

Aus der Klinik für Neurologie  
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. A.C. Ludolph  
des Universitätsklinikums Ulm

**Der Einfluss von L-DOPA in Kombination mit  
physiotherapeutischer Behandlung  
auf die neuronale Plastizität  
(kortikale und subkortikale Reorganisation) in den  
intrazerebralen motorischen Zentren nach Schlaganfall**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Ulm

Vorgelegt von  
Matthias Cornelius Schaal  
aus Stuttgart

2009

Amtierender Dekan	Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
1. Berichtserstatter	Prof. Dr. Albert Christian Ludolph
2. Berichtserstatter	PD Dr. Bernd Schmitz
Tag der Promotion	20.11.2009

Meinen Eltern gewidmet, die mir durch liebevolle Unterstützung  
mein Studium ermöglichten.

Inhaltsverzeichnis.....	
Inhaltsverzeichnis.....	
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Zerebrale Ischämie.....	1
1.2 Motorische Rehabilitation.....	2
1.3 Kortikale Reorganisation.....	2
1.4 Adjuvante Pharmakotherapie.....	4
1.5 funktionelle Bildgebung.....	5
1.6 Motor Imagery bei zerebraler Ischämie.....	8
1.7 Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	9
2. Patienten und Methoden.....	10
2.1 Patienten.....	10
2.2 Probanden.....	11
2.3 Untersuchungsprotokoll.....	12
2.4 Datenerfassung .....	15
2.5 Datenauswertung.....	17
3. Ergebnisse.....	22
3.1 Motorische Funktion nach Rivermead-Score.....	26
3.2 Verhaltensdaten.....	28
3.3 Funktionelle Auswertung der Bewegungsausführung.....	48
3.3.1 Einzelauswertung Patienten und Probanden.....	48
3.3.2 Lateralitäts-Index.....	58
3.3.3 Gruppenauswertung Patienten.....	75
3.3.4 Gruppenauswertung Probanden.....	83
3.3.5 Vergleiche zwischen den Patientengruppen.....	86

Inhaltsverzeichnis.....	
3.4 Motor Imagery.....	92
3.4.1 Einzelaktivierungen.....	94
3.4.2 Lateralitäts-Index.....	96
3.4.3 Gruppenauswertung.....	101
3.4.4 Vergleiche innerhalb und zwischen den Gruppen.....	113
4. Diskussion.....	120
4.1 Bewegungsausführung.....	120
4.1.1 Ergebnisse.....	120
4.1.2 Methodische Aspekte.....	128
4.1.3 Adjuvante pharmakologische Modulation.....	129
4.2 Motor Imagery.....	133
4.2.1 Ergebnisse.....	133
4.2.2 Methodische Aspekte.....	135
4.2.3 Vergleich mit der Literatur.....	136
5. Zusammenfassung.....	141
6. Literaturverzeichnis.....	143
7. Anhang.....	157
8. Danksagung.....	167

## Abkürzungsverzeichnis.....

ALM:	Allgemeines Lineares Modell
BA:	Brodmann Areal
BOLD:	Blood Oxygenation Level Dependent
DICOM:	„Digital Imaging and Communications in Medicine“; ein international gebräuchliches Format zur Speicherung digitaler Bilddaten in der Medizin
EMG:	Elektromyogramm
EPI:	Echoplanar Imaging
FOV:	„Field of View“; Blickwinkel
fMRT:	funktionelle Magnetresonanztomographie
LI:	Lateralitätsindex
M1:	Primär-Motorischer Kortex
MCA:	Arteria Cerebri Media
MI:	Motor Imagery
mm:	Millimeter
MNI:	Montreal Neurological Institute
MRC-Skala:	vom britischen Medical Research Council entwickeltes Verfahren zur Messung der Muskelkraft
msek:	Millisekunden
N:	Newton
o.ä.:	oder Ähnliches
PMC:	Prä-Motorischer Kortex
ROI:	Region of Interest
RMA:	Rivermead Motor Assessment
S1:	Primär-Sensorischer Kortex
sek:	Sekunden
SMA:	Supplementär-Motorischer Kortex
SPM:	Statistical Parametric Mapping
SSRI:	Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor
usw.:	und so weiter
vs.:	versus
WFU:	Wake Forest University
wLI:	gewichteter Lateralitätsindex
ZNS:	Zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung.....

### 1.1 Zerebrale Ischämie.....

In Deutschland erkranken jährlich 250.000 Menschen an einem Schlaganfall. Mit zunehmendem Alter steigt die Erkrankungsrate, etwa die Hälfte aller Schlaganfälle in Deutschland ereignen sich in der Altersgruppe über 75 Jahre [66]. In über 80 % der Fälle ist der Schlaganfall durch eine zerebrale Ischämie verursacht. Schlaganfälle sind in den Industrienationen die häufigste Ursache frühzeitiger Invalidität.

Nach zerebraler Ischämie sind akut etwa 80% der betroffenen Patienten motorisch beeinträchtigt [1], etwa 50-60% der überlebenden Patienten erleiden eine chronische motorische Funktionsstörung [47]. Nur 25% aller Patienten können nach Rehabilitation in einem solchen Maße wieder am täglichen Leben teilnehmen, wie es entsprechende Personen, die nie einen Schlaganfall hatten, tun können [21]. Aufgrund der hohen Versorgungs- und Pflegekosten ist der Schlaganfall in unserem Gesundheitssystem die teuerste Erkrankung [30].

Aus diesem Grund sind die Bestrebungen, die Krankheitsfolgen von zerebralen Ischämien zu reduzieren, von enormer medizinischer und gesellschaftlicher Bedeutung.

Dabei werden Strategien zur Prävention, Akuttherapie sowie Rehabilitation unterschieden. Die Behandlung in der Akuttherapie hat in den letzten Jahren wichtige Fortschritte erzielen können, trotzdem hat die Rehabilitation bei der funktionellen Restitution eine zentrale Bedeutung, da meist nach der Akutbehandlung erhebliche Funktionsdefizite bestehen bleiben.

In der Akutphase der Behandlung einer zerebralen Ischämie stehen die spezifische medikamentöse Therapie (z.B. Lysetherapie und die Gabe von Acetylsalicylsäure), sowie allgemeinmedizinische und neurologische Überwachung und Behandlung in speziellen Überwachungsabteilungen (Stroke-Unit) im Vordergrund [120].

Im Anschluss daran sollte so früh wie möglich eine interdisziplinäre Frührehabilitation mit physiotherapeutischer und logopädischer Behandlung begonnen werden [21,120].

## 1. Einleitung.....

### 1.2 Motorische Rehabilitation.....

Das häufigste Defizit nach zerebraler Ischämie sind motorische Störungen [1,21,36]. Das mögliche Maß einer Verbesserung der motorischen Beeinträchtigung nach zerebraler Ischämie steht dabei im Zusammenhang mit der Lokalisation des Infarktes, der initialen Ausprägung des motorischen Defizits, sowie des Alters des Patienten zum Zeitpunkt der zerebralen Ischämie [81] und vorliegender Komorbiditäten [42].

Eine Beeinflussung in der Zeit Tage bis Wochen nach der Schädigung erfolgt durch übende Verfahren (z.B. Physiotherapie). Hierbei soll ein Stimulus zum Erlernen und Ausführen einer Fähigkeit erfolgen, sowie Kraft, Ausdauer und allgemeines Wohlbefinden verstärkt werden. Physische Aktivität in einer anregenden Umgebung ermöglicht eine neuronale Reorganisation und funktionelle Erholung.

Bislang stand in der motorischen Rehabilitation bei verschiedenen Verfahren (z.B. nach Bobath) das Prinzip der „Bahnung“ der betroffenen Bewegungsabläufe im Vordergrund, um so die Ausübung jener Bewegungen wiederzuerlernen. Neuere Erkenntnisse in der Erforschung von Erholung nach Hirnschädigung im Tiermodell und in funktionellen Bildgebungsstudien führten zu Modellen mit zusätzlichen und erweiterten Therapieansätzen. [112]. Außerdem wird angestrebt, vermehrt evidenzbasierte Behandlungskonzepte zu verwenden [34].

Bei neueren Verfahren (z.B. „Constraint Induced Movement Therapy“) wird versucht, auch durch „Plastizität“ Einfluss auf die neuronale Reorganisation zu nehmen [72,104].

### 1.3 Kortikale Reorganisation.....

Neuronale Reorganisation ist ein zentrales Prinzip im Gehirn, um auf fokale Schädigungen zu reagieren. Es ist ein wichtiges physiologisches Korrelat von Erholungsvorgängen und dem Wiedererlangen verlorengangener Fähigkeiten [91]. Grundsätzlich wird unter kortikaler Reorganisation die Änderung der zerebralen Repräsentation verstanden, die durch Lernen oder nach Schädigung neuen Bedingungen angepasst werden kann. Unter „Plastizität“ versteht man die Fähigkeit, sich zu ändern und neuen Bedingungen anzupassen. Deshalb wird kortikale Reorganisation auch als „neuronale Plastizität“ bezeichnet. In den vergangenen Jahren wurde versucht, diese Vorgänge genauer zu erforschen und zu verstehen.

## 1. Einleitung.....

Zunächst wurde an Tiermodellen untersucht, wie nach fokalen zerebralen Schädigungen eine funktionelle Erholung beeinträchtigter motorischer Funktionen entsteht. Dabei zeigten sich strukturelle und funktionelle Veränderungen nicht geschädigter Gehirnareale [91].

In den letzten Jahren wurde in zahlreichen Experimenten gezeigt, dass das motorische System im adulten Gehirn des Menschen zu plastischen Modulationen imstande ist [33,129]. Dabei scheinen verschiedene, einander zum Teil überlappende plastizitäts-induzierende Faktoren zu existieren. Nach fokaler Hirnschädigung wurden sowohl periläsional, als auch in weiter entfernten Gehirnregionen zelluläre und molekulare Änderungen im Sinne von Plastizität beobachtet [105]. Hierbei scheinen bestimmte Proteine, die bereits Stunden nach der Schädigung exprimiert werden, für neuronales Wachstum, Apoptose, Angiogenese und zelluläre Differenzierung verantwortlich zu sein [13]. Vermehrtes dendritisches Wachstum [57] und Synaptogenese [58] als Ausdruck struktureller Veränderungen wurden ebenfalls beobachtet. Auch auf Ebene der Neurotransmitter scheinen Änderungen im Sinne verminderter Inhibition und gesteigerter Hyperexzitabilität stattzufinden [55,129]. Dabei sind die nach Hirnläsion auftretenden Veränderungen wahrscheinlich eine Kombination aus Faktoren, die unmittelbar durch den neuronalen Untergang hervorgerufen werden, und Kompensationsfaktoren, durch die das Gehirn eine bessere Nutzung der intakt gebliebenen Strukturen zu erreichen versucht.

Es wird angenommen, dass die Optimierung von neuronaler Plastizität ein wichtiger Bestandteil einer erfolgreichen Rehabilitation ist. Insbesondere für Patienten nach zerebraler Ischämie existieren eine Reihe von Studien, die teilweise unterschiedliche Aspekte von Plastizität darstellen.

Hierbei wird mittels verschiedener funktioneller Bildgebungsverfahren (transkranielle Magnetresonanzstimulation, Positronenemissionstomographie, funktionelle Kernspintomographie) untersucht, wie sich Aktivierungen bestimmter (z.B.) motorischer Aufgaben direkt nach zerebraler Schädigung und im Verlauf im Zuge von Rehabilitationsmaßnahmen verändern (siehe unten).

Als mögliche zukünftige Methoden, um direkten Einfluss auf die neuronale Plastizität zu nehmen, wären z.B. der Einsatz neuronaler Stammzellen oder die Blockade neuronaler Wachstums-Inhibitoren zu diskutieren [54,55].

#### 1.4 Adjuvante Pharmakotherapie.....

Aufgrund der komplexen Vorgänge während der Rehabilitationsvorgänge nach zerebraler Ischämie ist zu vermuten, dass die Wirkung applizierter Medikamente variieren kann, abhängig vom zeitlichen Abstand zum Ischämie-Ereignis, Größe und Art der Läsion und vom Zusammenspiel mit anderen therapeutischen Interventionen. Bislang findet eine adjuvante Pharmakotherapie in der Rehabilitationsphase nach zerebraler Ischämie noch wenig Eingang zu aktuellen Therapiekonzepten.

In zahlreichen tierexperimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass der Prozess der neuronalen Plastizität durch Substanzen, welche die  $\alpha$ -noradrenerge synaptische Aktivität erhöhen, gesteigert werden kann [z.B. 24,116]. Durch Kombination mit motorischer Aktivierung konnte ebenfalls ein positiver Effekt auf die funktionelle Erholung nach gezielter Schädigung zentralnervöser Strukturen gezeigt werden [z.B. 4,26,117]. Noradrenalin scheint hierbei eine zentrale Rolle zu spielen. Auch nach Gabe von Amphetaminen konnte im Tiermodell ein positiver Effekt gezeigt werden [19,118].

In Anlehnung an tierexperimentelle Studien wurde in wenigen klinischen Studien gezeigt, dass mithilfe verschiedener Substanzen, wie Methylphenidat [45] oder Amphetamin [14,124], gemeinsam mit Physiotherapie ebenfalls die Rehabilitation motorischer Fähigkeiten bei Schlaganfallpatienten verbessert werden konnte. Diese Ergebnisse konnten für Amphetamin jedoch in anderen Studien nicht bestätigt werden [85,115]. Zwar traten während dieser Studien keine relevanten Nebenwirkungen der Medikamente auf, aber die möglichen kardiovaskulären Wirkungen bei systemischer Anwendung und das Abhängigkeitspotential, das nicht ausgeschlossen werden kann, schränken die klinische Anwendung dieser Substanzen ein.

Da Amphetamine einen Effekt auf die dopaminerge Transmission haben, war es naheliegend, die Wirksamkeit von Levodopa, dem Vorläufer von Dopamin, zu untersuchen. L-DOPA verursacht weniger starke Nebenwirkungen als Amphetamin und besitzt kein Abhängigkeitspotential.

In einer vorhergehenden Studie (Scheidtmann et al. 2001 [106]), in die insgesamt 53 Patienten in der Rehabilitationsphase nach Schlaganfall eingeschlossen wurden, konnte anhand eines doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studiendesigns gezeigt werden, dass die Patientengruppe, die über drei Wochen täglich 100mg L-DOPA oral (zusammen mit einem peripheren Decarboxylase-Inhibitor) und Physiotherapie erhielt, sich gegenüber der anderen Gruppe, die über drei Wochen ein Placebopräparat mit

## 1. Einleitung.....

Physiotherapie erhielt, in ihren motorischen Fähigkeiten gemäß der Erhebung des Rivermead Motor Assessment Scores (RMA) [72] signifikant verbesserte. Nach weiteren drei Wochen, in denen beide Gruppen ausschließlich Physiotherapie erhielten, war der Unterschied noch immer signifikant nachweisbar. In einer weiteren Studie zeigten Flöel et al [32] einen positiven Effekt auf die Ausbildung des motorischen Gedächtnisses bei Patienten im chronischen Stadium nach zerebraler Ischämie nach Gabe von L-DOPA.

Die Wirkungsweise von L-DOPA auf die funktionelle Erholung könnte zum Einen durch  $\alpha$ -noradrenerge Effekte erklärt werden; L-DOPA wird bei gleichzeitiger Gabe eines peripheren Decarboxylase-Hemmers, der die Blut-Hirn Schranke nicht passiert, größtenteils im Gehirn zu Dopamin metabolisiert und dann bis zu 5% zu Noradrenalin umgewandelt [92]. Zum Anderen wird eine direkte neuromodulatorische Wirkungsweise L-DOPAs auf glutamaterge Zellen bestimmter Gehirnareale [51], eine Modulation von Aufmerksamkeitsprozessen und des Arbeitsgedächtnisses im präfrontalen Kortex [125] und die Aktivierung transkriptionaler und translationeller Prozesse, die zur Festigung von Erlerntem führen sollen, diskutiert [2,60,94,98].

Andere Pharmaka, die aktuell im Zusammenhang mit motorischer Rehabilitation nach zerebraler Ischämie erforscht werden, sind die Serotonin-Reuptake-Inhibitoren Fluoxetin [97] und Paroxetin [61].

## 1.5 funktionelle Bildgebung.....

Funktionelle Bildgebungsmethoden haben sich als die Methode der Wahl etabliert, um neuronale Plastizität bei Patienten und gesunden Probanden zu untersuchen und nachzuweisen. Daher wird im folgenden eine kurze Einführung in die funktionelle MRT gegeben, die derzeit das wichtigste und am häufigsten verwendete Verfahren ist.

### 1.5.1 Grundlagen der funktionellen MRT.....

#### Physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie) ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers. Sie basiert auf dem Grundprinzip des Drehimpulses (Spin) geladener Teilchen. Die Kerne der Wasserstoffatome (Protonen) sind normalerweise in alle Richtungen ausgerichtet. Ein externes Magnetfeld, das von

## 1. Einleitung.....

einem MRT-Scanner abgegeben wird, lenkt die Protonen in parallele Richtungen (Präzession). Die Ausrichtung der Protonen wird durch einen kurzen Hochfrequenzimpuls gestört. Nach wenigen Sekunden kehren die Protonen in ihre Ausgangslage (Präzession) zurück und geben dabei Hochfrequenzimpulse ab (Resonanz), diese werden vom Scanner erfasst.

Man unterscheidet zwischen verschiedenen Zeiten, um die Dauer des Resonanzsignals zu beschreiben, den Relaxationszeiten T1 und T2. T1 beschreibt die Zeit von der Abgabe des Hochfrequenzimpulses bis zum Zurückkehren der Protonen in ihre Ausgangslage. Diese Zeit hängt von der chemischen Umgebung ab (z.B. ist sie länger für Wasser in Gehirnflüssigkeit als für Wasser in Gehirngewebe). T2 beschreibt den Kohärenzverlust des Resonanzsignals. Das Resonanzsignal aller Protonen zusammen wird schwächer, wenn einzelne Protonen keine gleichphasischen Signale mehr abgeben, es kommt zur Ausmittelung, wobei die Protonen sich gegenseitig beeinflussen. Diese Zeit hängt ebenfalls von der chemischen Umgebung ab (sie ist z.B. länger für die graue, als für die weiße Substanz des Gehirns).

### Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT); BOLD-Reaktion

Die fMRT beruht auf dem Prinzip der neurovaskulären Koppelung, die einen engen Zusammenhang zwischen regionalem Blutfluss und neuronaler Aktivität annimmt. In der fMRT wird die Veränderung des Blutflusses durch den BOLD Effekt (Blood-Oxygenation-Level-Dependent) erfasst. Dabei liegt zugrunde, dass das Verhältnis von sauerstoffreichem zu sauerstoffarmem Blut bei Blutflussveränderungen aufgrund neuronaler Aktivität beeinflusst wird. Die verschiedenen Formen von Hämoglobin haben unterschiedliche magnetische Eigenschaften. Oxyhämoglobin (mit Sauerstoff beladenes Hämoglobin) ist diamagnetisch, das heißt, es schwächt das Magnetfeld, beziehungsweise stößt es ab. Desoxyhämoglobin (Hämoglobin ohne Sauerstoff) hingegen wirkt paramagnetisch, das heißt, es verstärkt ein Magnetfeld, beziehungsweise zieht es an. Eine Änderung des Sauerstoffgehalts im Blut führt also zu Veränderungen in der lokalen Ausbreitung des angelegten Magnetfeldes.

Wie bereits erwähnt, geht man davon aus, dass Gehirnareale, die während eines bestimmten Prozesses aktiv sind, durch eine Veränderung des Sauerstoffgehaltes des Hämoglobin zu erkennen sind. Um dies zu erfassen, gibt es zwei verschiedene Untersuchungsdesigns: Im Blockdesign wechseln lange alternierende Perioden einer

## 1. Einleitung.....

Bewegung oder eines kognitiven Zustands mit Ruhephasen. Der Kontrast zwischen „Ruhe“ und „aktiv“ wird berechnet, an der Bewegung bzw. am kognitiven Zustand beteiligte Gehirnareale stellen sich durch eine veränderte BOLD-Reaktion dar. Beim „Event-Related“-Design wird nach jedem Reiz die BOLD-Reaktion gemessen und dann gemittelt, der Kontrast zwischen den Bedingungen wird abgebildet [40,53].

### 1.5.2 funktionelle Bildgebung bei zerebraler Ischämie.....

In zahlreichen bildgebenden Studien konnte mittels funktioneller Magnetresonanztomographie gezeigt werden, dass sich die Aktivierung motorischer Areale im Verlauf der motorischen Rehabilitation nach Schlaganfall im Sinne der neuronalen Plastizität verändert [z.B. 56,62,103,127]. Während der Ausführung bestimmter Bewegungen der beeinträchtigten Extremität werden, verglichen mit gesunden Probanden, unter anderem stärkere Aktivierungen des Primär-Motorischen Kortex (M1), Ausdehnungen oder Verschiebungen ausgehend von M1, Aktivierung kontraläsionaler M1-Areale, stärkere Aktivierung des Supplementär-Motorischen Kortex (SMA), des Somatosensorischen Kortex und des Cerebellums beschrieben. Dabei sehen manche Autoren diese „Mehraktivierung“ als Ausdruck eines Therapieerfolges [50,56], andere Autoren berichten von einem Rückgang dieser Mehraktivierung und einer Normalisierung der Aktivierungen im Verlauf unter Therapie [71,122,127]. Es scheint allerdings bei Patienten mit weniger guter Erholung in der Ausübung motorischer Fähigkeiten eine ausgedehntere Aktivierung motorischer Areale, wie ipsi- und kontralateraler M1, Prämotorkortex (PMC), SMA und Cerebellum vorzuliegen [126,128].

Aus der Ausdehnung innerhalb eines bestimmten motorischen Areals jeweils ipsi- und kontraläsional während einer bestimmten Bewegung kann die zerebrale Lateralität mithilfe des Lateralitätsindex (LI) [8] errechnet werden. Der Lateralitätsindex ist der Quotient aus der Differenz zwischen den Aktivierungen der rechten und linken Hemisphäre und der Summe der aktivierten Voxel beider Hemisphären. Der LI kann Auskunft über den Verlauf kortikaler Reorganisation geben, wenn dieser bei einem Individuum zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Rehabilitation erhoben wird. Dabei wurden in bisherigen Studien im Rahmen motorischer Rehabilitation sowohl Zu-, als auch Abnahmen der Lateralität beobachtet [7,8,12,104].

## 1.6 Motor Imagery bei zerebraler Ischämie.....

Der Begriff „Motor Imagery“ (MI) bedeutet die kognitive Möglichkeit, sich mental die Ausübung und den Ablauf einer Bewegung vorzustellen, ohne dabei diese Bewegung tatsächlich auszuüben. Dieser kognitive Prozess kann als Trainingsmethode („Mental Practice“) verwandt werden, bei der mittels MI eine bestimmte Bewegung innerlich immer wieder wiederholt wird, um die Ausführung dieser Bewegung zu optimieren. Seit mehreren Jahrzehnten wird untersucht, welchen Einfluss *Mental Practice* auf die Ausübung einer bestimmten Bewegung, z.B. bei Sportlern, oder auf das Erlernen einer völlig neuen Bewegung hat. Viele dieser Studien wurden von Feltz und Landers [27] und Driskell et al [22] systematisch analysiert. Dabei zeigte sich, dass die tatsächliche Ausführung einer Bewegung, also physisches Training, einen stärkeren Effekt als rein mentales Training auf die geübte Bewegung hat. Allerdings war ein gewisser Trainingseffekt durch Mental Practice vorhanden, der sich im Vergleich zu Probanden, die überhaupt kein Training erhielten, zeigte. Es scheint auch eine Rolle zu spielen, ob eine trainierte Bewegung vor Trainingsbeginn bereits bekannt ist, also schon einmal ausgeführt wurde, oder ob sie für die Probanden vollkommen neu ist [87].

In mehreren bildgebenden Studien konnte gezeigt werden, dass MI eine Aktivierung der sekundären Motorkortices und der kontralateralen Hemisphäre des Cerebellums, sowie vereinzelt auch Aktivierungen des Primär Motorischen Kortex und anderer motorischer Areale hervorruft [23,74,78,99]. Es konnte auch gezeigt werden, dass das Erlernen einer bestimmten Bewegung sowohl durch MI, als auch durch physisches Training in der funktionellen Bildgebung zu vergleichbaren Aktivierungen führte [49], es scheint also zu einer zerebralen Reorganisation zu führen, ähnlich wie Bewegungsübungen.

Dies führt zu der Hypothese, dass MI in der Rehabilitation, z.B. nach zerebraler Ischämie, eingesetzt werden könnte, um hier durch Mentales Training zu einem Remodeling zu führen. MI soll sich also auf die neuronale Plastizität auswirken, um zu einem Wiedererlernen beeinträchtigter Bewegungsabläufe zu führen [48]. In wenigen bislang veröffentlichten klinischen Studien an Patienten nach zerebraler Ischämie konnte ein positiver Effekt auf das Wiedererlangen motorischer Fähigkeiten gezeigt werden [15,20,73,95,96]. Als zusätzliche therapeutische Option in einem multimodalen Behandlungskonzept erscheint die MI-Behandlung sehr vielversprechend.

Da MI nicht abhängig ist von der residuellen Funktion, aber einen freiwilligen Antrieb benötigt, könnten zusätzlich mittels MI verschiedene methodologische und experimentelle

## 1. Einleitung.....

Probleme überwunden werden, die sich bei der funktionellen Untersuchung von Patienten nach zerebraler Ischämie stellen. MI könnte als Paradigma für die Erforschung neuronaler Korrelate der motorischen Erholung dienen.

Bislang gibt es nur wenige Studien, die sich mit der funktionellen Anatomie von Motor Imagery nach zerebraler Ischämie beschäftigen [63,70,111].

### 1.7 Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....

Ziel der vorliegenden longitudinalen, randomisierten, doppelblinden Pilot-Studie ist es, mittels fMRT zu untersuchen, inwieweit die Gabe von L-DOPA in Kombination mit Physiotherapie die kortikale motorische Reorganisation als funktionelles Korrelat der durch L-DOPA vermittelten motorischen Besserung nach zerebraler Ischämie beeinflusst. Als Zielgröße soll dabei die Veränderung der zerebralen Lateralität mittels Berechnung des Lateralitätsindex beurteilt werden.

Die Hypothese lautet, dass in der Rehabilitationsphase nach zerebraler Ischämie eine vierwöchige medikamentöse Behandlung mit 100 mg L-DOPA in Kombination mit Physiotherapie zu einer Fokussierung der kompensatorischen zerebralen Aktivität bei Ausführung von Griffkraftbewegungen der paretischen Hand führt.

Zusätzlich wird die kortikale Repräsentation der Bewegungsvorstellung (Motor Imagery) nach zerebraler Ischämie in der Ausgangsuntersuchung evaluiert.

Die Hypothese hierbei lautet, dass die Aktivierungen in motorischen Arealen kompensatorische Veränderungen bei der Durchführung von Motor Imagery hervorrufen (ähnliche Effekte auf die Lateralität wie bei der Bewegungsausführung werden erwartet).

## 2. Patienten und Methoden.....

### 2.1 Patienten.....

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm genehmigt.

Die an der Studie beteiligten Patienten wurden in der Neurologischen Klinik Bad Aibling rekrutiert. Dort erfolgten die Diagnosestellung, Einstufung des Schweregrades des Infarktes, Aufklärung über die Studie und schriftliche Einverständniserklärung durch Neurologen der Klinik.

Die Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie waren:

- unilokulärer erstmaliger Infarkt (Territorialinfarkt, lakunärer Infarkt) supratentoriell mit motorischem Defizit (vorzugsweise brachiofazialer Hemiparese). Restfunktion der paretischen Hand musste erhalten sein, um die geforderte Bewegung ausführen zu können.
- mindestens 2 Wochen post läsionell
- Alter von 40 bis 80 Jahren

Als Ausschlusskriterien galten:

- Alter über 80 Jahren
- Schwere aphasische Störungen
- Depression
- Neglect
- Apraxie
- Bewusstseinsstörungen
- Komplette Hemiplegie (Kraftgrad 1/5 auf der MRC Skala)
- Komorbidität mit anderen neurodegenerativen oder vaskulären Erkrankungen (z.B. M. Parkinson, M. Alzheimer)

Ausschlusskriterien für die fMRT-Untersuchung waren:

- Klaustrophobie
- Herzschrittmacher
- Intrazerebrale Metallimplantate

Außerdem mussten die Patienten transportfähig sein, da die fMRT-Untersuchungen in Ulm stattfanden.

## 2. Patienten und Methoden.....

### Abbruchkriterien:

Unter der Behandlung mit L-Dopa aufgetretene epileptische Anfälle oder induzierte Psychosen hätten zum sofortigen Abbruch geführt, ebenso neu aufgetretene Kreislaufregulationsstörungen oder kardiale Arrhythmien.

Es wurden insgesamt 24 Patienten in die Studie eingeschlossen, alle Patienten gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Die Aufteilung in L-DOPA- und Placebo-Gruppe erfolgte randomisiert und doppelblind. Dadurch entstanden zwei Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 1 auf Seite 12).

### L-DOPA-Gruppe:

Die Patienten der L-DOPA-Gruppe erhielten nach Durchführung der ersten Untersuchung für 4 Wochen täglich retardiertes L-DOPA 100mg kombiniert mit Carbidopa 25mg oral. Außerdem erhielten die Patienten täglich, außer am Wochenende, ebenfalls für 4 Wochen standardisierte Physiotherapie nach neurophysiologischen Grundsätzen.

Größe und Zusammensetzung der Gruppe siehe Tabelle 1 auf Seite 23 unter 3.Ergebnisse.

### Placebogruppe:

Die Patienten der Placebogruppe erhielten nach Durchführung der ersten Untersuchung für 4 Wochen täglich einmal ein Placebopräparat oral. Außerdem erhielten die Patienten täglich, außer am Wochenende, ebenfalls für 4 Wochen standardisierte Physiotherapie nach neurophysiologischen Grundsätzen.

Größe und Zusammensetzung der Gruppe siehe Tabelle 2 auf Seite 24 unter 3.Ergebnisse.

## 2.2 Probanden.....

Die Probanden wurden aus dem Bekanntenkreis der Untersucher und über öffentliche Ausschreibungen in Seniorenvereinen o.ä. akquiriert.

Als Ausschlusskriterien galten:

- neurologische Vorerkrankungen
- Klaustrophobie
- Herzschrittmacher
- intrazerebrale Metallimplantate

Alle Probanden wurden über Zweck und Durchführung der Studie schriftlich und mündlich aufgeklärt, alle Probanden gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Größe und Zusammensetzung der Gruppe siehe Tabelle 3 auf Seite 25.

2.3 Untersuchungsprotokoll.....

Die Studie wurde prospektiv, randomisiert und doppelblind durchgeführt.. Es wurde ein Zwei-Gruppen-Design gewählt. Es wurde ein Vergleich mit Nichtbehandlung durchgeführt, die Verumgruppe erhielt 100mg L-Dopa kombiniert mit 25mg Carbidopa (Nacom ®). Unter Berücksichtigung der Halbwertszeit erhielten die Patienten entweder Verum = L-DOPA-Gruppe oder Placebo = Placebogruppe verblindet und randomisiert in einem Zeitfenster von 1-3 Stunden vor Durchführung der definierten Einzeltherapien für 4 Wochen. In Abbildung 1 ist das Studiendesign graphisch dargestellt.

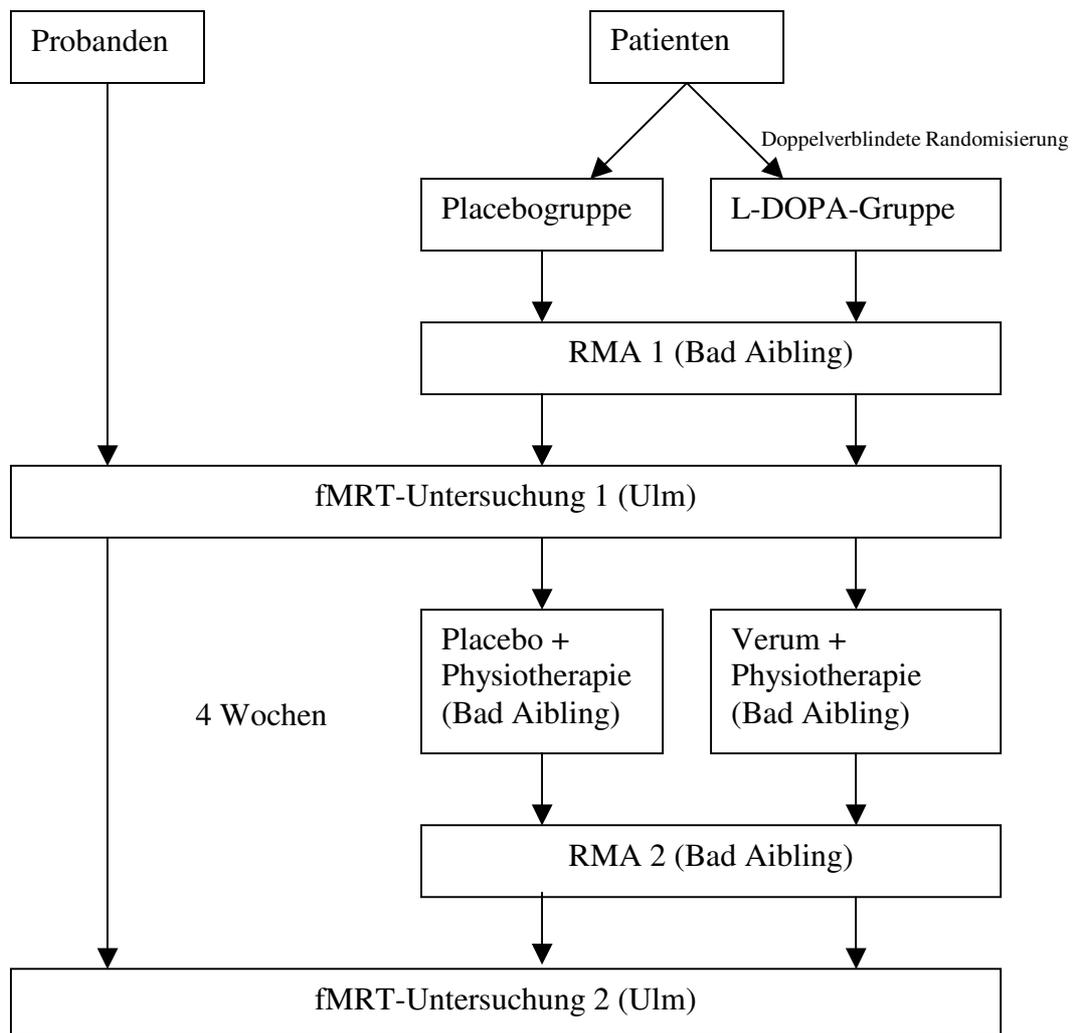


Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen und Datenerhebung. RMA: Rivermead Assessment Skala

Vor der ersten Untersuchung erfolgte die ausführliche Erklärung des Versuchsablaufes.

Eine Untersuchung umfasste 3 funktionelle Serien. Dabei ertönte über Kopfhörer ein Triggersignal mit einer Frequenz von 1 Hertz. Außerdem gab es verschiedene Kommandos.

Bei den ersten beiden funktionellen Serien waren dies „Machrechts“, „Machlinks“, „Denkrechts“, „Denklinks“ und „Ruhe“; so bedeutete „Machrechts“, dass mit der rechten Hand der Griffabnehmer (siehe Abbildung 2 auf Seite 15) im Rhythmus der Triggersignale so lange gedrückt werden musste, bis das nächste Kommando ertönte. „Machlinks“ bedeutete das Entsprechende für die linke Hand. Bei dem Kommando „Denkrechts“ war es erforderlich, sich die Bewegung der rechten Hand im Rhythmus der Triggersignale so plastisch wie möglich vorzustellen, ohne dabei jedoch die Hand zu bewegen. Entsprechendes galt für das Kommando „Denklinks“. Das Kommando „Ruhe“ bedeutete eine Ruhepause, während der keine Bewegung / Bewegungsvorstellung erfolgen sollte.

Bei der dritten funktionellen Serie gab es drei verschiedene Kommandos: „Machgleich“ erforderte das Drücken beider Griffabnehmer gleichzeitig, „Denkgleich“ verlangte die Bewegungsvorstellung beider Hände gleichzeitig. „Ruhe“ bedeutete wiederum eine Ruhepause.

Jede funktionelle Serie bestand aus 13 Blöcken von jeweils 28,2 Sekunden. Jedem Block war ein Kommando zugeordnet. Es wurde mit einer Ruhepause begonnen. Danach ertönte eines der oben beschriebenen Kommandos (Bewegung oder Bewegungsausführung), danach erfolgte wieder eine Ruhepause, gefolgt von einem weiteren Kommando, usw. Die Abfolge der verschiedenen Bewegungsausführungen / Bewegungsvorstellungen geschah in pseudorandomisierter, also für den zu Untersuchenden nicht vorhersehbarer Weise. Dabei waren die einzelnen Kommandos so verteilt, dass jede Bewegung und jede Bewegungsausführung (rechts / links / beidseits) während einer Untersuchung genau dreimal vorkam.

Das Üben der Bewegungsvorstellung erfolgte vor der ersten fMRT-Untersuchung mittels EMG-Kontrolle durch Ableitung des Potentials über der Thenarmuskulatur (Musculus adductor pollicis brevis), wobei der zu Untersuchende durch visuelle Kontrolle über Bildschirm seine Bewegungen der Hand während der Bewegungsvorstellung kontrollieren und dadurch die tatsächliche Bewegungsausführung so weit als möglich eliminieren konnte. Außerdem wurde vor der ersten Untersuchung mithilfe einer Tonaufzeichnung der MRT-Hintergrundgeräusche, des Triggersignals und der verschiedenen Kommandos der

## 2. Patienten und Methoden.....

Ablauf einer funktionellen Serie simuliert, um den zu Untersuchenden auf die Anforderungen vorzubereiten und um zusätzlich zu überprüfen, ob er den Ablauf und die einzelnen Kommandos verstanden hatte.

Nach dem Zeitpunkt der ersten Untersuchung erhielten die Patienten je nach Gruppenzugehörigkeit für vier Wochen Verum oder Placebo, kombiniert mit standardisierter Physiotherapie auf neurophysiologischer Basis. Die klinische Betreuung, die Verabreichung des jeweiligen Präparates, sowie die Durchführung der Physiotherapie erfolgte in der Neurologischen Klinik Bad Aibling. Nach diesen vier Wochen wurde die Untersuchung im fMRT mit dem gleichen Untersuchungsprotokoll wie bei der ersten Untersuchung wiederholt. Aufgrund der oben beschriebenen Pseudorandomisierung war die Abfolge der einzelnen Aktionsparadigmen mit der Abfolge der Erstuntersuchung nicht identisch.

Als klinische Zielvariable diente der Punktwert auf dem Rivermead Motor Assessment (RMA) [72]. Die motorische Funktion der betroffenen oberen Extremität wurde quantitativ durch Neurologen der Neurologischen Klinik Bad Aibling mit dem RMA erfasst, und zwar vor Beginn der Untersuchung (Baseline), sowie nach der 4-wöchigen Rehabilitationsbehandlung. Dabei wurde der Teil des RMA für obere Extremitäten verwendet. Die maximal erreichbare Punktzahl hierbei beträgt 15 (siehe Tabelle 60 im Anhang). Bei allen Patienten wurde obligat ein neurologischer Status sowie ein krankengymnastischer Befund erhoben.

Auch die Probanden erhielten nach vier Wochen eine zweite fMRT Untersuchung, um für Lerneffekte und physiologische Fluktuationen der Aktivierung zu kontrollieren.

## 2. Patienten und Methoden.....

### 2.4 Datenerfassung.....

#### 2.4.1 Verhaltensdaten.....

Zu Beginn der Untersuchung wurde in den Händen des zu Untersuchenden jeweils ein Griffabnehmer (siehe Abbildung 2) (Ralph Kühne und Bruno Glinkemann, Sektion Neurophysiologie und feinmechanische Werkstatt der Universität Ulm) platziert. Das Drücken dieses Griffabnehmers erfordert eine nahezu isometrische Bewegung des Daumens gegen die anderen vier Finger, dabei sind die Griffamplitude und die Kraftgenerierung von 5 Newton fixiert. Die Übertragung der Information während eines Tastendrucks erfolgte über Glasfaserkabel an einen Wandler, wo das optische Signal in ein analoges Signal umgewandelt wurde. Über einen Kopfhörer mit Mikrofon erfolgte während der funktionellen Serien die externe Triggerrung, zusätzlich war darüber während der gesamten Messzeit eine Kontaktaufnahme möglich.

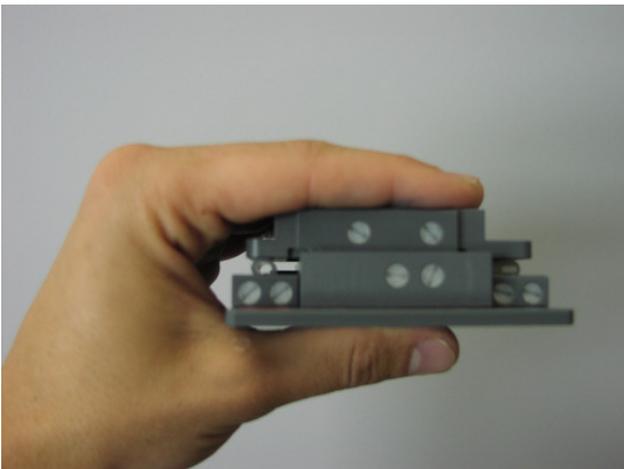


Abbildung 2: Griffabnehmer mit definierter Griffkraft

Das durch den MR-Tomographen gesteuerte Abspielen der Triggersignale und Kommandos während der funktionellen Serien, sowie die Aufzeichnung der Tastenbewegungen und der Triggersignale des MR-Tomographen erfolgte mittels der speziell hierfür entwickelten Programme SEMRI und LabReg (Ralph Kühne, Sektion Neurophysiologie, Universität Ulm).

## 2. Patienten und Methoden.....

### 2.4.2 Bildgebungsdaten.....

Die Patienten und Probanden wurden jeweils zweimal im Abstand von vier Wochen mit fMRT in einem 1,5 Tesla Ganzkörpermagnetographen (Symphony, Siemens Medizintechnik, Erlangen) untersucht.

Das fMRT-Versuchsprotokoll war für Patienten und Probanden einheitlich:

1. Localizer
2. Sagittal aufgenommene T1-gewichtete 3D Sequenz
3. Transversale T1 Sequenz
4. Funktionelle Serie 1
5. Funktionelle Serie 2
6. Funktionelle Serie 3

Die funktionellen Aufnahmen erfolgten mit einer EPI Gradienten-Echo-Sequenz (32 axiale Schnittbilder, 4 mm Schnittdicke, 1 mm Abstand, 96 x 128 Matrix, FOV 260 x 162 mm, Echozeit 50 msec, Drehwinkel 90°, Aufnahmezeit 2,816 sek).

Die Untersuchung erfolgte auf dem Rücken liegend mit geschlossenen Augen, wobei der Kopf fixiert wurde, um die Kopfbewegungen auf ein Minimum zu reduzieren.

Jede funktionelle Serie dauerte 6 Minuten 35 Sekunden und generierte insgesamt 135 Volumina. Dabei wurden in oben beschriebener Weise die verschiedenen Kommandos über Kopfhörer eingespielt. Jede dieser Bedingungen dauerte 28,2 sek, in denen jeweils 10 Volumina aufgenommen wurden.

Die Bilddaten des MRT wurden im DICOM-Format auf CD gebrannt und dann auf den Datenserver der „Forschungsgruppe fMRT“ der Experimentellen Neurologie an der Universität Ulm gespielt. Dort wurden die Dateinamen zum Zwecke des Datenschutzes verschlüsselt und die persönlichen Daten der Patienten und Probanden gelöscht.

## 2. Patienten und Methoden.....

### 2.5 Datenauswertung.....

Der Vergleich der klinischen Daten der Gruppen (Alter, Geschlechterverteilung, RMA) erfolgte durch Student's t-Test. Ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde zugrunde gelegt.

#### 2.5.1. Verhaltensdaten.....

Die Bewegung der Griffabnehmer durch die Probanden / Patienten wurde über Glasfaserkabel zu einem optisch-elektrischen Wandler (Ralph Kühne, Bruno Glinkemann, Feinmechanische Werkstatt der Universität Ulm) übertragen und durch die hierfür entwickelte Software LabReg (Ralph Kühne, Sektion Neurophysiologie, Universität Ulm) zusammen mit den Triggersignalen des MRTs als Verlaufskurven aufgezeichnet. Die Auswertung dieser Kurven erfolgte mittels des Programms bimCoord (Ralph Kühne, Dr. Volker Diekmann, Sektion Neurophysiologie, Universität Ulm), wobei die Anzahl der Tastendrucke, die Latenz der Tastendrucke zu den Triggersignalen, die Anstiegsgeschwindigkeit der Tastendrucke und die Maxima der Amplitude erfasst wurden. Die statistische Auswertung der Verhaltensleistung erfolgte mit nicht-parametrischen Mittelwertvergleichen (Wilcoxon-Rangsummen Test). Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  zugrunde gelegt.

#### 2.5.2. Bildgebungsdaten.....

Die Transformation der Bilddaten vom DICOM- in das für die weitere Verarbeitung erforderliche ANALYZE - Format erfolgte mittels der an der Universität Ulm entwickelten Software FAMIS (Dr. HP Müller, Klinik für Neurologie, Universität Ulm). Die weitere Verarbeitung der Daten, die Visualisierung der funktionellen Bilddaten und die statistische Analyse wurde mit dem Softwarepaket SPM2 (Friston et al [38], The Wellcome Department of Imaging, Institute for Cognitive Neurology, University of London, England) unter dem Basisprogramm Matlab, Version 6.5 (The MathWorks Inc., USA) durchgeführt.

Das sogenannte „Preprocessing“ zur Vorbereitung der Daten für die statistische Auswertung wurde für alle funktionellen Datensätze einheitlich ausgeführt. Dabei wurden zunächst die ersten fünf Volumina der jeweiligen funktionellen Serie verworfen.

Im Bereich der Commissura anterior wurde gemäß des stereotaktischen Atlas nach Talairach [119] der räumliche Nullpunkt oder Ursprung gesetzt. Im Zuge der Coregistrierung und des Realignment erfolgte die Bewegungskorrektur, um

Bewegungsartefakte in der weiteren Auswertung auszuschließen. Zwar wurde während der Untersuchung versucht, Kopfbewegungen durch eine Fixierung des Kopfes zu verhindern, diese konnten jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zunächst wurde jeweils das erste Bild der funktionellen Datenreihe als Referenzvolumen bestimmt und mit den anderen Bildern der Zeitreihe verglichen. Dann wurde der 3-D-Datensatz auf das bei der Bewegungskorrektur erzeugte Durchschnitts-Bild coregistriert. Schließlich wurde überprüft, ob die Datensätze Abweichungen von mehr als 2 mm in den drei Raumachsen (x, y, z) oder mehr als 1° Rotation um diese Achsen aufwiesen.

Anschließend erfolgte die Normalisierung mit einer Voxelgröße von 2x2x2 mm. Dieser Schritt ist notwendig, um die interindividuellen anatomischen Unterschiede der einzelnen Gehirne auszugleichen. Als Voraussetzung einer Gruppenanalyse auf Voxelbasis ist es das Ziel, sicherzustellen, dass definierte Voxel unterschiedlicher Aufnahmen die gleiche Hirnstruktur repräsentieren. Aus diesem Grund wurde eine Transformation der aufgenommenen Volumendaten auf ein Standardgehirn vorgenommen. SPM2 nimmt dazu nichtlineare Verzerrungen an einem vorliegenden Datensatz vor, um die mittlere Abweichung der Signalintensitäten im Vergleich zu korrespondierenden Signalwerten in einem Referenzdatensatz zu minimieren. Als Referenz dient dabei ein MR-Datensatz, der vom Montreal Neurological Institute (MNI) aus 305 Gehirnen gesunder Probanden mit Hilfe von Talairach-Transformationen ermittelt wurde. Dadurch erfolgte also die nichtlineare Transformation in den Standardraum nach Talairach [119], wodurch die individuelle Anatomie an das standardisierte Talairach - Koordinaten - System angepasst wurde, wodurch ein Vergleich innerhalb und zwischen den verschiedenen Gruppen möglich wird.

Als letzter Schritt des sogenannten „Preprocessing“ wurde das „Smoothing“ mit einem Glättungs-Filter von 10 mm durchgeführt. Dieser Wert gibt die räumliche Distanz der benachbarten Voxel an, ab der die Werte mit halbem Gewicht in die Glättung eingehen. Eine solche räumliche Glättung reduziert zwar die Detailauflösung der Daten, erhöht jedoch das Signal-Rausch-Verhältnis und betont so die interessierenden Effekte [37].

