen Inhibition der gesunden auf die geschädigte Hemisphäre steht. Da die motorischen Funktionen dieser chronischen Schlaganfallpatienten bereits sehr gut erholt waren, kann möglicherweise eine verstärkte Interhemisphärische Inhibition psychophysisch nicht mehr nachgewiesen werden. Weiterführende Studien mit Schlaganfallpatienten unterschiedlicher Erholungsstadien könnten Aufschluss über eine möglicherweise erholungsstadienabhängige Modulierung Interhemisphärische Inhibition geben. Der Trend zu einem etwas erhöhten Bilaterale Defizit bei Schlaganfallpatienten im Vergleich zu gesunden alters- und geschlechtsgepaarten Kontrollprobanden lässt jedoch eine mutuale Erhöhung der Interhemisphärischen Inhibition vermuten. Ein höheres Alter geht in der vorliegenden Studie mit einem niedrigeren Bilateralen Defizit einher. Die in bildgebenden Studien demonstrierte erhöhte Gesamtaktivität und vermehrte Rekrutierung bilateraler Regionen im älteren Gehirn zur Bewältigung einer gleichen Aufgabe im

Vergleich zum jungen Gehirn wird als Folge der verminderten Interhemisphärischen Inhibition interpretiert. Vor diesem Hintergrund kann auch das erniedrigte Bilaterale Defizit Ausdruck verringerter mutualer Inhibition der Hemisphären im höheren Alter sein. Weiterführende elektrophysiologische Untersuchungen sind notwendig, um diese Phänomene tiefer gehend zu belegen.

Inwiefern Schädigungen der älteren Gehirne diese in ihrer Fähigkeit zur Erholung durch oben diskutierte Vorgänge beeinflussen, sollte in weiterführenden Studien überprüft werden. Untersuchungen in Gehirnen von Schlaganfallpatienten verschiedenen Alters könnten unterschiedliche Erholungs- und Rekrutierungsmechanismen darlegen.

5 Zusammenfassung

Die nach einem Schlaganfall bei Bewegung der paretischen Hand verstärkte Aktivierung der ungeschädigten Hemisphäre wird in einer Hypothese durch plastische Reorganisation homologer Areale in dieser ungeschädigten Hemisphäre erklärt, begünstigt durch eine Reduktion der inhibitorischen Verbindungen von geschädigter zu ungeschädigter Hemisphäre. Eine andere Hypothese postuliert, dass die verstärkte Aktivierung der ungeschädigten Hemisphäre mit einer verstärkten Inhibition dieser auf die geschädigte Hemisphäre einhergeht.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass sich interhemisphärische Inhibition auch indirekt mittels psychophysischer Untersuchung des Bilateralen Defizits, Bimanuellen Advantages und bimanueller Handkraftmessung nachweisen lässt. Überprüft wurde, ob eine verstärkte Interhemisphärische Inhibition zu einem verstärkten Bilateralen Defizit oder reduzierten Bimanuellen Advantage führt.

Es konnte ein Bilaterales Defizit bei Messung der Reaktionszeit festgehalten werden; es zeigte sich jedoch kein Bilaterales Defizit bei Testung der Handkraft und kein Bimanuelles Advantage bei Bestimmung der Rhythmizität beider Hände.

Die Vermutung, dass bei Schlaganfallpatienten eine erhöhte Interhemisphärische Inhibition zu einem größeren Bilateralen Defizit in der paretischen Hand im Vergleich zur gesunden Hand führt, konnte in der untersuchten Patientengruppen jedoch nicht bestätigt werden.

Allerdings zeigte sich ein Trend zu einem generell etwas höheren Bilateralen Defizit bei Schlaganfallpatienten im Vergleich zu den altersgematchten Kontrollen, was eine gegenseitige Erhöhung der Interhemisphärischen Inhibition vermuten lässt.

Ein höheres Alter geht in der vorliegenden Studie mit einem niedrigeren Bilateralen Defizit einher, was Ausdruck verringerter gegenseitigen Inhibition der Hemisphären im höheren Alter sein kann.

Mittels Psychophysik konnte in dieser Arbeit die Hypothese einer nach Schlaganfall verstärkten Interhemisphärischen Inhibition der ungeschädigten

Hemisphäre auf die geschädigte Hemisphäre nicht bestätigt werden. Der Vergleich jüngerer zu älterer Schlaganfallpatienten kann Aufschluss über unterschiedliche Erholungs- und Rekrutierungsmechanismen in Gehirnen unterschiedlichen Alters geben.