Da in unserer Studie rechts- und linkshemisphärische Infarkte Eingang fanden, wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit die Daten der Patienten mit Linkshemisphärischem Infarkt um die y-Achse um 180° gedreht („Flipping“), so dass in den folgenden Vergleichen die Infarktareale jeweils auf der gleichen Seite lagen. Dabei handelt es sich um eine etablierte Methode, die bereits mehrfach Anwendung in der Literatur gefunden hat [80,127].

Die auf diese Weise vorverarbeiteten Daten wurden im Folgenden dann der statistischen und graphischen Analyse zugeführt.

Die statistische Datenanalyse ist darauf gerichtet, im fMRT-Datensatz jene Hirnregionen zu finden, die bei bestimmten experimentellen Bedingungen besonders stark aktiviert sind. Es wurden zunächst die entsprechenden Einzelanalysen durchgeführt. Dazu erfolgte die Erstellung des statistischen Modells, wobei innerhalb jedes funktionellen Datensatzes den einzelnen Volumina - Blöcken die entsprechenden Paradigmen (Ruhe, Bewegung rechts, Bewegungsvorstellung rechts, usw.) zugeordnet wurden. Dazu wurde im Rahmen einer modellbasierten Auswertung mit dem Allgemeinen Linearen Modell (ALM) gearbeitet. Damit wird zunächst der Zeitverlauf des erwarteten fMRT-Signals im Sinne einer Referenzfunktion modelliert, welche in unserem Fall aus einer mit der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF) verrechneten Boxcar-Funktion (diese beschreibt die Abfolge der Ruhe- und Aktivierungsbedingungen) bestand. Dieses Modell kann nun mittels geeigneter T-Kontraste auf signifikante Aktivierungsunterschiede hin untersucht werden. Dabei wurden für jede der drei Bewegungsausführungen (Bewegung rechts, Bewegung links, Bewegung beidseits) die jeweilige Aktion und die Kontrollbedingung (Ruhepause) gegeneinander gerechnet. Diese statistischen Verfahren wurden unabhängig für jede Voxelzeitreihe durchgeführt. Bei Anwendung des ALM erhält man somit für jedes Voxel so genannte Beta-Gewichte, welche das Antwortverhalten des Gehirns für jedes Voxel charakterisieren, sowie einen T-Wert. Diese Kennwerte für alle Voxel bilden einen neuen 3-D-Datensatz, den man als statistische Karte bezeichnet. Diese zeigt bei Visualisierung, abhängig von einer vorher gewählten Schwelle, nur jene Voxel an, die einen statistisch signifikanten Effekt aufweisen. Somit erhält man für jeden Patienten und jeden Probanden sechs solcher Karten oder auch Aktivierungsmaps (jeweils drei zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt).

Zusätzlich erfolgte eine gesonderte Auswertung mithilfe des WFU-Pickatlas (Wake Forest University School of Medicine, Maldjian et al. [68,69,82,83,123]). Hierbei wurden einerseits aktivierte Areale anatomischen / funktionellen Regionen zugeordnet, andererseits anhand vorgefertigter „Regions of Interest“ (ROI) in bestimmten Arealen des motorischen Netzwerkes die Anzahl der jeweils aktivierten Voxel auf der kontra- und der ipsilateralen Seite erfasst.

## 2. Patienten und Methoden.....

Nun wurde aus der Anzahl der aktivierten Voxel innerhalb der jeweiligen ROIs der Lateralitätsindex (LI) errechnet. Dabei wurde die in der Literatur beschriebene Formel  $LI = (I - K) / (I + K)$  angewandt [8]. Dabei steht „I“ für die Anzahl der aktivierten Voxel ipsiläsional und „K“ für die Anzahl der aktivierten Voxel kontraläsional. Der LI reicht damit von +1 (Aktivierung ausschließlich ipsiläsional) bis -1 (Aktivierung ausschließlich kontraläsional). Der statistische Vergleich erfolgte mit Student's t-Test, ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde zugrunde gelegt.

Außerdem wurden anhand der Statistiken der Einzelanalysen im Rahmen einer second-level-Analyse weitere statistische Verfahren angewandt, die auf der Basis von angemessenen Schätzungen der Fehlervarianz Verallgemeinerungen auf die Population erlauben. Dieser Gruppenanalyse wurde innerhalb von SPM2 ein One-Sample t-Test (für Vergleiche innerhalb einer Gruppe zu einem Untersuchungszeitpunkt), ein Two-Sample t-Test (für Vergleiche zwischen zwei Gruppen zu einem Untersuchungszeitpunkt) oder ein gepaarter t-Test (für Vergleiche innerhalb einer Gruppe zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten) zu Grunde gelegt. Dabei werden die Beta-Gewichte der individuellen Auswertungen verwendet, in jedem Voxel gespeichert und der Gruppenanalyse zugeführt. Es gingen die Daten der Patienten und der Probanden zu beiden Untersuchungszeitpunkten ein. Innerhalb der statistischen Modells wurden dann wieder verschiedene Kontraste generiert.

Für alle Kontraste wurde ein unkorrigierter p-Wert von 0,001 und eine Schwelle von 5 Voxeln angewendet. Die Zuordnung der anatomischen Regionen erfolgte über den WFU-Pickatlas.

Bei Auswertung der Bewegungsvorstellung wurde zuerst anhand der Verhaltensdaten überprüft, welche Patienten und Probanden aufgrund von triggersynchronen Bewegungen die Aufgabe nicht korrekt erfüllt hatten und somit aus der weiteren Auswertung ausschieden. Anschließend wurden analog zu oben genanntem Verfahren die Aktivierungsmaps für die jeweilige Bewegungsvorstellung (rechts, links und beidseits) erstellt. Auch hier erfolgte nun mit dem WFU-Pickatlas eine ROI-Analyse, und die jeweilige Voxelanzahl innerhalb der entsprechenden Areale wurde ermittelt. Es wurde ebenfalls nach oben genannter Formel der Lateralitätsindex ermittelt, und es wurden innerhalb der Patienten- und der Probandengruppe die Lateralitätsindizes der jeweiligen

Seite für die tatsächliche Bewegung und die Bewegungsvorstellung, sowie für Bewegungsvorstellung und für Bewegung zwischen der Patienten- und der Probandengruppe miteinander verglichen. Dabei erfolgte der Vergleich der paretischen Seite der Patienten mit der linken Seite der Probanden und der gesunden Seite der Patienten mit der rechten Seite der Probanden. Diese Vergleiche wurden ebenfalls mit Student's t-Test mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  errechnet.

Des weiteren erfolgte ebenfalls eine Gruppenanalyse für die vier verschiedenen Bedingungen (Bewegung paretische Hand / linke Hand, Bewegung gesunde Hand / rechte Hand, Bewegungsvorstellung paretische Hand / linke Hand, Bewegungsvorstellung gesunde Hand / rechte Hand) mit One-sample t-Test in SPM2. Aufgrund der Datenlage mit Nachweis von Aktivierung motorischer Areale bei Bewegungsvorstellung in zahlreichen vorangegangenen Studien [z.B. 23,49,74,78,99] erfolgte hier eine Auswertung mit einer höheren als der üblichen Schwelle, nämlich mit unkorrigiertem p von 0,0001 bzw. von 0,0005. Anschließend wurden Bewegung und Bewegungsvorstellung der jeweiligen Hand innerhalb einer Gruppe durch gepaarten t-Test miteinander verglichen und graphisch dargestellt, und es erfolgte ein Vergleich der Patienten- und der Probandengruppe mittels Two-Sample t-Test. Als Vergleich für die paretische Hand der Patienten diente die linke Hand der Probanden, als Vergleich für die gesunde Hand der Patienten diente die rechte Hand der Probanden. Die Zuordnung der anatomischen Areale erfolgte wiederum mithilfe des WFU-Pickatlas.

Alle Diagramme wurden mit dem Programm MS Excel (Microsoft), alle Tabellen und Texte wurden mit dem Programm MS Word (Microsoft) erstellt. Die Aufbereitung der graphischen Darstellungen aus SPM erfolgte mit dem Programm Photoshop 6.0 (Adobe).

### 3. Ergebnisse.....

Von insgesamt 24 in die Studie eingeschlossenen Patienten schieden zwei Patienten aufgrund von Platzangst aus, ein Patient konnte nicht an der zweiten fMRT - Untersuchung teilnehmen und ein Patient schied wegen Unverständnisses der Aufgabenstellung aus. Ein Patient (von verbleibenden zehn Patienten) der Placebogruppe wurde im Laufe der Datenauswertung aufgrund ausgeprägter Kopfbewegungen im MRT aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Bei einem (von zehn) Patienten der L-DOPA-Gruppe und bei einem (von neun) Patienten der Placebogruppe zeigte sich im Laufe der Datenauswertung, dass sie aufgrund mangelnden Erfüllens der Aufgabe aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden mussten.

Letztendlich verblieben dadurch folgende Gruppen:

#### L-DOPA-Gruppe:

Neun Patienten (eine weiblich und acht männlich), es erfolgte eine Nummerierung der Patienten von dopa01 – dopa09 gemäß des Zeitpunkts des Studieneinschlusses (siehe auch Tabelle 1). Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 62,7 Jahren (56 – 68). Das Infarktalter lag bei durchschnittlich 13,6 Wochen (2 – 47), hierbei lag bei Patient dopa01 ein Infarktalter von 39 Wochen und bei Patient dopa03 ein Infarktalter von 47 Wochen vor. Die Verteilung der übrigen Patienten lag zwischen 2 und 9 Wochen. Die Infarktlokalisationen aller Patienten dieser Gruppe waren: einmal Mediainfarkt rechts, zweimal Mediateilinfarkt rechts, einmal Stammganglieninfarkt rechts, einmal Capsula interna und externa- mit Putameninfarkt rechts, einmal Putameninfarkt rechts, einmal Mediainfarkt links, einmal Anteriorteil- und Mediainfarkt links und einmal Thalamusinfarkt links (siehe auch Tabelle 1). Der durchschnittliche Rivermead-Score der betroffenen oberen Extremität lag zu Beginn der Studie bei 7,9 (4 - 11).

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 1: Klinische Daten zu Patienten der L-DOPA-Gruppe

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Infarktlokalisierung	Infarktalter (Wochen)	RMA1
dopa01	m	65	Stammganglien rechts	39	7
dopa02	w	63	Mediainfarkt links	2	4
dopa03	m	65	Mediainfarkt rechts	47	11
dopa04	m	59	Anteriorteil- und Mediainfarkt rechts	9	7
dopa05	m	63	Capsula interna und externa, sowie Putamen rechts	2	5
dopa06	m	56	Mediateilinfarkt rechts	4	11
dopa07	m	63	Thalamus links	4	7
dopa08	m	68	Thalamus rechts	7	9
dopa09	m	62	Mediateilinfarkt rechts	9	10
Durchschnitt	1w 8m	62,7		13,6	7,9

RMA: Rivermead Motor Assessment; w: weiblich; m: männlich

#### Placebogruppe:

Acht Patienten (vier weiblich und vier männlich), es erfolgte eine Nummerierung der Patienten von plac01 – plac08 gemäß des Zeitpunkts des Studieneinschlusses (siehe auch Tabelle 2). Durchschnittsalter 64,1 Jahre (40 – 79), Infarktalter durchschnittlich 4 Wochen (2 - 8). Die Infarktlokalisationen waren einmal Mediateilinfarkt rechts, einmal Mediateilinfarkt mit Beteiligung von Capsula interna und Putamen, einmal hinterer Stammganglieninfarkt rechts, einmal Lakunärinfarkt rechts, zweimal Mediateilinfarkt links, einmal anteromedialer Ponsinfarkt links und einmal Stammganglieninfarkt links (siehe auch Tabelle 2). Der durchschnittliche Rivermead-Score der betroffenen oberen Extremität lag zu Beginn der Studie bei 10,1 (8 – 13).

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 2: Klinische Daten zu Patienten der Placebogruppe

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Infarktlokalisierung	Infarktalter (Wochen)	RMA1
plac01	m	58	Mediateilinfarkt links	3	9
plac02	w	64	Mediainfarkt rechts, sowie Capsula interna und Putamen	7	11
plac03	w	74	Hintere Stammganglien rechts	3	8
plac04	w	68	Mediateilinfarkt rechts	2	10
plac05	m	70	Pons anteromedial links	8	8
plac06	m	60	Mediateilinfarkt links	5	12
plac07	m	40	Stammganglien links	2	10
plac08	w	79	Lakunärinfarkt rechts	2	13
Durchschnitt	4w 4m	64,1		4	10,1

RMA: Rivermead Motor Assessment; w: weiblich; m: männlich

#### Probandengruppe:

Von insgesamt 16 in die Studie eingeschlossenen Probanden mussten drei aufgrund übermäßiger Kopfbewegungen im MRT und ein Proband wegen Platzangst ausgeschlossen werden. Somit verblieb eine Gruppe von 12 gesunden Probanden (5 weiblich, 7 männlich), das Durchschnittsalter lag bei 62,4 Jahren (51 – 73). Die Probanden wurden gemäß des Zeitpunkts des Einschlusses in die Studie mit pr01 – pr12 nummeriert (siehe auch Tabelle 3).

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 3: Daten zu Probanden

Proband	Geschlecht	Alter (Jahre)
pr01	m	60
pr02	w	71
pr03	w	51
pr04	w	62
pr05	m	73
pr06	w	65
pr07	w	59
pr08	m	65
pr09	m	57
pr10	m	65
pr11	m	61
pr12	m	60
Durchschnitt	5w 7m	62,4

w: weiblich; m: männlich

Die drei Gruppen (L-DOPA / Placebo / Probanden) unterschieden sich nicht signifikant voneinander bezüglich Alter und Geschlechterverteilung. Zwischen den beiden Patientengruppen bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Infarktalter ( $p=0,138$ ) und Rivermead-Score zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ( $p=0,056$ ).

### 3.1 Motorische Funktion nach Rivermead-Score

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurde von allen Patienten die motorische Funktion der betroffenen oberen Extremität mithilfe des Rivermead-Scores erhoben. Dabei fiel auf, dass die Patienten der L-DOPA Gruppe insgesamt niedrigere Scores erreichten; die beiden Patienten mit dem schlechtesten Ergebnis waren in der L-DOPA Gruppe vertreten (Patienten dopa02 und dopa05 mit einem Score von 4 bzw 5 Punkten). Allerdings bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten der L-DOPA- / Placebogruppe zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (L-DOPA Mittelwert 7,9; Placebo Mittelwert 10,1;  $p=0,056$ ). Bei nur einem Patienten der L-DOPA- und bei vier Patienten der Placebogruppe zeigten sich zum zweiten Untersuchungszeitpunkt keine Besserung der motorischen Funktion der betroffenen oberen Extremität, insgesamt war jedoch bei beiden Patientengruppen im Durchschnitt eine Verbesserung der motorischen Funktion gemäß eines höheren Rivermead-Scores zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung zu verzeichnen (s. Abbildungen 3 und 4). Die Veränderung des Rivermead-Scores innerhalb der L-DOPA-Gruppe war statistisch signifikant ( $p=0,035$ ), die Veränderung innerhalb der Placebogruppe war nicht signifikant ( $p=0,421$ ). Zwischen den beiden Gruppen bestand zum zweiten Untersuchungszeitpunkt erneut kein signifikanter Unterschied bezüglich des Rivermead-Scores (L-DOPA Mittelwert 10,3; Placebo Mittelwert 10,9;  $p=0,562$ ).

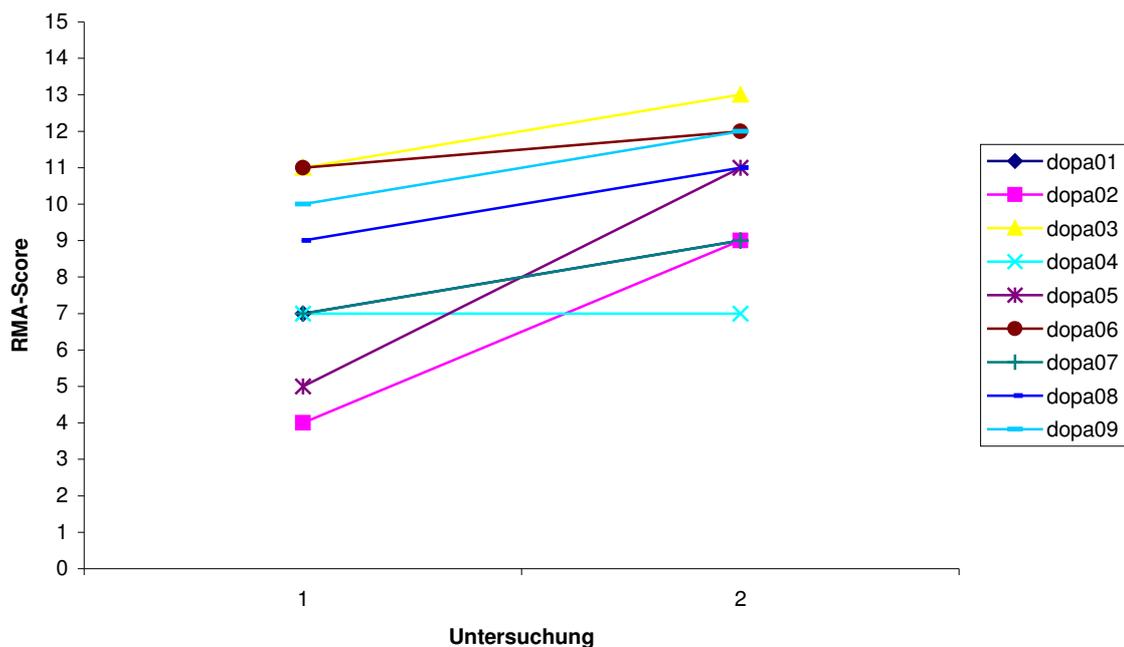


Abbildung 3: Rivermead-Score der Patienten der L-DOPA-Gruppe zum Untersuchungszeitpunkt 1 / 2

3. Ergebnisse.....

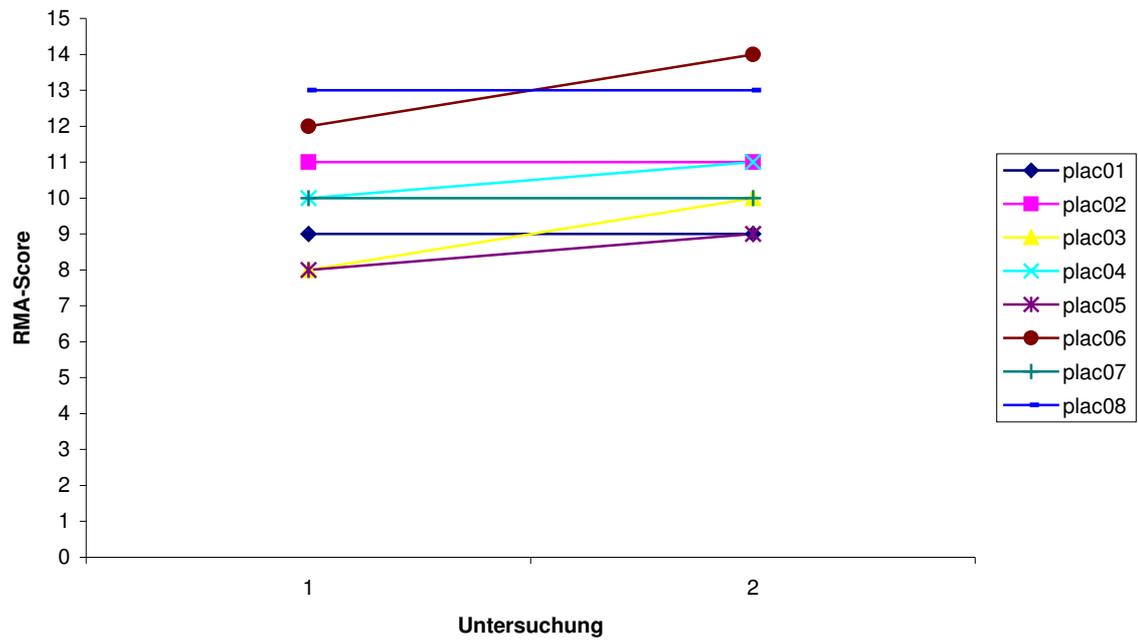


Abbildung 4: Rivermead-Score der Patienten der Placebogruppe zum Untersuchungszeitpunkt 1 / 2

### 3. Ergebnisse.....

#### 3.2 Verhaltensdaten.....

Die aufgezeichneten Tastenbewegungen wurden mit dem Programm „bimCoord“ (Ralph Kühne, Volker Diekmann, Sektion Neurophysiologie, Universität Ulm) ausgewertet. Dabei konnten die Anzahl der tatsächlichen Tastenbewegungen, die durchschnittliche Latenz der Tastenbewegung, die durchschnittliche Anstiegsgeschwindigkeit der Tastenbewegungen und die durchschnittlichen Kraftmaxima der Tastenbewegungen, jeweils getrennt für links und rechts, bestimmt werden. In der Auswertung erfolgte die Darstellung jeweils der rechten bzw. linken Hand für die funktionelle Serien 1 und 2 (Bewegung der Hände einzeln), für die funktionelle Serie 3 (Bewegung beider Hände gleichzeitig) wurden rechte und linke Hand zusammengefasst.

Im Folgenden dargestellt sind, für die verschiedenen Gruppen getrennt betrachtet, der prozentuale Anteil der erfolgten Tastendrucke, die durchschnittliche Latenz, sowie die Kraftmaxima der erfolgten Tastendrucke. (Die Daten der durchschnittlichen Anstiegsgeschwindigkeit sind in den Tabellen 61 und 62 im Anhang dargestellt.)

##### 3.2.1 Patienten.....

L-DOPA-Gruppe:

Aufgrund technischer Schwierigkeiten konnten bei Patient dopa09 in der ersten und zweiten Untersuchung, sowie bei der zweiten Untersuchung von Patient dopa08 keine Daten erfasst werden. Außerdem konnte bei Patient dopa04 in der zweiten Untersuchung keine Bewegung der paretischen Hand erfasst werden. Diese Daten fehlen also in den folgenden Darstellungen.

### 3. Ergebnisse.....

Bei der Bewegung der gesunden Hand zeigten alle Patienten mit 85-100% erfolgter Tastendrucke eine korrekte Ausführung der Aufgabe. Zwischen Untersuchung 1 und 2 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,584$ ). Abbildung 5 stellt den prozentualen Anteil der erfolgten Tastenbewegungen im Vergleich zur Zahl der akustischen Triggersignale dar.

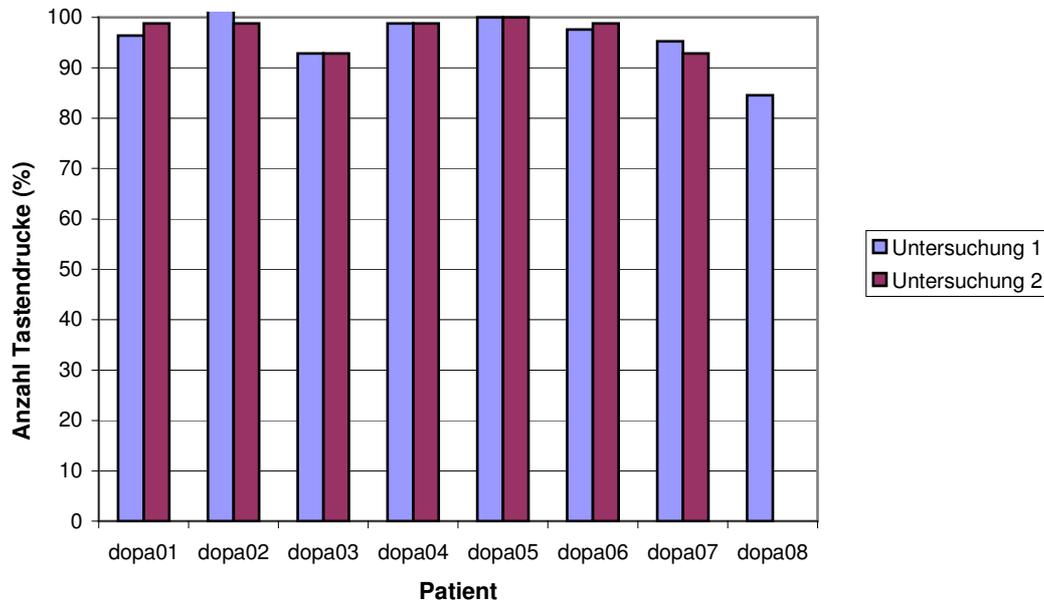


Abbildung 5: Prozentualer Anteil der erfolgten Tastenbewegungen der gesunden Hand (L-DOPA Gruppe = dopa)

Bei Bewegung der paretischen Hand zeigte sich, dass nur Patient dopa02 in der ersten Untersuchung nicht in der Lage war, die erforderliche Bewegung auszuführen (s. Abbildung 6). Da während der laufenden Untersuchung durch optische Kontrolle sichergestellt wurde, dass eine triggersynchrone Ausführung der Handbewegungen erfolgte, gingen die Daten des Patienten trotzdem in die weitere Auswertung ein. Ansonsten zeigten die übrigen Patienten vergleichbare Ergebnisse zur Bewegung der gesunden Hand. Zwischen Untersuchung 1 und 2 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,138$ ).

### 3. Ergebnisse.....

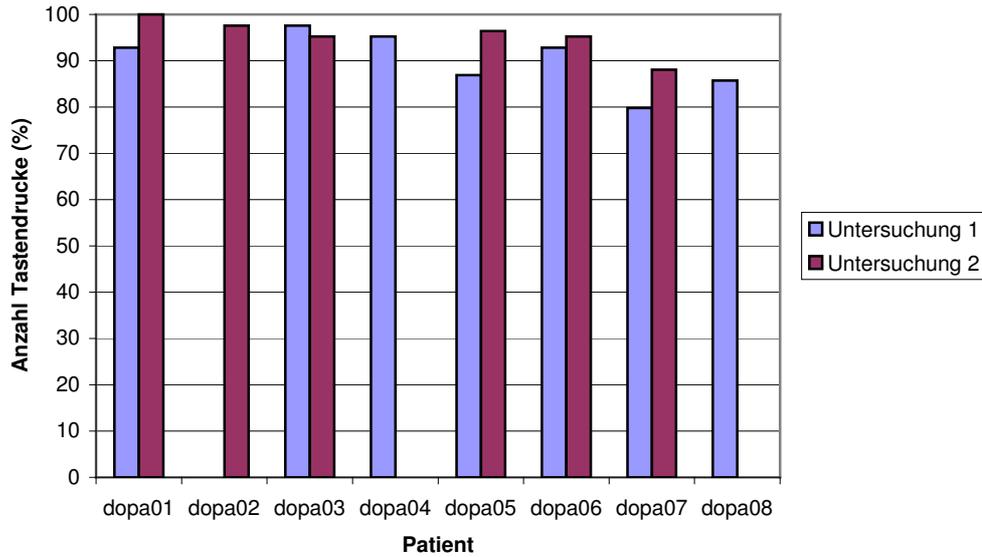


Abbildung 6: Prozentualer Anteil der erfolgten Tastenbewegungen der paretischen Hand (L-DOPA Gruppe = dopa)

Bei der Bewegung beider Hände zeigten sich ebenfalls vergleichbare Ergebnisse (s. Abbildung 7). Zwischen Untersuchung 1 und 2 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,079$ ).

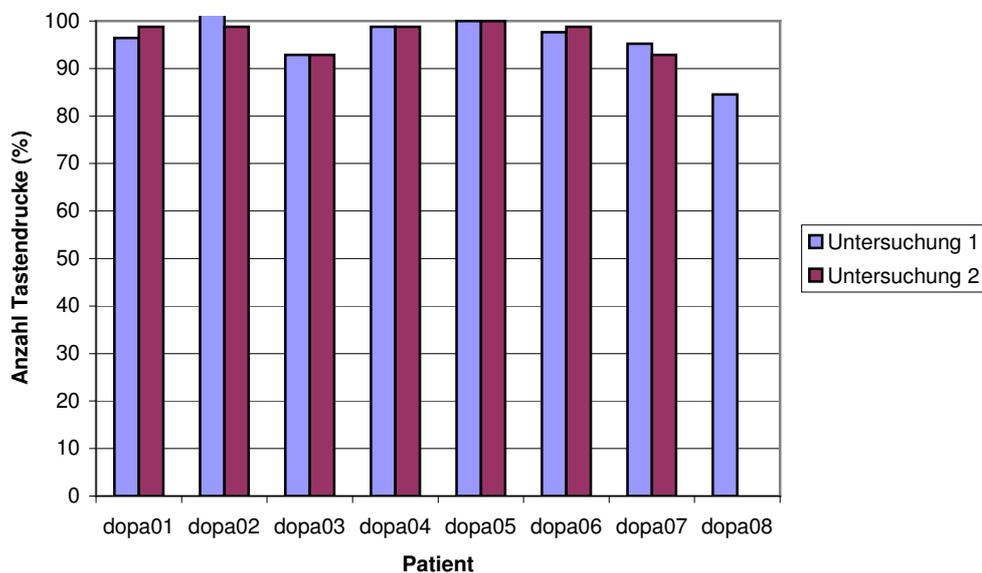


Abbildung 7: Prozentualer Anteil der erfolgten Tastenbewegungen beider Hände (L-DOPA Gruppe = dopa)

In Bezug auf die Latenz bei Bewegung der gesunden Hand waren die Ergebnisse jeweils für die erste und zweite Untersuchung der einzelnen Patienten ohne statistisch signifikante Unterschiede ( $p=0,465$ ) (s. Abbildung 8).

### 3. Ergebnisse.....

Bei den Patienten dopa01, erste Untersuchung, bei dopa02, erste Untersuchung, bei dopa07, zweite Untersuchung und bei dopa08, erste Untersuchung konnten keine Aussagen getroffen werden, da die Bewegungen nicht komplett synchron mit dem vorgegebenen Triggersignal erfolgten.

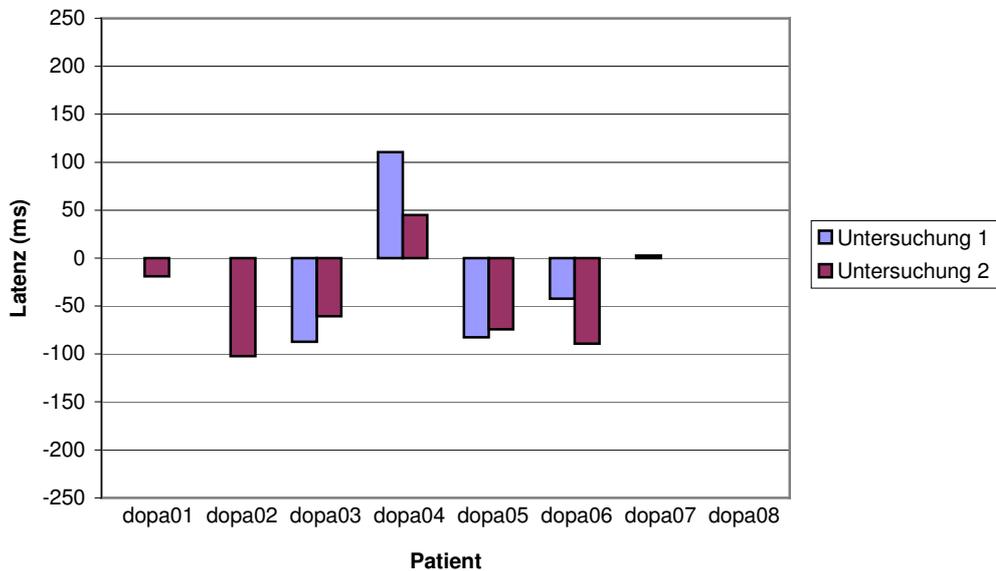


Abbildung 8: Latenz bei Bewegung der gesunden Hand (L-DOPA Gruppe = dopa)

Bei Betrachtung der Latenz der paretischen Hand war bei Patient dopa04 und bei dopa06 ein deutlicher Unterschied zwischen Untersuchung 1 und 2 zu erkennen (s. Abbildung 9). Zwischen Untersuchung 1 und 2 ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=1$ ).

Es konnte bei den Patienten dopa01, erste Untersuchung, dopa04, zweite Untersuchung, dopa07, erste und zweite Untersuchung und dopa08, erste Untersuchung, keine Aussage getroffen werden, da auch hier die Bewegungen nicht synchron mit dem Triggersignal erfolgten. Patient dopa02 konnte in der ersten Untersuchung die gewünschte Bewegung nicht ausführen.

### 3. Ergebnisse.....

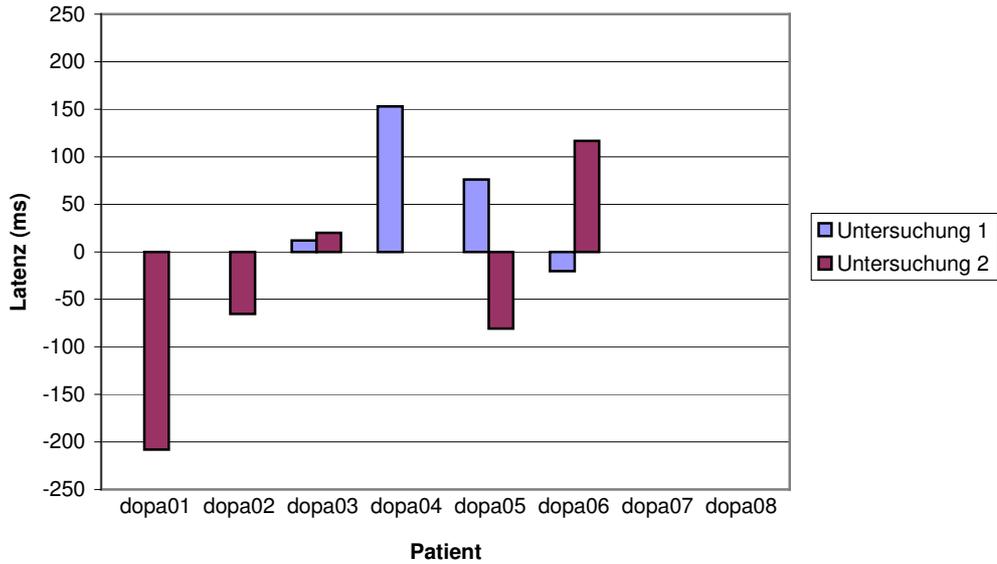


Abbildung 9: Latenz bei Bewegung der paretischen Hand (L-DOPA Gruppe = dopa)

Bezüglich der Latenz beider Hände bei beidseitiger Bewegung war bei Patient dopa05 ein deutlicher Unterschied zwischen Untersuchung 1 und 2 feststellbar (s. Abbildung 10). Jedoch war auch hier im statistischen Vergleich zwischen Untersuchung 1 und 2 kein signifikanter Unterschied feststellbar ( $p=0,109$ ).

Aufgrund asynchroner Bewegungen war bei den Patienten dopa01, erste Untersuchung, dopa02, erste und zweite Untersuchung, dopa04, zweite Untersuchung, dopa07, erste und zweite Untersuchung, und dopa08, erste Untersuchung, keine Aussage möglich.

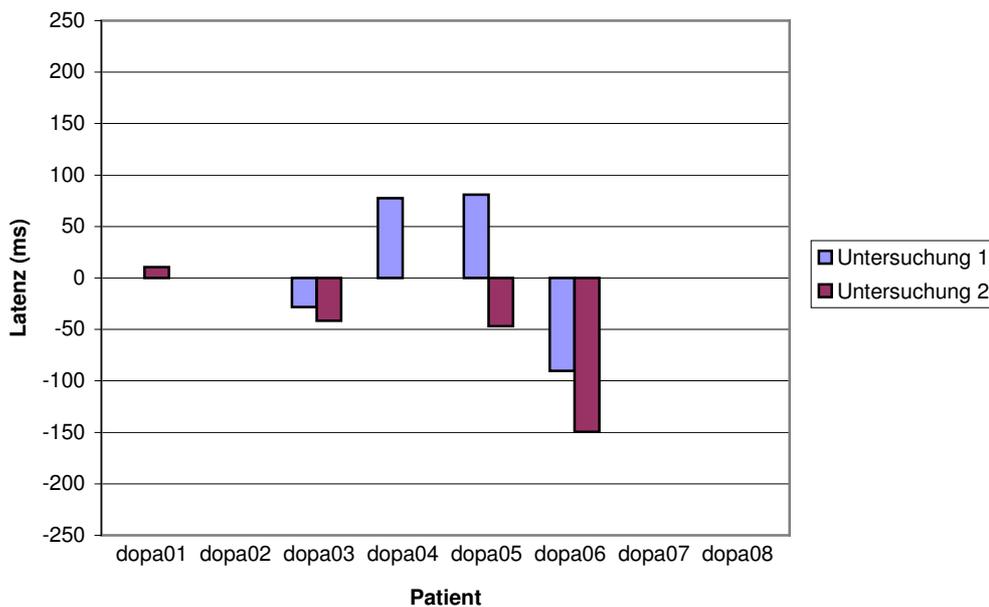


Abbildung 10: Latenz bei Bewegung beider Hände gleichzeitig (L-DOPA Gruppe = dopa)

### 3. Ergebnisse.....

Bei Betrachtung der Kraftmaxima bei Bewegung der gesunden Hand zeigte sich bei Patient dopa03 in Untersuchung 1 und 2 eine reduzierte Fähigkeit, die gewünschte Bewegung auszuüben (Kraftmaxima um 2,5 N bzw. 3,5 N). Ansonsten konnten die anderen Patienten der L-DOPA Gruppe die Aufgabe mit Kraftmaxima über 4,5 N ausführen (s. Abbildung 11). Zwischen Untersuchung 1 und 2 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,735$ ).

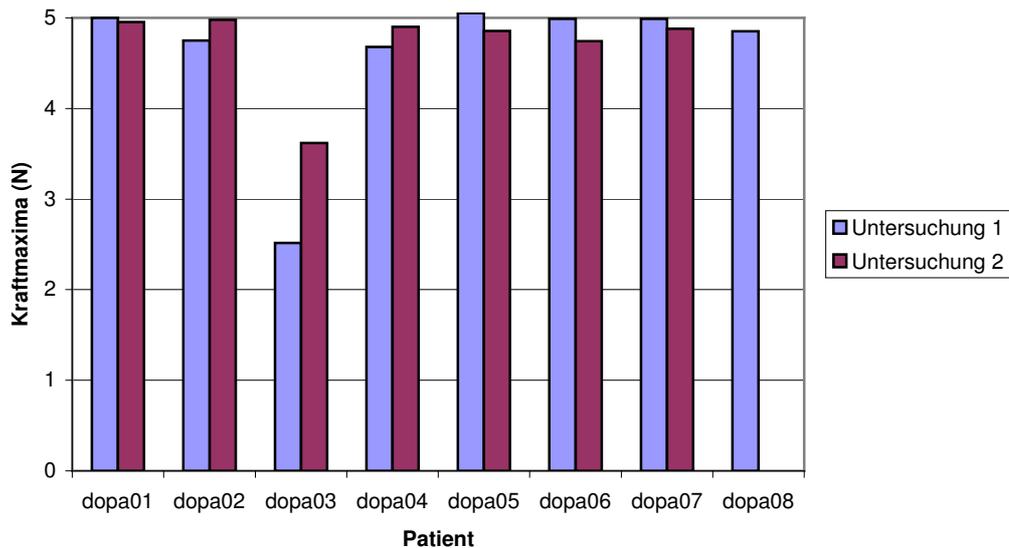


Abbildung 11: Kraftmaxima bei Bewegung der nicht-paretischen Hand (L-DOPA Gruppe = dopa).

In Bezug auf die Kraftmaxima bei Bewegung der paretischen Hand fiel bei Patient dopa02 auf, dass er in der ersten Untersuchung die gewünschte Bewegung nicht ausüben konnte, bei der zweiten Untersuchung zeigte sich jedoch die Fähigkeit, die Bewegung in vollem Maße auszuüben. Bei Patient dopa03 war, wie bei Bewegung der gesunden Hand, eine verminderte Fähigkeit, die Bewegung der paretischen Hand in der ersten und zweiten Untersuchung auszuführen (Kraftmaxima um 3,2 N, bzw. 3,3 N), zu verzeichnen. Dies war ebenfalls bei Patient dopa07 der Fall (Kraftmaxima um 3,7 N, bzw. 3,4 N) (s. Abbildung 12). Zwischen Untersuchung 1 und 2 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,345$ ).

### 3. Ergebnisse.....

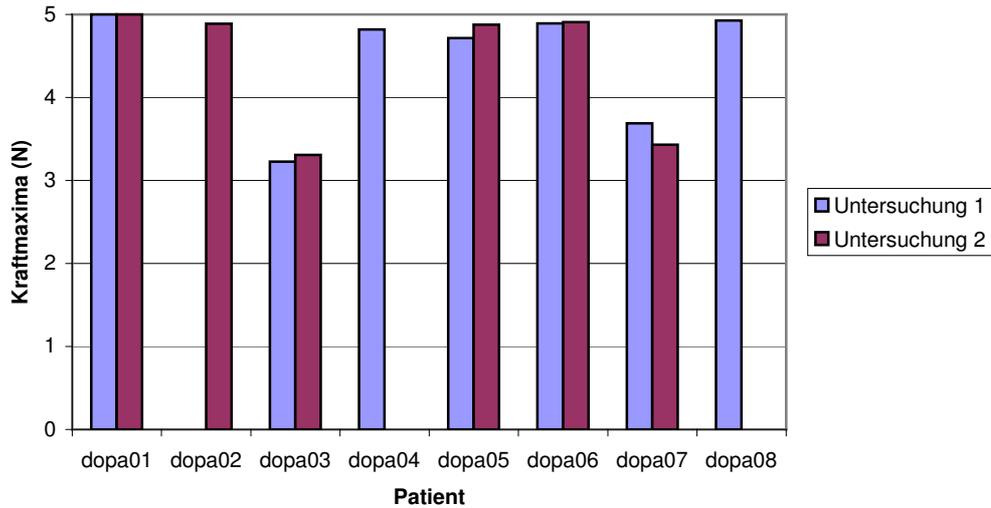


Abbildung 12: Kraftmaxima bei Bewegung der paretischen Hand (L-DOPA Gruppe = dopa).

Bezüglich der Kraftmaxima bei Bewegung beider Hände gleichzeitig zeigte sich bei Patient dopa03 erneut (besonders während der ersten Untersuchung) eine verminderte Fähigkeit, die Bewegung auszuführen (Kraftmaxima um 1,7 N, bzw. 3,8 N). Bei Patient dopa07 fiel in der zweiten Untersuchung mit Kraftmaxima um 4,0 N eine verminderte Ausübungsfähigkeit der Bewegung auf (s. Abbildung 13). Zwischen Untersuchung 1 und 2 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,500$ ).

Bei Patient dopa02 erfolgte für die erste Untersuchung keine Bewertung, da die Bewegung der paretischen Hand nicht vollständig ausgeführt werden konnte.

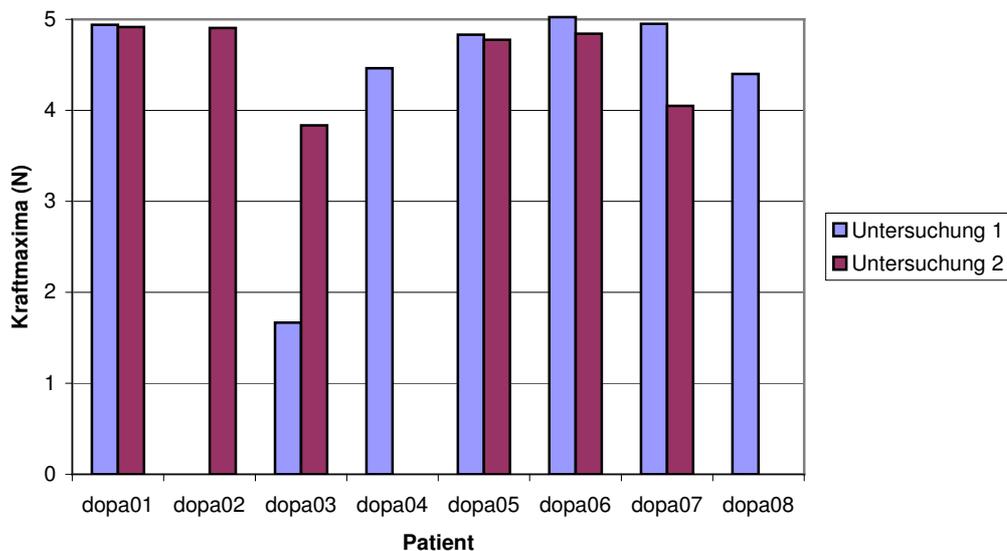


Abbildung 13: Kraftmaxima bei Bewegung beider Hände gleichzeitig (L-DOPA Gruppe = dopa).

### 3. Ergebnisse.....

Die statistischen Vergleiche der jeweiligen Parameter (Anzahl der Tastendrucke, Latenz, Kraftmaxima und Anstiegsgeschwindigkeit) zwischen paretischer und gesunder Hand der Patienten der L-DOPA Gruppe zum Untersuchungszeitpunkt 1 und 2 ergaben einen signifikanten Unterschied beim Vergleich der Anstiegsgeschwindigkeit zum Untersuchungszeitpunkt 2 ( $p=0,043$ ). Die übrigen Vergleiche waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Placebogruppe:

In der Placebogruppe konnten aufgrund technischer Schwierigkeiten für Patient plac08 in der ersten Untersuchung keine Daten erfasst werden.

Bei der Anzahl der Tastendrucke der gesunden Hand fiel auf, dass Patient plac01 sowohl in der ersten, als auch in der zweiten Untersuchung deutlich zu häufig (150% bzw. 142%), Patient plac05 in der zweiten Untersuchung zu selten (30%) gedrückt hatte. Ansonsten zeigten die übrigen Patienten mit 90-100% erfolgter Tastendrucke eine korrekte Erfüllung der Aufgabe (s. Abbildung 14). Zwischen Untersuchung 1 und 2 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,753$ ).

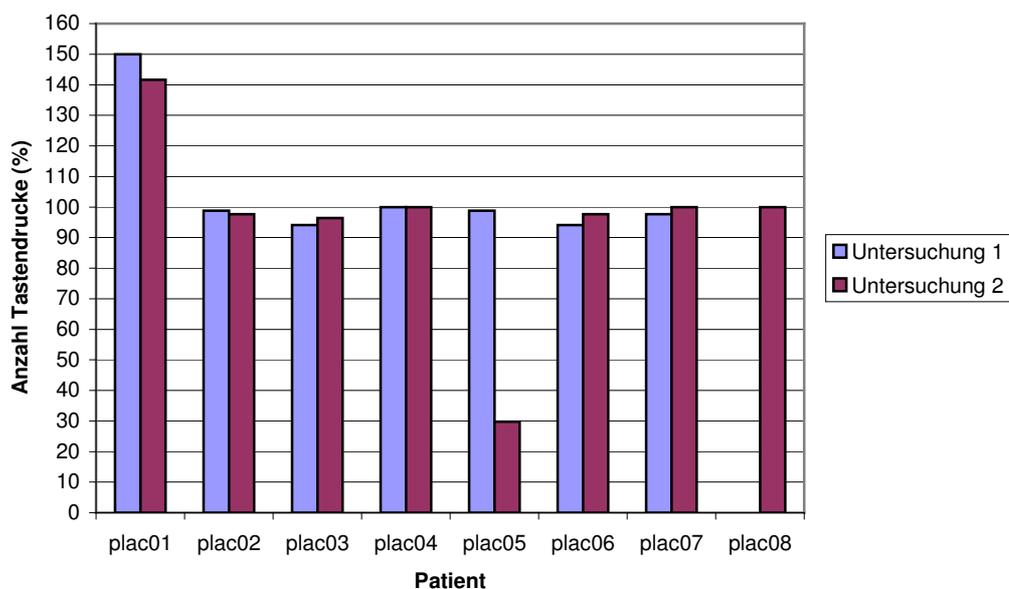


Abbildung 14: Prozentualer Anteil der erfolgten Tastendrucke der gesunden Hand (Placebogruppe = plac).

### 3. Ergebnisse.....

Bei der Betrachtung der Tastendrucke der paretischen Hand fiel auf, dass Patient plac01 in der zweiten Untersuchung erneut zu häufig (132%), die Patienten plac 04 in der ersten und erneut plac05 in der zweiten Untersuchung zu selten (76% bzw. 51%) gedrückt hatten (s. Abbildung 15). Zwischen Untersuchung 1 und 2 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,917$ ).

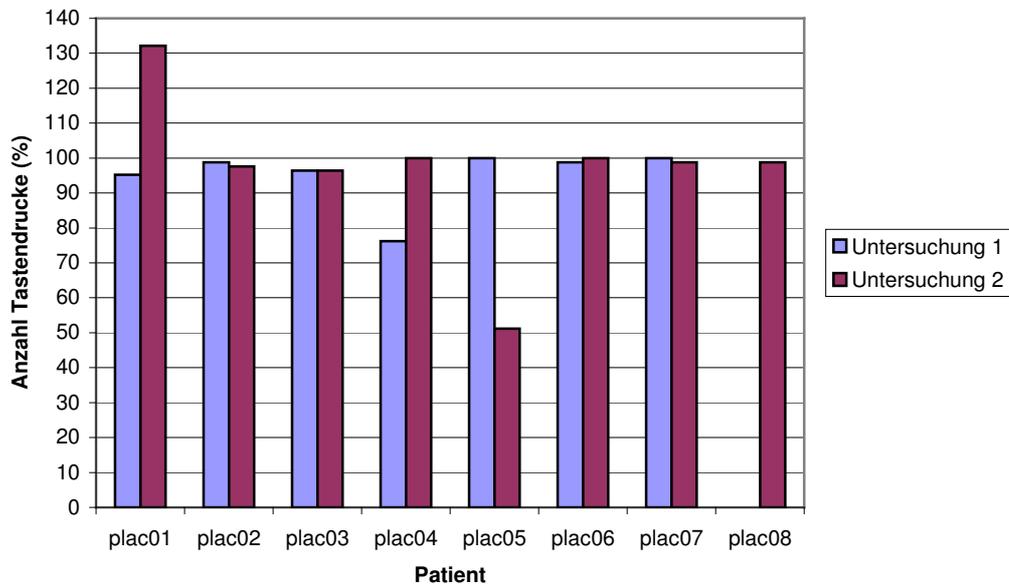


Abbildung 15: Prozentualer Anteil der erfolgten Tastendrucke der paretischen Hand (Placebogruppe = plac).

In Bezug auf die Anzahl der Tastendrucke beider Hände gleichzeitig fiel erneut auf, dass Patient plac01 zu häufig (130% bzw. 118%), Patient plac04 in beiden Untersuchungen (21% bzw. 43%) und Patient plac05 in der zweiten Untersuchung (49%) zu selten gedrückt hatten (s. Abbildung 16). Zwischen Untersuchung 1 und 2 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,272$ ).

### 3. Ergebnisse.....

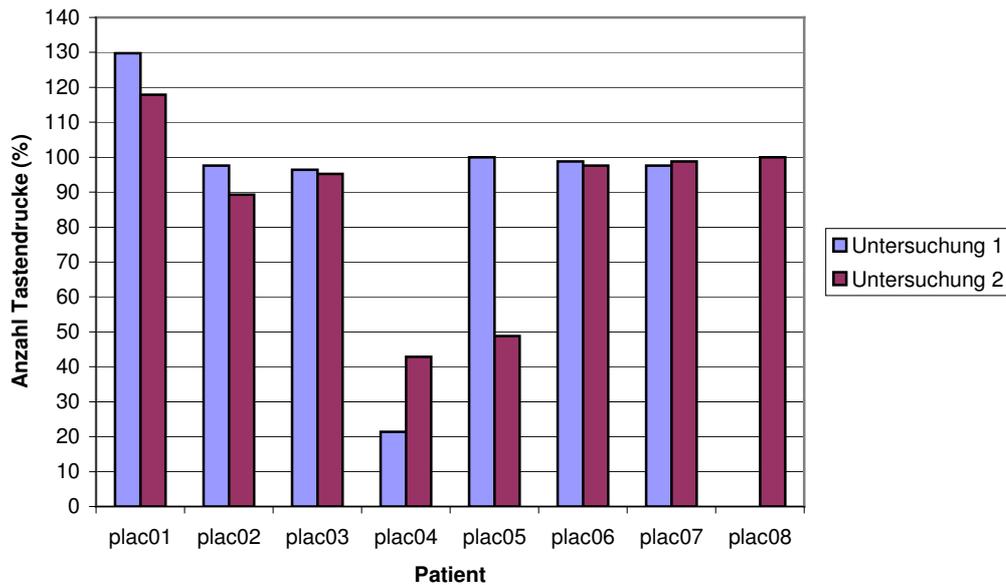


Abbildung 16: Prozentualer Anteil der erfolgten Tastendrucke beider Hände gleichzeitig (Placebogruppe = plac).

In Bezug auf die Latenz der gesunden Hand ergab sich zwischen beiden Untersuchungen (s. Abbildung 17) kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,079$ ).

Es waren bei Patient plac01 und bei Patient plac05 in der zweiten Untersuchung keine Aussagen aufgrund der Abweichung der erfolgten Tastendrucke vom Triggersignal möglich.

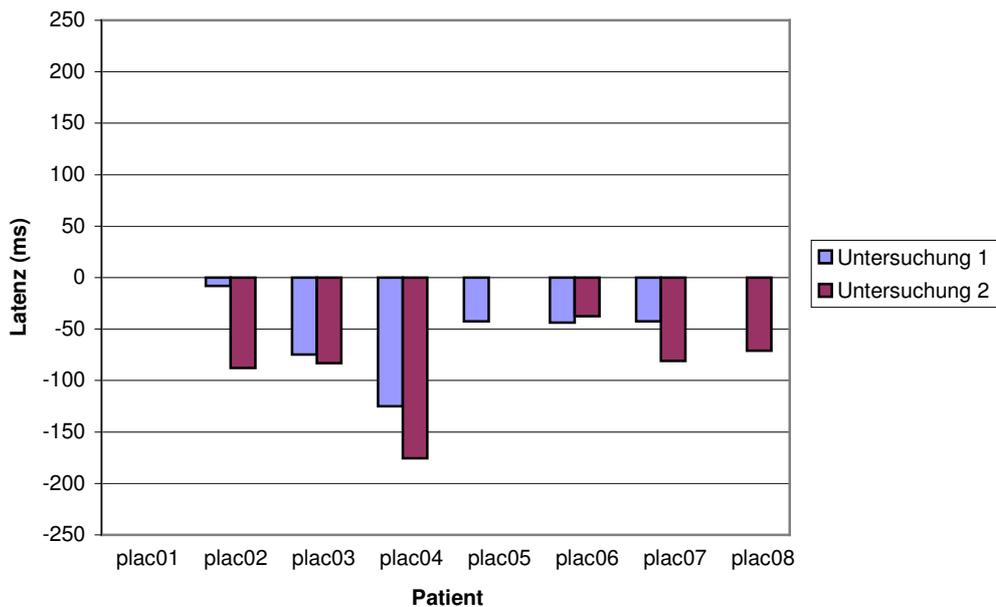


Abbildung 17: Latenz der Tastendrucke der gesunden Hand (Placebogruppe = plac).

### 3. Ergebnisse.....

Bei Betrachtung der Latenz der Tastendrucke der paretischen Hand ergab sich zwischen beiden Untersuchungen (s. Abbildung 18) kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,715$ ).

Wiederum war bei Patient plac01 in beiden Untersuchungen, sowie bei Patient plac04 in der ersten und bei Patient plac05 in der zweiten Untersuchung aus oben genannten Gründen keine Aussage möglich.

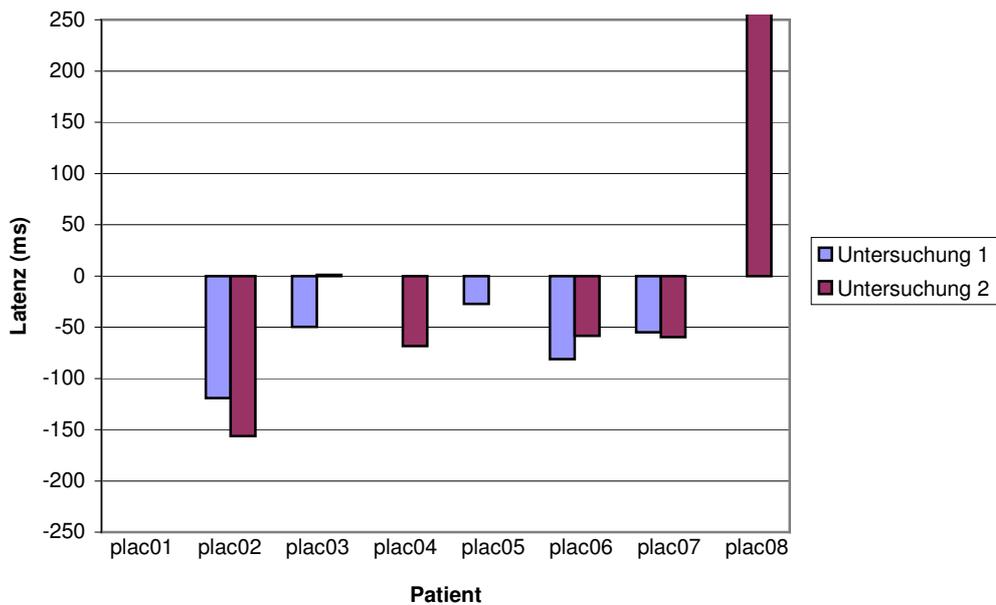


Abbildung 18: Latenz der Tastendrucke der gesunden Hand (Placebogruppe = plac).

Bezüglich der Latenz bei der Bewegung beider Hände gleichzeitig zeigte sich zwischen beiden Untersuchungen (s. Abbildung 19) kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=1$ ).

Es war bei Patient plac01 und bei Patient plac04 in beiden Untersuchungen, sowie bei Patient plac05 in der zweiten Untersuchung wiederum aus oben genannten Gründen keine Aussage möglich.

### 3. Ergebnisse.....

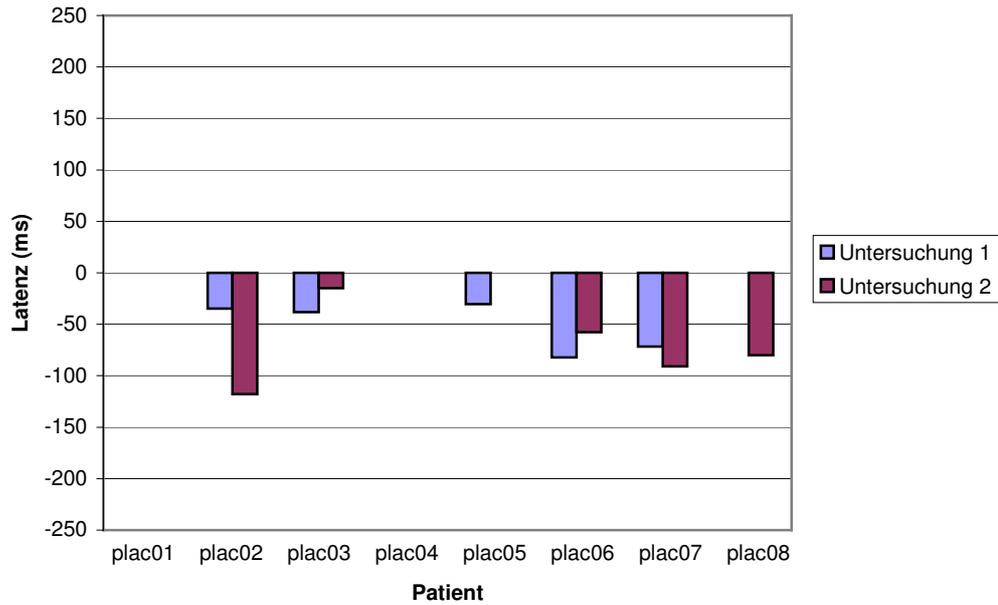


Abbildung 19: Latenz der Tastendrucke beider Hände (Placebogruppe = plac).

Bei Betrachtung der Kraftmaxima der Bewegung der gesunden Hand konnte Patient plac02 in Untersuchung nur 3,8N aufbringen. Ansonsten konnten alle Patienten der Placebogruppe die Aufgabe mit Kraftmaxima über 4,4 N (s. Abbildung 20) ausführen. Zwischen Untersuchung 1 und 2 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,075$ ).

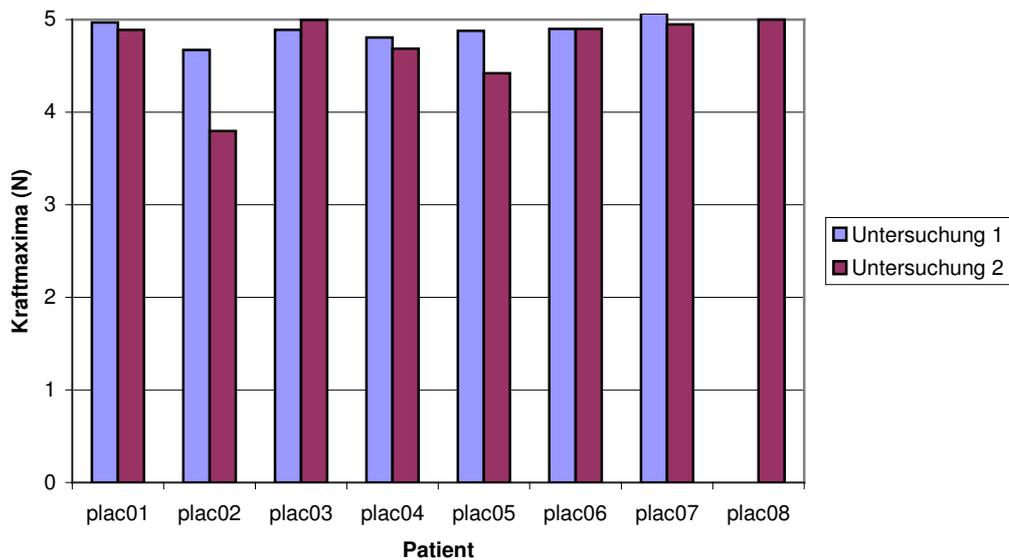


Abbildung 20: Kraftmaxima bei Bewegung der nicht-paretischen Hand (Placebogruppe = plac).

### 3. Ergebnisse.....

Bei Bewegung der paretischen Hand fiel bei Patient plac04 in beiden Untersuchungen eine verminderte Fähigkeit auf, die gewünschte Bewegung auszuführen (Kraftmaxima jeweils um 3,1 N, s. Abbildung 21). Zwischen Untersuchung 1 und 2 ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,249$ ).

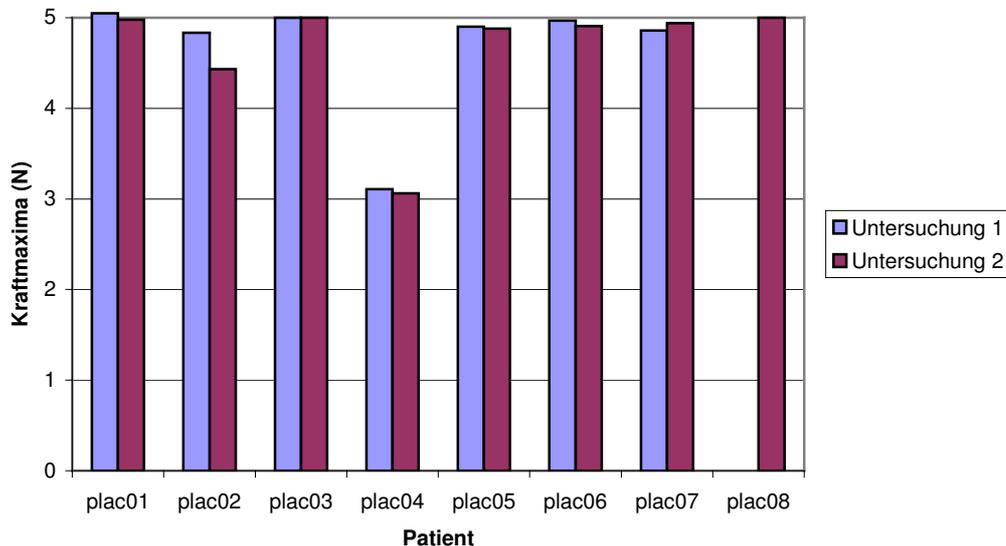


Abbildung 21: Kraftmaxima bei Bewegung der paretischen Hand (Placebogruppe = plac).

Bei Bewegung beider Hände gleichzeitig fiel erneut bei Patient plac04 in beiden Untersuchungen eine verminderte Fähigkeit auf, die gewünschte Bewegung auszuführen (Kraftmaxima 3,4 N, bzw. 2,7 N; s. Abbildung 22). Zwischen Untersuchung 1 und 2 ergab sich jedoch erneut kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,612$ ).

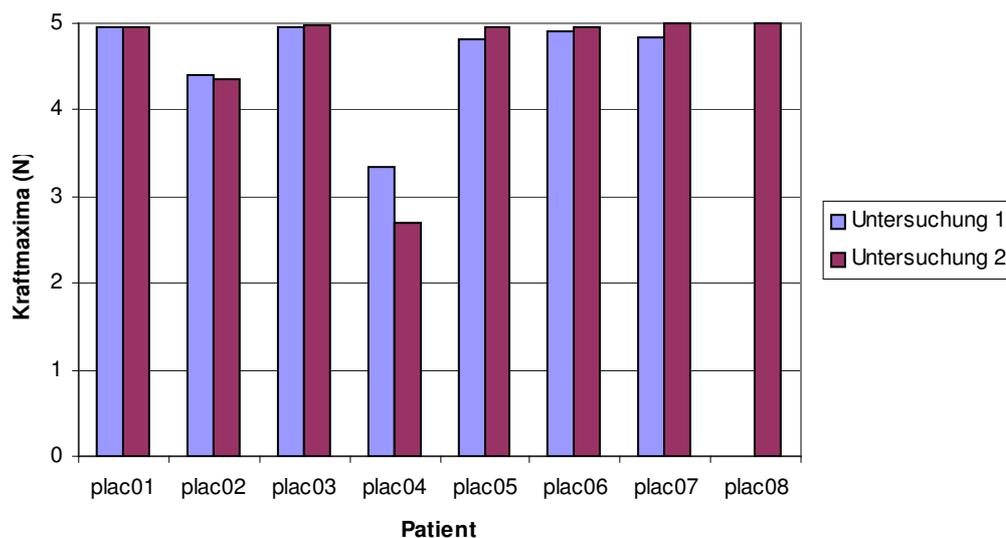


Abbildung 22: Kraftmaxima bei Bewegung beider Hände (Placebogruppe = plac).

### 3. Ergebnisse.....

Die statistischen Vergleiche der jeweiligen Parameter (Anzahl der Tastendrucke, Latenz, Kraftmaxima und Anstiegsgeschwindigkeit) zwischen paretischer und gesunder Hand der Patienten der Placebogruppe zum Untersuchungszeitpunkt 1 und 2 ergaben keinen signifikanten Unterschied.

#### 3.2.2 Probanden.....

Bei der Erfassung der Verhaltensdaten der Probanden konnten aufgrund technischer Limitationen für die Probanden pr03 und pr04 jeweils in der zweiten Untersuchung keine Bewegung der linken Hand aufgezeichnet werden.

Bei der Betrachtung der Anzahl der Tastendrucke zeigten alle Probanden sowohl für die rechte, die linke Hand und beide Hände gleichzeitig eine korrekte Erfüllung der Aufgabe mit über 94% erfolgter Tastendrucke (s. Abbildungen 23, 24 und 25). Zwischen Untersuchung 1 und 2 ergab sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. ( $p=0,554$ ,  $p=0,965$ ,  $p=0,929$ )

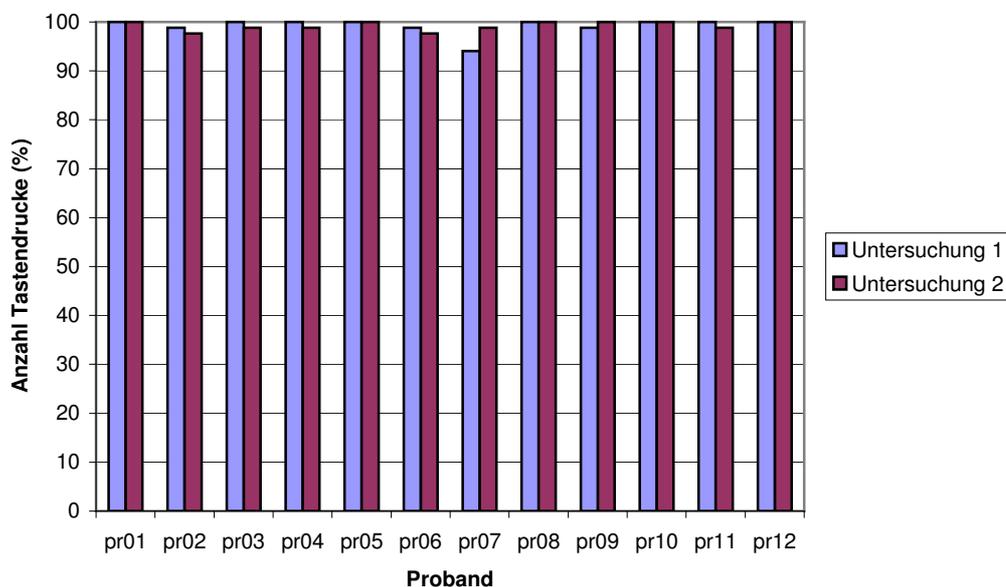


Abbildung 23: Prozentualer Anteil der erfolgten Tastendrucke der rechten Hand (Probandengruppe = pr)

### 3. Ergebnisse.....

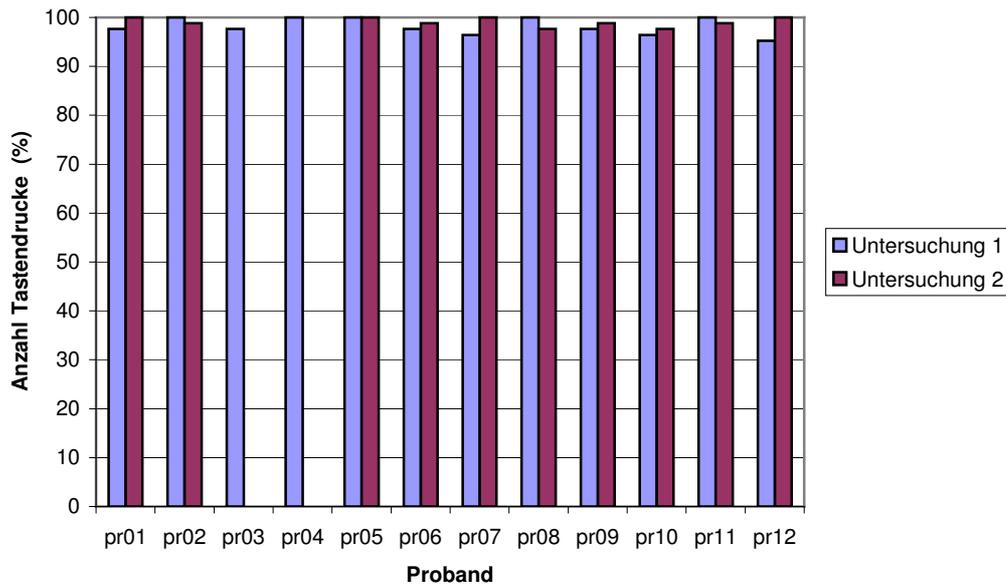


Abbildung 24: Prozentualer Anteil der erfolgten Tastendrucke der linken Hand (Probandengruppe = pr)

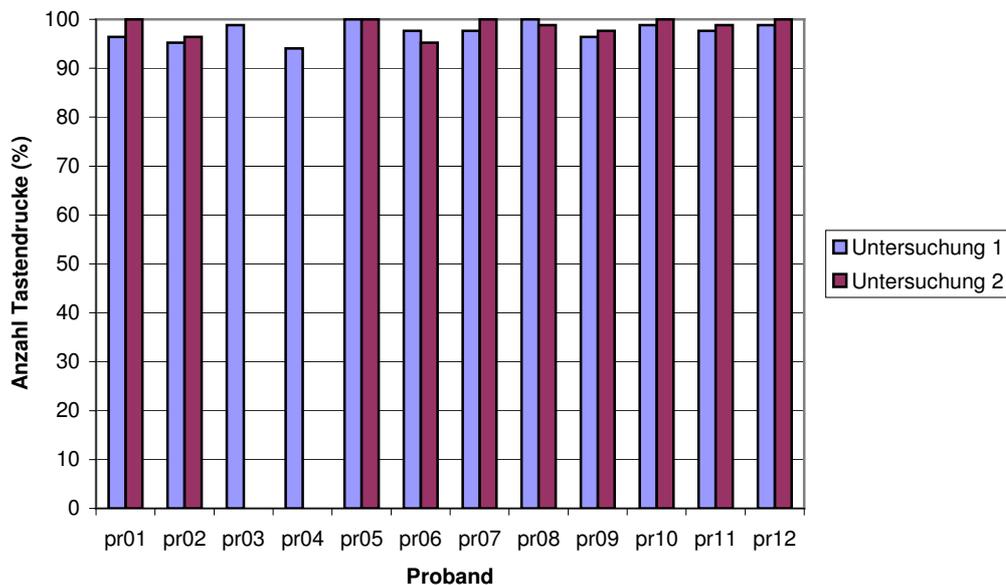


Abbildung 25: Prozentualer Anteil der erfolgten Tastendrucke beider Hände gleichzeitig (Probanden = pr)

Hinsichtlich der Latenz fiel bei pr02 bei Bewegung der rechten Hand, sowie bei pr01 und pr12 bei Bewegung der linken Hand ein Unterschied zwischen Untersuchung 1 und 2 auf (s. Abbildungen 26, 27 und 28). Jedoch ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Untersuchung 1 und 2 ( $p=0,695$ ,  $p=0,388$ ,  $p=0,433$ ).

3. Ergebnisse.....

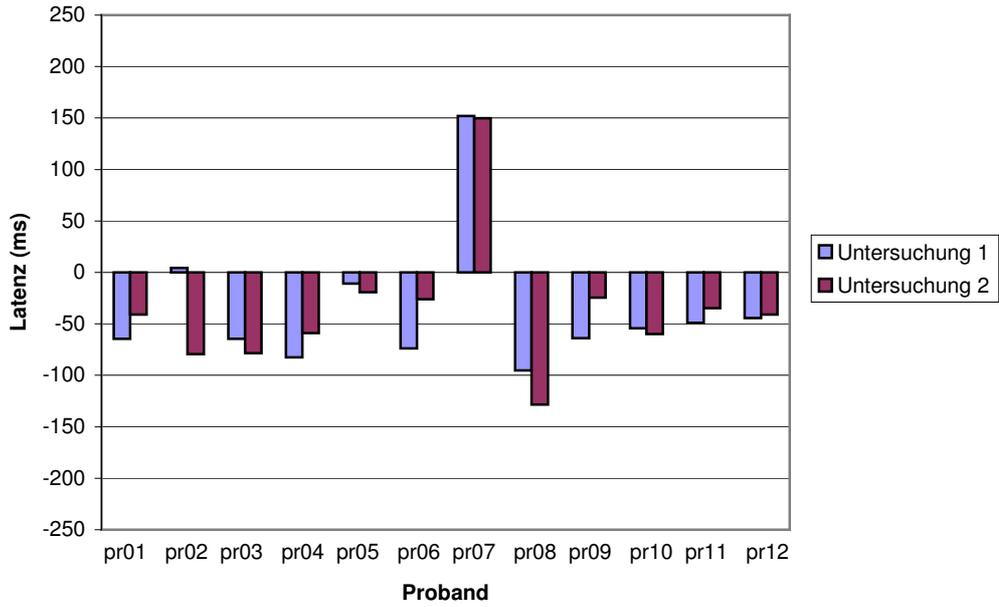


Abbildung 26: Latenz der Tastendrucke der rechten Hand (Probandengruppe = pr)

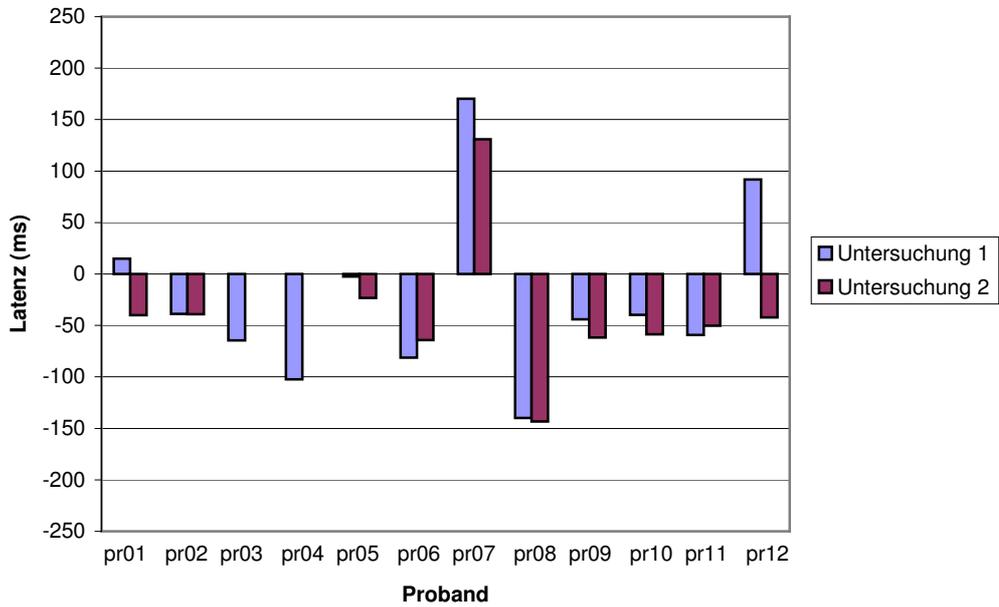


Abbildung 27: Latenz der Tastendrucke der linken Hand (Probandengruppe = pr)

### 3. Ergebnisse.....

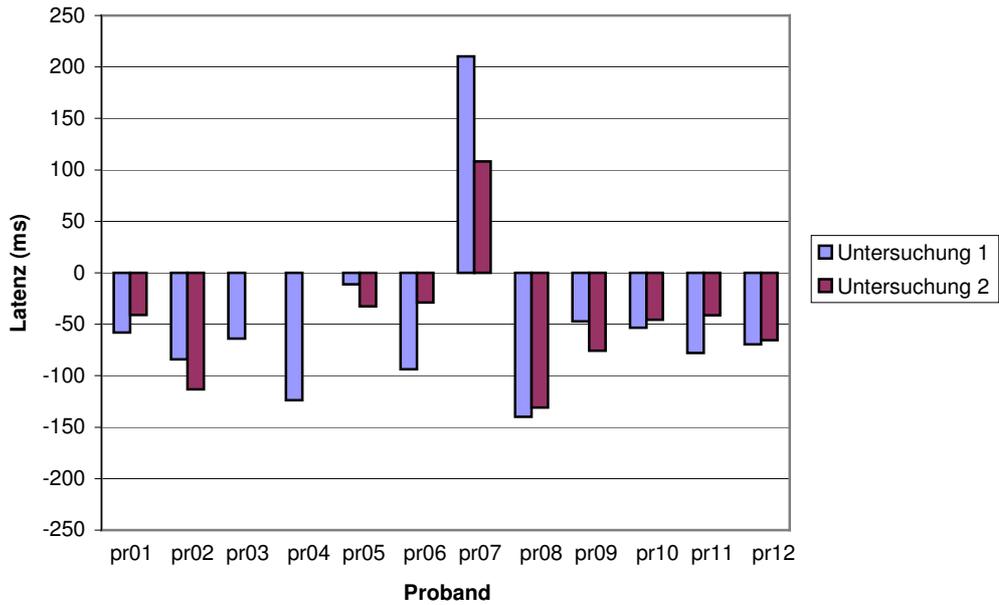


Abbildung 28: Latenz der Tastendrucke beider Hände gleichzeitig (Probandengruppe = pr)

Bei Betrachtung der Kraftmaxima der erfolgten Tastendrucke fiel zum Einen auf, dass Proband pr02 in Untersuchung 1 und 2 rechts nicht die volle Kraft aufgewandt hatte (3,2 N, bzw. 3,7 N). Bei Bewegung beider Hände gleichzeitig zeigte sich bei den Probanden pr02 und pr06 bei Untersuchung 2 eine Abnahme der Kraftmaxima (jeweils 2,5 N) (s. Abbildungen 29, 30 und 31). Statistisch ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Untersuchung 1 und 2 ( $p=0,477$ ,  $p=0,075$ ,  $p=0,092$ ).

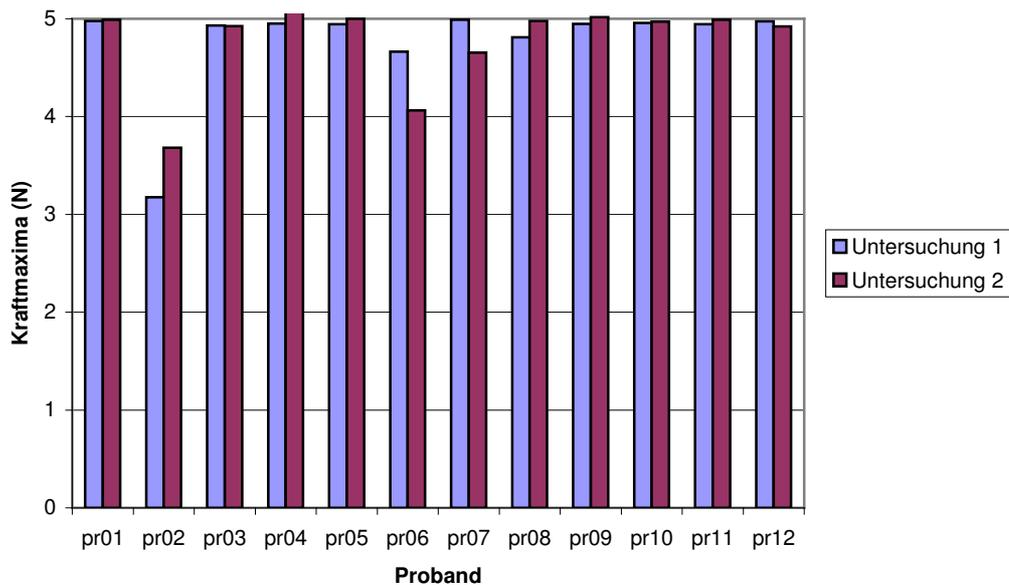


Abbildung 29: Kraftmaxima bei Bewegung der rechten Hand (Probandengruppe = pr)

### 3. Ergebnisse.....

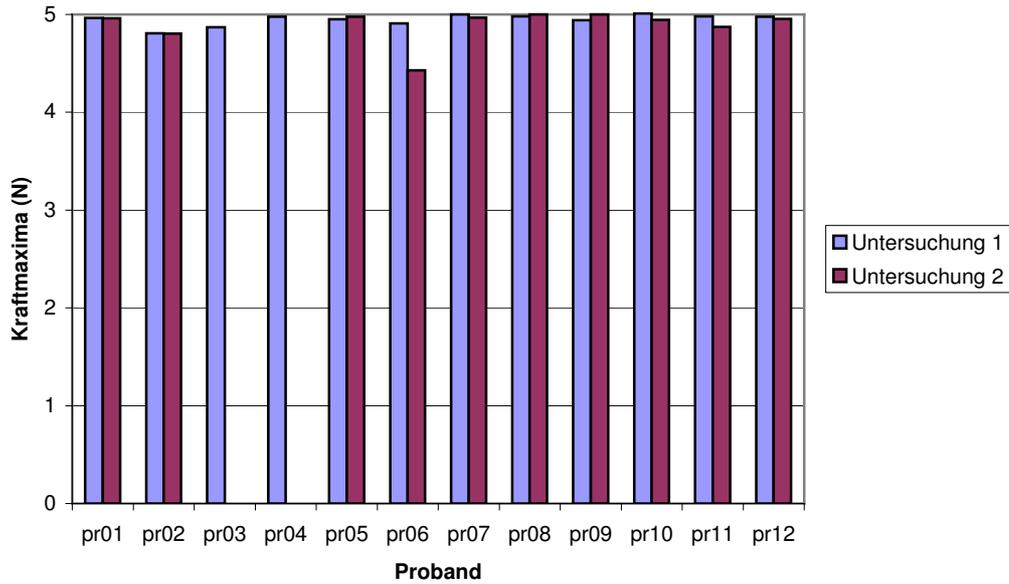


Abbildung 30: Kraftmaxima bei Bewegung der linken Hand (Probandengruppe = pr)

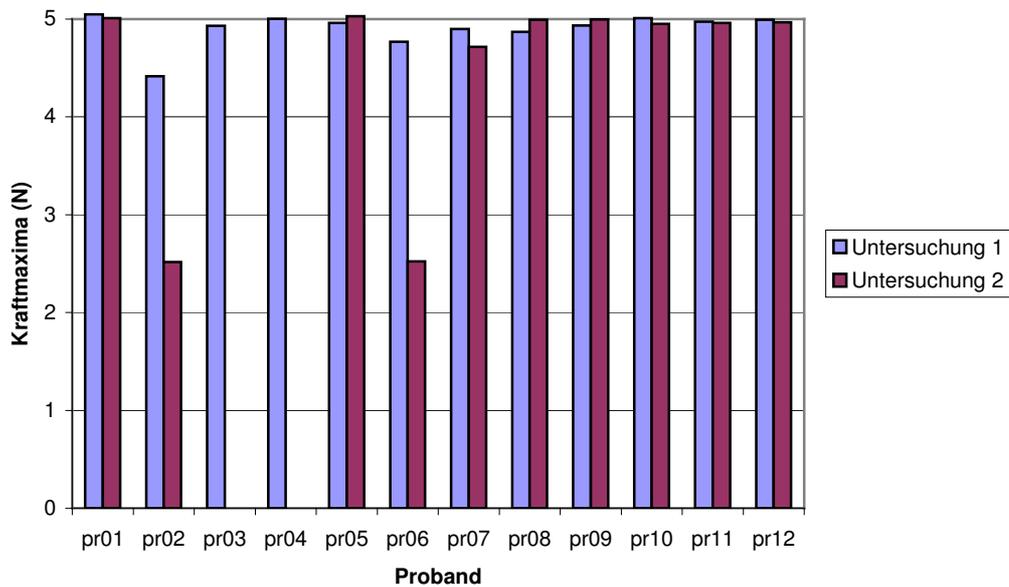


Abbildung 31: Kraftmaxima bei Bewegung beider Hände gleichzeitig (Probandengruppe = pr)

Die statistischen Vergleiche der jeweiligen Parameter (Anzahl der Tastendrucke, Latenz, Kraftmaxima und Anstiegsgeschwindigkeit) zwischen rechter und linker Hand der Probanden zum Untersuchungszeitpunkt 1 und 2 ergaben keinen signifikanten Unterschied.

### 3. Ergebnisse.....

Des Weiteren wurden Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen (L-DOPA-Gruppe vs. Probanden; Placebogruppe vs. Probanden; L-DOPA-Gruppe vs. Placebogruppe) für die verschiedenen Bedingungen gerechnet. Es zeigten sich folgende statistisch signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 4):

Tabelle 4: Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich verschiedener Bedingungen der Verhaltensdaten:

Miteinander verglichene Gruppen	Untersuchte Bedingung	In Untersuchung	Mittelwerte	p-Wert
L-DOPA versus Probanden	Anteil erfasste Tastendrucke paretische / linke Hand	U1	90,1 % / 98,2 %	p=0,028
L-DOPA versus Probanden	Kraftmaxima paretische / linke Hand	U1	3,91 N / 4,95 N	p=0,017
L-DOPA versus Probanden	Anteil erfasste Tastendrucke beider Hände gleichzeitig	U1	81,5 % / 97,6 %	p=0,018

U: Untersuchung

Ansonsten zeigten sich für die anderen untersuchten Bedingungen zwischen den verschiedenen Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Zusammengefasst lässt sich hier festhalten, dass die meisten Patienten die für die Aufgabenstellung erforderliche Griffkraft aufbringen konnten. Ein Patient (dopa02) war während Untersuchung 1 nicht in der Lage, die Handbewegung der paretischen Hand in gewünschtem Maße auszuführen. Da aber während der laufenden Untersuchung durch optische Kontrolle sichergestellt wurde, dass eine triggersynchrone Ausführung der Handbewegungen erfolgte, gingen die Daten des Patienten trotzdem in die weitere Auswertung ein.

Im Vergleich der Anstiegsgeschwindigkeit bei Bewegung der paretischen und der gesunden Hand zeigten sich bei den Patienten der L-DOPA Gruppe zum Untersuchungszeitpunkt 2 signifikant niedrigere Werte für die Bewegung der paretischen Hand.

### 3. Ergebnisse.....

Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen konnten zwar nicht festgestellt werden, jedoch wiesen die Patienten der L-DOPA Gruppe im Vergleich zur Probandengruppe weniger erfolgte Tastendrucke und weniger Griffkraft der paretischen Hand (im Vergleich zur linken Hand der Probanden) auf. Dies passt zu den niedrigeren RMA-Scores der Patienten der L-DOPA Gruppe, welche jedoch im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikant unterschiedlich waren (siehe 4.1). Bei Betrachtung des Verlaufs der paretischen Hand war es jedoch zu keinem signifikanten Verhaltensunterschied gekommen. Auch zwischen beiden Patientengruppen war zum zweiten Untersuchungszeitpunkt erneut kein Unterschied nachweisbar.

Bei einem großen Teil der Patienten zeigten sich Antizipationsphänomene mit Verkürzung der Latenzzeit bis zu einer Positivierung der Latenzzeit im Antwortverhalten auf die Triggersignale, sowie asynchrone Bewegungen, wodurch eine Berechnung der Latenzzeiten nicht möglich war.

Durch oben dargestellte Faktoren wird die weitere Auswertung der motorischen Aktivität in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

3. Ergebnisse.....

3.3 Funktionelle Auswertung der Bewegungsausführung.....

3.3.1 Einzelauswertung Patienten und Probanden.....

In den Einzelauswertungen zeigten alle Patienten in der ersten Untersuchung bei Bewegung der paretischen Hand Aktivierungen im primärmotorischen Kortex (M1) ipsiläsional, teilweise in M1 kontraläsional ohne Mitbewegung der nicht-paretischen Hand (s. Abb. 32 und 33), sowie zumeist im supplementär motorischen Areal (SMA) und im Zerebellum kontraläsional.

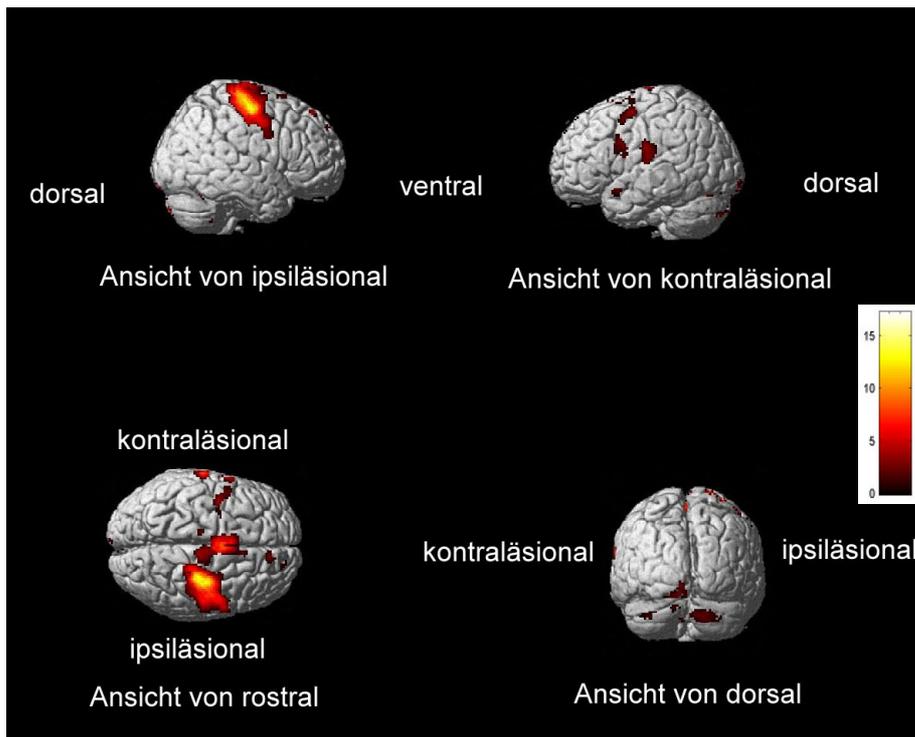


Abbildung 32: Aktivierung von M1 ipsiläsional und kontraläsional bei Bewegung der paretischen Hand eines Patienten (dopa05, Untersuchung 1,  $p < 0,001$  ).

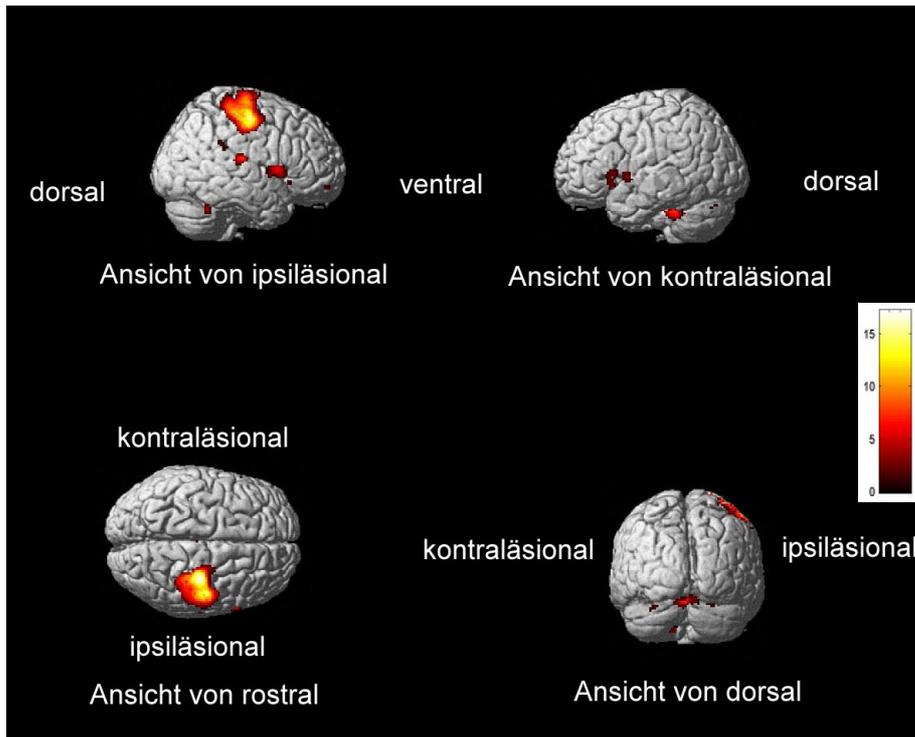


Abbildung 33: Aktivierung von M1 nur ipsiläsional bei Bewegung der paretischen Hand eines Patienten (plac07, Untersuchung 1,  $p < 0,001$ ).

Bei Bewegung der nicht-paretischen Hand zeigten sich Aktivierungen in M1 kontraläsional, in der SMA und im Zerebellum ipsiläsional. Auch hier war teilweise eine Aktivierung des kontralateralen motorischen Kortex zu beobachten, ohne dass die paretische Hand mitbewegt wurde (s. Abb. 34).

3. Ergebnisse.....

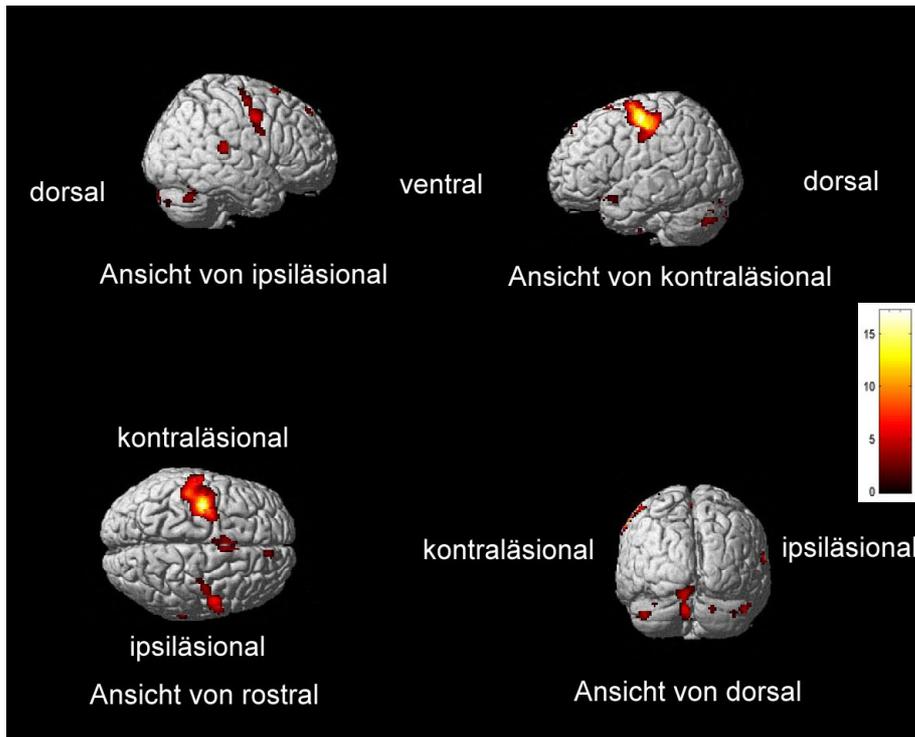


Abbildung 34: Aktivierung von M1 ipsiläsional und kontraläsional bei Bewegung der nicht-paretischen Hand eines Patienten (dopa05, Untersuchung 1,  $p < 0,001$ ).