6 Literatur

Andres FG, Mima T, Schulman AE, Dichgans J, Hallett M, Gerloff C (1999) Functional coupling of human cortical sensorimotor areas during bimanual skill acquisition. *Brain*, 122:855-70.

Bäzner, Hennerici MG (2006) Schlaganfallfolgen bei dem Maler Lovis Corinth. *Nervenarzt*, 77: 51-58.

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: 419-26.

Biernaskie J, Corbett D (2001) Enriched Rehabilitative Training Promotes Improved Forelimb Motor Function and Enhanced Dendritic Growth after Focal Ischemic Injury. *J Neuroscience*, 21: 5272-5280.

Boissy P, Bourbonnais D, Carlotti MM, Gravel D, Arsenault BA (1999) Maximal grip force in chronic stroke subjects and its relationship to global upper extremity function. *Clin Rehab*, 13:354-362.

Boroogerdi B, Diefenback K, Ferbert A (1996) Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J Neurol Sci*, 144: 160-170.

Boroogerdi B, Hungs M, Mull M, Topper R, Noth J (1998) Interhemispheric inhibition in patients with multiple sclerosis. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 109:230-237.

Boroogerdi B, Hungs M, Töpper R, Noth J (1998) Altersabhängigkeit der interhemisphärischen Inhibition des Motorkortex beim Menschen. *Klinische Neurophysiol*, 29: 112-116.

Bütefisch CM, Wessling M, Netz J, Seitz RJ, Hömberg V (2008) Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2008, 22: 4-21.

Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, Levine SR, Welch KMA (1998) Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke*, 29:112-122.

Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, Dorsey L, Rundquist P und Ugurbil K (2002) Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain*, 125: 773-788.

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.

Chen R, Gerloff C, Hallett M and Cohen LG (1997) Involvement of ipsilateral motor cortex in finger movements of different complexities. *Ann Neurol*, 41:247-254.

Chen, R. (2004) Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp. Brain Res*, 154: 1– 10.

Chen Y, Ding M, Kelso JAS (2001) Origins of timing errors in human sensorimotor coordination. *J Motor Behav*, 33: 3-8.

Chen Y, Ding M, Kelso JA (2003) Task-related power and coherence changes in neuromagnetic activity during visuomotor coordination. *Exp Brain Res*, 148:105-16.

Chollet F, DiPiero V, Wise RJS, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RSJ (1991) The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with position emission tomography. *Ann Neurol*, 29:63-71.

Colebatch JG und Gandevia SC (1989) The distribution of muscular weakness in upper motor neuron lesions affecting the arm. *Brain*, 112: 749-763.

Cramer SC (2004) Functional Imaging in Stroke Recovery. *Stroke*, 35:2695-2698.

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R (2002) The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J. Physiol*, 543: 317–326.

Davare M, Duque J, Vandermeeren Y, Thonnard JL and Olivier E (2007) Role of the ipsilateral cortex in controlling the timing of hand muscle recruitment. *Cereb Cortex*, 17: 353-362.

De Gennaro L, Bertini M, Pauri F, Cristiani R, Curcio G, Ferrara M, Rossini PM (2004) Callosal effects of transcranial magnetic stimulation (TMS): The influence of gender and stimulus parameters. *Neurosci Res*, 48: 129-137.

Dettmers C, Fink GR, Lemon RN, Stephan KM, Passingham RE, Silbersweig D, Holmes A, Ridding MC, Brooks DJ, Frackowiak RSJ (1995) Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. *J Neurophys*, 74: 802- 815.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (1999) Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, 124: 520-524.

Drewing K, Aschersleben G (2003) Reduced timing variability during bimanual coupling: a role for sensory information. *Q J Exp Psychol* 56A:329-350.

Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J (1992) Measurement of motor recovery after stroke: outcome assessment and sample size requirements. *Stroke*, 23: 1084-1089.

Duque J, Hummel F, Celnik P, Murase N, Mazzocchio R, Cohen LG (2005) Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *Neuroimage*, 28: 940-946.

Duque J, Murase N, Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, Mazzocchio R, Olivier E, and Cohen LG (2007) Intermanual Differences in Movement-related Interhemispheric Inhibition. *J Cogn Neurosci*, 19: 204-213.

Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Mardsen CD (1992) Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol*, 453:525-46.

Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F, Pierot L, Burnod Y und Maier MA (2002) Longitudinal study of motor recovery after stroke: Recruitment and focusing of brain activation. *Stroke*, 33: 1610-1617.

Franz EA, Ivry RB, Helmuth LL (1996) Reduces timing variability in patients with unilateral cerebellar lesions during bimanual movements. *J Cogn Neurosci* 8: 107-118.