Bei Bewegung beider Hände gleichzeitig ergaben sich erwartungsgemäß Aktivierungen in M1 beidseits, im Bereich der SMA und im Zerebellum beidseits (s. Abb 35).

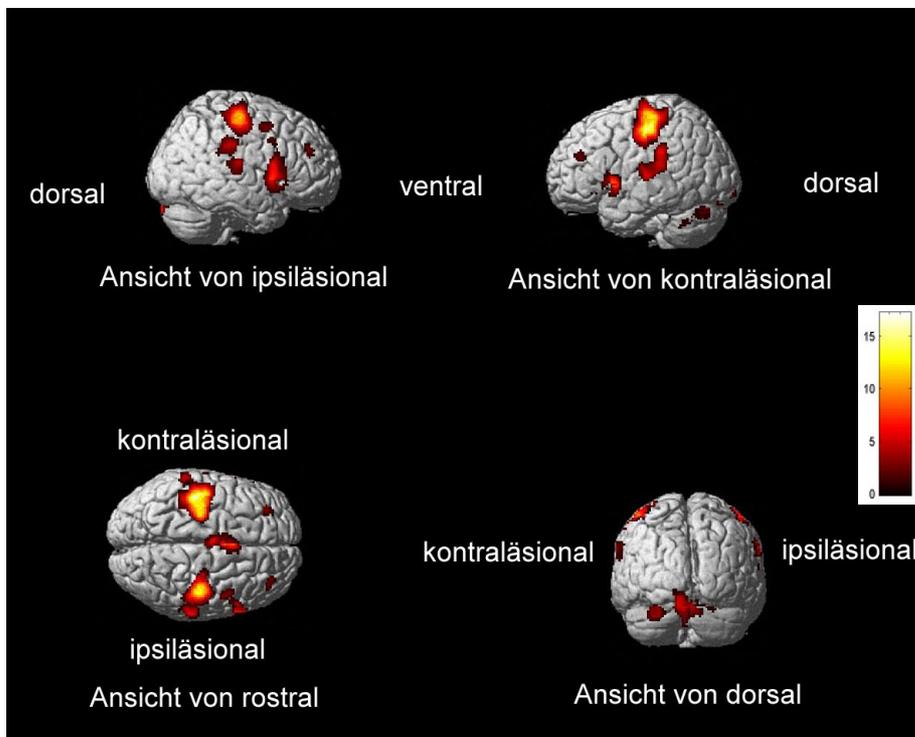


Abbildung 35: Aktivierung bei Bewegung beider Hände gleichzeitig eines Patienten (plac03, Untersuchung 1,  $p < 0,001$ )

### 3. Ergebnisse.....

Bei den Aktivierungen in M1 ergab sich zum überwiegenden Teil bei den Patienten eine größere Ausdehnung des aktivierten Areals (s. Abb. 36), teilweise waren die aktivierten Areale verschoben (s. Abb. 37), verglichen mit der Ausdehnung des aktivierten Areals bei den Probanden (s. Abb. 38).

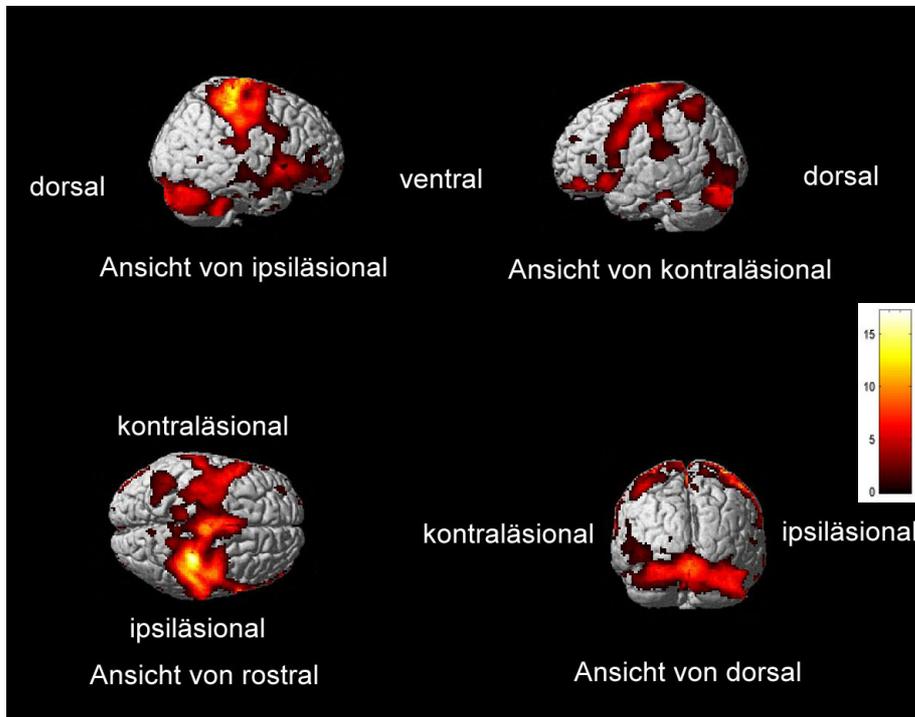


Abbildung 36: Ausgedehnte Aktivierung im Bereich von M1 ipsi- und kontraläsional bei Bewegung der paretischen Hand (dopa07, Untersuchung 1,  $p < 0,001$ ).

3. Ergebnisse.....

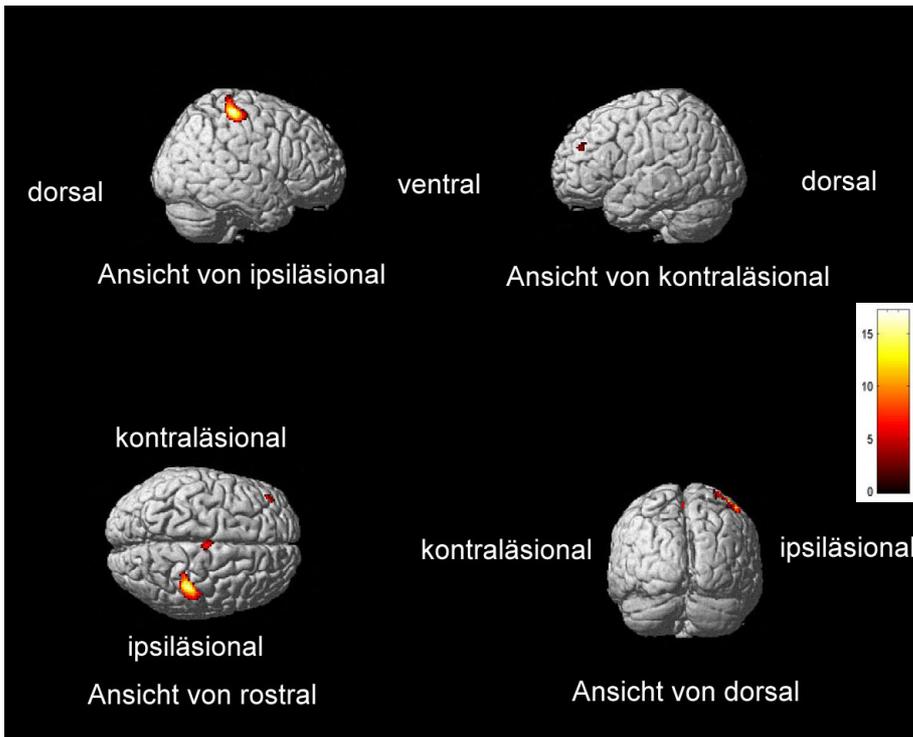


Abbildung 37: Aktivierung in M1 nach dorsal verschoben bei Bewegung der paretischen Hand bei einem Patienten (plac01, Untersuchung 1,  $p < 0,001$ ).

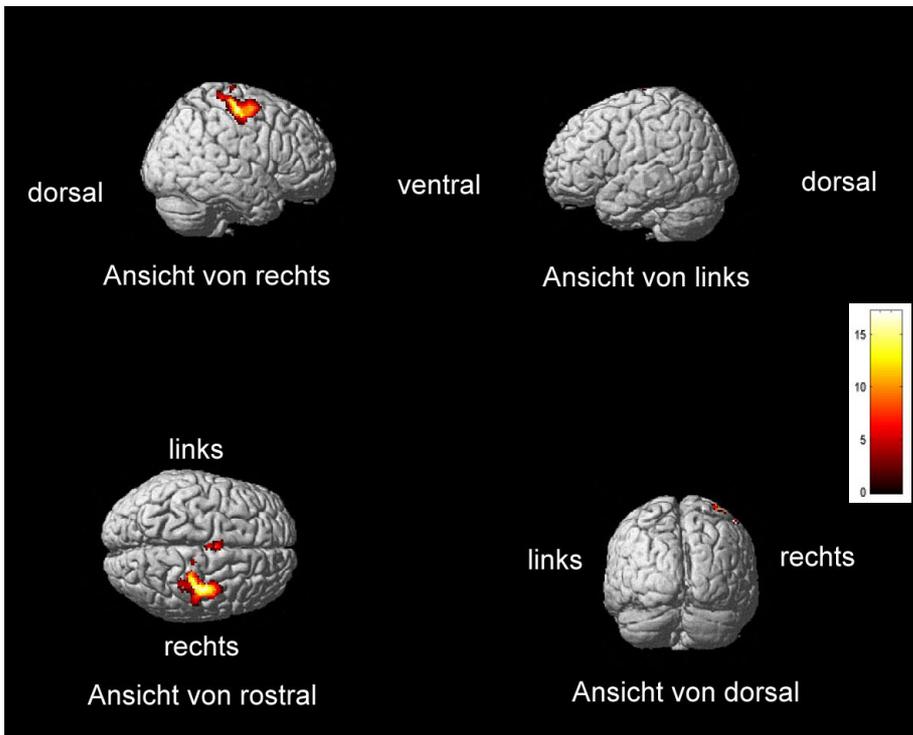


Abbildung 38: Aktivierung von M1 rechts bei Bewegung der linken Hand eines gesunden Probanden (pr06, Untersuchung 1,  $p < 0,001$ )

### 3. Ergebnisse.....

Die beiden Patienten der L-DOPA-Gruppe, die sich im Verlauf der Studie deutlich verbessert hatten (dopa02 mit RMA 4 und 9, bzw. dopa05 mit RMA 5 und 11) sind nun hier im Verlauf dargestellt.

Patient dopa02 konnte zum Zeitpunkt der Untersuchung 1 die gewünschte Bewegung der paretischen Hand nicht korrekt ausführen (s. Abb. 6 und 12), hatte jedoch bei Bewegung der paretischen Hand ausgedehnte Aktivierungen von M1 auf der ipsi- und kontraläsionalen Seite, in der SMA und im Cerebellum. Bei Untersuchung 2 war ein Rückgang der Aktivierung auf der kontralateralen Seite sowohl in M1, als auch im Cerebellum zu verzeichnen (s. Abb. 39)

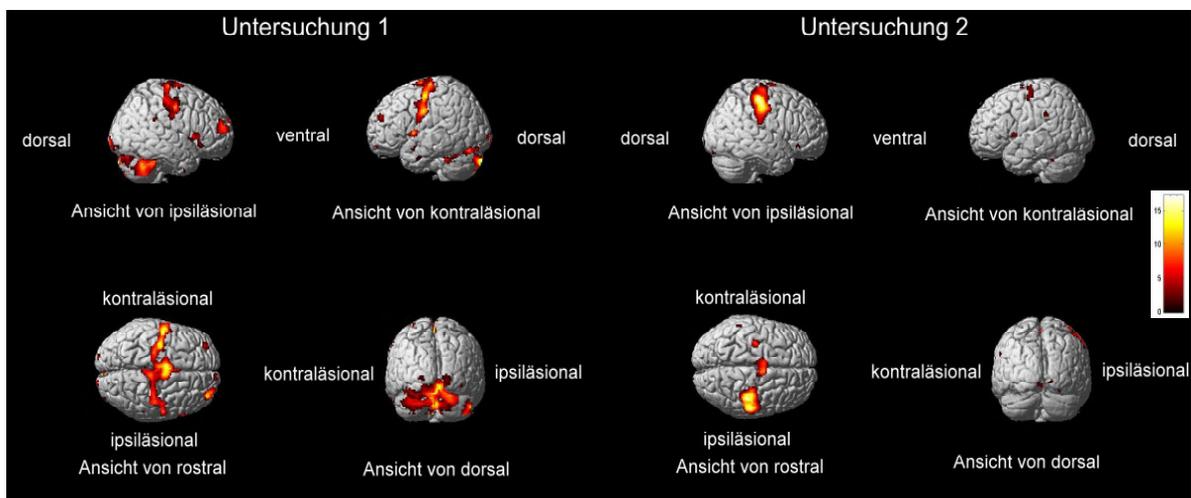


Abbildung 39: Aktivierung bei Bewegung der paretischen Hand bei Patient dopa02 während Untersuchung 1 und 2 ( $p < 0,001$ )

Bei Betrachtung der Aktivierung bei Bewegung der gesunden Hand zeigte sich eine Aktivierung in M1 auf der kontraläsionalen Seite und in der SMA, die über beide Untersuchungen weitgehend konstant war (s. Abb. 40).

### 3. Ergebnisse.....

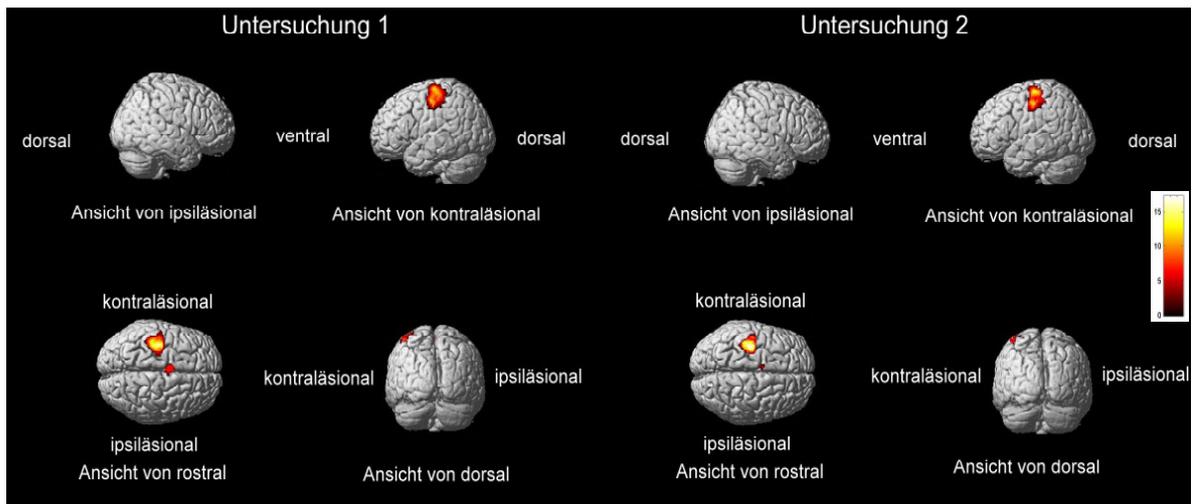


Abbildung 40: Aktivierung bei Bewegung der gesunden Hand bei Patient dopa02 während Untersuchung 1 und 2 ( $p < 0,001$ )

Ähnliches gilt für Patient dopa05; auch hier fiel bei Untersuchung 1 (im Gegensatz zu Patient dopa02 konnte jedoch die gewünschte Bewegung der paretischen Hand korrekt ausgeführt werden, s. Abb 6 und 12) eine beidseitige Aktivierung in M1 auf; ebenfalls war in Untersuchung 2 ein Rückgang der Aktivierung in M1 auf der kontraläsionalen Seite zu beobachten (s. Abb. 41).

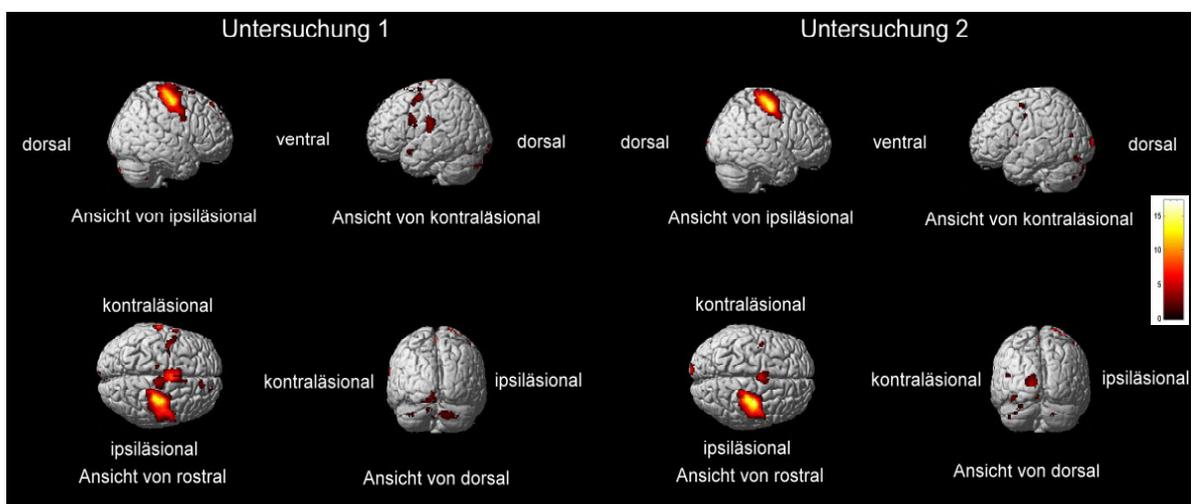


Abbildung 41: Aktivierung bei Bewegung der paretischen Hand bei Patient dopa05 während Untersuchung 1 und 2 ( $p < 0,001$ )

Jedoch war hier auch bei Bewegung der gesunden Hand während Untersuchung 1 eine Aktivierung von M1 beidseits zu erkennen, die bei Untersuchung 2 ebenfalls noch deutlich sichtbar war (s. Abb. 42).

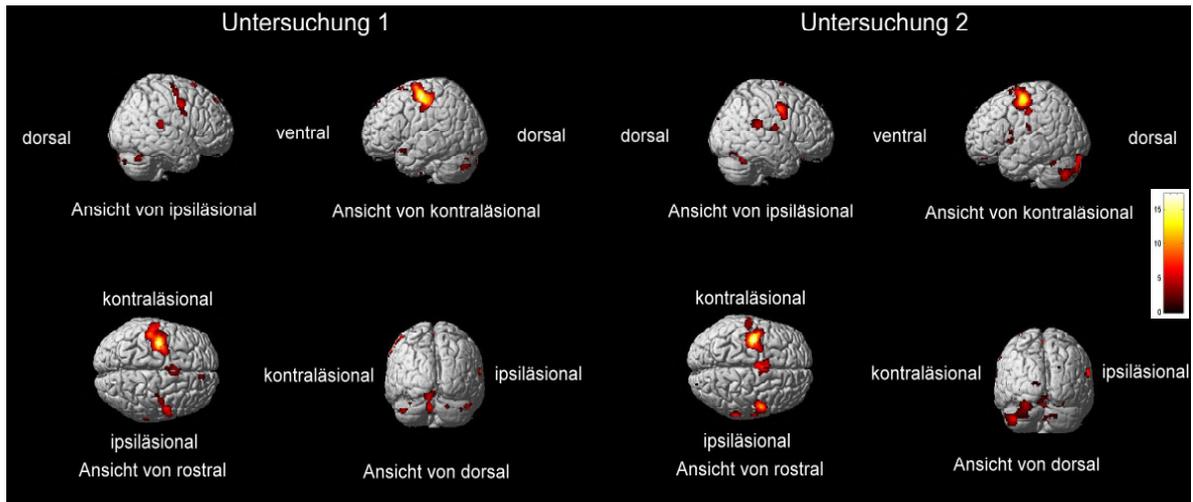


Abbildung 42: Aktivierung bei Bewegung der gesunden Hand bei Patient dopa05 während Untersuchung 1 und 2 ( $p < 0,001$ )

Des weiteren sollen nun die beiden Patienten aus der L-DOPA-Gruppe mit dem deutlich höheren Infarktalter (dopa01 und dopa03 mit einem Infarktalter von 39 bzw. 47 Wochen) betrachtet werden. Beide Patienten hatten sich im RMA zwischen den beiden Untersuchungen um jeweils 2 Punkte verbessert (dopa01: 7 und 9 Punkte; dopa03: 11 und 13 Punkte).

Patient dopa01 zeigte bei Untersuchung 1 bei Bewegung der paretischen Hand in M1 ipsiläsional und in der SMA ausgedehntere Aktivierungen, als dies bei der zweiten Untersuchung der Fall war (s. Abb. 43).

### 3. Ergebnisse.....

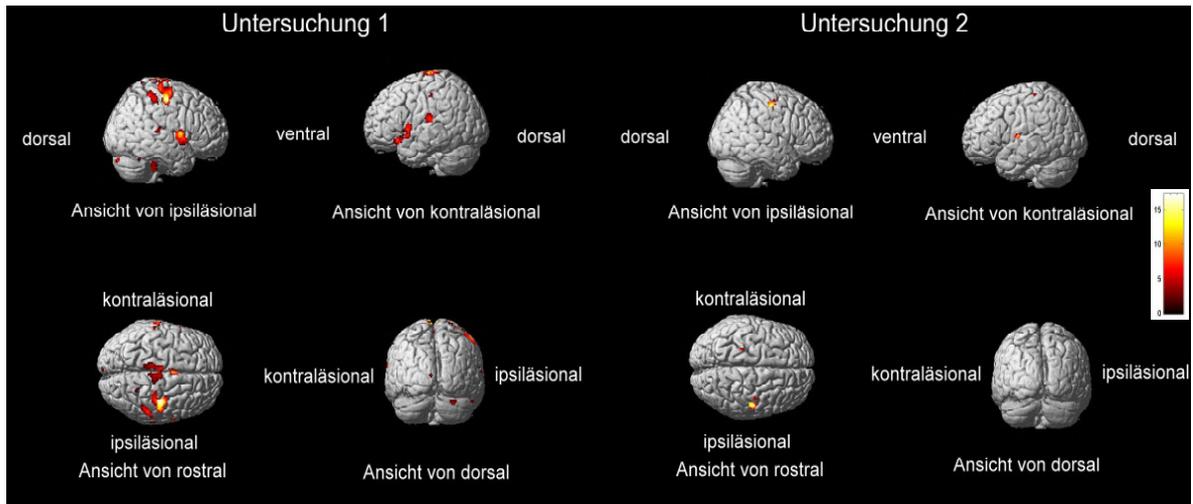


Abbildung 43: Aktivierung bei Bewegung der paretischen Hand bei Patient dopa01 während Untersuchung 1 und 2 ( $p < 0,001$ )

Bei der Bewegung der gesunden Hand zeigten sich sowohl in Untersuchung 1, als auch in Untersuchung 2 unauffällige Aktivierungen von M1 kontraläsional (s. Abb. 44).

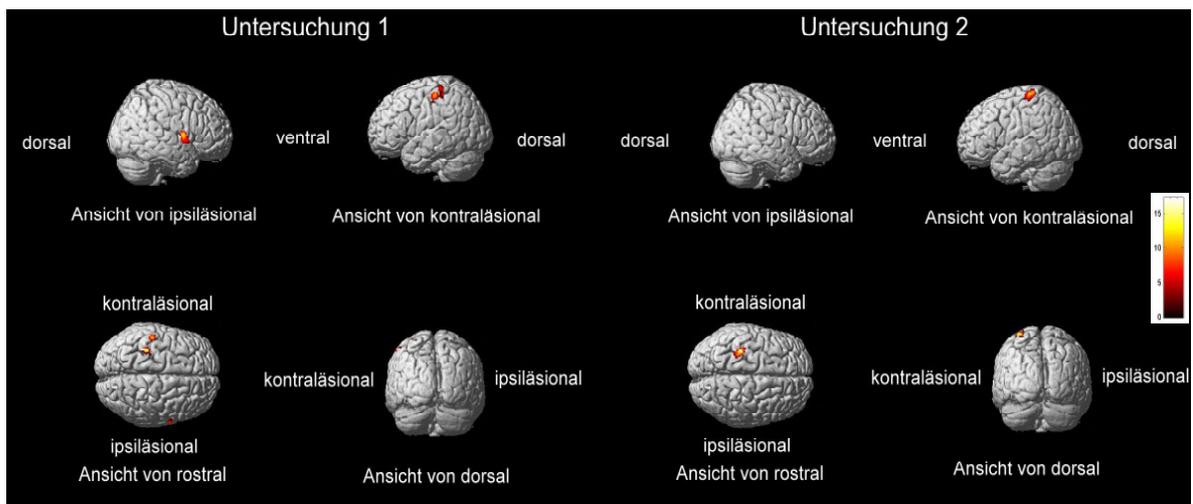


Abbildung 44: Aktivierung bei Bewegung der gesunden Hand bei Patient dopa01 während Untersuchung 1 und 2 ( $p < 0,001$ )

Bei Patient dopa03 fiel bei Betrachtung der Aktivierung bei Bewegung der paretischen Hand eine in Untersuchung 1 und 2 weitgehend unveränderte ausgedehnte Aktivierung in M1 beidseits und in der SMA auf (s. Abb. 45).

3. Ergebnisse.....

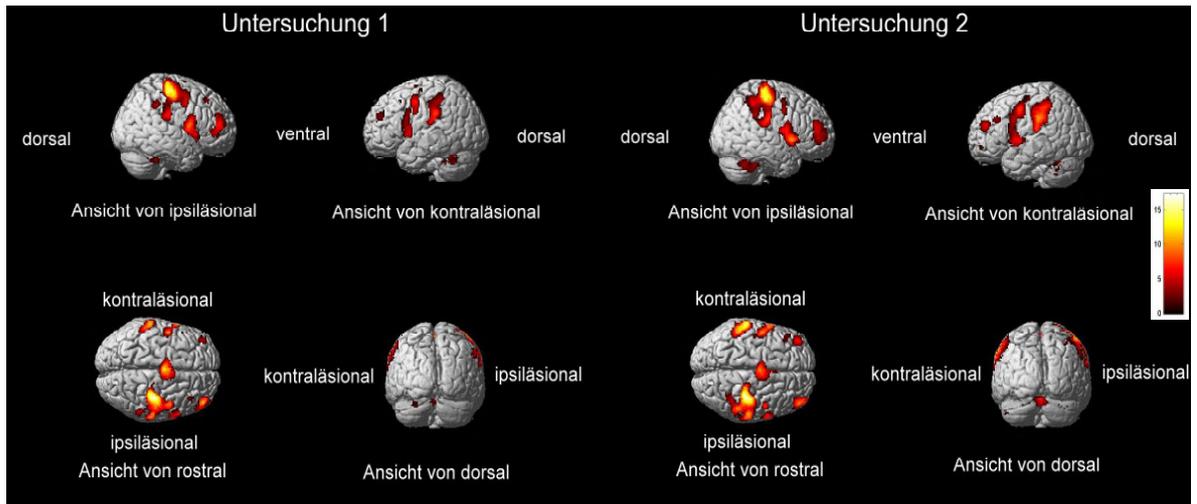


Abbildung 45: Aktivierung bei Bewegung der paretischen Hand bei Patient dopa03 während Untersuchung 1 und 2 ( $p < 0,001$ )

Bei der Bewegung der gesunden Hand war in Untersuchung 1 eine Aktivierung in M1 beidseits zu sehen, in Untersuchung 2 war die Aktivierung in M1 kontralateral (also ipsiläsional) deutlich rückläufig (s. Abb. 46).

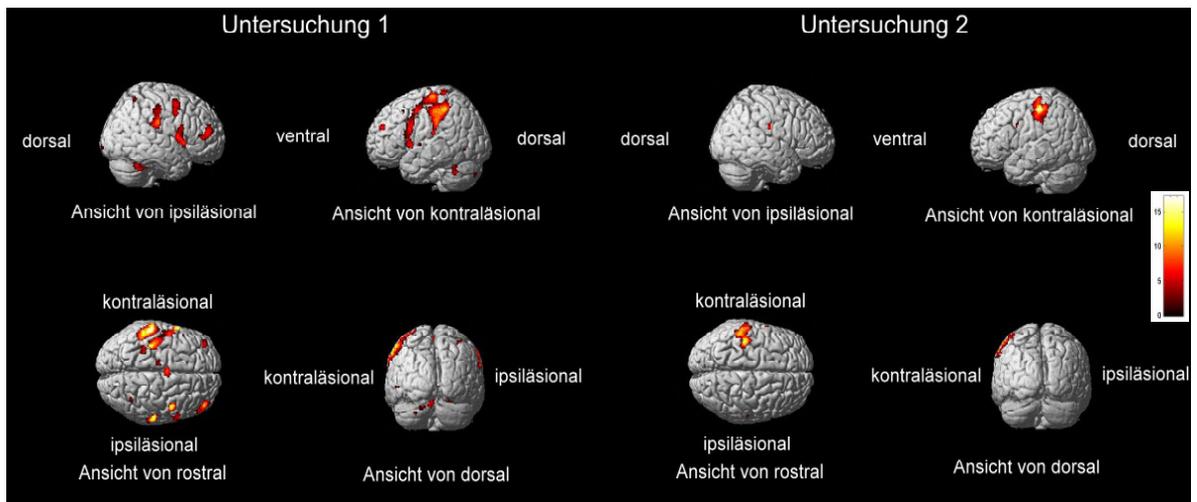


Abbildung 46: Aktivierung bei Bewegung der gesunden Hand bei Patient dopa03 während Untersuchung 1 und 2 ( $p < 0,001$ )

### 3. Ergebnisse.....

#### 3.3.2 Lateralitäts-Index.....

Zur Beurteilung der Effekte des kombinierten Einsatzes von Physiotherapie und L-DOPA bzw. Placebo auf die funktionelle Aktivierung wurden im folgenden eine regionenspezifische Analyse mittels der „Regions-of-Interest“ (ROI) Methode mithilfe des WFU-Pickatlas (Wake Forest University School of Medicine, Maldjian et al., 2003) vorgenommen. Betrachtet wurden der primär motorische Kortex (M1, Brodmann Areal 4) und der prämotorische Kortex (zusammengesetzt aus lateralem Prämotorkortex und supplementär motorischem Areal, zusammengefasst als Brodmann Areal 6). Die Daten der ROI-Analyse der Patienten und der Probanden sind in Tabellenform (Tabellen 63 - 66) im Anhang dargestellt.

Aus diesen Daten wurde für Brodmann Areal 4 und Brodmann Areal 6 jeweils der Lateralitätsindex (LI) bei Bewegung der paretischen Hand berechnet. Dabei wurde die Formel  $LI = (I - K) / (I + K)$  angewandt; „I“ steht dabei für die Anzahl der aktivierten Voxel ipsiläsional, „K“ für die Anzahl der aktivierten Voxel kontraläsional. Der LI reicht damit von +1 (Aktivierung ausschließlich ipsiläsional) bis -1 (Aktivierung ausschließlich kontraläsional).

Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse (s. Tabelle 5 und Abbildungen 47 – 50)

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 5: Lateralitätsindizes für Patienten der L-DOPA- und Placebogruppe für Brodmann Areale 4 und 6 zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 2 bei Bewegung der paretischen Hand

Patient	LI BA4 U1	LI BA4 U2	LI BA6 U1	LI BA6 U2
dopa01	0,76	0,48	0,23	0,02
dopa02	0,08	0,82	-0,19	0,16
dopa03	0,80	0,58	0,10	0,05
dopa04	1	1	-0,52	0,17
dopa05	0,87	1	0,19	0,22
dopa06	1	*	0,57	1
dopa07	0,16	0,84	-0,66	0,03
dopa08	0,31	-0,03	-0,24	-0,29
dopa09	1	1	1	0,62
	Mittelwert: 0,66	Mittelwert: 0,71	Mittelwert: 0,05	Mittelwert: 0,22
gepaarter t-Test	p=0,562		p=0,235	
plac01	0,75	1	-0,21	-0,24
plac02	1	1	1	1
plac03	1	0,84	0,16	0,37
plac04	1	0,86	-0,24	-0,11
plac05	0,30	0,56	0,06	-0,21
plac06	1	1	0,87	1
plac07	1	1	0,76	0,72
plac08	0,46	0,42	-0,17	-0,03
	Mittelwert: 0,81	Mittelwert: 0,84	Mittelwert: 0,28	Mittelwert: 0,31
gepaarter t-Test	p=0,713		p=0,548	
t-Test (Vergleich L-DOPA und Placebo)	p=0,375	p=0,424	p=0,386	p=0,678

LI: Lateralitätsindex, BA: Brodmann Areal, U: Untersuchung

\* kein Wert für Patient dop06 bei U2

3. Ergebnisse.....

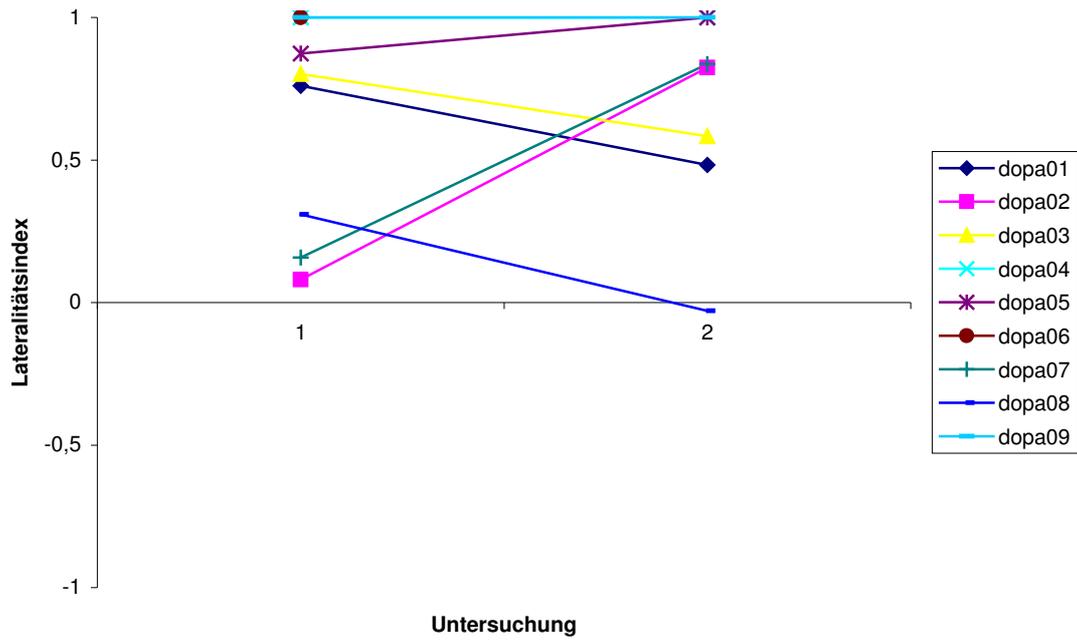


Abbildung 47: Verlauf des Lateralitätsindex für Brodmann Areal 4 bei Patienten der L-DOPA Gruppe während Bewegung der paretischen Hand.

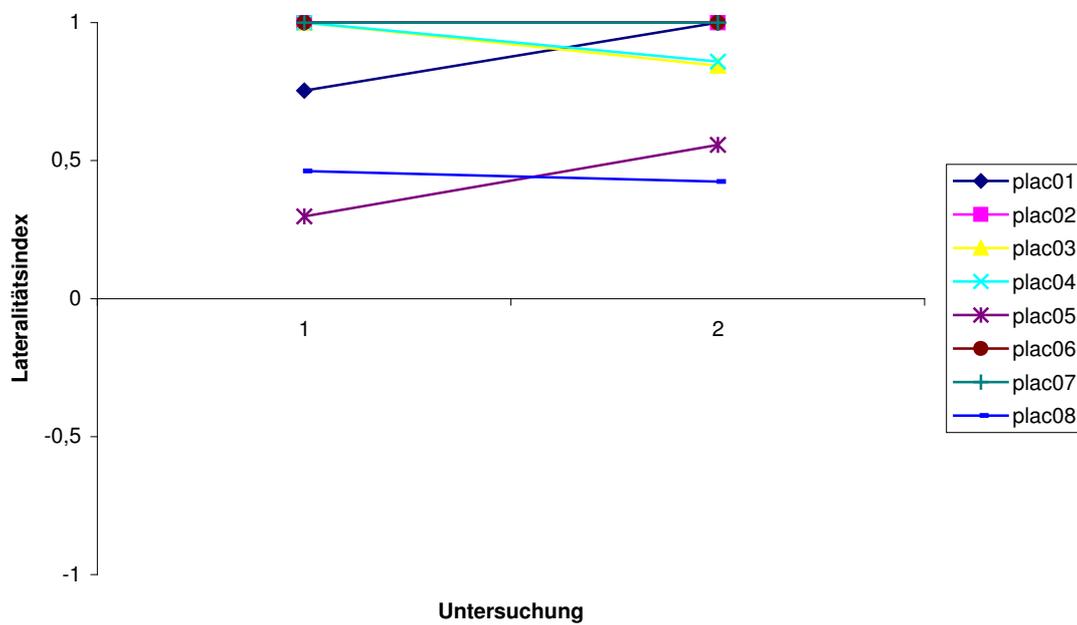


Abbildung 48: Verlauf des Lateralitätsindex für Brodmann Areal 4 bei Patienten der Placebogruppe während Bewegung der paretischen Hand.

3. Ergebnisse.....

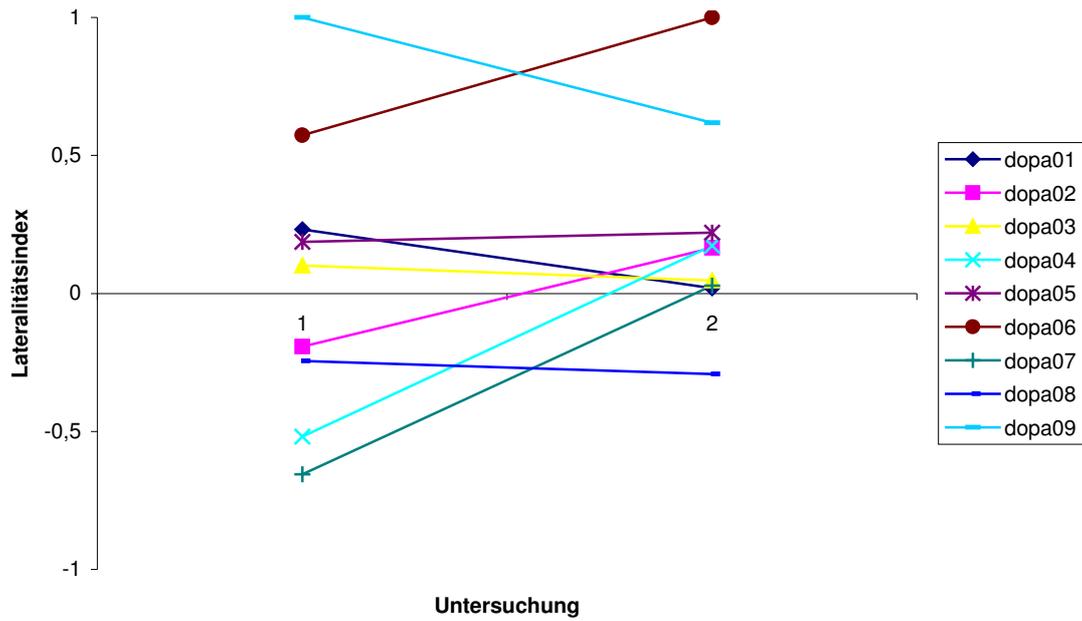


Abbildung 49: Verlauf des Lateralitätsindex für Brodmann Areal 6 bei Patienten der L-DOPA Gruppe während Bewegung der paretischen Hand.

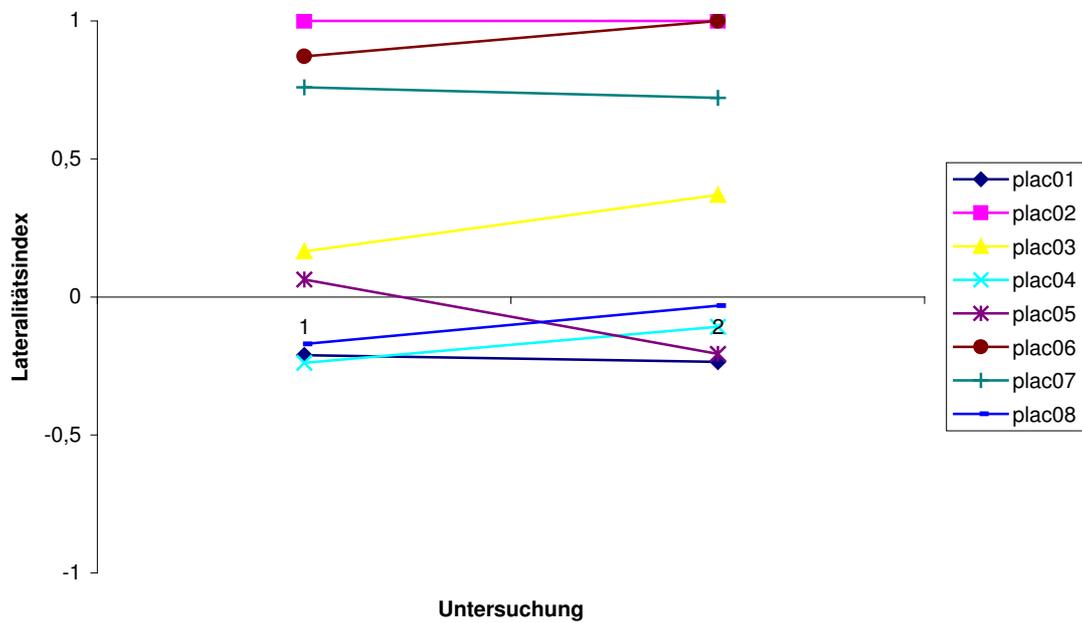


Abbildung 50: Verlauf des Lateralitätsindex für Brodmann Areal 6 bei Patienten der Placebogruppe während Bewegung der paretischen Hand.

### 3. Ergebnisse.....

Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass sich innerhalb der L-DOPA Gruppe die niedrigsten Werte des LI für BA 4 während U1 bei den Patienten dopa02 und dopa07 ergaben. Beide Patienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt 1 einen niedrigen RMA-Score (4, bzw. 7 Punkte). Beide Patienten hatten eine Verbesserung ihres RMA-Scores zum Untersuchungszeitpunkt 2 (auf jeweils 9 Punkte), ebenfalls kann hier eine Positivierung des LI beobachtet werden. Patient dopa08 hatte bei U1 ebenfalls einen niedrigen LI, jedoch keinen ausgeprägt niedrigen RMA-Score (9 Punkte). Zwar verbesserte sich bei ihm der RMA-Score auf 11 Punkte bei Untersuchung 2, jedoch zeigte sich hier eine Negativierung des LI. Ebenfalls eine Negativierung des LI hatten die Patienten dopa01 und dopa03 (beide Patienten mit hohem Infarktalter), jedoch auch hier konnte ein Anstieg des RMA-Scores beobachtet werden (von 7 bzw. 11 auf 9 bzw. 13 Punkte). Ein Patient mit niedrigem RMA-Score zum Untersuchungszeitpunkt war dopa05 (5 Punkte), hier war jedoch der LI bei U1 bereits relativ positiv. Entsprechend der klinischen Besserung (Anstieg des RMA auf 11 Punkte) konnte ein weiterer Anstieg des LI beobachtet werden. Für Patient dopa06 konnte für BA4 zum Untersuchungszeitpunkt 2 kein Lateralitätsindex berechnet werden (keine aktivierten Voxel in BA4 ipsi- und kontraläsional).

Der Verlauf des LI für BA6 bei den Patienten der L-DOPA Gruppe verhielt sich bei den meisten Patienten gleichsinnig wie für BA4. Bei drei Patienten wurde jedoch eine gegenläufige Entwicklung beobachtet: Patient dopa04 hatte bei U1 und U2 (trotz RMA-Score von jeweils nur 7 Punkten, also im Verlauf keine klinische Besserung) einen LI von 1 für BA4. Für BA6 jedoch war der LI bei U1 negativ, und eine leichte Positivierung konnte beobachtet werden. Ebenfalls eine gegenläufige Entwicklung hatten die Patienten dopa06 und dopa09

Insgesamt zeigte sich bei den Patienten der L-DOPA Gruppe im Verlauf im Mittelwert für Brodmann Areal 4 eine leichte Erniedrigung des LI, für Brodmann Areal 6 eine Positivierung des LI; beides war jedoch statistisch nicht signifikant.

Bei Betrachtung der Ergebnisse für die Patienten der Placebogruppe fällt zunächst für BA4 bei U1 im Vergleich zur L-DOPA Gruppe ein insgesamt höherer LI auf; dies passt zu dem insgesamt höheren RMA-Score zum Untersuchungszeitpunkt 1 (ohne signifikante Relevanz). Den niedrigsten LI bei U1 hatte Patient plac05 (RMA-Score 8 Punkte). Mit klinischer Besserung (Anstieg des RMA auf 9 Punkte) zeigte sich ein Anstieg des LI. Der

### 3. Ergebnisse.....

andere Patient mit niedrigem RMA-Score (8 Punkte zum Untersuchungszeitpunkt 1) war plac03; er hatte allerdings eine LI von 1 bei U1, mit klinischer Besserung (Anstieg des RMA-Score auf 10 Punkte) zeigte sich hier eine Erniedrigung des LI. Ebenfalls einen rückläufigen LI hatte Patient plac04, auch hier trotz klinischer Besserung (Anstieg des RMA von 10 auf 11 Punkte).

Bei den Ergebnissen des LI für BA6 zeigte sich im Vergleich zum LI für BA4 bei insgesamt 6 Patienten eine gegenläufige Entwicklung.

Bei den Patienten der Placebogruppe ließ sich insgesamt im Mittelwert sowohl für Brodmann Areal 4, als auch Brodmann Areal 6 eine Positivierung des LI beobachten. Jedoch auch diese Verläufe waren statistisch nicht signifikant.

Die Patienten der L-DOPA Gruppe hatten im Vergleich zu den Patienten der Placebogruppe zu beiden Untersuchungszeitpunkten einen niedrigeren LI in BA4 und in BA6 bei Bewegung der paretischen Hand. Statistische Vergleiche zwischen den Patienten der beiden Patientengruppen ergaben jedoch weder für BA 4, noch für BA 6 zu keinem der beiden Untersuchungszeitpunkte einen relevanten Unterschied.

Insgesamt fällt auf, dass innerhalb der L-DOPA Gruppe deutliche individuelle Unterschiede des Verlaufs des LI vorliegen, mit deutlicher Zunahme oder Erniedrigung des LI. Dagegen erscheint bei den Patienten der Placebogruppe der Verlauf des LI insgesamt konsistenter mit eher wenig Veränderung.

### 3. Ergebnisse.....

Für die Bewegung der gesunden Hand wurde bei beiden Patientengruppen ebenfalls der LI für BA4 und BA6 berechnet. Dabei wurde die Formel des LI analog zu oben genanntem Vorgehend angewandt und folgendermaßen berechnet:  $LI = (K - I) / (K + I)$ . „K“ und „I“ sind gleich definiert, wie bereits oben aufgeführt. Es zeigten sich folgende Ergebnisse (s. Tabelle 6 und Abbildungen 51-54).

Tabelle 6: Lateralitätsindizes für Patienten der L-DOPA- und Placebogruppe für Brodmann Areale 4 und 6 zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 2 bei Bewegung der gesunden Hand

Patient	LI BA4 U1	LI BA4 U2	LI BA6 U1	LI BA6 U2
dopa01	1	1	0,35	0,12
dopa02	0,95	1	0,76	0,97
dopa03	0,80	1	0,14	0,48
dopa04	1	1	0,98	0,86
dopa05	0,59	0,71	0,17	0,40
dopa06	1	1	1	0,65
dopa07	0,29	0,76	0,16	0,49
dopa08	0,63	1	0,44	0,85
dopa09	1	1	-0,18	-1
	Mittelwert: 0,81	Mittelwert: 0,94	Mittelwert: 0,42	Mittelwert: 0,42
gepaarter t-Test	p=0,053		p=0,993	
plac01	1	1	0,73	0,37
plac02	0,88	1	-0,06	0,87
plac03	1	1	0,63	0,68
plac04	1	0,91	0,87	0,56
plac05	0,87	0,75	0,36	0,47
plac06	1	1	1	1
plac07	1	1	0,48	0,29
plac08	0,64	0,84	0,54	0,58
	Mittelwert: 0,92	Mittelwert: 0,94	Mittelwert: 0,57	Mittelwert: 0,60
gepaarter t-Test	p=0,729		p=0,810	
t-Test (Vergleich L-DOPA und Placebo)	p=0,254	p=0,958	p=0,437	p=0,441

LI: Lateralitätsindex, BA: Brodmann Areal, U: Untersuchung

3. Ergebnisse.....

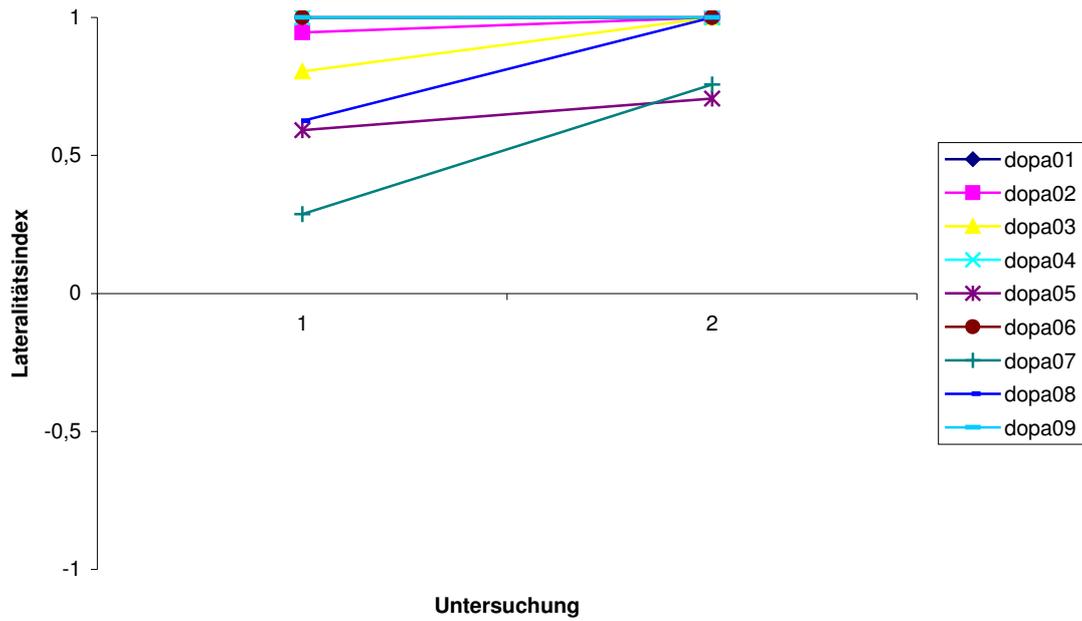


Abbildung 51: Verlauf des Lateralitätsindex für Brodmann Areal 4 bei Patienten der L-DOPA Gruppe während Bewegung der gesunden Hand.

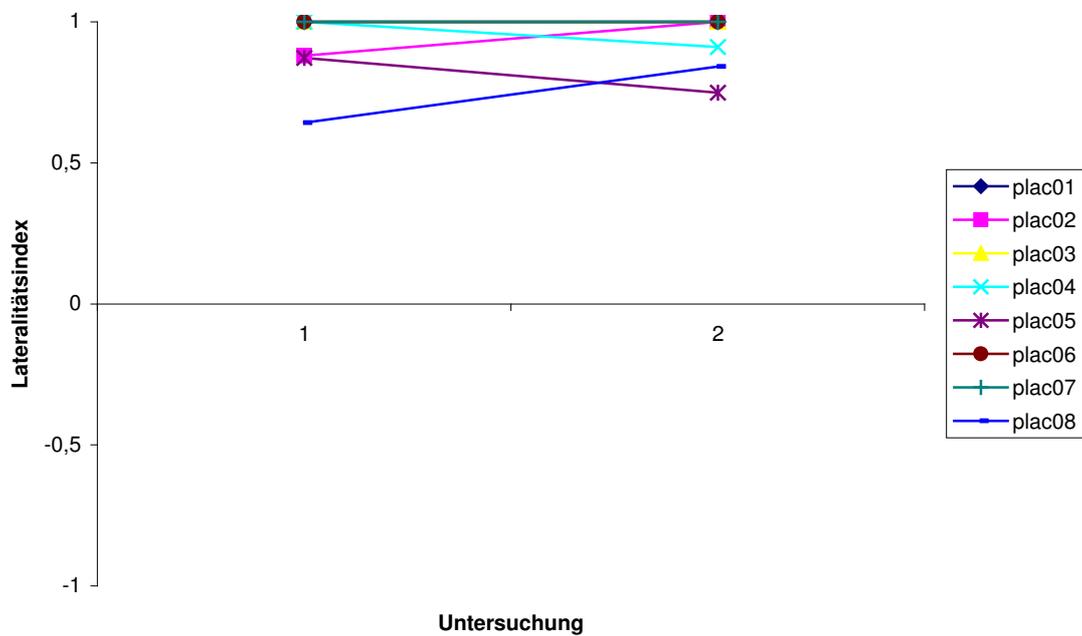


Abbildung 52: Verlauf des Lateralitätsindex für Brodmann Areal 4 bei Patienten der Placebogruppe während Bewegung der gesunden Hand.

3. Ergebnisse.....

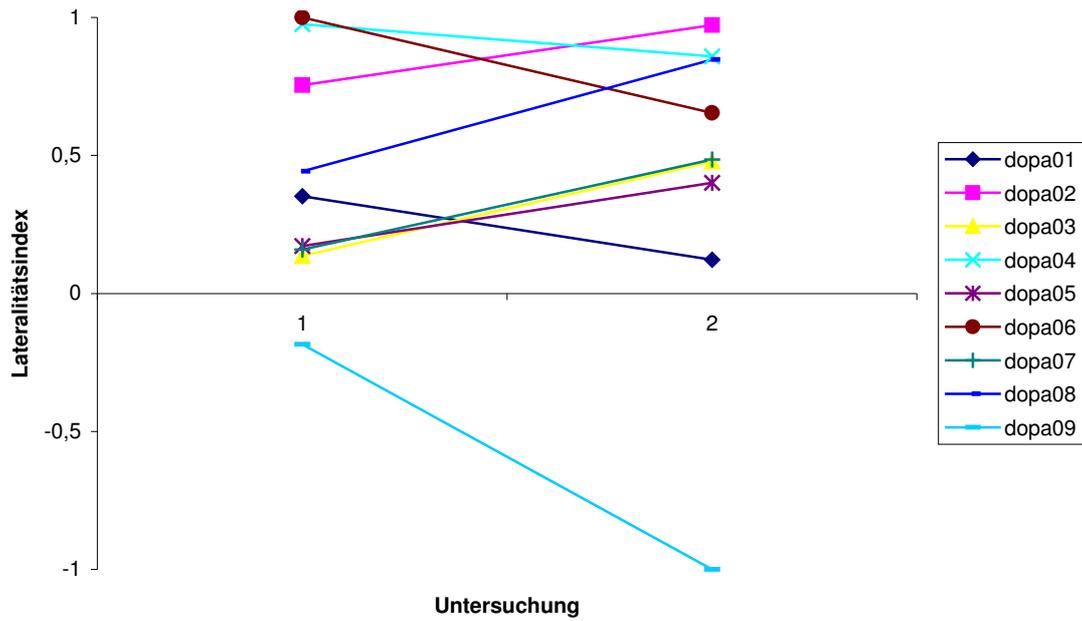


Abbildung 53: Verlauf des Lateralitätsindex für Brodmann Areal 6 bei Patienten der L-DOPA Gruppe während Bewegung der gesunden Hand.

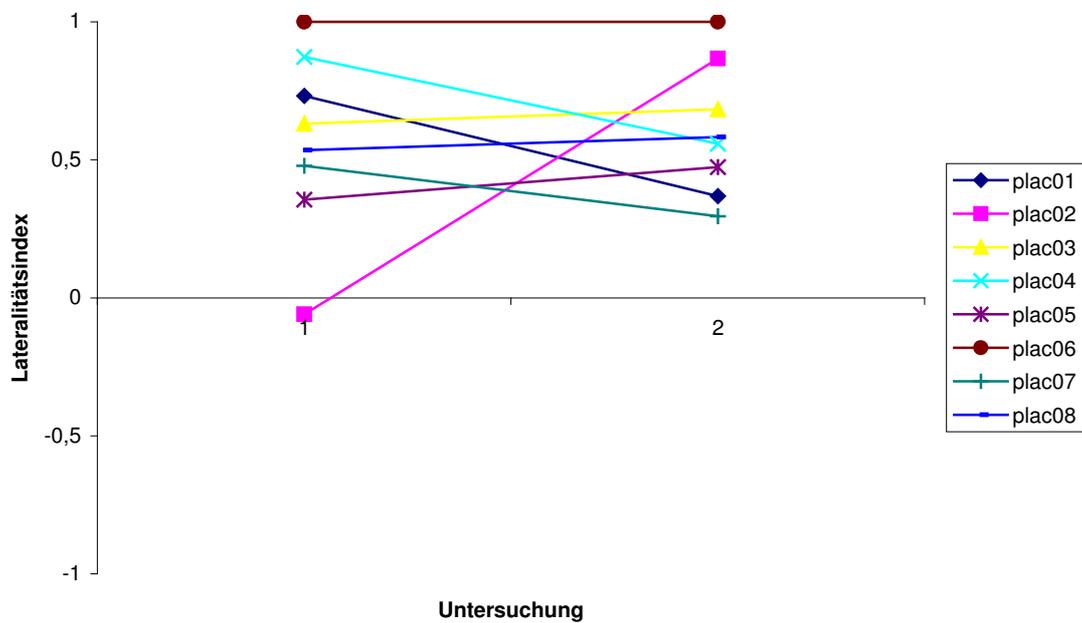


Abbildung 54: Verlauf des Lateralitätsindex für Brodmann Areal 6 bei Patienten der Placebogruppe während Bewegung der gesunden Hand.

### 3. Ergebnisse.....

Bei Betrachtung der Lateralitätsindizes bei Bewegung der gesunden Hand der Patienten fällt auf, dass die Patienten der L-DOPA Gruppe für BA4 zum Untersuchungszeitpunkt 1 (wie bei Bewegung der paretischen Hand) niedrigere Werte erreichen, als die Patienten der Placebogruppe. Erneut ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Zum Untersuchungszeitpunkt 2 haben alle Patienten der L-DOPA Gruppe für BA4 einen positiveren oder unveränderten LI, der Anstieg des LI erreicht allerdings nicht Signifikanzniveau ( $p=0,053$ ). Der Vergleich zwischen L-DOPA- und Placebogruppe ist zum Untersuchungszeitpunkt 2 erneut nicht signifikant unterschiedlich. Ansonsten zeigen sich, ähnlich wie bei Bewegung der paretischen Hand, individuell unterschiedliche Verläufe des LI mit teilweise Zu- und Abnahme im Verlauf. Statistische Vergleich innerhalb der jeweiligen Gruppen und zwischen den beiden Patientengruppen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten waren nicht signifikant unterschiedlich.

Die Vergleiche des jeweiligen LI innerhalb der jeweiligen Patientengruppe zwischen Bewegung der paretischen und der gesunden Hand zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten waren statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 7):

Tabelle 7: Vergleich des LI zwischen Bewegung der gesunden und der paretischen Hand (Patienten)

	Mittelwert des LI bei Bewegung der paretischen Hand	Mittelwert des LI bei Bewegung der gesunden Hand	gepaarter t-Test
L-DOPA BA4 U1	0,66	0,81	$p=0,222$
L-DOPA BA4 U2	0,63	0,94	$p=0,180$
Placebo BA4 U1	0,81	0,92	$p=0,201$
Placebo BA4 U2	0,84	0,94	$p=0,093$
L-DOPA BA6 U1	0,05	0,42	$p=0,184$
L-DOPA BA6 U2	0,22	0,42	$p=0,469$
Placebo BA6 U1	0,28	0,57	$p=0,285$
Placebo BA6 U2	0,31	0,60	$p=0,096$

LI: Lateralitätsindex; BA: Brodmann Areal; U: Untersuchung

### 3. Ergebnisse.....

Für die Probandengruppe wurde für Brodmann Areal 4 und Brodmann Areal 6 ebenfalls der Lateralitätsindex errechnet. Hierbei wurde für Bewegung der rechten Hand die Formel  $LI = (L - R) / (L + R)$  angewandt, wobei R für die Anzahl der aktivierten Voxel rechts und L für die Anzahl der aktivierten Voxel links steht. Für Bewegung der linken Hand wurde entsprechend die Formel  $LI = (R - L) / (R + L)$  angewandt (s. Tabellen 8+9 und Abbildungen 55-58).

Tabelle 8: Lateralitätsindizes für Probanden für Brodmann Areale 4 und 6 zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 2 bei Bewegung der rechten Hand

Proband	LI BA4 U1	LI BA4 U2	LI BA6 U1	LI BA6 U2
pr01	1	0,86	0,51	0,42
pr02	0,75	0,56	0,18	0,28
pr03	0,84	0,87	0,02	-0,03
pr04	1	0,97	0,63	0,47
pr05	1	0,65	0,81	0,27
pr06	0,72	0,63	0,33	0,13
pr07	0,84	1	0,40	0,67
pr08	0,71	1	0,29	0,71
pr09	0,68	0,90	-0,10	0,06
pr10	0,55	0,46	-0,15	-0,10
pr11	0,92	1	0,66	0,84
pr12	0,83	0,36	0,51	0,06
	Mittelwert: 0,82	Mittelwert: 0,77	Mittelwert: 0,34	Mittelwert: 0,32
gepaarter t-Test	p=0,464		p=0,763	

LI: Lateralitätsindex, BA: Brodmann Areal, U: Untersuchung

3. Ergebnisse.....

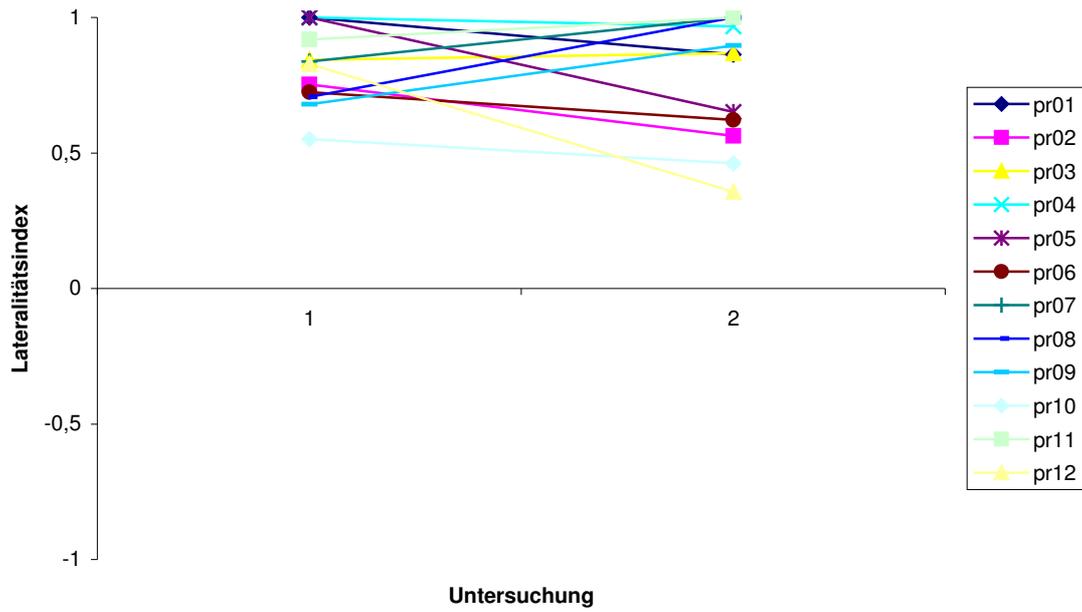


Abbildung 55: Verlauf des Lateralitätsindex für Brodmann Areal 4 bei Probanden während Bewegung der rechten Hand.

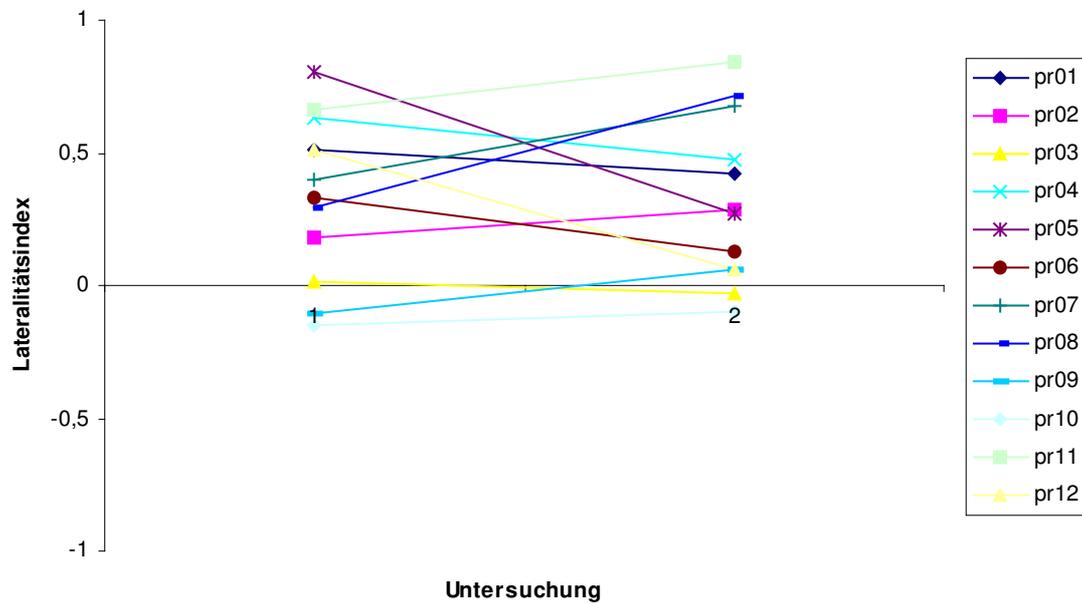


Abbildung 56: Verlauf des Lateralitätsindex für Brodmann Areal 6 bei Probanden während Bewegung der rechten Hand.

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 9: Lateralitätsindizes für Probanden für Brodmann Areale 4 und 6 zu den Untersuchungszeitpunkten 1 und 2 bei Bewegung der linken Hand

Proband	LI BA4 U1	LI BA4 U2	LI BA6 U1	LI BA6 U2
pr01	1	1	0,40	0,58
pr02	0,83	1	0,45	0,27
pr03	0,93	0,83	0,94	0,65
pr04	1	1	0,48	0,29
pr05	1	*	0,09	-0,39
pr06	0,47	0,83	0,17	0,37
pr07	0,66	0,74	0,28	-0,07
pr08	1	1	0,71	0,61
pr09	0,32	0,52	0,17	0,04
pr10	0,04	1	0,34	0,66
pr11	0,62	1	0,75	0,68
pr12	0,63	0,36	-0,08	0,05
	Mittelwert: 0,71	Mittelwert: 0,84	Mittelwert: 0,39	Mittelwert: 0,31
gepaarter t-Test	p=0,129		p=0,277	

LI: Lateralitätsindex, BA: Brodmann Areal, U: Untersuchung

\* kein Wert für Proband pr05 bei U2

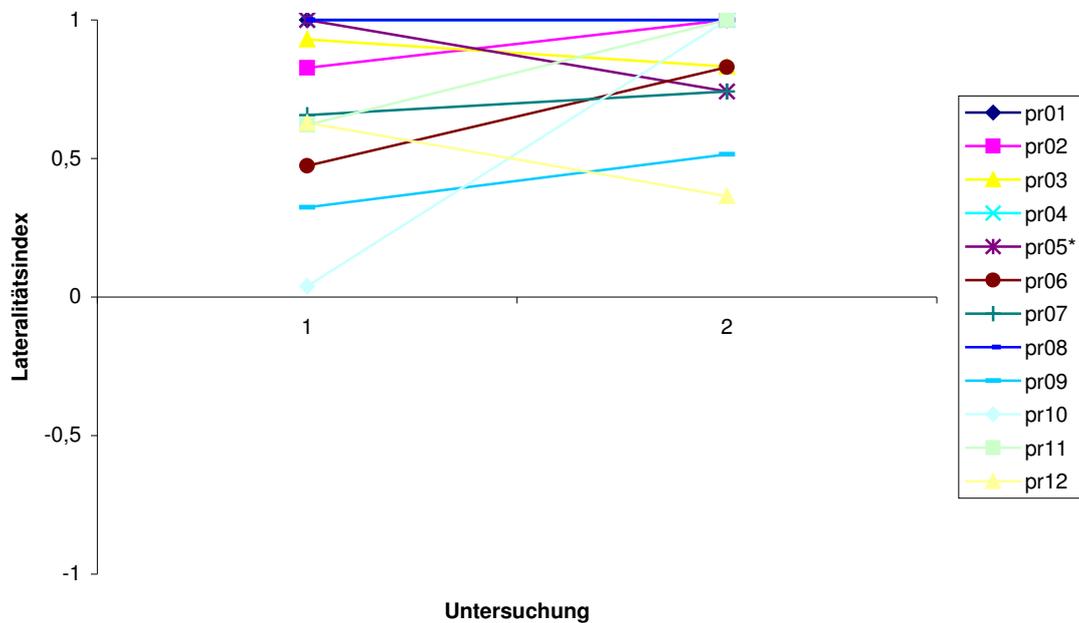


Abbildung 57: Verlauf des Lateralitätsindex für Brodmann Areal 4 bei Probanden während Bewegung der linken Hand.

\* kein Wert für pr05 bei Untersuchung 2

### 3. Ergebnisse.....

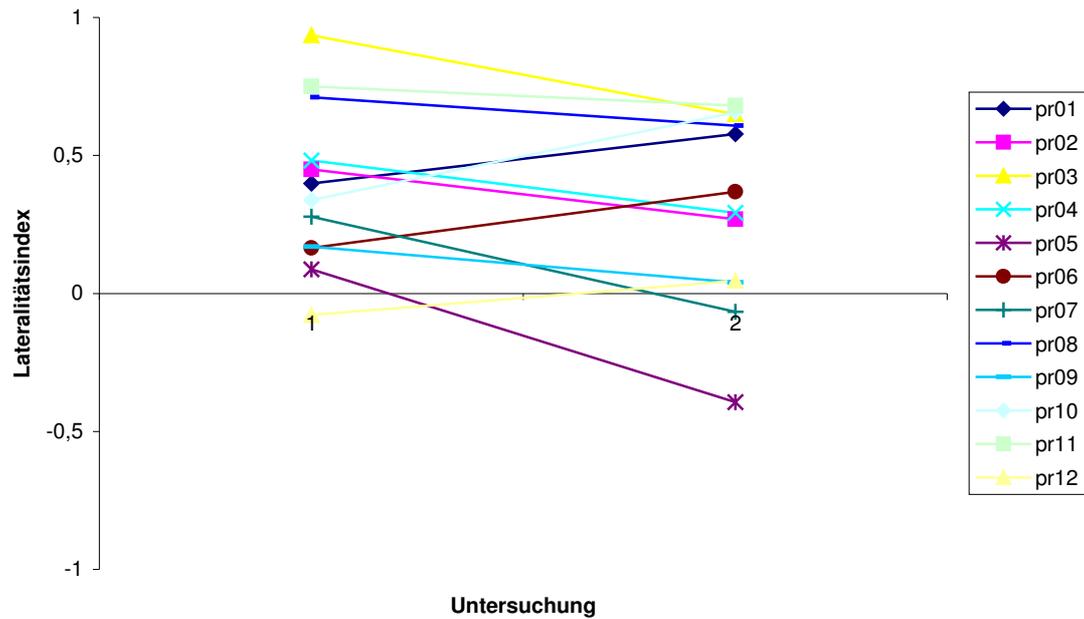


Abbildung 58: Verlauf des Lateralitätsindex für Brodmann Areal 6 bei Probanden während Bewegung der linken Hand.

Für Proband pr05 liegt bei Untersuchung 2 kein Ergebnis des LI für BA4 bei Bewegung der linken Hand vor (keine aktivierten Voxel in BA4 rechts und links).

Bei Bewegung der rechten Hand zeigte sich eine im Vergleich zu den beiden Patientengruppen homogenere Verteilung des LI für BA4 mit im Verlauf leichten Anstiegen und leichten Abfällen.

Der LI für BA6 bei Bewegung der rechten Hand war innerhalb der Probandengruppe dagegen breiter gestreut und zeigte im Verlauf ebenfalls leichte Anstiege und leichte Abfälle (bei allen Probanden bis auf pr02 und pr10 gleichsinnig zu der Entwicklung des LI für BA4). Allerdings lagen im Vergleich zu den beiden Patientengruppen weniger negative Werte des LI für BA6 vor.

Insgesamt zeigte sich bei den Probanden im Verlauf bei Bewegung der rechten Hand für Brodmann Areal 4 und für Brodmann Areal 6 eine Abnahme im Mittelwert des LI; beides war jedoch statistisch nicht signifikant.

Bei Bewegung der linken Hand zeigte sich für den LI für BA4 innerhalb der Probandengruppe eine breitere Streuung als bei Bewegung der rechten Hand. Alle Probanden (bis auf pr03 und pr12) zeigten einen Anstieg bzw. keine Änderung des LI, so dass während U2 die Verteilung erneut homogener erscheint.

### 3. Ergebnisse.....

Bei Betrachtung des LI für BA6 bei Bewegung der linken Hand fällt wie bei Bewegung der rechten Hand erneut eine deutlich breitere Streuung auf. Im Verlauf zeigten insgesamt acht Probanden eine im Vergleich zum LI für BA4 gegenläufige Entwicklung.

Insgesamt zeigte sich bei den Probanden im Verlauf bei Bewegung der linken Hand für Brodmann Areal 4 eine deutliche Zunahme, für Brodmann Areal 6 eine Abnahme im Mittelwert des LI; beides war jedoch statistisch nicht signifikant.

Im Vergleich der jeweiligen Werte des LI bei Bewegung rechts / links innerhalb der Probandengruppe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich des Lateralitätsindexes zwischen Bewegung der rechten und der linken Hand (Probanden)

	Mittelwert des LI bei Bewegung der linken Hand	Mittelwert des LI bei Bewegung der rechten Hand	gepaarter t-Test
Probanden BA4 U1	0,71	0,82	p=0,114
Probanden BA4 U2	0,84	0,77	p=0,459
Probanden BA6 U1	0,39	0,34	p=0,719
Probanden BA6 U2	0,31	0,32	p=0,966

LI: Lateralitätsindex; BA: Brodmann Areal; U: Untersuchung

Beim Vergleich der Probanden- mit den beiden Patientengruppen fällt auf, dass der LI für BA4 bei Bewegung der rechten Hand der Probanden im Vergleich zur Bewegung der paretischen Hand der Placebogruppe im Mittelwert ähnliche Werte zeigt, während der Mittelwert des LI der L-DOPA Gruppe bei Bewegung der paretischen Hand deutlich niedriger liegt. Dagegen zeigte sich bei Bewegung der linken Hand der Probandengruppe während Untersuchung 1 ein niedrigerer Mittelwert des LI im Vergleich zur Placebogruppe und ein höherer Wert im Vergleich zur L-DOPA Gruppe. Bei Untersuchung 2 war der Mittelwert des LI der Probanden- und der Placebogruppe gleich, der Mittelwert des LI der L-DOPA Gruppe lag niedriger.

### 3. Ergebnisse.....

Beim Vergleich des LI bei Bewegung der gesunden Hand der Patienten zeigte sich im Vergleich zur rechten Hand der Probanden ein Trend zu einem höheren LI in beiden Patientengruppen. Alle Vergleiche des LI für BA4 zwischen den Patienten- und der Probandengruppe waren jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: t-Test Vergleiche zwischen den jeweiligen Lateralitätsindizes für die jeweilige Bewegung in BA4 zwischen Probanden- und Patientengruppen mit Angabe der jeweiligen Mittelwerte für Lateralitätsindizes in Klammer

			Probanden			
			BA4 U1		BA4 U2	
			rechts (0,82)	links (0,71)	rechts (0,77)	links (0,84)
L-DOPA	BA4 U1	paretische Hand (0,66)	p=0,203	p=0,775	—	—
		gesunde Hand (0,81)	p=0,874	p=0,452	—	—
	BA4 U2	paretische Hand (0,63)	—	—	p=0,658	p=0,335
		gesunde Hand (0,94)	—	—	p=0,058	p=0,258
Placebo	BA4 U1	paretische Hand (0,81)	p=0,951	p=0,452	—	—
		gesunde Hand (0,92)	p=0,114	p=0,081	—	—
	BA4 U2	paretische Hand (0,84)	—	—	p=0,543	p=0,935
		gesunde Hand (0,94)	—	—	p=0,069	p=0,282

BA: Brodmann Areal; U: Untersuchung

### 3. Ergebnisse.....

Beim Vergleich des Mittelwertes des LI für BA6 zeigte sich ein signifikant niedrigerer LI während Untersuchung 1 für die Patienten der L-DOPA Gruppe bei Bewegung der paretischen Hand im Vergleich zur Bewegung der rechten Hand der Probanden; der LI bei Bewegung der linken Hand der Probanden war im Mittelwert zwar niedriger als derjenige der rechten Hand, der Unterschied zu dem LI bei Bewegung der paretischen Hand der Patienten der L-DOPA Gruppe war jedoch nicht signifikant. Ebenso war ein signifikant höherer LI während Untersuchung 2 bei Bewegung der gesunden Hand der Patienten der Placebogruppe im Vergleich zur Bewegung der rechten Hand der Probanden vorhanden; der Vergleich desselben LI mit demjenigen der linken Hand der Probanden war wiederum nicht signifikant unterschiedlich (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: t-Test Vergleiche zwischen den jeweiligen Lateralitätsindizes für die jeweilige Bewegung in BA6 zwischen Probanden- und Patientengruppen mit Angabe der jeweiligen Mittelwerte für Lateralitätsindizes in Klammer

			Probanden			
			BA6 U1		BA6 U2	
			rechts (0,34)	links (0,39)	rechts (0,32)	links (0,31)
L-DOPA	BA6 U1	paretische Hand (0,05)	p=0,021*	p=0,077	—	—
		gesunde Hand (0,42)	p=0,608	p=0,835	—	—
	BA6 U2	paretische Hand (0,22)	—	—	p=0,528	p=0,574
		gesunde Hand (0,42)	—	—	p=0,595	p=0,588
Placebo	BA6 U1	paretische Hand (0,28)	p=0,741	p=0,584	—	—
		gesunde Hand (0,57)	p=0,134	p=0,225	—	—
	BA6 U2	paretische Hand (0,31)	—	—	p=0,989	p=0,988
		gesunde Hand (0,60)	—	—	p=0,040*	p=0,053

BA: Brodmann Areal; U: Untersuchung

\* statistisch signifikanter Unterschied

### 3. Ergebnisse.....

#### 3.3.3 Gruppenauswertung Patienten.....

Es wurden innerhalb der Gruppen One-Sample t-Teste der verschiedenen Bewegungsparadigmen erstellt. Außerdem wurden für die jeweiligen Paradigmen gepaarte t-Teste zum Vergleich zwischen Untersuchung 1 und 2 errechnet.

Abbildung 59 zeigt die Aktivierungen bei Bewegung der gesunden Hand während Untersuchung 1 und 2 der Patienten der L-DOPA Gruppe.

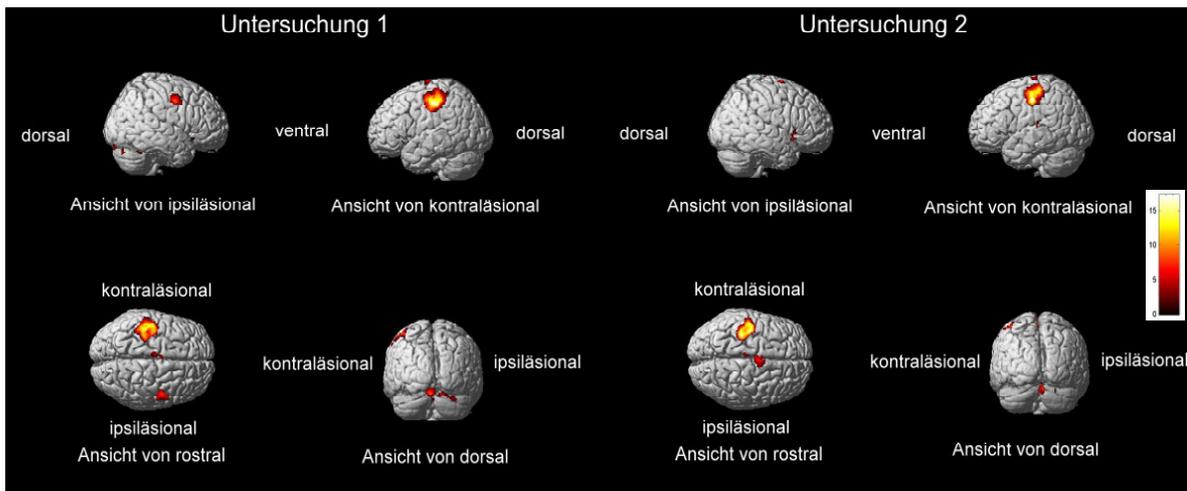


Abbildung 59: Aktivierung bei Bewegung der gesunden Hand bei Patienten der L-DOPA Gruppe während Untersuchung 1 und 2 ( $p < 0,001$ )

Der gepaarte t-Test ergab für die Patienten der L-DOPA Gruppe bei Bewegung der gesunden Hand bei Vergleich von Untersuchung 1 vs Untersuchung 2 beziehungsweise Untersuchung 2 vs Untersuchung 1 die folgenden Unterschiede (s. Tabellen 13 und 14)

Tabelle 13: Signifikante Unterschiede im Vergleich Untersuchung 1 vs Untersuchung 2 bei Patienten der L-DOPA Gruppe bei Bewegung der gesunden Hand ( $p < 0,001$ )

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Gyrus frontalis medius (BA 11)	44	40	-12	8,15
K Gyrus precentralis	-58	-10	44	8,12
K Gyrus precentralis (BA 6)	-12	-14	78	4,69

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal; x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior; Angabe der jeweiligen Maxima.

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 14: Signifikante Unterschiede im Vergleich Untersuchung 2 vs Untersuchung 1 bei Patienten der L-DOPA Gruppe bei Bewegung der gesunden Hand ( $p < 0,001$ )

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Gyrus cinguli anterior (BA 32)	4	32	-8	6,48
K Gyrus temporalis medius	-48	-2	-24	5,46
K Gyrus angularis (BA 39)	-46	-76	30	5,34

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal; x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior; Angabe der jeweiligen Maxima.

Zum Vergleich folgt Abbildung 60 mit der Aktivierung bei Bewegung der gesunden Hand bei Patienten der Placebogruppe. Beide Gruppen zeigen Aktivierungen in M1 kontraläsional und in der SMA. Die Aktivierungsmuster sind für die Patienten beider Gruppen konsistent über beide Untersuchungen.

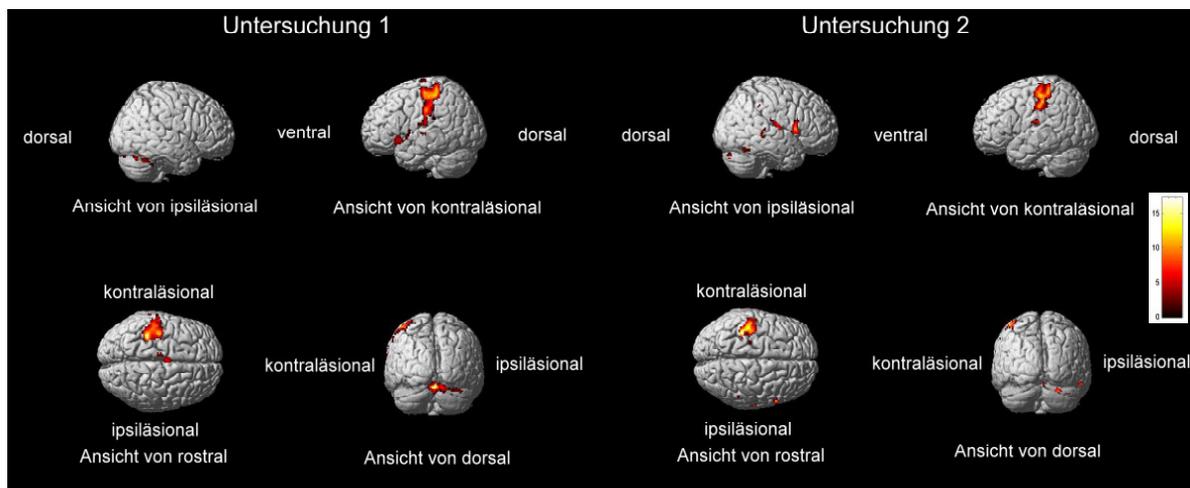


Abbildung 60: Aktivierung bei Bewegung der gesunden Hand bei Patienten der Placebogruppe während Untersuchung 1 und 2 ( $p < 0,001$ )

Hier ergaben sich beim Vergleich Untersuchung 2 vs Untersuchung 1 folgende Unterschiede (s. Tabelle 15; beim Vergleich Untersuchung 1 vs Untersuchung 2 kein Unterschied)

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 15: Signifikante Unterschiede im Vergleich Untersuchung 2 vs Untersuchung 1 bei Patienten der Placebogruppe bei Bewegung der gesunden Hand ( $p < 0,001$ )

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Gyrus cinguli	18	-52	28	6,38
K Gyrus cinguli	-16	16	32	11,98
I Claustrum	28	-20	16	10,56
I Insula	38	-6	18	7,94
I Gyrus temporalis superior	40	-38	14	6,30
I Gyrus supramarginalis (BA 40)	42	-42	36	9,93
K Gyrus frontalis medialis (SMA) (BA 9)	-14	38	26	8,54
K Uncus	-20	0	-24	6,98
K Gyrus precentralis (BA 4)	-16	-34	64	7,64
K Precuneus (BA 7)	-20	-58	48	7,40
I Gyrus frontalis superior	18	32	44	5,72
I Gyrus cinguli posterior	14	-52	16	5,65
I Gyrus postcentralis	24	-30	60	5,55
I Gyrus temporalis medius (BA 21)	42	4	-30	5,44

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

Im folgenden dargestellt sind die Aktivierungen bei Bewegung der paretischen Hand in Untersuchung 1 und 2 für Patienten der L-DOPA Gruppe (Abbildung 61) und der Placebogruppe (Abbildung 62).

### 3. Ergebnisse.....

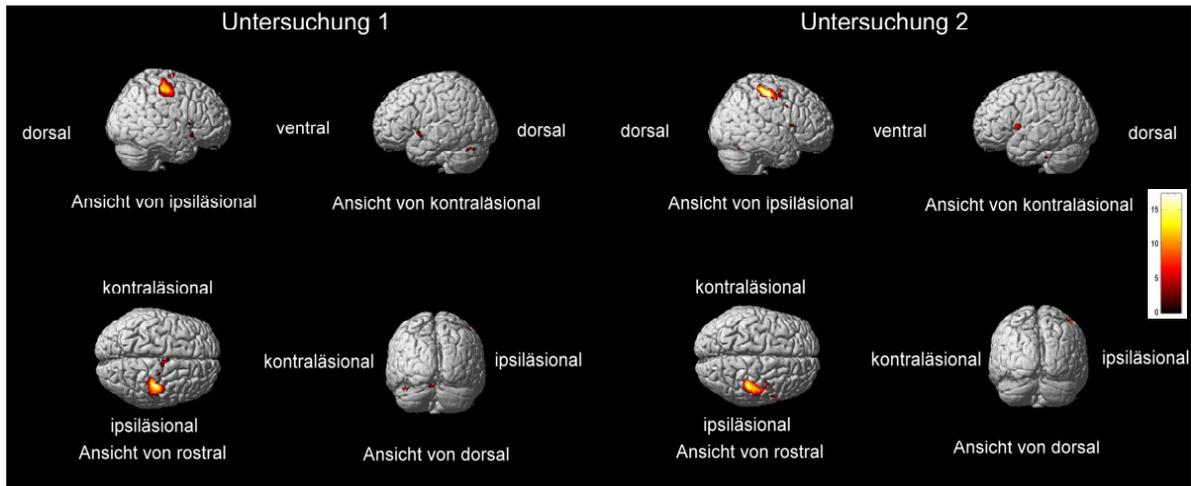


Abbildung 61: Aktivierung bei Bewegung der paretischen Hand bei Patienten der L-DOPA Gruppe während Untersuchung 1 und 2 ( $p < 0,001$ )

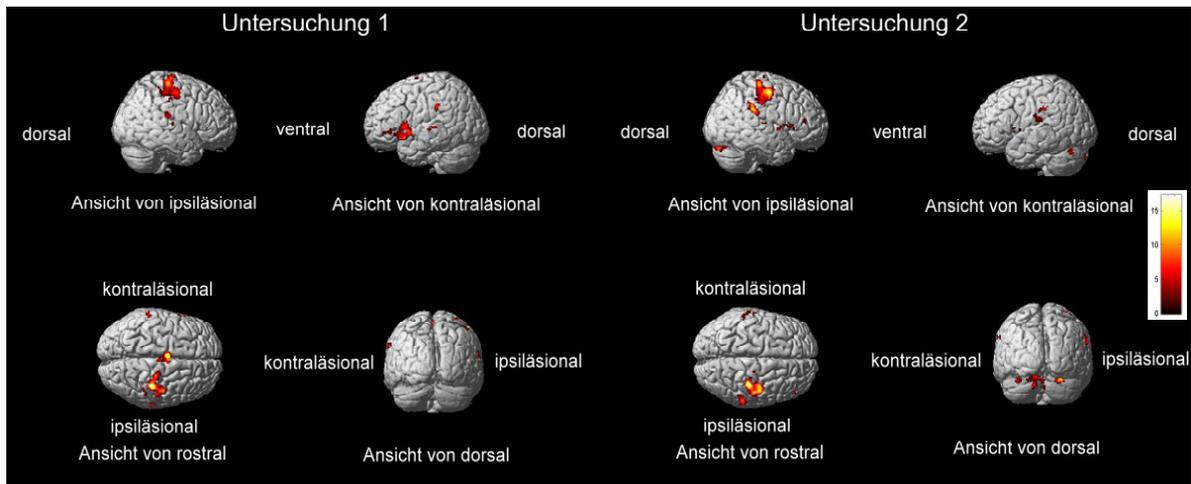


Abbildung 62: Aktivierung bei Bewegung der paretischen Hand bei Patienten der Placebogruppe während Untersuchung 1 und 2 ( $p < 0,001$ )

Hier erscheint bei den Patienten der Placebogruppe die Aktivierung in M1 ipsiläsional während Untersuchung 1 nach dorsal und nach rostral verschoben.

In den jeweiligen gepaarten t-Testen ergaben sich folgende Unterschiede (s. Tabellen 16-18; bei Vergleich Untersuchung 1 vs Untersuchung 2 bei Bewegung der paretischen Hand in der L-DOPA Gruppe kein Unterschied)

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 16: Signifikante Unterschiede im Vergleich Untersuchung 2 vs Untersuchung 1 bei Patienten der L-DOPA Gruppe bei Bewegung der paretischen Hand (p<0,001)

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Gyrus occipitalis superior (BA 19)	36	-84	30	10,68
K Gyrus cinguli anterior	-12	16	28	7,14
K Gyrus precentralis (BA 43)	-62	-6	14	6,85
I Gyrus frontalis medialis (BA 10)	16	64	-2	5,93
I Gyrus occipitalis medius	42	-86	12	5,66

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

Tabelle 17: Signifikante Unterschiede im Vergleich Untersuchung 1 vs Untersuchung 2 bei Patienten der Placebogruppe bei Bewegung der paretischen Hand (p<0,001)

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
K Gyrus temporalis superior	-40	4	-14	8,05
K Gyrus frontalis medialis (SMA) (BA 6)	-4	-2	56	7,79
I Gyrus cinguli	2	16	46	7,74
K Gyrus temporalis superior	-50	10	-14	7,72
K Gyrus frontalis inferior	-54	22	-6	5,81

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

Tabelle 18: Signifikante Unterschiede im Vergleich Untersuchung 2 vs Untersuchung 1 bei Patienten der Placebogruppe bei Bewegung der paretischen Hand (p<0,001)

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
K Gyrus subcallosalis	-14	12	-12	7,30
I Gyrus frontalis inferior (BA 46)	50	38	16	6,80
K Gyrus temporalis medius	-56	-48	-10	6,54
I Gyrus temporalis medius	58	-10	-16	5,79

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

### 3. Ergebnisse.....

Betrachtet man die Aktivierungen bei Bewegung beider Hände, zeigen sich bei den Patienten der L-DOPA Gruppe (Abbildung 63) konsistente Aktivierungen in M1 beidseits, sowie der SMA über beide Untersuchungen.

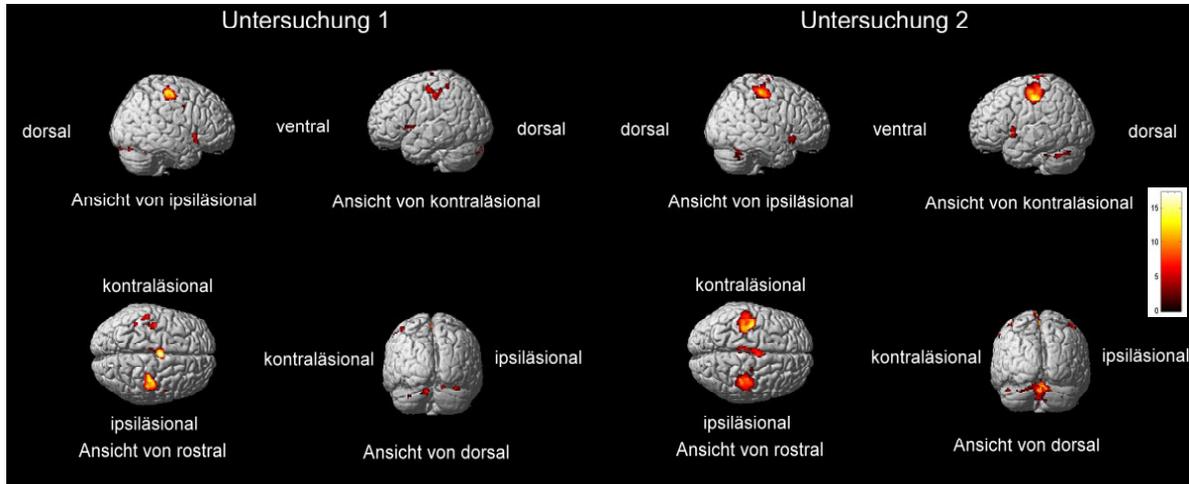


Abbildung 63: Aktivierung bei Bewegung beider Hände bei Patienten der L-DOPA Gruppe während Untersuchung 1 und 2 ( $p < 0,001$ )

Im gepaarten t-Test zeigten sich folgende Unterschiede (s. Tabelle 19; bei Vergleich Untersuchung 1 vs Untersuchung 2 kein Unterschied)

Tabelle 19: Signifikante Unterschiede im Vergleich Untersuchung 2 vs Untersuchung 1 bei Patienten der L-DOPA Gruppe bei Bewegung beider Hände gleichzeitig ( $p < 0,001$ )

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
K Lobus cerebellaris posterior	-34	-54	-36	10,37
K Lobus cerebellaris anterior	-28	-48	-30	5,15
K Gyrus temporalis superior	-32	8	-30	7,65
K Lobus cerebellaris anterior	-36	-44	-26	6,08
K Gyrus fusiformis	-42	-58	-10	5,49
K Gyrus temporalis medius	-48	-58	4	5,33

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

### 3. Ergebnisse.....

Bei den Patienten der Placebogruppe fällt auf, dass die Aktivierung von M1 beidseits und der SMA in Untersuchung 1 deutlich darzustellen ist, während sie jedoch bei Untersuchung 2 nur noch wenig vorhanden ist (s. Abbildung 64)

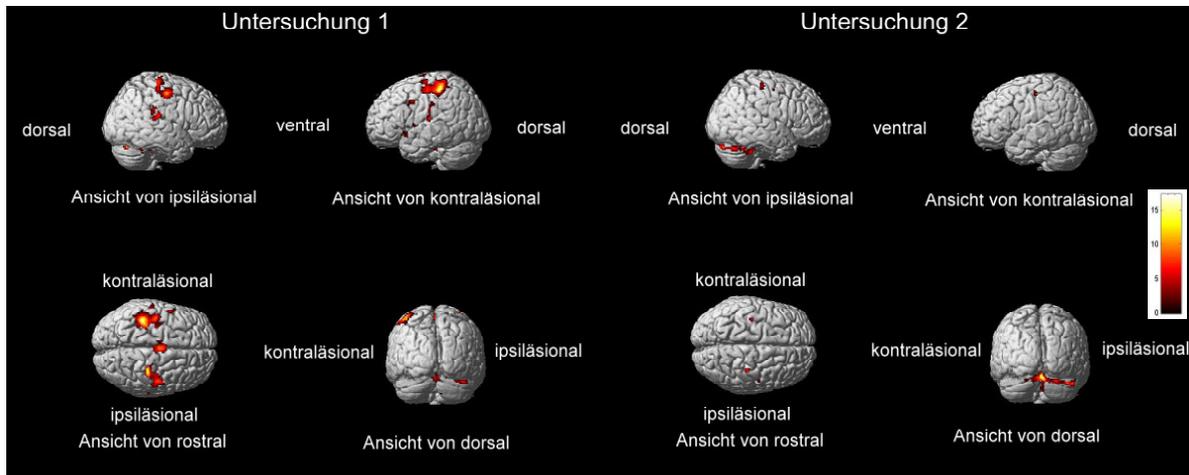


Abbildung 64: Aktivierung bei Bewegung beider Hände bei Patienten der Placebogruppe während Untersuchung 1 und 2 ( $p < 0,001$ )

Es ergaben sich in den gepaarten t-Testen folgende Unterschiede (s. Tabellen 20 und 21)

Tabelle 20: Signifikante Unterschiede im Vergleich Untersuchung 1 vs Untersuchung 2 bei Patienten der Placebogruppe bei Bewegung beider Hände gleichzeitig ( $p < 0,001$ )

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Gyrus precentralis (BA 4)	40	-18	54	8,00
K Insula (BA 13)	-44	-36	20	7,64
K Gyrus frontalis medius (BA 6)	-42	2	40	6,53

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 21: Signifikante Unterschiede im Vergleich Untersuchung 2 vs Untersuchung 1 bei Patienten der Placebogruppe bei Bewegung beider Hände gleichzeitig (p<0,001)

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
K Gyrus frontalis superior (BA 10)	-32	64	4	7,52
K Gyrus angularis	-40	-70	32	6,40
K Gyrus temporalis medius	-46	-74	28	5,80
K Uncus (Amygdala)	-22	0	-24	6,03
K Precuneus	-20	-56	30	6,01

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
 x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
 Angabe der jeweiligen Maxima.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass sich im Verlauf des vierwöchigen Intervalles innerhalb der Areale des motorischen Systems mehrere signifikante Unterschiede ergaben. Sowohl Patienten der L-DOPA-, als auch der Placebogruppe zeigten eine Zunahme der Aktivierung im Gyrus cinguli bei Bewegung der gesunden Hand.