Fries W, Danek A, Scheidtmann K, Hamburger Ch (1993) Motor recovery following capsular stroke. Role of descending pathways from multiple motor areas. *Brain*, 116: 369-382.

Fujii Y, Nakada T (2003) Cortical reorganization in patients with subcortical hemiparesis: neural mechanisms of functional recovery and prognostic implication. *J Neurosurg*, 98: 64-73.

Gazzaniga MS, Sperry RW (1966) Simultaneous double discrimination response following brain bisection. *Psychonomic Sci*, 4: 261-262.

Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG (1997) Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain*, 120: 1587-1602.

Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG (1998) The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences. *Brain*, 121: 1695-1709.

Gerloff C, Cohen LG, Floeter MK (1998) Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *J Physiol*, 510: 249-259.

Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoka T, Waldvogel D, Wittenberg GF, Ishii K, Cohen LG and Hallett M (2006) Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain*, 129:791-808.

Haaland KY, Harrington DL (1994) Limb-sequencing deficits after left but not right hemisphere damage. *Brain Cogn*, 24: 104-122.

Hallett M (2000) Disorder of movement preparation in dystonia. *Brain*, 123: 1765-1766.

Hallett M (2003) Surround inhibition. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56: 153-159.

Hallett M (2004) Dystonia: Abnormal movements result from loss of inhibition. *Adv Neurol*, 94: 1-9.

Helmuth LL, Ivry RB (1996) When two hands are better than one. Reduced timing variability during bimanual movements. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 22: 278-293.

Henry FM and Smith LE (1961) Simultaneous vs. separate bilateral muscular contractions in relation to neural overflow theory and neuromotor specificity. *Res Quarterly for exercise and sport*, 32: 42-46.
The research quarterly of the American assoc for health, physical education and recreation Washington DC.

Herbert RD, Gandevia SC (1996) Muscle activation in unilateral and bilateral efforts assessed by motor nerve and cortical stimulation. *J Appl Physiol* 80:1351-1356.

Hömberg V, Stephan KM, Netz J (1991) Transcranial stimulation of motor cortex in upper motor neurone syndrome: its relation to the motor deficit. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 81:377-88.

Hortobágyi T, Fernandez del Olmo M, Rothwell JC (2006) Age reduces cortical reciprocal inhibition in humans. *Exp Brain Res*, 171: 322-329.

Howard JD, Enoka RM (1991) Maximum bilateral contractions are modified by neurally mediated interlimb effects. *J Appl Physiol*, 70: 306-316.

Hummel F, Kirsammer R, Gerloff C (2003) Ipsilateral cortical activation during finger sequences of increasing complexity: representation of movement difficulty or memory load? *Clin Neurophysiology*, 114: 605-613.

Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, and Cohen LG (2005) Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, 128:490-9.

Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, Smith SM, Wade DT, Matthews PM (2002a) Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain*, 125: 2731-2742.

Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM (2002b) The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 14518-14523.

Jones TA, Schallert T (1994) Use-dependent growth of pyramidal neurons after neocortical damage. *J Neuroscience*, 14: 2140-2152.

Jones TA, Chu CJ, Grande LA, Gregory AD (1999) Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. *J Neuroscience*, 19: 10153-10163.

Kawashima R, Matsumura M, Sadato N, Naito E, Waki A, Nakamura S, Matsunami K, Fukuda H, Yonekura Y (1998) Regional cerebral blood flow changes in human brain related to ipsilateral and contralateral complex hand movements – a PET study. *Eur J Neuroscience*, 10: 2254-2260.

Kroll W (1965) Isometric cross-transfer effects under condition of central facilitation. *J Appl Physiol*, 20: 297-300.

Kropmanns, P (2008) *Lovis Corinth: Ein Künstlerleben*. Hatje Cantz Verlag, 94-97.

Li S, Latash ML, Yue GH, Siemionow V, Sahgal V (2003) The effects of stroke and age on finger interaction in multi-finger force production tasks. *Clin Neurophys*, 114: 1646-1655.

Liepert, J., Classen, J., Cohen, L.G., Hallett, M. (1998) Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Exp Brain Res*, 118: 421–426.

Liepert, J., Hamzei, F., Weiller, C. (2000) Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve*, 23: 1761– 1763.

Lincoln N, Leadbitter D (1979) Assessment of Motor Function in Stroke Patient. *Physiotherapy*, 65: 48-51.

Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C (2006) The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci*, 26: 6069-102.

Manganotti P, Gerloff C, Toro C, Katsuta H, Sadato N, Zhuang P, Leocani L, Hallett M (1998) Task-related coherence and task-related spectral power changes during sequential finger movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 109: 50-62.

Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL (2000) Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke*, 31:656-661.

Marteniuk RG, Mackenzie CL (1980) A preliminary theory of two-hand coordinated control. In Stelmach GE, Requin J (eds) *Tutorials in motor behaviour*. North-Holland, Amsterdam, pp 185-197 Ad 7-71.

Medical Research Council (1976) *Aids to examination of peripheral nervous system*. London: Her Majesty's Stationary Office. Memorandum No.45.

Meyer BU, Roricht S, Gräfin von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A (1995) Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*, 118:429-440.

Meyer BU, Roricht S und Woiciechowsky C (1998). Topography of fibres in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol*, 43: 360-369.

Mima T, Matsuoka T, Hallett M (2001) Information flow from the sensorimotor cortex to muscle in humans. *Clin Neurophysiol*, 112:122-6.

Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG (2004) Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*, 55: 400-9.

Naccarato M, Calautti C, Jones PS, Day DJ, Carpenter TA, Baron JC (2006) Does healthy aging affect the hemispheric activation balance during paced index-to-thumb opposition task? An fMRI study. *Neuroimage*, 32: 1250-1256.

Nelles G, Spieckermann G, Jueptner M, Leonhardt G, Müller S, Gerhard H, Diener Ch (1999) Reorganisation of sensory and motor systems in hemiplegic stroke patients. A position emission tomography study. *Stroke*, 30:1510-6.

Netz J, Lammers T, Homberg V (1997) Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. *Brain*, 120:1579-1586.

Ohtsuki T (1981) Increase in simple reaction time of knee extension induced by simultaneous bilateral performance. *Percept Mot Skills*, 53: 27-30.

Ohtsuki T (1983) Decrease in human voluntary isometric arm strength induced by simultaneous bilateral exertion. *Behav Brain Res*, 7: 165-178.

Ohtsuki T (1994) Changes in strength, speed and reaction time induced by simultaneous bilateral muscular activity. In: Swinnen SP, Heuer H, Massion J, Casaer P (eds) *Interlimb coordination: neural, dynamical and cognitive constraints*. Academic Press, San Diego, CA, pp 209-227.

Peinemann A, Lehner C, Conrad B, Siebner HR (2001) Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. *Neurosci Letters*, 313:33-36.

Plewnia C, Lotze M, Gerloff C (2003) Disinhibition of the contralateral motor cortex by low-frequency rTMS. *Neuroreport*, 14:609-12.

Post M, Van Duinen, H, Steens A, Renken R, Kuipers B, Maurits N, Zijdwind I (2007) Reduced cortical activity during maximal contractions of the index finger. *NeuroImage*, 35: 16-27.

Prigatano GP, Wong JL (1997) Speed of finger tapping and goal attainment after unilateral cerebral vascular accident. *Arch Phys Med Rehabil*, 78:847-852.

Qü M, Buchkremer-Ratzmann I, Schiene K, Schroeter M, Witte OW, Zilles K (1998) Bihemispheric reduction of GABA A receptor binding following focal cortical photothrombotic lesions in the rat brain. *Brain Res*, 813:374-380.

Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, Lisk LM, Morris GL, Mueller WM, Estkowski LD, Wong EC, Haughton VM, Hyde JS (1993) Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology*, 43: 2311-2318.

Rao SM, Harrington DL, Haaland KY, Bobholz JA, Cox RW, Binder JR (1997) Distributed neural systems underlying the timing of movements. *J Neurosci*, 17: 5528-5535.

Rossini PM, Calautti, C, Pauri, F, Baron, JC (2003) Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *Lancet Neurol*, 2: 493– 502.

Sailer A, Dichgans J, Gerloff C (2000) The influence of normal aging on the cortical processing of a simple motor task. *Neurology*, 55: 979-985.

Salerno A und Georgesco M (1996) Interhemispheric facilitation and inhibition studied in man with double magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 101: 395-403.

Schambra HM, Sawaki L and Cohen LG (2003) Modulation of excitability of human motor cortex (M1) by 1 Hz transcranial magnetic stimulation of the contralateral M1. *Clin Neurophysiol*, 114:130-133.

Schantz PG, Moritani T, Karlson E, Johansson E, Lundh A (1989) Maximal voluntary force of bilateral and unilateral leg extension. *Acta Physiol Scand*, 136: 185-192.

Schuster P, Vitali C, Butts B (1996) *Louis Corinth*. Haus der Kunst München, National Galerie Staatliche Museen zu Berlin, The Saint Louis Art Museum Saint Louis, Tate Gallery London.