Bei den Patienten der Placebogruppe konnte bei Bewegung der gesunden Hand zusätzlich eine Zunahme in M1 kontraläsional gezeigt werden.

Innerhalb der L-DOPA Gruppe konnte eine Abnahme der Aktivierung in BA 6 kontraläsional bei Bewegung der gesunden Hand beobachtet werden.

Die Patienten der L-DOPA Gruppe zeigten bei Bewegung der paretischen Hand eine Zunahme der Aktivierung im kontraläsionalen Gyrus cinguli.

Bei den Patienten der Placebogruppe zeigte sich bei Bewegung der paretischen Hand eine Abnahme der Aktivierung innerhalb der kontraläsionalen SMA / BA 6 und innerhalb des ipsiläsionalen Gyrus cinguli.

Bei Bewegung beider Hände gleichzeitig zeigte sich bei den Patienten der L-DOPA Gruppe eine Zunahme der Aktivierung im kontraläsionalen Zerebellum.

In der Placebogruppe wurde bei Bewegung beider Hände gleichzeitig innerhalb M1 ipsiläsional und innerhalb BA6 ipsiläsional eine Abnahme der Aktivierung beobachtet.

### 3. Ergebnisse.....

#### 3.3.4 Gruppenauswertung Probanden.....

Für die Probandengruppe wurde ebenfalls für die Bewegung der rechten / der linken Hand / beider Hände gleichzeitig gepaarte t-Tests mit SPM 2 errechnet. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 22 – 26 dargestellt (für Bewegung beider Hände gleichzeitig Untersuchung 1 vs Untersuchung 2 kein signifikanter Unterschied).

Tabelle 22: Signifikante Unterschiede im Vergleich Untersuchung 1 vs Untersuchung 2 bei Probanden bei Bewegung der rechten Hand ( $p < 0,001$ )

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
R Gyrus temporalis superior	48	-26	4	7,51
R Cuneus	20	-72	4	7,48
R Gyrus lingualis	18	-62	0	6,29
R Gyrus lingualis	26	-64	2	5,22
R Gyrus temporalis superior	64	-44	4	5,41
R Gyrus precentralis	46	-18	44	5,33
L Lobulus parietalis inferior	-40	-40	58	5,29
L Gyrus temporalis medius	-54	-60	6	4,97
L Precuneus	-30	-50	50	4,95
L Gyrus temporalis medius	-58	-34	-4	4,94
R Precuneus (BA 7)	8	-76	48	4,51
L Lobulus parietalis superior	-28	-68	52	4,39

L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

Tabelle 23: Signifikante Unterschiede im Vergleich Untersuchung 2 vs Untersuchung 1 bei Probanden bei Bewegung der rechten Hand ( $p < 0,001$ )

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
R Gyrus frontalis medialis	20	42	12	4,74

L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 24: Signifikante Unterschiede im Vergleich Untersuchung 1 vs Untersuchung 2 bei Probanden bei Bewegung der linken Hand ( $p < 0,001$ )

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
R Gyrus precentralis (BA 6)	64	0	16	9,76
L Gyrus temporalis superior	-30	12	-32	5,04
R Gyrus precentralis	58	-8	26	4,91

L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

Tabelle 25: Signifikante Unterschiede im Vergleich Untersuchung 2 vs Untersuchung 1 bei Probanden bei Bewegung der linken Hand ( $p < 0,001$ )

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
R Gyrus frontalis medius	52	4	44	5,22
R Gyrus frontalis inferior (BA 9)	50	4	36	4,64

L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

Tabelle 26: Signifikante Unterschiede im Vergleich Untersuchung 2 vs Untersuchung 1 bei Probanden bei Bewegung beider Hände gleichzeitig ( $p < 0,001$ )

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
R Lobus cerebellaris anterior	6	-46	-28	4,39
R Gyrus frontalis medius (BA 10)	46	50	8	5,35
L Gyrus parahippocampalis	-24	-18	-24	5,05
R Thalamus (Nucleus anterior ventralis)	10	-14	18	4,54
R Gyrus frontalis medialis	24	34	20	4,41
R Gyrus frontalis inferior	58	24	18	4,31

L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass bei Bewegung der linken Hand bei den Probanden beim Vergleich Untersuchung 1 vs 2 ein signifikanter Unterschied im Bereich von BA6 rechts auffällt, beim Vergleich Untersuchung 2 vs 1 fällt ein signifikanter Unterschied präzentral rechts auf.

### 3. Ergebnisse.....

Beim Vergleich Untersuchung 1 vs 2 ist dieser Bereich allerdings eher im Gebiet der orofazialen Repräsentation lokalisiert (s. Abbildung 65).

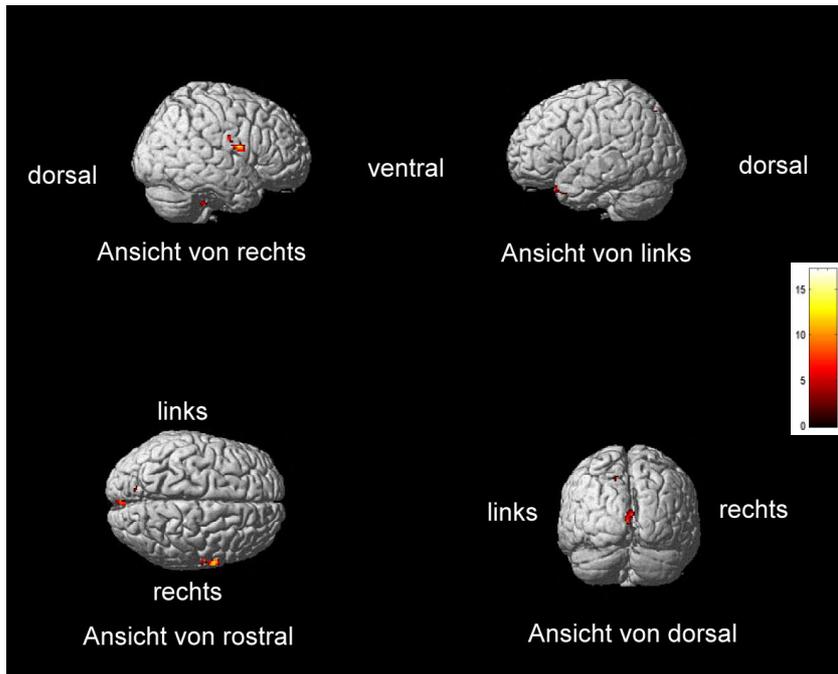


Abbildung 65: Signifikanter Unterschied beim Vergleich Untersuchung 1 vs Untersuchung 2 bei Bewegung der linken Hand (Probandengruppe) im Bereich der orofazialen Repräsentation innerhalb BA6 rechts.

Beim Vergleich Untersuchung 2 vs 1 liegt dieser Bereich jedoch eher im Bereich der manuellen Repräsentation präzentral rechts (s. Abbildung 66)

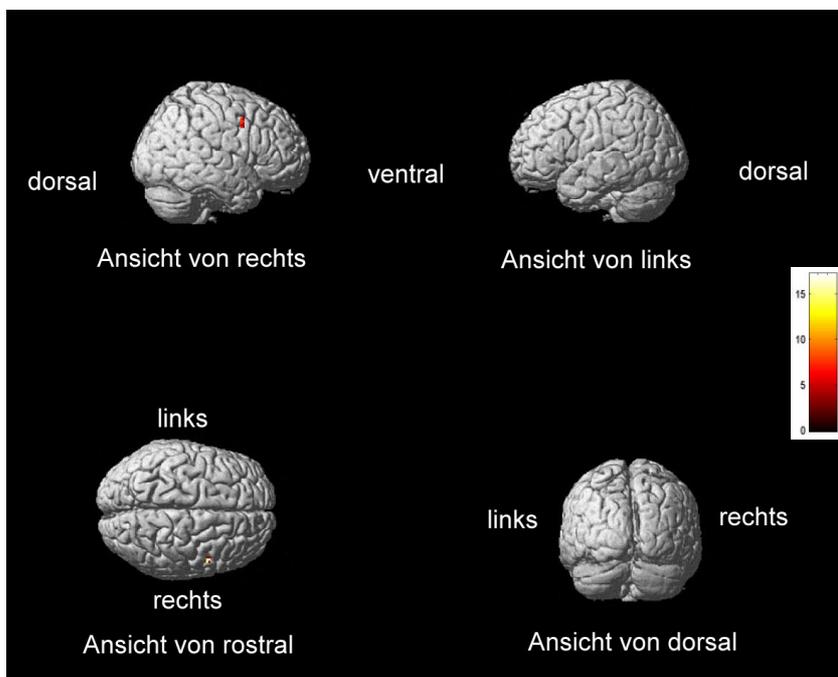


Abbildung 66: Signifikanter Unterschied beim Vergleich Untersuchung 2 vs Untersuchung 1 bei Bewegung der linken Hand (Probandengruppe) im Bereich der manuellen Repräsentation präzentral rechts.

### 3. Ergebnisse.....

#### 3.3.5 Vergleiche zwischen den Patientengruppen.....

Mithilfe SPM2 wurden nun Two-Sample t-Tests für die einzelnen Bewegungsparadigmen zum Untersuchungszeitpunkt 1 und 2 im Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen errechnet. Die statistisch signifikanten Unterschiede sind in den nun folgenden Tabellen 27 bis 32 dargestellt:

Tabelle 27: Signifikante Unterschiede im Vergleich Placebo vs L-DOPA bei Bewegung der gesunden Hand während Untersuchung 1 (p<0,001)

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Gyrus frontalis superior	12	54	32	5,54
I Gyrus frontalis medialis (SMA)	14	-10	60	5,14
I Gyrus precentralis (BA 4)	50	-8	46	4,84
I Gyrus precentralis (BA 6)	46	-6	38	4,31
I Thalamus	18	-26	2	4,27

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal; x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior; Angabe der jeweiligen Maxima.

Tabelle 28: Signifikante Unterschiede im Vergleich L-DOPA vs Placebo bei Bewegung der gesunden Hand während Untersuchung 2 (p<0,001)

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Nucleus lentiformis (Globus pallidus lateralis)	24	-14	4	5,29
I Gyrus precentralis	52	-12	14	5,26
I Thalamus (Nucleus ventralis lateralis)	6	-6	12	4,11
I Lobulus parietalis inferior (BA 40)	42	-44	42	4,15
I Gyrus temporalis medius (BA 21)	66	-48	-6	4,11
K Gyrus precentralis	-56	-8	38	3,96

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal; x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior; Angabe der jeweiligen Maxima.

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 29: Signifikante Unterschiede im Vergleich L-DOPA vs Placebo bei Bewegung der paretischen Hand während Untersuchung 1 ( $p < 0,001$ )

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Precuneus	10	-66	26	8,09
I Precuneus	8	-48	44	5,32
I Precuneus (BA 31)	16	-70	20	5,29
I Gyrus temporalis superior (BA 22)	46	-20	0	7,44
I Insula	38	-26	4	4,95
I Insula (BA 41)	32	-28	10	3,98
K Gyrus temporalis medius (BA 21)	-60	-38	-2	6,15
K Gyrus temporalis superior	-52	-58	12	5,57
K Gyrus temporalis medius	-46	-60	24	4,27
K Gyrus temporalis medius (BA 21)	-62	-56	-2	5,33
K Gyrus frontalis superior	-18	54	20	4,82
K Gyrus frontalis superior	-14	54	28	4,53
K Gyrus temporalis superior	-46	6	-14	4,67
K Gyrus cinguli posterior	-18	-62	14	4,60
I Gyrus temporalis medius	44	-72	26	4,54
I Gyrus temporalis medius	44	-66	8	4,36
K Gyrus cinguli	-6	-10	40	4,25
K Gyrus frontalis inferior (BA 47)	-54	26	-2	4,18
K Gyrus frontalis medius	-42	24	24	4,13
I Gyrus temporalis medius (BA 21)	60	-26	-18	4,10

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 30: Signifikante Unterschiede im Vergleich Placebo vs L-DOPA bei Bewegung der paretischen Hand während Untersuchung 2 ( $p < 0,001$ )

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Gyrus temporalis medius (BA 39)	50	-64	22	5,86
I Gyrus angularis	42	-74	30	5,15
I Gyrus temporalis medius	44	-72	22	4,11
K Gyrus frontalis inferior	-48	38	12	5,27
I Gyrus temporalis superior	60	-22	2	4,91
I Gyrus lingualis	22	-68	0	4,69
I Lobus cerebellaris posterior	18	-66	-10	4,25
K Cuneus	-18	-78	4	4,66
I Precuneus (BA 7)	6	-66	34	4,38
I Precuneus	10	-54	38	4,05
I Gyrus temporalis medius (BA 21)	62	-18	-12	4,15
K Gyrus temporalis superior (BA 22)	-58	-60	18	4,09
I Gyrus temporalis medius	54	-58	4	3,89

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 31: Signifikante Unterschiede im Vergleich L-DOPA vs Placebo bei Bewegung beider Hände gleichzeitig während Untersuchung 1 (p<0,001)

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
K Lobus cerebellaris anterioris	-24	-34	-24	5,81
I Insula	38	18	8	6,56
I Putamen (Nucleus lentiformis)	26	-2	0	5,92
I Putamen (Nucleus lentiformis)	22	6	2	5,45
I Gyrus cinguli	10	-30	36	6,49
I Precuneus	14	-36	46	5,13
I Gyrus cinguli	6	-38	38	4,63
K Gyrus frontalis medialis	-14	32	30	5,85
K Putamen (Nucleus lentiformis)	-18	10	6	5,32
K Lobus cerebellaris anterioris	-42	-48	-22	5,16
K Gyrus temporalis medius	-54	-58	-2	4,86
K Gyrus frontalis inferior	-44	14	0	4,78
K Gyrus frontalis inferior	-46	28	0	4,63
K Gyrus temporalis inferior	-58	-18	-20	4,38
I Lobus cerebellaris posterior	6	-56	-40	4,18
I Gyrus cinguli	8	4	32	4,18
I Nucleus caudatus	16	20	6	4,08

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 32: Signifikante Unterschiede im Vergleich L-DOPA vs Placebo bei Bewegung beider Hände gleichzeitig während Untersuchung 2 (p<0,001)

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Gyrus cinguli (BA 31)	4	-42	38	7,82
I Gyrus frontalis inferior	46	32	12	5,67
I Uncus (BA 28)	18	-4	-28	5,40
I Precuneus	28	-60	40	4,93
I Gyrus temporalis inferior	54	-18	-24	4,51
K Lobulus parietalis inferior (BA 7)	-30	-76	46	4,48
K Precuneus (BA 19)	-34	-70	42	3,95
I Gyrus frontalis medius (BA 10)	32	60	6	4,34
I Lobus cerebellaris anterior	18	-38	-20	3,96
K Gyrus temporalis medius	-56	-52	0	4,00
I Gyrus angularis	42	-58	36	3,88

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
 x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
 Angabe der jeweiligen Maxima.

### 3. Ergebnisse.....

Zusammengefasst lässt sich hier sagen, dass sich innerhalb der Areale des motorischen Systems erneut mehrere Unterschiede ergaben:

Die Patienten der Placebogruppe zeigten bei Bewegung der nicht-paretischen Hand während Untersuchung 1 mehr Aktivierung in der SMA ipsiläsional, im Thalamus ipsiläsional, sowie innerhalb M1 ipsiläsional.

Während Untersuchung 2 wiesen jedoch die Patienten der L-DOPA Gruppe bei Bewegung der gesunden Hand mehr Aktivierung im präzentralen Gyrus kontraläsional, im ipsiläsionalen Thalamus und im ipsiläsionalen Nucleus lentiformis auf.

Bei Bewegung der paretischen Hand fiel bei Untersuchung 1 innerhalb der L-DOPA Gruppe mehr Aktivierung im kontraläsionalen Gyrus cinguli auf; bei Untersuchung 2 zeigten die Patienten der Placebogruppe bei Bewegung der paretischen Hand mehr Aktivierung im Zerebellum und im kontraläsionalen Gyrus cinguli.

Bei Bewegung beider Hände gleichzeitig wiesen die Patienten der L-DOPA Gruppe während Untersuchung 1 mehr Aktivierung im Zerebellum, im Gyrus cinguli beidseits, im Putamen beidseits, sowie im ipsiläsionalen Nucleus Caudatus auf. Bei Untersuchung 2 war für die Patienten der L-DOPA Gruppe mehr Aktivierung im Zerebellum und im Gyrus cinguli ipsiläsional nachweisbar.

### 3. Ergebnisse.....

#### 3.4 Motor Imagery.....

Von den insgesamt 17 Patienten konnten nur 11 Patienten die Bewegungsvorstellung korrekt (ohne gleichzeitige Bewegung der entsprechenden oder der kontralateralen Hand) ausführen. Es waren dies die Patienten dopa01, dopa03, dopa04, dopa05, dopa06, dopa07, dopa08, plac02, plac03, plac04 und plac07.

Unter den insgesamt 12 Probanden konnten ebenfalls Einzelne die gewünschte Bewegungsvorstellung nicht korrekt ausführen, so dass 9 Probanden (pr01, pr02, pr03, pr04, pr06, pr07, pr08, pr09 und pr11) in die weitere Auswertung eingingen.

Die klinischen Daten der Patienten und die Daten der Probanden sind in Tabelle 32 und 33 zusammengefasst:

Tabelle 32: Klinisch Daten zu Patienten (Motor Imagery)

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Infarktlokalisierung	Infarktalter (Wochen)	RMA1
dopa01	m	65	Stammganglien rechts	39	7
dopa03	m	65	Mediainfarkt rechts	47	11
dopa04	m	59	Anteriorteil- und Mediainfarkt rechts	9	7
dopa05	m	63	Capsula interna und externa, sowie Putamen rechts	2	5
dopa06	m	56	Mediateilinfarkt rechts	4	11
dopa07	m	63	Thalamus links	4	7
dopa08	m	68	Thalamus rechts	7	9
plac02	w	64	Mediainfarkt rechts, sowie Capsula interna und Putamen	7	11
plac03	w	74	Hintere Stammganglien rechts	3	8
plac04	w	68	Mediateilinfarkt rechts	2	10
plac07	m	40	Stammganglien links	2	10
Durchschnitt	2w 9m	62,3		11,5	8,7

RMA: Rivermead Motor Assessment; w: weiblich; m: männlich

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 33: Daten zu Probanden (Motor Imagery)

Proband	Geschlecht	Alter (Jahre)
pr01	m	60
pr02	w	71
pr03	w	51
pr04	w	62
pr06	w	65
pr07	w	59
pr08	m	65
pr09	m	57
pr11	m	61
Durchschnitt	5w 4m	61,2

w: weiblich; m: männlich

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf Geschlechterverteilung ( $p=0,11$ ) oder Alter ( $p=0,76$ )

Als Vergleich für die paretische Hand der Patienten diente die linke Hand der Probanden, als Vergleich für die gesunde Hand der Patienten diente die rechte Hand der Probanden.

### 3. Ergebnisse.....

#### 3.4.1 Einzelaktivierungen.....

Aufgrund der Datenlage mit Nachweis von Aktivierung motorischer Areale bei Bewegungsvorstellung in zahlreichen vorangegangenen Studien erfolgte hier eine Auswertung mit einer höheren als der üblichen Schwelle, nämlich mit unkorrigiertem  $p$  von 0,0001.

Unter den 11 Patienten zeigte sich bei Patient dopa01 keine Aktivierung in motorischen Arealen während der Bewegungsvorstellung der gesunden Hand. Bei Patient dopa06 war weder bei Bewegungsvorstellung der paretischen noch der gesunden Hand Aktivierung in motorischen Arealen nachweisbar. In der Gruppe der Probanden war bei Proband pr11 keine Aktivierung in motorischen Arealen bei Bewegungsvorstellung der linken Hand nachweisbar. Auch bei niedriger gewählter Schwelle war bei diesen Patienten und Probanden bei vorgenannter Aufgabe keine Aktivität nachweisbar.

Die übrigen Patienten und Probanden zeigten Aktivität in folgenden Arealen: kontralateraler Primär Motorischer Kortex (M1), Supplementär Motorischer Kortex (SMA), Cerebellum ipsilateral. Es zeigten sich größtenteils bei den Patienten, sowie auch teilweise bei den Probanden auch Aktivierungen in M1 ipsilateral und im Cerebellum kontralateral (als Beispiel s. Abbildungen 67-69).

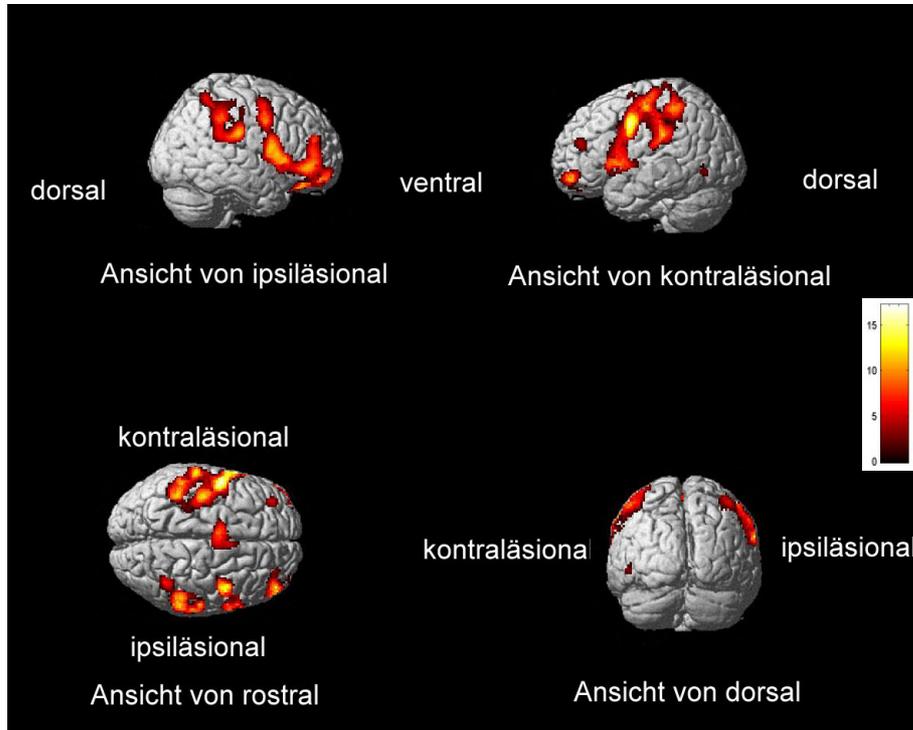


Abbildung 67: Aktivierung bei Bewegungsvorstellung der gesunden Hand bei Patient dopa03 während Untersuchung 1 ( $p < 0,0001$ ).

3. Ergebnisse.....

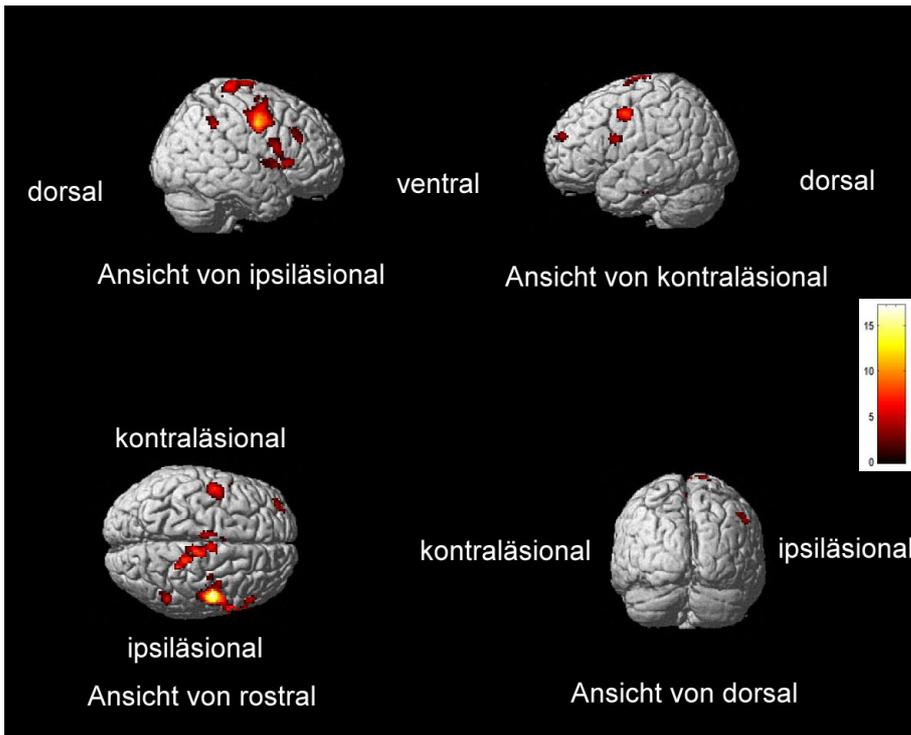


Abbildung 68: Aktivierung bei Bewegungsvorstellung der paretischen Hand bei Patient dopa07 während Untersuchung 1 ( $p < 0,0001$ ).

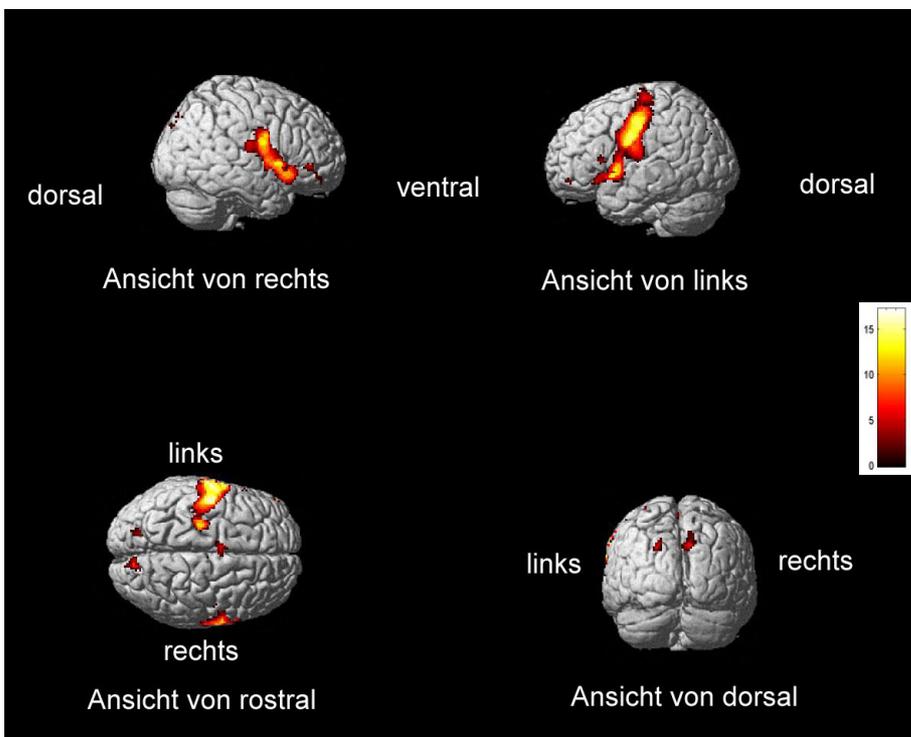


Abbildung 69: Aktivierung bei Bewegungsvorstellung der rechten Hand bei Proband pr11 während Untersuchung 1 ( $p < 0,0001$ ).

### 3. Ergebnisse.....

#### 3.4.2 Lateralitäts-Index.....

Mit dem WFU-Pickatlas (Wake Forest University School of Medicine, Maldjian et al., 2003) wurde eine regionenspezifische Auswertung der Aktivierung während Bewegung und Bewegungsvorstellung vorgenommen. Betrachtet wurden dabei der primär motorische Kortex (M1, Brodmannareal 4) und der prämotorische Kortex (zusammengesetzt aus lateralem Prämotorkortex und supplementär motorischem Areal, zusammengefasst als Brodmannareal 6). Die Daten sind in Tabellenform im Anhang in den Tabellen 67 - 70 dargestellt.

Aus diesen Voxelzahlen wurden die jeweiligen Lateralitäts-Indizes (LI) errechnet. Dabei wurde analog zu den in Kapitel 3.3.2 dargestellten Verfahren vorgegangen. Bei den Patienten und Probanden, bei denen in den jeweiligen Regionen beidseits keine aktivierten Voxel nachzuweisen waren, konnte entsprechend kein LI berechnet werden. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 34 bis 37 gezeigt.

Tabelle 34: Lateralitätsindizes der Patienten für Brodmann Areale 4 und 6 bei Bewegung und Bewegungsvorstellung der paretischen Hand

Patient	LI BA4 Bewegung paretische Hand	LI BA4 Bewegungs- vorstellung paretische Hand	LI BA6 Bewegung paretische Hand	LI BA6 Bewegungs- vorstellung paretische Hand
dopa01	0,76	-0,10	0,23	-1
dopa03	0,80	1	0,10	-0,25
dopa04	1	*	-0,52	*
dopa05	0,87	0,35	0,19	-0,06
dopa06	1	*	0,57	1
dopa07	0,16	0,45	-0,66	0,36
dopa08	0,31	-1	-0,24	-0,23
plac02	1	*	1	-0,69
plac03	1	*	0,16	-0,22
plac04	1	-1	-0,24	-0,21
plac07	1	1	0,76	0,06
	Mittelwert: 0,81	Mittelwert: 0,09	Mittelwert: 0,12	Mittelwert: -0,12
gepaarter t-Test	p=0,111		p=0,236	

LI: Lateralitätsindex; BA: Brodmann Areal

\* = keine Berechnung des Lateralitätsindex möglich

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 35: Lateralitätsindizes der Patienten für Brodmann Areale 4 und 6 bei Bewegung und Bewegungsvorstellung der gesunden Hand

Patient	LI BA4 Bewegung gesunde Hand	LI BA4 Bewegungs- vorstellung gesunde Hand	LI BA6 Bewegung gesunde Hand	LI BA6 Bewegungs- vorstellung gesunde Hand
dopa01	1	-1	0,35	-1
dopa03	0,80	0,84	0,14	0,38
dopa04	1	*	0,98	0,42
dopa05	0,59	-1	0,17	-0,62
dopa06	1	*	1	*
dopa07	0,29	-1	0,16	-0,60
dopa08	0,63	-0,17	0,44	-0,08
plac02	0,88	*	-0,06	0,27
plac03	1	1	0,63	0,31
plac04	1	*	0,87	0,62
plac07	1	1	0,48	-0,13
	Mittelwert: 0,84	Mittelwert: -0,17	Mittelwert: 0,44	Mittelwert: -0,04
gepaarter t-Test	p=0,045		p=0,017	

LI: Lateralitätsindex; BA: Brodmann Areal

\* = keine Berechnung des Lateralitätsindex möglich

Tabelle 36: Lateralitätsindizes der Probanden für Brodmann Areale 4 und 6 bei Bewegung und Bewegungsvorstellung der linken Hand

Proband	LI BA4 Bewegung links	LI BA4 Bewegungs- vorstellung links	LI BA6 Bewegung links	LI BA6 Bewegungs- vorstellung links
pr01	1	0,10	0,40	0,25
pr02	0,83	*	0,45	*
pr03	0,93	*	0,94	-0,75
pr04	1	1	0,48	0,21
pr06	0,47	0,89	0,17	0,10
pr07	0,66	0,29	0,28	-0,13
pr08	1	*	0,71	0,07
pr09	0,32	-0,29	0,17	0,03
pr11	0,62	*	0,75	*
	Mittelwert: 0,76	Mittelwert: 0,39	Mittelwert: 0,48	Mittelwert: -0,03
gepaarter t-Test	p=0,273		p=0,066	

LI: Lateralitätsindex; BA: Brodmann Areal

\* = keine Berechnung des Lateralitätsindex möglich

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 37: Lateralitätsindizes für Probanden für Brodmann Areale 4 und 6 bei Bewegung und Bewegungsvorstellung der rechten Hand

Proband	LI BA4 Bewegung rechts	LI BA4 Bewegungs- vorstellung rechts	LI BA6 Bewegung rechts	LI BA6 Bewegungs- vorstellung rechts
pr01	1	-0,29	0,51	-0,14
pr02	0,75	*	0,18	-1
pr03	0,84	*	0,02	-1
pr04	1	*	0,63	0,24
pr06	0,72	1	0,33	0,30
pr07	0,84	0,78	0,40	0,36
pr08	0,71	1	0,29	0,10
pr09	0,68	0,12	-0,10	-0,15
pr11	0,92	0,79	0,66	0,37
	Mittelwert: 0,83	Mittelwert: 0,57	Mittelwert: 0,33	Mittelwert: -0,10
gepaarter t-Test	p=0,362		p=0,017	

LI: Lateralitätsindex; BA: Brodmann Areal

\* = keine Berechnung des Lateralitätsindex möglich

Die Lateralitätsindizes waren insgesamt für BA4 und für BA6 bei den Patienten und den Probanden bei Bewegungsvorstellung niedriger, als bei der entsprechenden Bewegung.

Beim Vergleich der Lateralitätsindizes für BA4 und für BA6 zwischen Bewegung und Bewegungsvorstellung der gesunden Hand der Patienten zeigten sich signifikante Unterschiede. Dies war ebenfalls beim Vergleich der Lateralitätsindizes für BA6 zwischen Bewegung und Bewegungsvorstellung der rechten Hand der Probanden der Fall.

Beim Vergleich des LI der Bewegung oder der Bewegungsvorstellung zwischen der gesunden und der paretischen Hand der Patienten bzw. zwischen der rechten und der linken Hand der Probanden ergaben sich weder für BA4 noch für BA6 signifikante Unterschiede (s. Tabelle 38)

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 38: Vergleich des LI zwischen der paarigen Bewegung / Bewegungsvorstellung (Patienten und Probanden)

Mittelwert des LI bei:	Mittelwert des LI bei:	gepaarter t-Test
Bewegung der paretischen Hand für BA4: 0,81	Bewegung der gesunden Hand für BA4: 0,84	p=0,603
Bewegungsvorstellung der paretischen Hand für BA4: 0,09	Bewegungsvorstellung der gesunden Hand für BA4: -0,17	p=0,222
Bewegung der paretischen Hand für BA6: 0,12	Bewegung der gesunden Hand für BA6: 0,44	p=0,133
Bewegungsvorstellung der paretischen Hand für BA6: -0,12	Bewegungsvorstellung der gesunden Hand für BA6: -0,04	p=0,495
Bewegung der linken Hand für BA4: 0,76	Bewegung der rechten Hand für BA4: 0,83	p=0,354
Bewegungsvorstellung der linken Hand für BA4: 0,39	Bewegungsvorstellung der rechten Hand für BA4: 0,57	p=0,497
Bewegung der linken Hand für BA6: 0,48	Bewegung der rechten Hand für BA6: 0,33	p=0,228
Bewegungsvorstellung der linken Hand für BA6: -0,03	Bewegungsvorstellung der rechten Hand für BA6: -0,10	p=0,929

LI: Lateralitätsindex; BA: Brodmann Areal

Beim Vergleich des LI bei Bewegung und bei Bewegungsvorstellung der paretischen Hand der Patienten mit den entsprechenden Werten der linken Hand der Probanden ergab sich weder für BA4 noch für BA6 ein signifikanter Unterschied; allerdings war ein Trend zu einem niedrigeren LI in BA6 bei Bewegung der paretischen Hand der Patienten als bei Bewegung der linken Hand der Probanden zu sehen. Bei den analogen Vergleichen des LI der gesunden Hand der Patienten mit dem LI der rechten Hand der Probanden zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 39).

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 39: Vergleich des LI zwischen paretischer und linker Hand / zwischen gesunder und rechter Hand (Bewegung und Bewegungsvorstellung)

Mittelwert des LI bei: (Patienten)	Mittelwert des LI bei: (Probanden)	t-Test
Bewegung der paretischen Hand für BA4: 0,81	Bewegung der linken Hand für BA4: 0,76	p=0,694
Bewegungsvorstellung der paretischen Hand für BA4: 0,09	Bewegungsvorstellung der linken Hand für BA4: 0,39	p=0,506
Bewegung der paretischen Hand für BA6: 0,12	Bewegung der linken Hand für BA6: 0,48	p=0,077
Bewegungsvorstellung der paretischen Hand für BA6: -0,12	Bewegungsvorstellung der linken Hand für BA6: -0,03	p=0,695
Bewegung der gesunden Hand für BA4: 0,84	Bewegung der rechten Hand für BA4: 0,83	p=0,945
Bewegungsvorstellung der gesunden Hand für BA4: -0,17	Bewegungsvorstellung der rechten Hand für BA4: 0,57	p=0,198
Bewegung der gesunden Hand für BA6: 0,44	Bewegung der rechten Hand für BA6: 0,33	p=0,335
Bewegungsvorstellung der gesunden Hand für BA6: -0,04	Bewegungsvorstellung der rechten Hand für BA6: -0,10	p=0,813

LI: Lateralitätsindex; BA: Brodmann Areal

Zusammengefasst lässt sich hier festhalten: die Patienten hatten bei Bewegungsvorstellung der gesunden Hand in BA4 und in BA6 einen signifikant niedrigeren LI, als bei Bewegung. Die Probanden hatten bei Bewegungsvorstellung der rechten Hand in BA6 einen signifikant niedrigeren LI, als bei Bewegung. Bei Bewegungsvorstellung der linken Hand der Probanden war ein Trend zu einem niedrigeren LI in BA6 zu sehen, der jedoch nicht Signifikanzniveau erreichte.

Vergleiche zwischen den LIs der paarigen Hände der Patienten oder der Probanden und Vergleiche zwischen LI der paretischen Hand der Patienten und der linken Hand der Probanden, bzw. zwischen LI der gesunden Hand und der rechten Hand waren ohne signifikanten Unterschied.

### 3. Ergebnisse.....

#### 3.4.3 Gruppenauswertung.....

Zusätzlich erfolgte auch hier eine Gruppenauswertung mit SPM.

Bei Auswertung der One-Sample t-Tests war bei der initial gewählten Schwelle von  $p < 0,0001$  insgesamt nur wenig Aktivität nachweisbar, so dass für die Bewegungsvorstellungen bei Patienten und Probanden ein Signifikanzniveau bei unkorrigiertem  $p$  von 0,0005 gewählt wurde. Die Areale, die auch bei  $p < 0,0001$  noch signifikant nachweisbar waren, sind in den Tabellen durch \* markiert. Für die tatsächlichen Bewegungen (s. unten) erfolgte die Auswertung bei Patienten und Probanden mit unkorrigiertem  $p$  von 0,0001.

Für die Gruppe der Patienten und der Probanden waren in den One-Sample t-Tests ( $p < 0,0005$ ) Aktivierungen in verschiedenen motorischen und prämotorischen Arealen nachweisbar.

Bei den Patienten zeigten sich bei Bewegungsvorstellung der gesunden Hand Aktivierungen in der SMA (s. Abbildung 70 / Tabelle 40).

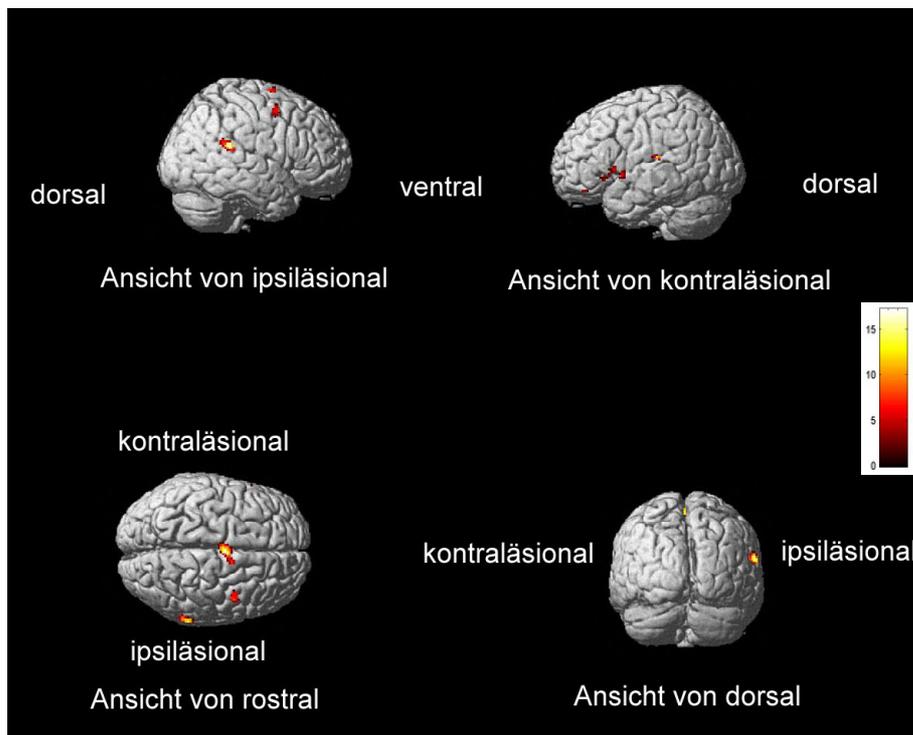


Abbildung 70: Aktivierung bei Bewegungsvorstellung der gesunden Hand bei Patienten während Untersuchung 1 ( $p < 0,0005$ ).

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 40: Signifikante Aktivierungen ( $p < 0,0005$ ) bei Bewegungsvorstellung der gesunden Hand (Patienten)

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Gyrus temporalis superior (BA 22) *	66	-42	20	9,79
K Gyrus postcentralis (BA 40)	-62	-26	16	7,45
I Gyrus frontalis superior *	12	0	72	7,26
I Gyrus frontalis superior *	4	-6	70	7,18
I Gyrus frontalis medius (BA 6)	46	2	50	5,71
K Gyrus temporalis superior (BA 22)	-48	4	-2	5,42
K Gyrus frontalis inferior (BA 47)	-58	22	-4	5,17
K Gyrus frontalis inferior	-60	16	4	5,09
K Gyrus frontalis inferior	-50	38	-16	5,12

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
 x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
 Angabe der jeweiligen Maxima.  
 \* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

Bei Bewegungsvorstellung der paretischen Hand waren deutliche Aktivierungen in der SMA und in prämotorischen Arealen kontraläsional, also kontralateral nachweisbar (s. Abbildung 71/ Tabelle 41).

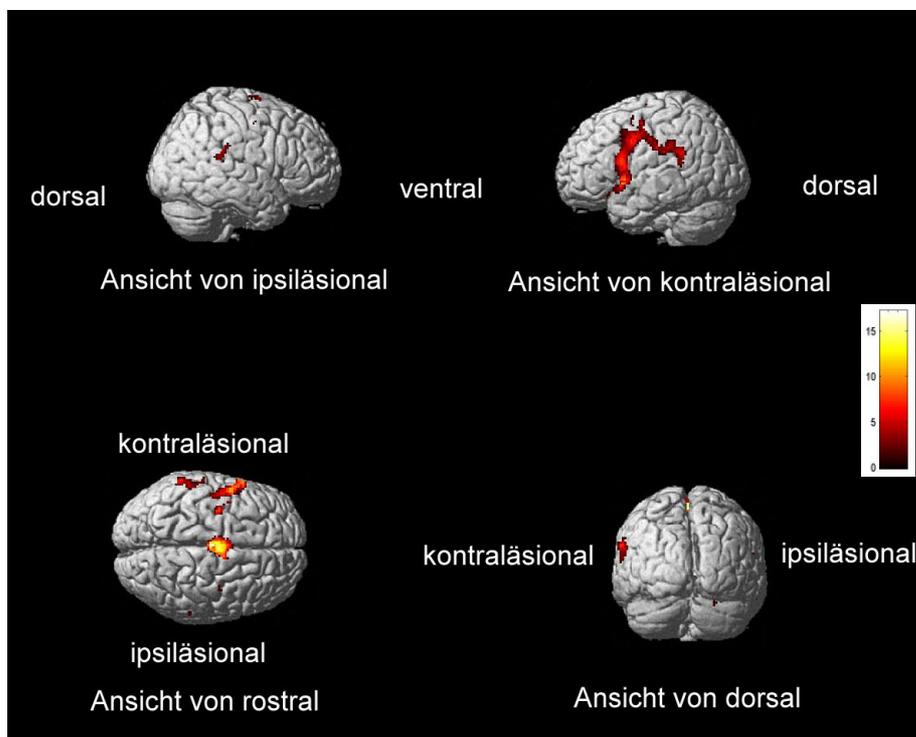


Abbildung 71: Aktivierung bei Bewegungsvorstellung der paretischen Hand bei Patienten während Untersuchung 1 ( $p < 0,0005$ ).

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 41: Signifikante Aktivierungen ( $p < 0,0005$ ) bei Bewegungsvorstellung der paretischen Hand (Patienten)

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
K Gyrus frontalis medialis (SMA) *	-2	-14	58	11,69
Gyrus frontalis medialis (SMA) *	0	-8	66	8,67
K Gyrus frontalis medialis (SMA) (BA 6)	-4	2	52	5,39
K Gyrus frontalis medius *	-34	-10	50	9,28
K Gyrus frontalis medius	-34	-10	40	5,79
K Gyrus frontalis medius (BA 6)	-40	-4	48	4,80
K Gyrus precentralis *	-52	-2	40	7,90
K Gyrus frontalis inferior *	-58	12	20	7,45
K Gyrus postcentralis *	-48	-20	30	7,29
I Lobus cerebellaris posterior	24	-68	-28	6,60
K Lobulus parietalis inferior *	-60	-44	26	6,44
K Lobulus parietalis inferior	-56	-34	34	5,60
K Lobulus parietalis inferior	-58	-28	26	5,55
I Gyrus temporalis superior (BA 13)	58	-40	18	5,90
I Lobulus parietalis inferior	52	-30	28	4,90
I Lobulus parietalis inferior (BA 40)	62	-34	28	4,64
K Gyrus cinguli (BA 32)	-4	24	42	5,01
I Gyrus frontalis medius (BA 6)	40	-6	50	4,95
K Gyrus frontalis medius (BA 6)	-42	2	52	4,83

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

\* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

### 3. Ergebnisse.....

In der Gruppe der Probanden ließen sich bei Bewegungsvorstellung der linken Hand Aktivierungen in prämotorischen Arealen beidseits, in den Basalganglien beidseits und im Zerebellum links darstellen. (s. Abbildung 72 / Tabelle 42).

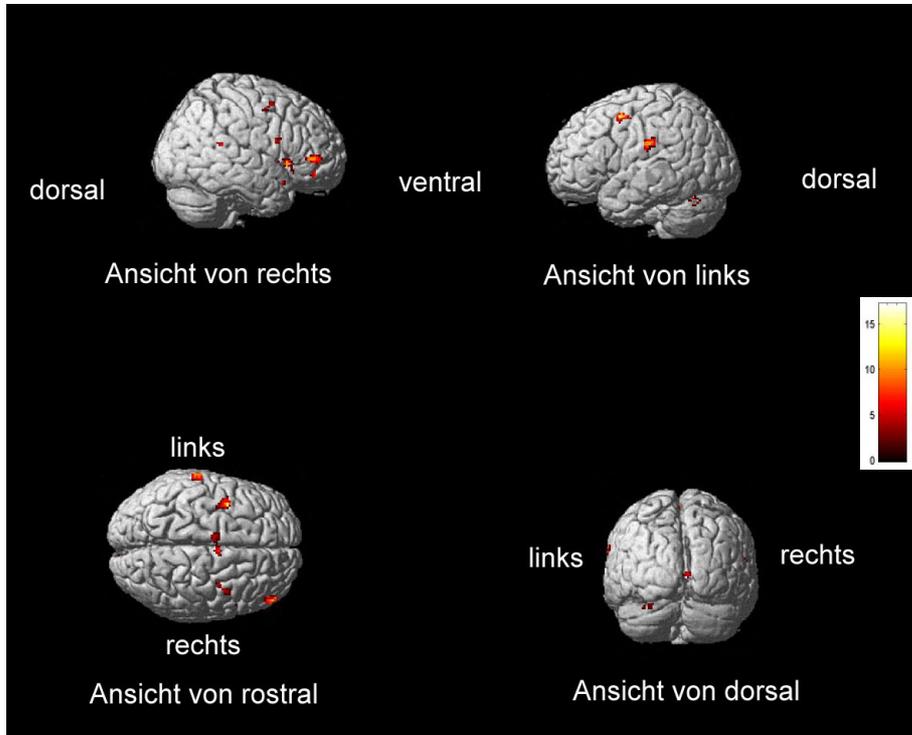


Abbildung 72: Aktivierung bei Bewegungsvorstellung der linken Hand bei Probanden während Untersuchung 1 ( $p < 0,0005$ ).

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 42: Signifikante Aktivierungen ( $p < 0,0005$ ) bei Bewegungsvorstellung der linken Hand (Probanden)

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
L Gyrus frontalis medius *	-40	4	52	11,26
L Lobus cerebellaris posterior *	-30	-64	-26	8,82
R Gyrus frontalis inferior *	50	46	4	8,20
L Lobulus parietalis inferior *	-66	-24	28	8,14
R Nucleus caudatus *	14	10	6	7,99
R Gyrus frontalis inferior (BA 47)	48	44	-10	7,30
R Cuneus	8	-94	2	7,03
R Nucleus lentiformis (Globus pallidus lateralis)	26	-18	-2	6,57
R Gyrus temporalis superior	54	14	-20	6,12
L Gyrus frontalis medius	-10	-8	62	6,11
R Gyrus frontalis medialis (SMA) (BA 6)	4	-6	66	5,74
R Gyrus frontalis inferior (BA 44)	54	8	20	6,10
R Gyrus frontalis medius	36	-4	48	6,04
R Gyrus temporalis superior	58	-44	16	6,02
L Nucleus lentiformis (Globus pallidus lateralis)	-14	0	2	5,96
R Nucleus lentiformis (Putamen)	24	-4	8	5,95
R Insula (BA 47)	42	18	0	5,79
R Gyrus frontalis inferior	24	22	-8	5,46
R Insula	36	10	-2	5,33
R Gyrus frontalis medius	40	2	54	5,42

R: rechte Hemisphäre, L: linke Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;

x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior; Angabe der jeweiligen Maxima.

\* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

Bei Bewegungsvorstellung rechts ließ sich innerhalb der Probandengruppe Aktivierung im rechten Zerebellum und in prämotorischen Arealen rechts nachweisen (s. Abbildung 73 und Tabelle 43).

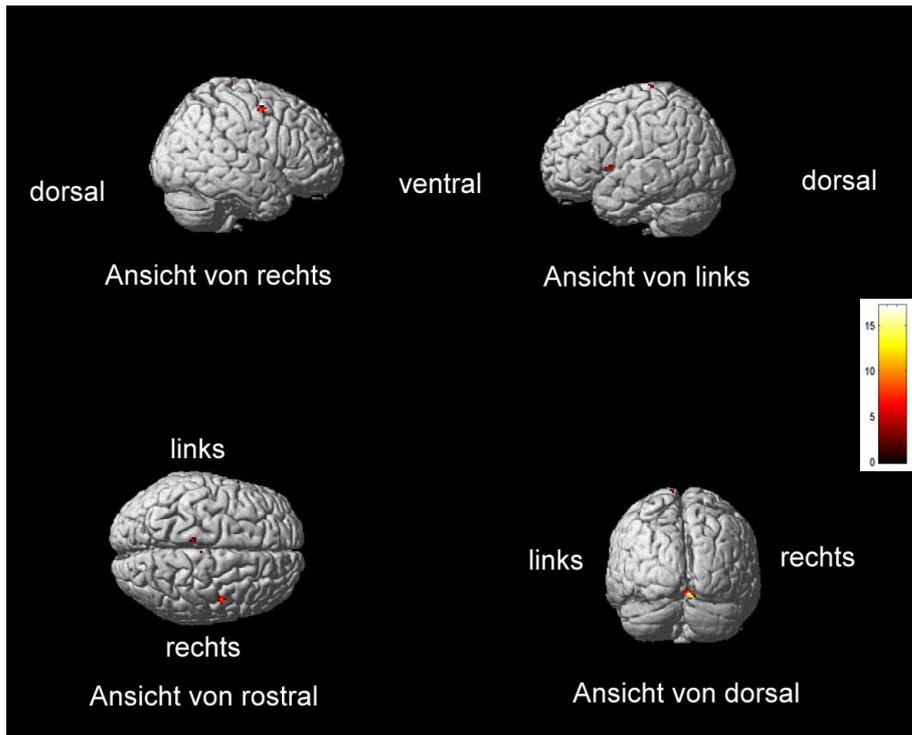


Abbildung 73: Aktivierung bei Bewegungsvorstellung der rechten Hand bei Probanden während Untersuchung 1 ( $p < 0,0005$ ).

Tabelle 43: Signifikante Aktivierungen ( $p < 0,0005$ ) bei Bewegungsvorstellung der rechten Hand (Probanden)

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler T-Wert
R Lobus cerebellaris anterior	12	-64	-10	7,33
R Lobus cerebellaris anterior	8	-54	-12	7,00
R Lobus cerebellaris posterior *	6	-78	-16	7,10
R Gyrus precentralis (BA 6)	48	-4	54	6,91
R Gyrus frontalis medialis (SMA) (BA 6)	4	-24	58	6,14
L Gyrus postcentralis	-8	-30	78	5,89
L Gyrus temporalis superior	-62	10	2	5,72

R: rechte Hemisphäre, L: linke Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;

x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior; Angabe der jeweiligen Maxima.

\* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

Für die tatsächliche Bewegungsausführung waren in beiden Gruppen bei den jeweiligen Bewegungen Aktivierungen in M1, der SMA und im Cerebellum nachweisbar.

Bei Bewegung der paretischen Hand der Patienten zeigten sich robuste Aktivierungen in M1 und in prämotorischen Arealen ipsiläsional (s. Abbildung 74 / Tabelle 44).

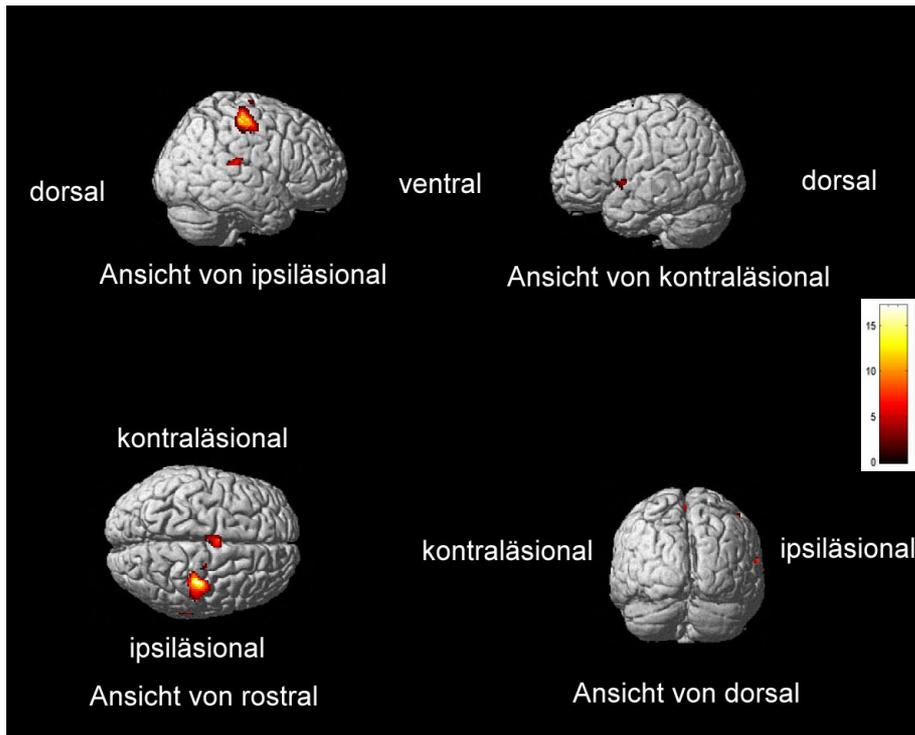


Abbildung 74: Aktivierung bei Bewegung der paretischen Hand bei Patienten während Untersuchung 1 ( $p < 0,0001$ ).

Tabelle 44: Signifikante Aktivierungen bei Bewegung der paretischen Hand (Patienten) während Untersuchung 1 ( $p < 0,0001$ )

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Gyrus precentralis (BA 4)	38	-20	50	14,80
I Gyrus precentralis	36	-24	60	13,60
I Gyrus temporalis superior	64	-34	14	9,84
I Gyrus precentralis (BA 6)	22	-14	74	9,43
K Gyrus temporalis superior (BA 22)	-52	6	-2	7,96
K Gyrus frontalis superior (BA 6)	-2	-4	68	7,73
K Gyrus frontalis medialis (SMA)	-4	-12	68	7,65
K Lobus cerebellaris anterior (Nucleus dentatus)	-18	-60	-24	6,94

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal; x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior; Angabe der jeweiligen Maxima.

### 3. Ergebnisse.....

In der Patientengruppe ließen sich bei Bewegung der gesunden Hand robuste Aktivierungen in M1 und in prämotorischen Arealen kontraläsional, also ipsilateral, darstellen. Jedoch waren auch weniger ausgeprägte Aktivierungen innerhalb BA6 ipsiläsional, also kontralateral, darstellbar (s. Abbildung 75 / Tabelle 45).

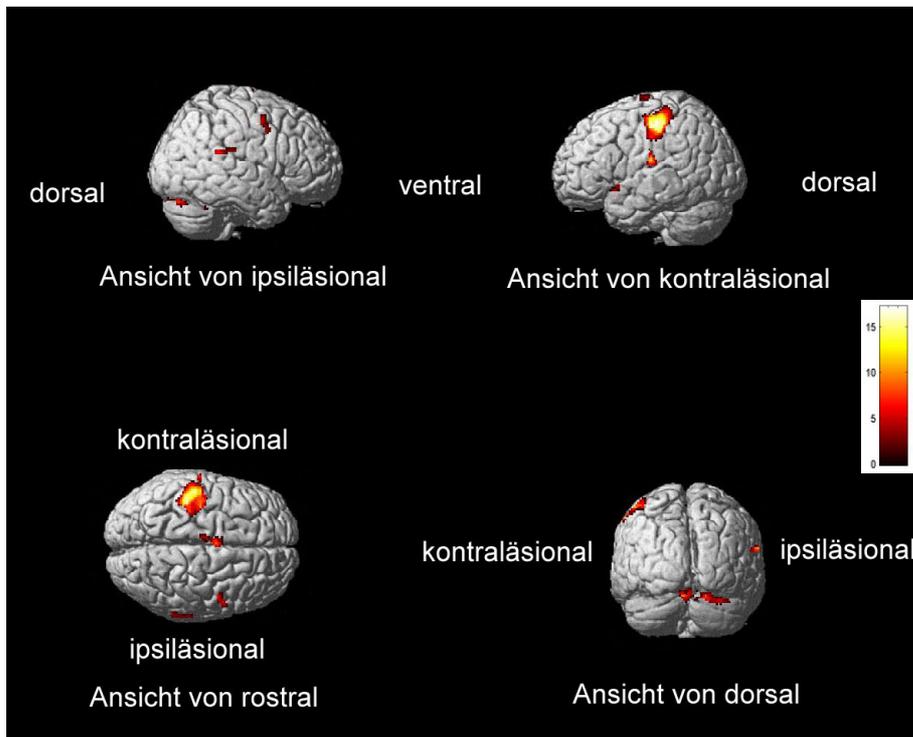


Abbildung 75: Aktivierung bei Bewegung der gesunden Hand bei Patienten während Untersuchung 1 ( $p < 0,0001$ ).

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 45: Signifikante Aktivierungen bei Bewegung der gesunden Hand (Patienten) während Untersuchung 1 ( $p < 0,0001$ )

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Lobus cerebellaris anterior	14	-56	-28	14,32
I Lobus cerebellaris anterior	28	-54	-30	10,11
I Lobus cerebellaris posterior	0	-70	-20	9,40
K Gyrus postcentralis	-58	-20	20	11,66
K Gyrus postcentralis	-50	-26	50	10,20
K Gyrus precentralis (BA 4)	-36	-20	52	9,52
K Gyrus postcentralis (BA 2)	-40	-28	48	7,60
I Lobulus parietalis inferior (BA 40)	64	-44	22	9,90
I Lobulus parietalis inferior (BA 40)	64	-34	22	6,64
K Gyrus frontalis medialis (SMA)	-6	0	54	9,58
K Nucleus lentiformis (Globus pallidus lateralis)	-26	-16	-2	9,11
I Gyrus precentralis	48	0	52	7,71
I Gyrus frontalis medius (BA 6)	54	4	44	6,77
K Gyrus frontalis medialis (SMA) (BA 6)	-6	-12	76	7,17
K Gyrus temporalis superior (BA 38)	-58	12	-8	7,02
I Lobus cerebellaris posterior	22	-80	-24	6,92
I Lobus cerebellaris posterior	32	-76	-26	6,55
I Lobus cerebellaris posterior	16	-86	-24	6,38

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal; x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior; Angabe der jeweiligen Maxima.

In der Gruppe der Probanden waren bei Bewegung der linken Hand robuste Aktivierungen in M1 rechts und in den Basalganglien beidseits nachweisbar (s. Abbildung 76 / Tabelle 46)

### 3. Ergebnisse.....

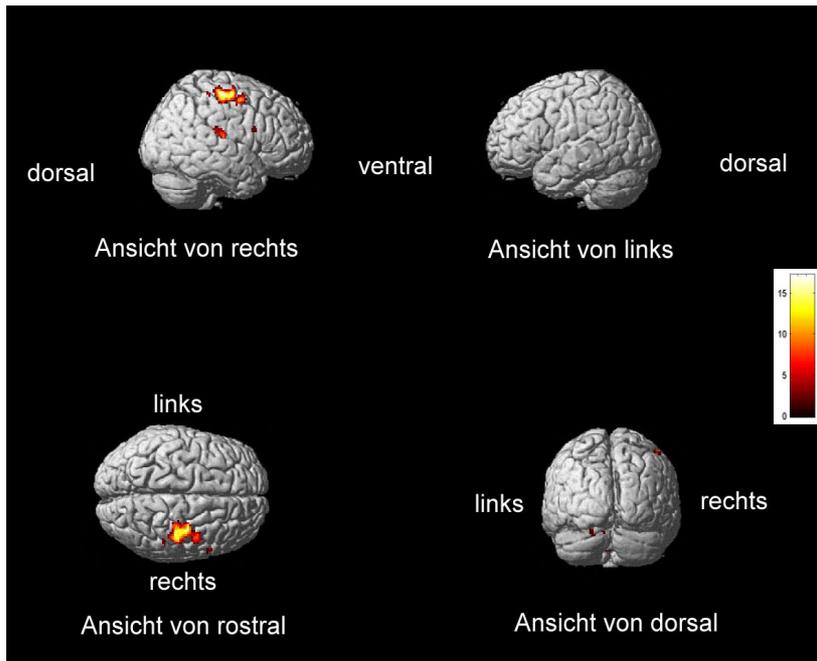


Abbildung 76: Aktivierung bei Bewegung der linken Hand bei Probanden während Untersuchung 1 ( $p < 0,0001$ ).

Tabelle 46: Signifikante Aktivierungen bei Bewegung der linken Hand (Probanden) während Untersuchung 1 ( $p < 0,0001$ ).

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
L Lobus cerebellaris anterior	-14	-56	-18	17,19
L Lobus cerebellaris posterior	-18	-68	-24	15,02
L Lobus cerebellaris posterior (Nucleus Dentatus)	-16	-48	-26	11,42
R Gyrus precentralis (BA 6)	36	-12	58	14,55
R Gyrus postcentralis (BA 3)	46	-22	56	12,60
R Gyrus precentralis (BA 4)	36	-20	54	11,70
R Nucleus lentiformis (Globus pallidus lateralis)	20	-8	4	10,22
R Nucleus lentiformis (Globus pallidus lateralis)	22	-6	-4	8,77
R Gyrus postcentralis	54	-20	16	9,26
R Insula	50	-28	20	8,31
R Insula	46	-22	16	7,63
R Thalamus (Nucleus ventralis posterior lateralis)	18	-22	2	8,77
L Nucleus lentiformis (Globus pallidus lateralis)	-26	-14	-4	8,43
R Gyrus frontalis inferior (BA 45)	58	12	22	8,29

R: rechte Hemisphäre, L: linke Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

### 3. Ergebnisse.....

Bei Bewegung der rechten Hand waren innerhalb der Probandengruppe robuste Aktivierungen in M1 links, in geringem Maße auch in M1 rechts, sowie in den Basalganglien beidseits nachweisbar (s. Abbildung 77 und Tabelle 47)

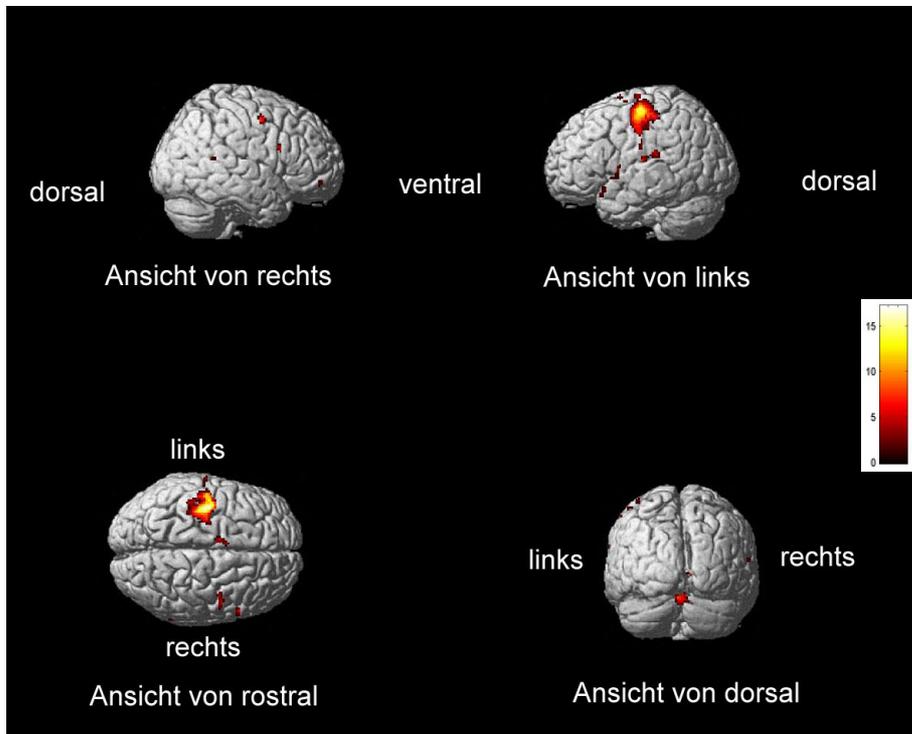


Abbildung 77: Aktivierung bei Bewegung der rechten Hand bei Probanden während Untersuchung 1 ( $p < 0,0001$ ).

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 47: Signifikante Aktivierungen bei Bewegung der rechten Hand (Probanden) während Untersuchung 1 ( $p < 0,0001$ ).

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
L Gyrus postcentralis	-42	-14	56	15,49
L Gyrus precentralis	-34	-16	62	10,42
L Gyrus precentralis (BA 4)	-50	-14	42	8,72
R Lobus cerebellaris anterior (Nucleus dentatus)	14	-62	-24	13,14
L Lobus cerebellaris anterior	-2	-58	-20	11,53
R Lobus cerebellaris anterior	20	-54	-32	11,19
R Gyrus frontalis inferior	56	14	22	12,75
R Gyrus precentralis (BA 6)	50	-2	50	10,59
R Gyrus frontalis medius	42	-4	50	8,25
L Gyrus postcentralis	-54	-20	14	10,34
L Gyrus postcentralis (BA 40)	-52	-30	18	8,79
L Lobulus parietalis inferior	-60	-30	22	6,83
L Gyrus temporalis superior	-56	4	4	9,97
R Nucleus lentiformis (Putamen)	22	0	8	8,92
R Nucleus lentiformis (Globus pallidus lateralis)	20	-8	6	6,55
L Gyrus frontalis medialis (SMA)	-10	-6	58	8,86
L Gyrus Cinguli	-8	0	48	7,46
R Gyrus frontalis medius	42	52	-8	8,71
L Thalamus (Nucleus ventralis lateralis)	-14	-16	4	8,56
L Gyrus postcentralis (BA 3)	-62	-18	32	6,66
L Gyrus frontalis superior (BA 6)	-6	2	70	7,89
R Cuneus (BA 17)	8	-94	0	7,77
R Gyrus temporalis superior	62	-48	14	7,25
L Gyrus temporalis superior (BA 38)	-50	18	-16	6,92

R: rechte Hemisphäre, L: linke Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

### 3. Ergebnisse.....

#### 3.4.4 Vergleiche innerhalb und zwischen den Gruppen.....

Mit gepaartem t-Test (Signifikanzniveau  $p < 0,0005$ ) wurde innerhalb SPM2 der Vergleich zwischen Bewegung und Bewegungsvorstellung der jeweiligen Hand in beiden Gruppen gerechnet. Es wurde wiederum in den Tabellen mit \* gekennzeichnet, welche Regionen bei  $p < 0,0001$  ebenfalls signifikant waren (s. Tabellen 48 - 55).

Tabelle 48: Signifikanter Unterschied der Aktivierungen bei Vergleich Bewegung der gesunden Hand vs Bewegungsvorstellung der gesunden Hand (Patienten) ( $p < 0,0005$ ) in:

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Lobus Cerebellaris anterior *	16	-54	-26	9,59
Lobus Cerebellaris anterior *	0	-54	-8	8,57
I Lobus Cerebellaris posterior *	6	-64	-16	6,10
K Gyrus postcentralis *	-42	-32	64	7,11
K Gyrus postcentralis (BA 3) *	-46	-22	40	7,03
K Gyrus postcentralis (BA 3) *	-38	-22	50	6,90

I: Ipsiläsionale Hemisphäre, K: Kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

\* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

Tabelle 49: Signifikanter Unterschied der Aktivierungen bei Vergleich Bewegungsvorstellung der gesunden Hand vs Bewegung der gesunden Hand (Patienten) ( $p < 0,0005$ ) in:

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Gyrus precentralis *	42	-16	28	6,74
I Gyrus precentralis	48	-10	26	5,81
I Gyrus frontalis superior (BA 6) *	18	16	62	6,44
I Gyrus frontalis superior	10	16	60	5,62
I Gyrus frontalis inferior *	26	36	-8	6,42
I Gyrus cinguli	10	18	36	5,69
I Gyrus precentralis (BA 4)	24	-28	60	5,60
K Lobus cerebellaris anterior	-36	-32	-24	5,57
I Lobulus paracentralis (BA 5)	20	-42	48	5,30
I Gyrus frontalis medius	8	24	46	5,26

I: Ipsiläsionale Hemisphäre, K: Kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.

\* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 50: Signifikanter Unterschied der Aktivierungen bei Vergleich Bewegung der paretischen Hand vs Bewegungsvorstellung der paretischen Hand (Patienten) ( $p < 0,0005$ ) in:

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I Gyrus precentralis (BA 4) *	36	-22	52	24,80
I Gyrus postcentralis (BA 2) *	50	-24	50	7,89
I Gyrus precentralis (BA 6)	30	-14	68	5,05
K Lobus cerebellaris anterior *	-18	-56	-28	7,84
K Lobus cerebellaris posterior	-26	-50	-32	5,45
K Lobus cerebellaris posterior	-4	-62	-16	5,42

I: Ipsiläsionale Hemisphäre, K: Kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
 x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
 Angabe der jeweiligen Maxima.

\* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

Tabelle 51: Signifikanter Unterschied der Aktivierungen bei Vergleich Bewegungsvorstellung der paretischen Hand vs Bewegung der paretischen Hand (Patienten) ( $p < 0,0005$ ) in:

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
K Gyrus cinguli *	-6	24	42	6,93
I Gyrus precentralis	52	-8	28	6,13
I Gyrus precentralis	60	-4	28	5,76
I Precuneus (BA 19)	28	-82	36	5,47
I Gyrus frontalis superior	10	28	50	5,47
I Gyrus frontalis superior	10	26	56	5,22
I Gyrus frontalis superior	6	18	56	4,92

I: Ipsiläsionale Hemisphäre, K: Kontraläsionale Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
 x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
 Angabe der jeweiligen Maxima.

\* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 52: Signifikanter Unterschied der Aktivierungen bei Vergleich Bewegung der rechten Hand vs Bewegungsvorstellung der rechten Hand (Probanden) ( $p < 0,0005$ ) in:

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
L Gyrus postcentralis (BA 1) *	-52	-22	54	20,51
L Gyrus postcentralis *	-40	-24	60	15,08
L Gyrus postcentralis (BA 3) *	-48	-18	48	14,80
L Gyrus cinguli	-8	6	38	7,40
R Lobulus parietalis inferior (BA 40) *	44	-32	44	7,40
R Lobus cerebellaris posterior *	30	-54	-36	7,22
R Lobus cerebellaris anterior *	16	-60	-20	7,15
R Lobus cerebellaris anterior	32	-56	-26	6,66
L Gyrus temporalis transversus (BA 41)	-52	-18	12	6,83
L Precuneus	-20	-62	50	5,29

R: rechte Hemisphäre, L: linke Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.  
\* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

Tabelle 53: Signifikanter Unterschied der Aktivierungen bei Vergleich Bewegungsvorstellung der rechten Hand vs Bewegung der rechten Hand (Probanden) ( $p < 0,0005$ ) in:

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
L Gyrus frontalis inferior (BA 45) *	-56	38	2	17,74

R: rechte Hemisphäre, L: linke Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.  
\* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 54: Signifikanter Unterschied der Aktivierungen bei Vergleich Bewegung der linken Hand vs Bewegungsvorstellung der linken Hand (Probanden) ( $p < 0,0005$ ) in:

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
R Insula (BA 13) *	52	-30	18	9,73
R lobulus parietalis inferior (BA 40) *	40	-38	40	8,83
R Thalamus (Nucleus ventralis posterioris medialis) *	14	-22	0	8,34
R Gyrus postcentralis (BA 3) *	42	-22	56	8,22
R Lobulus parietalis inferior	34	-44	46	7,80
L Lobulus parietalis inferior	-42	-30	42	6,96
L Gyrus temporalis transversus	-66	-20	12	6,88
L Gyrus postcentralis (BA 40)	-50	-24	14	6,87
L Gyrus temporalis superior (BA 22)	-48	-6	2	6,83
R Gyrus temporalis transversus	46	-24	12	5,47
R Lobus cerebellaris posterior	16	-54	-32	6,10

R: rechte Hemisphäre, L: linke Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;

x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior; Angabe der jeweiligen Maxima.

\* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 55: Signifikanter Unterschied der Aktivierungen bei Vergleich Bewegungsvorstellung der linken Hand vs Bewegung der linken Hand (Probanden) ( $p < 0,0005$ ) in:

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
L Gyrus precentralis (BA 6) *	-46	-6	38	14,04
L Gyrus frontalis medius (BA 6) *	-36	4	52	14,02
L Gyrus frontalis medius *	-36	12	44	11,52
L Gyrus frontalis medius (BA 6) *	-30	12	62	10,43
L Gyrus frontalis medius *	-44	20	30	10,41
L Gyrus frontalis medius	-32	44	14	6,66
L Gyrus frontalis medius	-48	44	-4	7,27
L Gyrus frontalis inferior	-48	36	-6	6,85
L Insula (BA 13)	-32	16	-8	5,93
R Gyrus frontalis inferior	46	44	8	5,78

R: rechte Hemisphäre, L: linke Hemisphäre; BA: Brodmann-Areal;  
x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
Angabe der jeweiligen Maxima.  
\* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

Es fällt auf, dass sowohl Patienten, als auch Probanden, beim Vergleich Bewegung vs. Bewegungsvorstellung mehr Aktivierung besonders im Gyrus postcentralis und teilweise in M1 und in prämotorischen Anteilen der entsprechenden Seite und im Zerebellum auf der Gegenseite zeigten.

Beim Vergleich Bewegungsvorstellung vs. Bewegung war innerhalb der Patientengruppe bezüglich der gesunden Hand eine Mehraktivierung in M1 und in prämotorischen Arealen ipsiläsional nachweisbar. Beim Vergleich Bewegungsvorstellung vs Bewegung der paretischen Hand zeigte sich vermehrt Aktivierung frontaler und prämotorischer Areale ipsiläsional und im Cingulum kontraläsional. Beim entsprechenden Vergleich für die linke Hand der Probanden zeigte sich ebenfalls vermehrt Aktivität prämotorischer und frontaler Bereiche links, nicht aber für die rechte Hand.

### 3. Ergebnisse.....

Auch hier wurden nun mithilfe SPM2 Two-sample t-Tests zum Vergleich der Bewegungen / Bewegungsvorstellung (Signifikanzniveau  $p < 0,0005$ ) zwischen den beiden Gruppen errechnet (s. Tabellen 56 - 59); es zeigte sich kein Unterschied bei:

Vergleich Probanden vs. Patienten, Bewegung rechte / gesunde Hand

Vergleich Patienten vs. Probanden, Bewegung paretische / linke Hand

Vergleich Patienten vs. Probanden, Bewegungsvorstellung gesunde / rechte Hand

Vergleich Probanden vs. Patienten, Bewegungsvorstellung rechte / gesunde Hand

Tabelle 56: Signifikanter Unterschied der Aktivierungen bei Bewegung der gesunden / rechten Hand (Patienten vs. Probanden) ( $p < 0,0005$ ) in:

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I / R Gyrus frontalis superior (BA 6) *	22	10	66	5,54
I / R Gyrus lingualis	10	-88	-2	4,73
K / L Lobus cerebellaris posterior	-34	-52	-40	4,47

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre;

BA: Brodmann-Areal;

x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;

Angabe der jeweiligen Maxima.

\* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

Tabelle 57: Signifikanter Unterschied der Aktivierungen bei Bewegung der linken / paretischen Hand (Probanden vs. Patienten) ( $p < 0,0005$ ) in:

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
I / R Gyrus occipitalis superior *	36	-82	30	5,19
K / L Lobus cerebellaris posterior	-16	-60	-16	4,52
I / R Gyrus subcallosalis	14	18	-12	4,51
I / R Gyrus cinguli	8	28	32	4,34

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre;

BA: Brodmann-Areal;

x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;

Angabe der jeweiligen Maxima.

\* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

### 3. Ergebnisse.....

Tabelle 58: Signifikanter Unterschied der Aktivierungen bei Bewegungsvorstellung der paretischen / linken Hand (Patienten vs. Probanden) ( $p < 0,0005$ ) in:

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
L / K Gyrus frontalis superior (BA6)*	-18	20	60	5,16
L / K Gyrus frontalis superior	-18	56	-8	4,44

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre;  
 BA: Brodmann-Areal;  
 x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
 Angabe der jeweiligen Maxima.  
 \* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

Tabelle 59: Signifikanter Unterschied der Aktivierungen bei Bewegungsvorstellung der linken / paretischen Hand (Probanden vs. Patienten) ( $p < 0,0005$ ) in:

Anatomische Region	x	y	z	Maximaler Z-Wert
K / L Gyrus temporalis superior	-24	10	-24	4,31

I: ipsiläsionale Hemisphäre, K: kontraläsionale Hemisphäre; L: linke Hemisphäre, R: rechte Hemisphäre;  
 BA: Brodmann-Areal;  
 x, y, z: MNI-Koordinaten im dreidimensionalen Raum in mm, Ursprung in der Commissura anterior;  
 Angabe der jeweiligen Maxima.  
 \* Region ebenfalls signifikant bei  $p < 0,0001$

Bei Bewegung der gesunden / rechten Hand zeigten also die Patienten mehr Aktivierung im Prämotorischen Kortex ipsiläsional und im Zerebellum kontraläsional, bei Bewegung der paretischen / linken Hand war bei den Probanden mehr Aktivierung okzipital rechts, im Zerebellum links und im Cingulum rechts nachweisbar.

Bei Bewegungsvorstellung der paretischen / linken Hand zeigten die Patienten mehr Aktivierung im Bereich des Prämotorischen Kortex kontraläsional, und die Probanden zeigten mehr Aktivität in einem nicht-motorischen Areal.

4. Diskussion.....

4.1 Motorik.....

4.1.1 Ergebnisse.....

Wir untersuchten Patienten in der Rehabilitationsphase nach zerebraler Ischämie mit fMRT an zwei Untersuchungszeitpunkten im Abstand von vier Wochen. Zwischen den beiden Untersuchungen erhielten alle Patienten standardisierte Physiotherapie; die Patienten der L-DOPA Gruppe erhielten doppelverblindet L-DOPA, die Patienten der Placebogruppe erhielten doppelverblindet ein Placebopräparat. Patienten und Probanden unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Alter und Geschlecht; auch zwischen beiden Patientengruppen gab es hier keine signifikanten Unterschiede.

In der Auswertung der motorischen Funktion, gemessen anhand des Rivermead Scores (RMA) der betroffenen oberen Extremität, zeigte sich bei den Patienten der L-DOPA Gruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten ( $p < 0,05$ ). Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Ergebnissen der Arbeit von Scheidtmann et al 2001 [106] und bestätigt die Erkenntnis des positiven Effektes von L-DOPA in der Rehabilitationsphase nach zerebraler Ischämie auf die motorische Erholung. Die Patienten der Placebogruppe zeigten zwar ebenfalls eine motorische Verbesserung, diese war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,421$ ). Einschränkend muss festgestellt werden, dass die Patienten der Placebogruppe zum Untersuchungszeitpunkt 1 einen durchschnittlich höheren Rivermead Score aufwiesen, ihre motorischen Fähigkeiten also offensichtlich weniger beeinträchtigt waren, als dies bei Patienten der L-DOPA Gruppe der Fall war. Allerdings war dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,056$ ).

Patienten und Probanden wurden mittels fMRT zweimal im Abstand von je vier Wochen untersucht. In den erfassten Verhaltensdaten zeigten sich im Verlauf der beiden Untersuchungszeitpunkte innerhalb der einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Ein Patient der L-DOPA Gruppe (dopa02) konnte zum Untersuchungszeitpunkt 1 die geforderte Griffkraft nicht aufbringen, da während der laufenden Untersuchung durch optische Kontrolle jedoch sichergestellt wurde, dass eine triggersynchrone Ausführung der Handbewegungen erfolgte, gingen die Daten des Patienten trotzdem in die weitere Auswertung ein. Ansonsten konnten die meisten Patienten die geforderte Griffkraft aufwenden. Ebenfalls in der L-DOPA Gruppe war bei

Untersuchung 2 die Anstiegsgeschwindigkeit bei Bewegung der paretischen Hand signifikant niedriger als diejenige bei Bewegung der gesunden Hand. Außerdem fielen während Untersuchung 1 einige Unterschiede auf im Vergleich L-DOPA Gruppe vs Probanden (s. Tabelle 4). Diese Unterschiede betrafen die Anzahl der erfassten Tastendrucke und Kraftmaxima bei Bewegung der paretischen Hand im Vergleich mit der linken Hand der Probanden, sowie die Anzahl der erfassten Tastendrucke, Kraftmaxima und Latenz bei Bewegung beider Hände gleichzeitig. Diese Unterschiede waren bei Untersuchung 2 nicht mehr nachweisbar. Dies passt zu der motorischen Verbesserung, die besonders innerhalb der L-DOPA Gruppe beobachtet wurde.

Die dargestellten Unterschiede haben sich möglicherweise als Einflussvariable auf die Auswertung der funktionellen MRT- Daten ausgewirkt. Allerdings besteht die Schwierigkeit darin, dass das Ausmaß von in Aktivierungsstudien messbaren Aktivitätsänderungen des Gehirns von der Leistungsbereitschaft beziehungsweise Leistungsfähigkeit des untersuchten Individuums abhängt. Auch bei Gesunden wird eine geringere Testleistung mit einer geringeren Gehirnaktivierung einhergehen. Bei entsprechenden Leistungsdefiziten aufseiten der Patienten kann letztlich nicht entschieden werden, ob eine reduzierte Gehirnaktivierung Ursache oder Folge der reduzierten Leistung ist, und ob die reduzierte Aktivierung überhaupt mit der Erkrankung assoziiert ist. Für eine sichere Interpretation von Gehirnaktivitätsunterschieden zwischen Patienten und gesunden Kontrollen müssen die beiden Gruppen also vergleichbare Leistungen im verwendeten Test zeigen [101].

Die Patienten zeigten in der Auswertung der fMRT-Daten zum Untersuchungszeitpunkt 1 intrazerebrale Aktivitäten, die mit den in der Literatur beschriebenen Korrelaten motorischer Beeinträchtigung [8] in Einklang steht. Bei Bewegung der paretischen Hand waren ausgedehnte Aktivierungen von M1 ipsiläsional (z.B. dopa07), Aktivierungen von M1 kontraläsional (z.B. plac07) und Verschiebungen des aktivierten Areals innerhalb von M1 ipsiläsional (z.B. plac01) nachweisbar. Diese Ergebnisse sind somit konsistent mit mehreren funktionellen Bildgebungsstudien, die zeigen, dass bei motorisch beeinträchtigten Patienten nach zerebraler Ischämie veränderte Aktivierungsmuster auftreten können [7,11,12,35,50,56,79,80,84,103,109,122,126,127,128,130].

Zum Beispiel untersuchten Ward et al [126] 20 Patienten in der Rehabilitationsphase nach zerebraler Ischämie mittels fMRT und stellten fest, dass Patienten mit geringer motorischer

Erholung ausgedehntere und zusätzliche Gehirnareale des senso-motorischen Systems rekrutierten, wohingegen Patienten besserer Erholung Aktivierungen zeigten, die mit jenen gesunder Probanden vergleichbar waren. Allerdings lag bei den untersuchten Patienten das Ereignis der zerebralen Ischämie mindestens 3 Monate zurück, wohingegen bei den von uns untersuchten Patienten größtenteils der Infarkt noch nicht so lange zurücklag. Bei den Aktivierungen der beiden Patienten mit höherem Infarktalter (dopa01 und dopa03) fällt auf, dass bei Patient dopa03 trotz mäßiger Rekonstitution (RMA 11) zum Untersuchungszeitpunkt 1 die beschriebenen ausgedehnten und kontralateralen Aktivierungen vorliegen. Allerdings handelt es sich bei den Ergebnissen um individuelle Beschreibungen.

Betrachtet man die Patienten jüngeren Infarktalters mit niedrigem RMA ( $<10$ ) zum Untersuchungszeitpunkt 1 (dopa02, dopa04, dopa05, dopa07, dopa09, plac01, plac03, plac05) so fällt hier auf, dass bei sieben der acht Patienten kontralaterale Aktivierungen von M1 und bei fünf Patienten deutlich ausgedehnte Aktivierungsareale vorliegen. Bei den restlichen sieben Patienten mit  $RMA \geq 10$  zum Untersuchungszeitpunkt 1 (dopa06, dopa09, plac02, plac04, plac06, plac07, plac08) lagen bei nur einem Patienten kontralaterale Aktivierungen und bei drei Patienten deutlich ausgedehnte Aktivierungen vor. Dies unterstützt die Annahme, dass auch bei Patienten mit jüngeren Infarktalter weniger motorische Beeinträchtigung mit einem „normaleren“ Aktivierungsmuster einhergeht, bzw. schwere motorische Beeinträchtigung sich durch veränderte Aktivierungsmuster zeigt.

Es wurde per „Region of Interest“ (ROI) – Analyse die Anzahl der aktivierten Voxel in den Brodmann Arealen (BA) 4 und 6 gezählt. Aus den Daten der ROI-Analyse wurde der Lateralitäts-Index (LI) errechnet, der bereits mehrfach bei Studien zur funktionellen Erholung nach zerebraler Ischämie verwendet worden ist [7,12,84,93,104]. Der Lateralitätsindex ist der Quotient aus der Differenz zwischen den Aktivierungen der beiden Hemisphären und der Summe der aktivierten Voxel beider Hemisphären. Er wird als aussagekräftig in Bezug auf das Ausmaß post-ischämischer motorischer Rekonstitution eingeschätzt [8,93]. Cramer et al. [12] untersuchten zehn Patienten, die sich nach zerebraler Ischämie bereits gut erholt hatten, mit fMRT während der Ausführung von Fingerbewegungen und verglichen diese mit einer Kontrollgruppe neurologisch gesunder Probanden. Für verschiedene motorische Areale wurden ROIs erstellt und die Aktivierung

innerhalb der verschiedenen Areale analysiert. Cramer et al. zeigten bei ihren Patienten einen niedrigeren LI in M1, als für die Probanden, was eine vermehrte kontraläsionale Aktivierung innerhalb der Patientengruppe bedeutet. Diese Ergebnisse konnten in weiteren Studien bestätigt werden [8]. Calautti et al [9] konnten zeigen, dass bei Patienten in der Rehabilitationsphase nach Schlaganfall (untersucht an 19 Patienten mehr als drei Monate nach dem Ereignis) ein schlechteres motorisches Outcome mit einem niedrigeren LI in M1 einhergeht.

In zwei longitudinalen Studien wurde der Verlauf des LI in der Rehabilitationsphase beurteilt. Dabei zeigte sich bei Marshall et al [84], die acht Patienten untersuchten, ein initial niedriger LI, der im Verlauf von 3-6 Monaten signifikant positiver wurde. In einer anderen Arbeit von Calautti et al [7] wurden fünf Patienten untersucht; hier wurde jedoch zunächst ein normaler LI beobachtet, der im Verlauf mehrerer Monate niedriger wurde.

In unserer Arbeit zeigten sich individuell unterschiedliche Lateralitäts-Indizes für BA4 und BA6. Der Verlauf war ebenfalls individuell unterschiedlich, hier ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen oder innerhalb der Gruppen im Verlauf. Allerdings fällt in der L-DOPA Gruppe auf, dass hier deutlich unterschiedliche Verläufe, sowohl für den LI von BA4, als auch von BA6 zu vermerken sind. Die Ergebnisse in der Placebogruppe sind deutlich konsistenter im Verlauf der beiden Untersuchungen. Dies könnte möglicherweise Ausdruck einer stärkeren Dynamik der Erholungsprozesse innerhalb der L-DOPA Gruppe sein.

Patient dopa02 und Patient dopa05 waren die beiden Patienten, die sich motorisch deutlich verbessert hatten; dopa02 hatte einen deutlichen Anstieg des LI für BA4 und für BA6. Patient dopa05 hingegen wies bereits während Untersuchung 1 einen normalen LI für BA4 auf, der weitgehend unverändert blieb. Der LI für BA6 war zur Untersuchung 1 niedrig und veränderte sich nicht im Verlauf. Ebenfalls einen deutlichen Anstieg des LI für BA4 und BA6 hatte Patient dopa07, der sich im Verlauf motorisch allerdings nur leicht verbessert hatte. Patienten der L-DOPA Gruppe, die im Verlauf eine deutliche Erniedrigung des LI für BA4 aufwiesen (dopa01, dopa06, dopa08) hatten sich in zwei Fällen (dopa01 und dopa08) motorisch leicht verbessert und waren in einem Fall (dopa06) motorisch weitgehend unverändert.

Bei Bewegung der gesunden Hand der Patienten fiel bei den Patienten der L-DOPA Gruppe bei Berechnung des LI für BA4 zwischen Untersuchung 1 und 2 ein Anstieg des LI

#### 4. Diskussion.....

im Durchschnitt von 0,81 auf 0,94. Dieser Unterschied erreichte jedoch nicht Signifikanzniveau ( $p=0,053$ ). Unseres Wissens existiert keine Arbeit, die an einem größeren Patientenkollektiv in der Rehabilitationsphase nach zerebraler Ischämie den LI der gesunden Hand im Verlauf beurteilt. Möglicherweise könnte auch eine Veränderung des LI bei Bewegung der gesunden Hand Ausdruck motorischer Rekonstitution darstellen.

Möglicherweise ist die Dynamik innerhalb der L-DOPA Gruppe als Ausdruck des Einflusses von L-DOPA auf eine Veränderung innerhalb des motorischen Netzwerkes zu werten, verglichen mit der auffallenden Konsistenz der LI-Verläufe in der Placebogruppe. Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Ein denkbarer Grund für den fehlenden statistischen Unterschied könnte in einem zu kurzen Beobachtungszeitraum liegen, der keine eindeutige Aussage zum Verlauf ermöglicht.

Ebenfalls einen relevanten Einfluss auf den LI scheint das Altern zu nehmen: Naccarato et al [88] zeigten einen Zusammenhang zwischen abnehmender Lateralisierung und somit niedrigerem LI während des Ausführens von Handbewegungen mit zunehmendem Alter, indem sie 18 gesunde Probanden im Alter zwischen 18 und 79 Jahren untersuchten. Da sich unsere Kollektive (Probanden, L-DOPA Gruppe, Placebogruppe) bezüglich Alter nicht relevant voneinander unterschieden, sollte dies allerdings keinen Einfluss auf unsere Daten haben. Gemeinsam mit der motorischen Beeinträchtigung nach zerebraler Ischämie ist ein Vergleich der Lateralitätsindizes der Patienten in Bezug auf des Alter vermutlich nur eingeschränkt möglich. Betrachtet man das Alter der Probanden, so fällt auf, dass hier keine Korrelation zwischen Alter und LI vorzuliegen scheint. Allerdings war die Spannbreite des Alters der von Naccarato et al [88] mit 18 bis 79 Jahren deutlich größer als bei uns, so dass vermutlich auch hier bei einer Spannbreite des Alters unserer Probanden von 51 bis 73 Jahren keine Aussage möglich ist.

Betrachtet man die LIs der Probanden bei Bewegung der linken und der rechten Hand, so fallen leicht unterschiedliche Werte auf, die jedoch nicht signifikant verschieden waren.

Eine Vergleichbarkeit der vorliegenden Ergebnisse ist hier aufgrund der multiplen Einflussvariablen (unterschiedliche Infarktalter und -lokalisationen, unterschiedliche Grade der Beeinträchtigung innerhalb der Patientengruppen, kurzer

Beobachtungszeitraum) nur begrenzt möglich. Allerdings wurde in anderen longitudinalen Studien über einen zumeist längeren Zeitraum hin untersucht, was erklären könnte, dass unsere Ergebnisse hier anders interpretiert werden müssen. Eine eindeutige Darstellung des Effektes von L-DOPA auf die Veränderung der Lateralität konnte nicht nachgewiesen werden. Ob die fehlende Relevanz der Veränderungen der Gruppenvergleiche durch eine unzureichende statistische Aussagekraft aufgrund der relativ kleinen Populationsgröße bedingt waren, sollte in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden.

Die von uns verwendete Formel zur Berechnung des LI geht auf Cramer et al [12] zurück, die diese erstmals 1997 einführten; diese Formel wurde von mehreren anderen Autoren in dieser Form ebenfalls angewandt. Dabei wird die Anzahl der Voxel innerhalb eines Paares von ROIs verwendet, die oberhalb einer zuvor festgesetzten Schwelle liegen, die auf alle Individuen identisch angewandt wird. Von anderen Autoren wird die Verwendung des gewichteten Lateralitätsindex (wLI) bevorzugt, die erstmals von Fernandez et al [28] eingeführt wurde. Hierbei wird die Summe der T-Werte aller Voxel jeder ROI, deren T-Werte oberhalb einer individuell angepassten Schwelle liegen, verwendet. Dadurch sollen extrem positive, extrem negative oder undefinierte LIs vermieden werden, wenn insgesamt sehr wenig Aktivität vorhanden ist. Von Naccarato et al [88] und von Calautti et al [9] wurde dieser wLI nochmals modifiziert, indem sie anstelle einer T-Schwelle, die sich (wie bei Fernandez et al [28] verwendet) aus dem kombinierten Paar zweier spiegelbildlicher ROIs ergibt, eine T-Schwelle verwendeten, die aus der gesamten Anzahl der Voxel in den SPM T-Maps errechnet und dann auf die einzelnen ROIs angewandt wurde.