Shinohara M, Li S, Kang N, Zatsiorsky VM, Latash ML (2003) Effects of age and gender on finger coordination in MVC and submaximal force-matching tasks. *J Appl Physiol*, 94: 259-270.

Sohn YM und Hallett M (2004) Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol*, 56: 595-599.

Talelli P, Ewas A, Waddingham W, Rothwell JC and Ward NS (2008) Neural correlates of age-related changes in cortical neurophysiology. *NeuroImage*, 14: 1772-81.

Talelli P, Waddingham W, Ewas A, Rothwell JC, Ward NS (2008) The effect of age on task-related modulation of interhemispheric balance. *Exp Brain Res*, 186: 59-66.

Taniguchi Y, Burle B, Vidal F, Bonnet M (2001) Deficit in motor cortical activity for simultaneous bimanual responses. *Exp Brain Res*, 137: 259-268.

Tecce JJ, Savignano-Bowman J, Meinbresse D (1976) Contingent negative variation and the distraction-arousal hypothesis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 41: 277-286.

Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P, Filippi M, Rossini PM (1998) Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the affected and unaffected hemispheres in human stroke. *Brain Res*, 803: 1– 8.

Travis AM (1955) Neurological deficiencies after ablation of the precentral motor area in macaca mulatta. *Brain*, 78: 155-173.

Travis AM (1955) Neurological deficiencies following supplementary motor area lesions in macaca mulatta. *Brain*, 78:174-197.

Vandervoort AA, Sale DG, Moroz J (1984) Comparison of motor unit activation during unilateral and bilateral leg extension. *J Appl Physiol*, 56: 46-51.

Werhahn KJ, Mortensen J, Kaelin-Lang A, Boroojerdi B, Cohen LG (2002) Cortical excitability changes induced by deafferentation of the contralateral hemisphere. *Brain*, 125:1402-1413.

Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, Hallett M, Cohen LG (2003) Contribution of the Ipsilateral Motor Cortex to Recovery after Chronic Stroke. *Ann Neurol*, 54: 464-472.

Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS (2003) Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain*, 126: 1430-1448.

Ward NS, Cohen LG (2004) Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol*, 61:1844-8.

Ward NS, Newton JM, Swayne OB, Lee L, Thompson AJ, Greenwood RJ, Rothwell JC, Frackowiak RS (2006) Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain*, 129: 809-19.

Ward NS, Newton JM, Swayne OB, Lee L, Frackowiak RS, Thompson AJ, Greenwood RJ, Rothwell JC (2007) The relationship between brain activity and peak grip force is modulated by corticospinal system integrity after subcortical stroke. *Eur J Neurosci*, 25:1865-73.

Ward NS, Swayne OB, Newton JM, (2008) Age-dependent changes in the neural correlates of force modulation: An fMRI study. *Neurobiol Aging* 29, 1434-1446.

Wiesner, G., Grimm, J, and Bittner, E (1999) Schlaganfall: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. Erste Ergebnisse Aus Dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998. *Gesundheitswesen*;61 (Sonderheft 2):79-84.

Withaar FK and Brouwer WH (2003) Divided attention after closed head injury. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 14, 203- 211.

Wing AM, Kristofferson AB (1973a) Response delays and the timing of discrete motor responses. *Percept Psychophys* 14:5-12.

Wing AM, Kristofferson AB (1973b) The timing of interresponse intervals. *Percept Psychophys* 13: 455-460.

Zuber M, Mas JL (1992) Epidemiology of cerebrovascular accidents. *Rev Neurol*, 148: 243-255.

7 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Christian Gerloff für die Überlassung des Themas und die beratenden Gespräche, die diese Arbeit begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Julia Hoppe für ihre vielfältige Unterstützung und wissenschaftliche Anleitung.

Ich bedanke mich bei allen Patienten und Probanden für Ihre Teilnahme an den Experimenten und Ihr hervorragendes Durchhaltevermögen.

Ich danke Dr. Simone Kurt und Dr. Marc Himmelbach für zahlreiche Diskussionen und Gespräche, die mir eine enorme Hilfe zur Erstellung meiner Arbeit waren.

Ein herzlicher Dank gilt Frau Dagmar Waizenegger für ihre kunsthistorische Beratung zu Lovis Corinth.

Ich danke dem Team der Haustechnik für die kompetente und kreative Verwirklichung der Dynamometer-Konstruktion.

Meinen Eltern, meiner Schwester, Lena und Torsten danke ich für ihr Verständnis, ihre unermessliche Geduld und standhafte liebevolle Unterstützung.