Zur Vergleichbarkeit von Studien untereinander sollte eine einheitliche Definition des LI festgelegt werden. Außerdem ist zur Vergleichbarkeit von Daten wichtig, dass die Definition der einzelnen ROIs einheitlich gehandhabt wird (z.B. durch die Verwendung festgelegter ROIs aus dem WFU-Pickatlas, wie bei unserer Arbeit erfolgt), und die ROIs nicht individuell durch die einzelnen Autoren gezeichnet werden.

Trotz der geringen Gruppengrößen und der dadurch zu erwartenden geringen Power wurde des Weiteren die Entwicklung der motorischen Aktivierungsmaps im Verlauf im Abstand von vier Wochen (Untersuchungszeitpunkte 1 und 2) mit SPM (Two-Sample t-Tests und gepaarte t-Tests) betrachtet.

#### 4. Diskussion.....

Dabei zeigten sich für die Patienten der L-DOPA Gruppe bei Bewegung der gesunden Hand eine Zunahme der Aktivität im Bereich des Gyrus cinguli ipsiläsional und eine Abnahme der Aktivität im Bereich von BA6 kontraläsional. Bei Bewegung der paretischen Hand wurde eine Zunahme der Aktivierung im Gyrus cinguli kontraläsional beobachtet. Bei Bewegung beider Hände gleichzeitig zeigte sich eine Zunahme der Aktivierung im kontraläsionalen Zerebellum.

In der Placebogruppe zeigte sich bei Bewegung der gesunden Hand eine Zunahme der Aktivierung im Gyrus cinguli bilateral. Bei Bewegung der paretischen Hand fiel eine Abnahme der Aktivierung innerhalb der kontraläsionalen SMA und innerhalb des ipsiläsionalen Gyrus cinguli auf. Bei Bewegung beider Hände gleichzeitig wurde innerhalb M1 ipsiläsional und innerhalb BA6 ipsiläsional eine Abnahme der Aktivierung beobachtet.

Im Vergleich der Patientengruppen während den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten ergaben sich ebenfalls mehrere Unterschiede. Die Patienten der Placebogruppe zeigten bei Bewegung der nicht-paretischen Hand während der Baseline-Untersuchung mehr Aktivierung innerhalb M1 ipsiläsional, der SMA und im Thalamus ipsiläsional. Während Untersuchung 2 wiesen jedoch die Patienten der L-DOPA Gruppe bei Bewegung der gesunden Hand mehr Aktivierung im präzentralen Gyrus kontraläsional, im ipsiläsionalen Thalamus und im ipsiläsionalen Nucleus lentiformis auf.

Bei Bewegung der paretischen Hand fiel bei Untersuchung 1 innerhalb der L-DOPA Gruppe mehr Aktivierung im kontraläsionalen Gyrus cinguli auf (im Vergleich zur Placebogruppe); bei Untersuchung 2 zeigten die Patienten der Placebogruppe bei Bewegung der paretischen Hand mehr Aktivierung im Zerebellum und im kontraläsionalen Gyrus cinguli als die Patienten der L-DOPA Gruppe.

Bei Bewegung beider Hände gleichzeitig wiesen die Patienten der L-DOPA Gruppe während Untersuchung 1 mehr Aktivierung im Zerebellum, im Gyrus cinguli beidseits, im Putamen beidseits, sowie im ipsiläsionalen Nucleus Caudatus auf. Bei Untersuchung 2 war für die Patienten der L-DOPA Gruppe mehr Aktivierung im Zerebellum und im Gyrus cinguli ipsiläsional nachweisbar.

#### 4. Diskussion.....

Bei Analyse der Daten der Probanden zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei Bewegung der linken Hand in BA6 rechts. Im Bereich der orofazialen Repräsentation innerhalb BA6 rechts war zum Untersuchungszeitpunkt 1 mehr Aktivierung nachweisbar (s. Tabelle 24, Abbildung 65); zum Untersuchungszeitpunkt 2 konnte vermehrt Aktivität im Bereich der manuellen Repräsentation präzentral rechts (s. Tabelle 25, Abbildung 66) nachgewiesen werden. Es ist unklar, welche funktionelle Bedeutung diese Befunde haben.

In der Literatur sind Veränderungen der intrazerebralen Aktivierungsmuster im Zuge motorischer Rehabilitation nach zerebraler Ischämie mehrfach beschrieben [6,8,29,50,56,79,84,90,104,113,122,127]

Dabei sind zum einen Verläufe mit Normalisierung vorbestehender Überaktivierung individueller Variabilität beobachtet worden [50,56,84,122,127]. Zum anderen sind jedoch auch Überaktivierungen des PMC kontraläsional im Verlauf der motorischen Rehabilitation beschrieben worden [6,29,90,104]. Die in der vorliegenden Untersuchung gezeigte Abnahme der Aktivierungen des PMC kontraläsional bei Patienten der Placebogruppe und persistierende Aktivierungen in der L-DOPA Gruppe könnten somit ein Hinweis auf eine bessere motorische Rekonstitution sein.

Zum Beispiel untersuchten Ward et al [127] acht Patienten longitudinal im Verlauf der motorischen Rehabilitation. Jeder Patient wurde dabei zwischen 6 bis 10 mal untersucht. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurde für jeden Patienten mit verschiedenen Scores das Ausmaß der funktionellen Erholung erfasst; dieses Ausmaß der Erholung wurde in der weiteren statistischen Auswertung entsprechend gewichtet, es wurden also die Ergebnisse für die individuelle Leistungsfähigkeit kontrolliert (im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit; hier wurde eine absolute Bewegungsleistung vorgegeben). Dabei wurde mit motorischer Besserung eine Abnahme der Aktivierungen in primären und nicht-primären motorischen Arealen im Verlauf beobachtet. Diese war offensichtlich unabhängig vom Ausmaß der initialen Schädigung und von der Rate der motorischen Rekonstitution. In der Kontrollgruppe (4 gesunde Probanden) wurde kein Unterschied im Verlauf beobachtet.

#### 4. Diskussion.....

##### 4.1.2 Methodische Aspekte.....

Um die Effekte von L-DOPA in Kombination mit Physiotherapie auf die neuronale Plastizität nach zerebraler Ischämie genauer zu untersuchen und eindeutige Unterschiede im Vergleich mit der Anwendung von Placebo festzustellen, hätte es eines größeren Patientenkollektivs bedurft. Friston et al [39] beschäftigten sich bereits vor mehreren Jahren angesichts der zunehmenden Anzahl von fMRT-Studien mit der Frage, welche Größe ein Kollektiv aufweisen muss, damit eine valide Aussage über eine bestimmte Population getroffen werden kann. Aktuell fand diese Diskussion Eingang in mehrere Arbeiten zur korrekten Gruppengröße bei Planung und Durchführung einer fMRT-Studie [108,121]; Carter et al [10] postulierten schließlich 2008, dass eine Mindestgruppengröße von mindestens 15, besser 20 Personen pro Gruppe vorliegen sollte. Aufgrund unserer geringen Patienten- / Probandenzahlen sind unsere Ergebnisse der Gruppenvergleiche innerhalb SPM bei dadurch möglicher großer Intergruppen-Varianz nur eingeschränkt beurteilbar.

Ein weiteres methodisches Problem sind die vielen krankheitsspezifischen Variablen, die in einer solchen Untersuchung berücksichtigt werden müssen.

Erschwerend kommt hinzu, dass innerhalb der Patientengruppen keine einheitlichen, sondern unterschiedliche Infarktareale (kortikale Territorialinfarkte, subkortikale lakunäre Ischämien, Hirnstamminfarkte) vorlagen. Da die Infarkte nicht einheitlich innerhalb der gleichen Hemisphäre lokalisiert waren, waren also dominante und nicht-dominante Hemisphäre innerhalb der Patientengruppen unterschiedlich betroffen. Diese Unterschiede schränken die Aussagekraft bezüglich der motorischen Rekonstitution und der funktionellen Anatomie ein. Auch die Infarktalter waren innerhalb unserer Patientengruppen nicht einheitlich. Zwar war bei einem Großteil der Patienten die Zeitdauer seit Läsion im Intervall zwischen zwei und neun Wochen, in der L-DOPA Gruppe waren jedoch auch zwei Patienten mit einem Infarktalter von 39 bzw. 47 Wochen vertreten. Auch zeigten sich Heterogenitäten bei Auswertung der Verhaltensdaten. Dies ist ein grundsätzliches Problem, da die Interpretation der Ergebnisse dadurch erheblich beeinträchtigt wird. Price und Friston stellten dar, dass ein direkter Vergleich zwischen Patienten und Probanden mittels funktioneller Bildgebungsstudien nur dann erfolgen kann, wenn die Patienten die gestellte Aufgabe korrekt ausführen können und dies kontrolliert werden kann [101].

Auch war die Verteilung des motorischen Defizits zwischen den Patientengruppen unterschiedlich, wenn auch nicht statistisch signifikant.

#### 4.1.3 Adjuvante pharmakologische Modulation der funktionellen Erholung.....

Spezifische Neurotransmitter spielen eine wichtige Rolle im Prozess der neuronalen Plastizität. Katecholamine sind z.B. beteiligt in der postnatalen Entwicklung des Gehirns [57]. In zahlreichen Tierversuchen konnte der Einfluss von Medikamenten, welche die  $\alpha$ -noradrenerge synaptische Aktivität erhöhen, in Kombination mit motorischer Aktivierung auf die funktionelle Erholung nach Läsion des motorischen Systems im Bereich des ZNS gezeigt werden [z.B. 4,26,117]. Hierbei scheint Noradrenalin eine zentrale Rolle zu spielen. Man konnte nach kortikaler Verletzung mit nachfolgender Hemiparese sowohl durch direkte intrazerebrale Infusion von Noradrenalin, wie auch durch Transplantation katecholaminsezernierenden Nebennierengewebes am Schädigungsort eine Erholung zeigen [25]. Es wird diskutiert, dass durch Noradrenalin die Depression zerebraler oxidativer Kapazität nach Infarkt vermindert wird [118].

Auch nach Gabe von Amphetaminen konnte im Tiermodell ein positiver Effekt nach Infarkt gezeigt werden. Eine vermehrte Utilisation von Glukose im Gehirn konnte nach Gabe von D-Amphetamin nachgewiesen werden [19]. Ebenfalls zeigten sich vermehrtes neuronales Aussprossen und vermehrte Synaptogenese bei Gabe von D-Amphetamin nach Infarkt bei Ratten [116].

Klinische Studien an Patienten nach zerebraler Ischämie zeigten ebenfalls teilweise positive Effekte z.B. nach Gabe von Amphetamin (s. unten). Haloperidol [44] und andere Medikamente hingegen (z.B. Clonidin, Prazosin, Neuroleptika, Benzodiazepine, Phenytoin, Phenobarbital [43]) könnten sich negativ auf die funktionelle Rekonstitution auswirken.

#### Amphetamine

In Anlehnung an tierexperimentelle Daten wurden Amphetamine zur Verbesserung der motorischen Funktion in verschiedenen Patientenuntersuchungen eingesetzt. Allerdings liegen für Amphetamine sehr inkonsistente Ergebnisse vor. Teilweise wurden positive Effekte auf die motorische Rehabilitation [14,25,124] beobachtet, teilweise konnte kein Effekt durch die Therapie mit Amphetaminen gezeigt werden [85,115]. Auch nach Gabe von Methylphenidat konnten positive Effekt auf die motorische Rehabilitation im Tierversuch [64] und beim Menschen [45] gezeigt werden.

### L-DOPA

Da Amphetamine einen Effekt auf die dopaminerge Transmission haben, war es naheliegend, die Wirksamkeit von Levodopa, dem Vorläufer von Dopamin, zu untersuchen. Levodopa zeichnet sich gegenüber Amphetaminen durch ein besseres kardiovaskuläres Nebenwirkungsprofil aus.

Folgerichtig veröffentlichten Scheidtmann et al 2001 eine Arbeit, in der 53 Patienten im subakuten Stadium (3 Wochen bis 6 Monate) nach dem Erstereignis einer zerebralen Ischämie randomisiert und doppelverblindet L-DOPA oder Placebo täglich über einen Zeitraum von 3 Wochen in Kombination mit Physiotherapie erhielten [106]. Dabei zeigte sich ein signifikanter Benefit der Patienten der L-DOPA Gruppe in der motorischen Erholung, quantifiziert mit dem Rivermead-Score. In einer weiteren Arbeit untersuchten Flöel et al die Gabe von L-DOPA an neun Patienten im chronischen Stadium (1-8 Jahre) nach zerebraler Ischämie in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie und konnten ebenfalls einen positiven Effekt auf die Ausbildung des motorischen Gedächtnisses verzeichnen [32].

Darüberhinaus konnte mittlerweile auch an gesunden Probanden gezeigt werden, dass L-DOPA beim Erlernen neuer Wörter eine signifikante Besserung in Bezug auf Lerngeschwindigkeit, allgemeinen Lernerfolg und die langfristige Fähigkeit, die neu erlernten Wörter zu wiederholen, bewirkt [65]. Außerdem konnte bei gesunden Probanden ein positiver Effekt von L-DOPA auf die Ausbildung des motorischen Gedächtnisses gezeigt werden [31].

Eine Erklärungsmöglichkeit dieser Wirkung ist die oben genannte Erhöhung  $\alpha$ -noradrenerger Aktivität. L-DOPA wird bei gleichzeitiger Gabe eines peripheren Decarboxylase-Hemmers, der die Blut-Hirn Schranke nicht passiert, größtenteils im Gehirn zunächst zu Dopamin metabolisiert und dann bis zu 5% zu Noradrenalin umgewandelt [92].

Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre eine direkte neuromodulatorische Funktion L-DOPAs auf die glutamatergen Zellen der für Lernprozesse verantwortlichen Gehirnstrukturen [51]. Wiederholte dopaminerge Stimulation scheint eine langanhaltende Erweiterung kortikostriataler Signalwege und damit eine Verstärkung kortikal hervorgerufener Modulation der Basalganglien zu bewirken. Dopamin wird bei

unvorhergesehenen, belohnenden oder plötzlich auftretenden Ereignissen ausgeschüttet [107]. Dopamin moduliert Aufmerksamkeitsprozesse und das Arbeitsgedächtnis im präfrontalen Kortex [125]. Außerdem werden durch Dopamin-Rezeptor und NMDA-Rezeptor vermittelte Mechanismen transkriptionale und translationelle Prozesse über koordinierte Stimuli aktiviert, die ebenfalls zu synaptischer Plastizität und Festigung von Erlerntem führen [2,5,94,98].

Breitenstein et al diskutieren in einer 2006 erschienen Arbeit [5] gar, ob die Lerneffekte von Amphetaminen auch durch dopaminerge Effekte verursacht werden. In dieser Studie wurde an gesunden Probanden nach Gabe von L-DOPA, D-Amphetamin oder Placebo die Fähigkeit, neue Wörter zu erlernen, untersucht. Dabei zeigten L-DOPA und Amphetamin vergleichbare Ergebnisse, ohne dass noradrenerg vermittelte Effekte wie Verkürzung der Reaktionszeit, Blutdruck- oder Herzfrequenzanstieg mit dem Lernerfolg korrelierten.

Unsere Studie versuchte, anhand funktioneller Bildgebung den Effekt von L-DOPA auf die motorische Rekonstitution nach zerebraler Ischämie darzustellen. Es bleibt jedoch nicht sicher geklärt, ob L-DOPA in Kombination mit Physiotherapie auf neurophysiologischer Basis einen Einfluss auf makroskopischer Ebene in der Rehabilitation nach zerebraler Ischämie hat. In unserer Pilotstudie konnte ein solcher Effekt mit fMRT nicht gezeigt werden. Allerdings ist die Aussagekraft der hier vorliegenden Untersuchung durch die niedrige Zahl der Population sehr limitiert.

#### Andere Pharmaka

Andere bisher in diesem Zusammenhang untersuchte Substanzen sind die Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) Fluoxetin und Paroxetin, sowie der Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor Maprotilin. Für Maprotilin konnte kein Benefit, für Fluoxetin jedoch ein positiver Effekt in der Rehabilitationsphase nach zerebraler Ischämie gezeigt werden [16]. Zu Paroxetin existieren zwei funktionelle Bildgebungsstudien, die eine Modulation zerebraler motorischer Aktivität bei gesunden Probanden zeigen [76,77].

Piracetam wurde im Bereich der post-Infarkt auftretenden Aphasie eingesetzt, hierzu existiert eine funktionelle Bildgebungsstudie mit PET [61]. Allerdings zeigte sich beim Einsatz von Piracetam nach zerebraler Ischämie ein ungünstiger Trend zu frühem Tod bei den Patienten [102], so dass aktuell keine weiteren Untersuchungen durchgeführt wurden.

Zu Fluoxetin existiert eine mit unserer Arbeit vergleichbare pharmakologische Studien mit fMRT. Zunächst zeigten Loubinoux et al [75] in einer funktionellen Bildgebungsstudie, dass bei gesunden Probanden durch eine einzelne Gabe des SSRI Fluoxetin oder des zentralen Sympathomimetikums Fenozolon die zerebrale motorische Aktivität moduliert werden kann. Die Probanden zeigten nach Medikamentengabe bei Ausführung einer bestimmten Bewegung der rechten Hand eine Fokussierung der Aktivität in M1 kontralateral, mehr Aktivierung der posterioren SMA und weniger Aktivierung im Zerebellum beidseits, verglichen mit Ausführung der gleichen Bewegung ohne Medikamentengabe. In der Folge untersuchten aus der gleichen Forschungsgruppe Pariente et al [97] acht Patienten 2 Wochen nach zerebraler Ischämie und jeweils eine Woche nach der ersten Untersuchung mit fMRT während der Ausführung von aktiven und passiven Handbewegungen der paretischen Hand. Vier Patienten erhielten 5 Stunden vor der ersten Untersuchung Fluoxetin und 5 Stunden vor der zweiten Untersuchung Placebo; die anderen vier Patienten erhielten Placebo vor der ersten und Fluoxetin vor der zweiten Untersuchung. Dabei zeigte sich in beiden Gruppen nach einmaliger Fluoxetengabe eine Zunahme der Aktivierung in M1 ipsiläsional und gleichzeitig eine Verbesserung der motorischen Fähigkeit. Außerdem wurde weniger Aktivierung im Zerebellum, im kontraläsionalen Nucleus caudatus, in sekundären senso-motorischen Zentren, M1 inferior und Cingulum beobachtet. Unsere Daten zeigen teilweise ähnliche Ergebnisse; bei uns war während Untersuchung 1 bei den Patienten der L-DOPA Gruppe bei Bewegung der paretischen Hand mehr Aktivierung im kontraläsionalen Cingulum nachweisbar, als bei den Patienten der Placebogruppe; während Untersuchung 2 zeigten die Patienten der L-DOPA Gruppe bei Bewegung der paretischen Hand weniger Aktivierung im kontraläsionalen Gyrus cinguli und im Cerebellum, als die Patienten der Placebogruppe. Allerdings konnte innerhalb der L-DOPA Gruppe im Verlauf eine Zunahme der Aktivierung im Cingulum kontraläsional bei Bewegung der paretischen Hand nachgewiesen werden.

#### 4. Diskussion.....

#### 4.2. Motor Imagery.....

##### 4.2.1. Ergebnisse.....

Insgesamt 11 der untersuchten Patienten und 9 Probanden des Probandenkollektivs konnten die geforderte Bewegungsvorstellung korrekt ausführen, so dass deren Daten in die weitere Auswertung eingingen. Die beiden Gruppe unterschieden sich wiederum nicht signifikant in Geschlechter- und Altersverteilung.

Aufgrund zahlreicher bereits veröffentlichter Studien mit Nachweis von Aktivierung motorischer Areale bei Bewegungsvorstellung [z.B. 23,49,74,78,99] erfolgte hier eine hypothesengesteuerte Auswertung der Gruppenvergleiche mit unkorrigiertem  $p$  von 0,0001.

Bei zwei Patienten und einem Probanden ließen sich bei Bewegungsvorstellung keine Aktivierungen in motorischen Arealen nachweisen. Bei den übrigen Patienten und Probanden zeigten sich Aktivierungen in primär- und prämotorischen Arealen kontralateral; außerdem war bei den meisten Patienten und bei einigen Probanden ipsilaterale Aktivität nachweisbar. Dies ist konsistent mit anderen Bildgebungsstudien, die bei Bewegungsvorstellung ebenfalls Aktivierung in den entsprechenden motorischen Arealen zeigen konnten [23,49,56,74,78,89,99].

Aus den in den ROI-Analysen ermittelten Voxelzahlen wurde der Lateralitätsindex (LI) errechnet; die Lateralitätsindizes waren insgesamt für BA4 und für BA6 bei den Patienten und bei den Probanden bei Bewegungsvorstellung niedriger, als bei der entsprechenden Bewegung.

Beim Vergleich der Lateralitätsindizes in BA4 und in BA6 zwischen Bewegung und Bewegungsvorstellung der gesunden Hand der Patienten zeigten sich signifikant niedrigere LIs bei Bewegungsvorstellung. Dies war ebenfalls beim Vergleich der Lateralitätsindizes in BA6 zwischen Bewegung und Bewegungsvorstellung der rechten Hand der Probanden der Fall. Beim Vergleich der Lateralitätsindizes in BA6 zwischen Bewegung und Bewegungsvorstellung der linken Hand war ein Trend zu einem niedrigeren LI bei Bewegungsvorstellung zu sehen. Dies war bei der paretischen Hand der Patienten nicht der Fall. Es waren die Lateralitätsindizes für BA4 beim Vergleich Bewegung und Bewegungsvorstellung jeweils beider Hände der Probanden nicht signifikant unterschiedlich.

#### 4. Diskussion.....

In den One-Sample t-Tests der Bewegungsvorstellung zeigten sich bei Bewegungsvorstellung sowohl der paretischen, als auch der gesunden Hand der Probanden Aktivierungen in der SMA. Bei Bewegungsvorstellung der paretischen Hand waren des weiteren Aktivierungen im primär- und prämotorischen Kortex kontraläsional und im Zerebellum nachweisbar.

Bei Bewegungsvorstellung der Probanden zeigte sich allgemein weniger Aktivität als bei den Patienten. Bei Bewegungsvorstellung der linken Hand der Probanden waren Aktivierungen in prämotorischen Arealen beidseits, in den Basalganglien beidseits und im Zerebellum links nachweisbar; bei Bewegungsvorstellung der rechten Hand zeigte sich Aktivierung im Zerebellum rechts und in prämotorischen Arealen rechts.

Bei Bewegung der jeweiligen Hand zeigten sich wie erwartet sowohl in der Patienten-, als auch in der Probandengruppe Aktivierungen in prä- und primär motorischen Arealen.

Beim Vergleich Bewegung vs Bewegungsvorstellung hatten sowohl die Patienten, als auch die Probanden bei Bewegung der entsprechenden Hand mehr Aktivierung im Gyrus postcentralis der kontralateralen Seite, teilweise mehr Aktivierung im Zerebellum ipsilateral, und bei den Patienten war bei Bewegung der paretischen Hand mehr Aktivierung in M1 ipsiläsional, als bei Bewegungsvorstellung nachweisbar.

Beim Vergleich Bewegungsvorstellung vs Bewegung zeigten die Patienten bei Bewegungsvorstellung der gesunden Hand mehr Aktivierung in M1 und in prämotorischen Arealen ipsiläsional. Bei Bewegungsvorstellung der paretischen Hand konnte mehr Aktivierung in frontalen und prämotorischen Arealen ebenfalls ipsiläsional und im Cingulum kontraläsional gezeigt werden.

Bei den Probanden war ebenfalls bei Bewegungsvorstellung der linken Hand mehr Aktivierung in frontalen und prämotorischen Arealen links nachweisbar; bei Bewegungsvorstellung der rechten Hand zeigte sich hier vermehrt Aktivität präfrontal. Diese Unterschiede innerhalb der Gruppen könnten möglicherweise ihre Ursache in der Heterogenität der Patientengruppe und der kleinen Fallzahl haben. Außerdem könnte die Tatsache, dass sämtliche Probanden Rechtshänder waren, bei den Patienten aber die Lokalisationen der Läsion teils links, teils rechts vorlag, eine Rolle gespielt haben [86].

Im Vergleich der rechten Hand der Probanden mit der gesunden Hand der Patienten war bei den Patienten bei Bewegung mehr Aktivierung im prämotorischen Kortex ipsilateral zur bewegten Hand nachzuweisen. Dies passt zu den bereits genannten Ergebnissen mit

#### 4. Diskussion.....

vermehrter Aktivierung ipsilateral. Beim Vergleich der Bewegungsvorstellung ergab sich hier kein Unterschied.

Im Vergleich der linken Hand der Probanden mit der paretischen Hand der Patienten war bei den Probanden bei Bewegung mehr Aktivierung okzipital nachweisbar, was nur dadurch zu erklären ist, dass die Instruktionen unterschiedlich verarbeitet wurden. Außerdem zeigten die Probanden mehr Aktivierung in der SMA kontralateral und im Zerebellum ipsilateral.

Bei Bewegungsvorstellung der paretischen / linken Hand zeigten die Patienten mehr Aktivierung im Prämotorischen Kortex ipsilateral zur entsprechenden Seite. Dies könnte möglicherweise dadurch erklärt werden, dass die Fähigkeit der Patienten zur Bewegungsvorstellung der paretischen Hand eingeschränkt ist, und sie, ähnlich wie bei Bewegung der paretischen Hand, ipsilaterale motorische Areale zusätzlich aktivieren.

#### 4.2.2. Methodische Aspekte.....

Allgemein muss gesagt werden, dass die geringe Gruppengröße (analog zur Diskussion unter Punkt 4.1.2 im Diskussionsteil zur Bewegungsausführung) auch hier eine Einschränkung der Aussagekraft bewirkt.

Auch ist eine absolute Kontrolle des Verhaltens, also ob der zu untersuchende Proband oder Patient die Vorstellung der gewünschten Bewegung tatsächlich ausführt, unmöglich. Eine Reihe von Fehlerquellen muss diskutiert werden:

##### Fehlende Compliance:

Anders als bei tatsächlicher Bewegung kann nicht kontrolliert werden, ob die gewünschte Bewegungsvorstellung wirklich ausgeführt wird. Sharma et al [111] schlagen hierzu ein Verfahren vor, bei dem der Patient visuell über die Präsentation von Zahlen die Bewegungsvorstellung der den entsprechenden Zahlen zugeordneten Fingern durchführen muss. Nach einem unvorhergesehenen Abbruch des Vorgangs muss der Patient den aktuell geforderten Finger angeben, dies wird mit der aktuellen Zahl abgeglichen und soll so als Bestätigung der korrekten Ausführung dienen. Allerdings kann der Patient trotzdem während der Untersuchung alternative Strategien anwenden.

#### 4. Diskussion.....

##### Alternative Strategien:

Anstatt die Bewegungsvorstellung in der eigenen, persönlichen Perspektive auszuführen, kann sich der Patient stattdessen die Bewegung visuell oder in Form einer dritten Person vorstellen [52]. Dieses Problem ist nicht kontrollierbar, kann aber durch retrospektive Befragung erfasst werden.

##### Simultane Bewegungen:

Vor Durchführung der Untersuchung kann zum Ausschluss simultaner Bewegungen mithilfe von EMG-Kontrolle die Bewegungsvorstellung geübt werden [89], wie dies auch in unserer Studie durchgeführt wurde. Optimal wäre eine EMG-Kontrolle auch während der fMRT-Untersuchung, was allerdings technisch schwierig ist. Wir kontrollierten die Bewegungen der Hände über die bereits erwähnten Griffabnehmer; jedoch lassen sich hierüber niedrigamplitudige Bewegungen nicht sicher ausschließen.

##### Chaotisches Motor Imagery:

Dieser von Sharma et al [111] geprägte Begriff bezeichnet die Unfähigkeit, Motor Imagery nach Läsion des ZNS korrekt auszuführen, bedingt durch strukturelle Schädigung. Wie im Ergebnisteil gezeigt, waren von unseren 17 untersuchten Patienten nur 11 in der Lage, Motor Imagery korrekt auszuführen.

#### 4.2.3. Vergleich mit der Literatur.....

Bei gesunden Probanden konnte ein positiver Trainingseffekt durch Motor Imagery auf motorische Leistungen gezeigt werden [22,27,87]. Bislang sind vergleichsweise wenig klinische Studien zur Effektivität von Motor Imagery bei Patienten in der Rehabilitation nach zerebraler Ischämie veröffentlicht [15,18,20,73,95,96]. Darin wurden Patienten unterschiedlichen Infarktalters (durchschnittlich 1,3 bis 24 Monate nach Infarkt) mit unterschiedlichen Interventionen (verschiedene Anweisungen zur Durchführung der Bewegungsvorstellung gekoppelt mit unterschiedlichen anderen Rehabilitationsmaßnahmen) untersucht, und das Outcome wurde mit verschiedenen klinischen Scores bewertet, so dass diese Heterogenität keine allgemeine Schlussfolgerung zulässt. Alle Studien konnten jedoch einen Benefit für die Patienten auf die motorische Rekonstitution durch Motor Imagery zeigen. Allerdings untersuchte nur eine Studie [73]

das Follow-Up nach 1 Monat, so dass nicht sicher gesagt werden kann, ob Motor Imagery einen langanhaltenden Therapieerfolg bietet.

Funktionelle Bildgebungsstudien, die Motor Imagery an gesunden Probanden untersuchten, zeigten robuste Aktivierungen des sekundären motorischen Netzwerkes und des ipsilateralen Zerebellums, aber teilweise nur schwache oder inkonsistente Aktivierung in M1 [3,41,67,89]. Andere funktionelle Bildgebungsstudien jedoch konnten ebenfalls robuste Aktivierungen in M1 kontralateral nachweisen [23,74]. Porro et al [99] zeigten eine Aktivierung von M1 ipsilateral während Motor Imagery.

Die Ergebnisse des LI der gesunden Probanden passen zu den Ergebnissen, die Sharma et al 2008 [111] darstellten; dabei wurde an 14 gesunden Probanden der gewichtete Lateralitätsindex (wLI, nach der Methode von Naccarato et al [88]) für BA 4 während Bewegung und Bewegungsvorstellung der dominanten, rechten Hand errechnet; es zeigten sich keine Unterschiede des wLI. Ebenfalls konnten signifikant weniger aktivierte Voxel in BA4 während der Bewegungsvorstellung gezeigt werden. In anderen veröffentlichten Arbeiten variiert die Beteiligung von BA4 während MI von keiner Aktivierung [46] oder nur flüchtiger Aktivierung [17] über geringere Aktivierung [67,100] bis zu gleich ausgeprägter Aktivierung in BA4 während MI im Vergleich zu tatsächlicher Bewegung [114]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten durch methodische Unterschiede oder auch die Schwierigkeit der Kontrolle der Compliance bedingt sein, die bereits oben in der Diskussion dargestellt sind.

Die vorliegende Untersuchung belegt, dass Patienten nach zerebraler Ischämie in ähnlichem Maße wie gesunde Probanden zu Motor Imagery fähig sind. Ob die genannten Trends in einem größeren Kollektiv Signifikanzniveau erreichen, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Wir konnten zeigen, dass bei Bewegungsvorstellung der paretischen Hand kein signifikant unterschiedlicher LI im Vergleich zur Bewegungsausführung vorliegt.

Allerdings war der LI bei Bewegungsvorstellung der gesunden Hand in BA4 und in BA6 im Vergleich zur Bewegungsausführung signifikant niedriger. Ebenfalls zeigte der Vergleich des LI zwischen Bewegungsvorstellung und Bewegungsausführung der rechten Hand der Probanden in BA6 einen signifikant niedrigeren LI bei Bewegungsvorstellung.

#### 4. Diskussion.....

Ein ähnlicher Vergleich war für die linke Hand der Probanden als Trend zu sehen, der allerdings nicht Signifikanzniveau erreicht.

Bei Auswertung der Ergebnisse des Verlaufs des LI während der motorischen Rehabilitation war bei den Patienten der L-DOPA Gruppe ein Trend zu einem positiveren LI bei Bewegung der gesunden Hand aufgefallen (siehe oben). Ob dies in Zusammenhang mit den Ergebnissen des niedrigeren LI bei Bewegungsvorstellung der gesunden Hand steht, ist unklar.

Aktuell gibt es zwei Arbeiten, welche Untersuchungen an Patienten nach zerebraler Ischämie mit Motor Imagery und funktioneller Bildgebung durchführten. Kimberley et al [63] untersuchten 10 Patienten nach zerebraler Ischämie (8-113 Monate nach Infarkt) ohne aktive Beweglichkeit der betroffenen Hand und 10 gesunde rechtshändige Probanden. Die Aufgabe bestand in der Bewegung des gesunden Handgelenks der Patienten oder rechten Handgelenks der Probanden, sowie die entsprechende Bewegungsvorstellung des paretischen / linken Handgelenks im Blockdesign. Die Bewegungen des Handgelenkes wurde über ein Elektrogoniometer aufgezeichnet, außerdem erfolgte am Ende der Untersuchung über einen Fragebogen eine Einschätzung der Fähigkeit, Motor Imagery korrekt auszuführen. Es erfolgte eine ROI-Analyse von M1, S1, SMA und pre-SMA. Dabei zeigten die Patienten kontralaterale Aktivierung in S1, aber ipsilaterale Aktivierung in M1 und SMA, wohingegen die Probanden Aktivierungen nur kontralateral zeigten.

In einer anderen Arbeit untersuchten Lehericy et al [70] 6 Patienten nach zerebraler Ischämie im Striato-Pallidum oder Thalamus mit sekundärer unilateraler Dystonie, sowie 7 gesunde Probanden. Die Aufgabe bestand aus Flexion und Extension der Finger und der entsprechenden Bewegungsvorstellung. Während der Trainingsperiode und der Untersuchung erfolgte eine visuelle Kontrolle der korrekten Ausführung, über einen Fragebogen erfolgte die Einschätzung der Fähigkeit, Motor Imagery korrekt auszuführen. Die Autoren berichten von einer Überaktivierung in bilateralen motorischen, prämotorischen und präfrontalen Arealen, Insula, Precuneus und Zerebellum, sowie in parietalen Arealen und Striatum kontralateral zur Läsion bei Bewegung der dystonen Hand, im Vergleich zur linken Hand der Probanden. Bei Bewegung der gesunden Hand wurde im Vergleich zur rechten Hand der Probanden Überaktivierung in pre-SMA, präfrontalen und parietalen Arealen, Insula und Zerebellum bilateral, sowie im ipsilateralen Prämotorkortex und im kontralateralem Striatum gesehen. Während Bewegungsvorstellung beider Hände zeigte sich Überaktivierung in bilateralen parietalen, prämotorischen und

präfrontalen Arealen; bei den gesunden Probanden wurde während Bewegungsvorstellung mehr präfrontale und weniger sensomotorische Aktivierung beobachtet, als bei Bewegung.

Unsere Ergebnisse mit Nachweis von Aktivierung primär- und prämotorischer Areale kontraläsional bei Bewegungsvorstellung der paretischen Hand der Patienten, sowie mehr Aktivierung im Prämotorischen Kortex kontraläsional bei Bewegungsvorstellung der paretischen Hand der Patienten, im Vergleich mit Bewegungsvorstellung der linken Hand der Probanden, passen zu den Ergebnissen von Kimberley et al [63].

Die Ursache, warum in den Gruppenvergleichen bei den Patienten und den Probanden insgesamt nur wenig Aktivität nachweisbar ist, während bei allen Untersuchten bis auf zwei Patienten und einen Probanden bei Bewegungsvorstellung Aktivierungen im motorischen System zeigten, ist unklar. Es kann aufgrund oben genannter methodischer Faktoren nicht sicher gesagt werden, inwieweit die Aufgabe korrekt ausgeführt wurde. Denkbar wären auch interindividuell heterogene Aktivierungen innerhalb der Areale des motorischen Systems, so dass in der Gruppenanalyse keine einheitliche Aktivierung nachgewiesen werden konnte. Bei den Patienten kommt erschwerend hinzu, dass durch die Tatsache, dass sowohl links-, als auch rechtshemisphärische Infarkte in die Auswertung eingingen, ehemals dominante und nicht-dominante Seiten zusammengefasst wurden, was möglicherweise heterogene Aktivierungen erklären könnte. Die unterschiedlichen Ergebnisse beim Vergleich Bewegungsvorstellung vs Bewegung rechts, bzw. links innerhalb der Probandengruppe könnte ebenfalls durch die Händigkeit erklärt werden. Zum Einfluss der Händigkeit auf Motor Imagery existiert eine Arbeit von Maruff et al [86], die zeigte, dass Geschwindigkeitsunterschiede zwischen dominanter und nicht-dominanter Hand für Ausführung einer bestimmten Bewegung bei Bewegungsvorstellung größer sind, als bei tatsächlicher Bewegung. Unseres Wissens existiert aktuell keine funktionelle Bildgebungsstudie, die sich mit dem Effekt von Händigkeit auf Motor Imagery befasst.

Zusammengefasst sind unsere Daten eingeschränkt durch mögliche Inkonsistenzen aufgrund unterschiedlicher Händigkeit der Patienten (bedingt durch die unterschiedlichen Infarktlokalisationen) und damit Heterogenität der Gruppe, sowie der kleinen Fallzahl. Im Vergleich mit den wenigen Daten zu Motor Imagery nach zerebraler Ischämie zeigten sich jedoch Übereinstimmungen mit Nachweis von Aktivität in kontraläsionalen prä- und primärmotorischen Arealen bei Bewegungsvorstellung der paretischen Hand der Patienten.

#### 4. Diskussion.....

Bei Betrachtung des Lateralitätsindex konnten signifikante Unterschiede in BA4 und in BA6 bei Bewegung / Bewegungsvorstellung der gesunden Hand der Patienten festgestellt werden.

Im Gegensatz zu signifikant niedrigeren LIs von BA6 bei Bewegungsvorstellung der gesunden Hand der Patienten und der rechten Hand der Probanden (im Vergleich zur Bewegungsausführung) konnte bei Bewegungsvorstellung der paretischen Hand der Patienten kein Unterschied zum LI bei Bewegungsausführung gezeigt werden. Dies könnte Ausdruck einer Beeinträchtigung der Bewegungsvorstellung der Patienten

In den Gruppenanalysen mit SPM konnte im Vergleich zur Probandengruppe bei den Patienten bei Bewegungsvorstellung der paretischen Hand mehr Aktivierung im Bereich des Prämotorischen Kortex kontraläsional, also ipsilateral nachgewiesen werden.

Allerdings sollte versucht werden, diese Ergebnisse an einem größeren und einheitlicheren Patientenkollektiv zu bestätigen. Außerdem sollten mögliche Effekte der Händigkeit auf Motor Imagery an gesunden Probanden in einer funktionellen Bildgebungsstudie untersucht werden.

## 5. Zusammenfassung.....

Zerebrale Ischämien sind die häufigsten Ursachen des Schlaganfalls, der in den Industrienationen die häufigste Ursache frühzeitiger Invalidität darstellt. Mit der steigenden Zahl der betroffenen Patienten bekommt die Rehabilitation nach Schlaganfall immer größere Bedeutung, es erscheinen ergänzend zu den bislang eingesetzten Verfahren (wie z.B. Physiotherapie) sowohl pharmakologische (L-DOPA), als auch kognitive Verfahren (z.B. Bewegungsvorstellung „Motor Imagery“) als vielversprechende Therapieansätze. Derzeit ist nicht klar, inwieweit die zerebralen Wirkmechanismen, die solchen Verfahren zugrunde liegen, über die zerebrale Plastizität vermittelt werden. Die funktionelle Bildgebung kann Beiträge zur Erforschung dieser Mechanismen und damit eine Plausibilitätskontrolle für die Wirksamkeit dieser Verfahren liefern. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den Effekt der adjuvanten pharmakologischen Therapie mit L-DOPA auf die neuronale Plastizität während der motorischen Funktionserholung zu testen und zusätzlich die Veränderungen der neuronalen Repräsentation bei Bewegungsvorstellung nach zerebraler Ischämie zu untersuchen. In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Pilotstudie wurde mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) der Effekt von L-DOPA in Kombination mit Physiotherapie auf die neuronale Plastizität nach zerebraler Ischämie untersucht. 17 Patienten erhielten über 4 Wochen 100mg L-DOPA oder ein Placebopräparat zusammen mit standardisierter Physiotherapie auf neurophysiologischer Basis. Zu Beginn und am Ende der Behandlung erfolgte eine funktionelle Magnetresonanztomographie (Untersuchung 1 und 2) und die Erhebung der motorischen Funktion mittels Rivermead-Score. Während der fMRT Untersuchungen wurden isometrische Griffbewegungen beider Hände im Wechsel und gleichzeitig, sowie die Vorstellung dieser Handbewegungen (Motor Imagery) in pseudo-randomisierter Abfolge im Block-Design durchgeführt. Als Vergleich diente eine Gruppe 12 gesunder Probanden. Die Handbewegungen wurden über Griffabnehmer aufgezeichnet. Die drei Gruppen (L-DOPA, Placebo, Probanden) unterschieden sich nicht signifikant in Alter und Geschlecht, zwischen den beiden Patientengruppen gab es keine Unterschiede bezüglich motorischer Funktion zu Beginn der Studie. Die Patienten der L-DOPA Gruppe verbesserten sich im Verlauf der 4 Wochen in ihrer motorischen Funktion der paretischen Hand signifikant ( $p < 0,05$ ). Die Analyse der aufgezeichneten Handbewegungen ergab zum Teil nicht identische Ergebnisse beim Vergleich zwischen den Gruppen. In der funktionellen Magnetresonanztomographie waren bei den Patienten bei Bewegung der paretischen Hand Aktivierungen im Primären Motorischen Kortex und im Prämotorischen

Kortex ipsiläsional und teilweise kontraläsional nachweisbar, diese Aktivierungen waren teilweise ausgedehnter und mehr nach dorsal verschoben als bei den Probanden.

Bei Analyse des Lateralitätsindex der paretischen Hand (Vergleich kontra- / ipsilaterale Aktivierung) ergaben sich individuell unterschiedliche Verläufe, diese stellten sich bei Bewegung der paretischen Hand innerhalb der L-DOPA Gruppe inhomogener dar. Allerdings ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen oder im Verlauf. In den Gruppenanalysen zeigten die Patienten der L-DOPA Gruppe bei Bewegung der paretischen Hand eine Zunahme der Aktivierung im Cingulum kontraläsional, bei Bewegung der gesunden Hand eine Abnahme der Aktivierung im Premotorkortex kontraläsional. In der Placebogruppe konnte bei Bewegung der gesunden Hand eine Zunahme der Aktivierung im Primär-motorischen Kortex kontraläsional und im Cingulum bilateral, bei Bewegung der paretischen Hand eine Abnahme der Aktivierung innerhalb prämotorischer Areale kontraläsional gezeigt werden. Bei den Probanden waren zwischen beiden Untersuchungen bei Bewegung der linken Hand signifikante Unterschiede innerhalb des prämotorischen Kortex nachweisbar.

Unsere Ergebnisse entsprechen in großen Teilen den in der Literatur beschriebenen Veränderungen in der Rehabilitation nach zerebraler Ischämie. Ein eindeutiger Effekt von L-DOPA konnte hierbei jedoch nicht nachgewiesen werden.

Insgesamt 11 Patienten und 9 Probanden konnten die Bewegungsvorstellung korrekt ausführen. Der Vergleich des Lateralitätsindex zeigte Unterschiede in Prämotorischen Arealen bei Bewegungsvorstellung der gesunden Hand der Patienten und der rechten Hand der Probanden, was bei Bewegungsvorstellung der paretischen Hand nicht zu sehen war; dies könnte Ausdruck einer Beeinträchtigung in der Ausführung der Bewegungsvorstellung nach zerebraler Ischämie sein. Beim Vergleich Bewegung und Bewegungsvorstellung waren innerhalb der Probandengruppe Unterschiede zwischen links und rechts darstellbar, ein möglicher Hinweis auf den Effekt der Händigkeit.

Wir konnten zeigen, dass Patienten nach zerebraler Ischämie bei der Ausführung von Motor Imagery, ähnlich wie bei Bewegungsausführung, kompensatorisch zusätzliche Areale aktivieren.

Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven, die auch einen kombinierten Effekt von Motor Imagery und L-DOPA untersuchen sollten, sind notwendig, um die Zusammenhänge von neuronaler Plastizität und der Funktionserholung nach zerebraler Ischämie eingehender zu erforschen und im Sinne einer noch gezielteren Rehabilitation diesen Zusammenhang verstehen zu lernen.

6. Literaturverzeichnis.....

- [1] Barker WH, Mullooly JP: Stroke in a defined elderly population, 1967-1985. A less lethal and disabling but no less common disease  
Stroke 28:284-290 (1997)
- [2] Berk JD, Hyman SE: Addiction, Dopamine, and the Molecular Mechanisms of Memory  
Neuron 25:515-532 (2000)
- [3] Binkofski FAK, Stephan KM, Posse S, Schormann T, Freund H, Zilles K, Seitz RJ: Broca's region subserves imagery of motion: A combined cytoarchitectonic and fMRI study  
Hum Brain Mapp 11:273-285 (2000)
- [4] Boyeson MG, Feeney DM: Intraventricular Norepinephrine Facilitates Motor Recovery Following Sensorimotor Cortex Injury  
Pharmacol Biochem Behav 35:497-501 (1990)
- [5] Breitenstein C, Flöel A, Korsukewitz C, Wailke S, Bushuven S, Knecht S: A shift of paradigm: From noradrenergic to dopaminergic modulation of learning?  
J Neurol Sci 248:42-47 (2006)
- [6] Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, Baron JC: Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed-performance paradigm  
Stroke 32:2534-2542 (2001)
- [7] Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, Marie RM, Baron JC: Sequential Activation Brain Mapping after Subcortical Stroke: Changes in Hemispheric Balance and Recovery  
Neuroreport 12:3883-3886 (2001)
- [8] Calautti C, Baron JC: Functional Neuroimaging Studies of Motor Recovery After Stroke in Adults. A Review  
Stroke 34:1553-1566 (2003)
- [9] Calautti C, Naccarato M, Jones PS, Sharma N, Day DD, Carpenter AT, Bullmore ET, Warburton EA, Baron JC: The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study  
NeuroImage 34:322-331 (2007)

6. Literaturverzeichnis.....

- [10] Carter CS, Heckers S, Nichols T, Pine DS, Strother S: Optimizing the Design and Analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging research Studies  
Biol Psychiatry 64:842-849 (2008)
- [11] Chollet F, Weiller C : Imaging recovery of function following brain injury  
Curr Opin in Neurobiol 4:226-230 (1994)
- [12] Cramer SC, Nelles G, Benson RR, Kaplan JD, Parker RA, Kwong KK, Kennedy DN, Finklestein SP, Rosen BR: A Functional MRI Study of Subjects Recovered From Hemiparetic Stroke  
Stroke 28:2518-2527 (1997)
- [13] Cramer SC, Chopp M: Recovery recapitulates ontogeny  
Trends Neurosci 23:265-271 (2000)
- [14] Crisostomo EA, Duncan PW, Propst M, Dawson DV, Dacis JN: Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients.  
Ann Neurol 23: 94-7 (1988)
- [15] Crosbie JH MS, Gilmore DH, Wiggam MI: The adjunctive role of mental practice in the rehabilitation of the upper limb after hemiplegic stroke: A pilot study  
Clin Rehabil 18:60-68 (2004)
- [16] Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, Freo U, Piron L, Battistin L: Effects of Fluoxetine and Maprotiline on Functional Recovery in Poststroke Hemiplegic Patients Undergoing Rehabilitation Therapy  
Stroke 27:1211-1214 (1996)
- [17] Dechent P, Merboldt KD, Frahm J: Is the human primary motor cortex involved in motor imagery?  
Brain Res Cogn Brain Res 19:138-144 (2004)
- [18] de Vries S, Mulder T: Motor Imagery and Stroke Rehabilitation: A Critical Discussion  
J Rehabil Med 39:5-13 (2007)
- [19] Dietrich WD, Alonso O, Busto R, Watson BD, Loor Y, Ginsberg MD: Influence of Amphetamine treatment on Somatosensory Function of the Normal and Infarcted Rat Brain  
Stroke 21:147-150 (1990)

6. Literaturverzeichnis.....

- [20] Dijkerman HC M, Johnston M, MacWalter RS: Does motor imagery training improve hand function in chronic stroke patients? A pilot study  
Clin Rehabil 18:538-549 (2004)
- [21] Dobkin BH: Rehabilitation After Stroke  
N Engl J Med 352:1677-1684 (2005)
- [22] Driskell JE, Copper C, Moran A: Does mental practice enhance performance?  
J Sport Psychol 79:481-492 (1994)
- [23] Ehrsson HH, Geyer S, Naito E: Imagery of Voluntary Movement of Fingers, Toes, and Tongue Activates Corresponding Body-Part-Specific Motor Representations  
J Neurophysiol 90:3304-3316 (2003)
- [24] Feeney DM, Gonzalez A, Law WA: Amphetamine, Haloperidol, and Experience interact to affect rat of recovery after motor cortex injury.  
Science 217:855-857 (1982)
- [25] Feeney DM, Weisend MP, Kline AE: Noradrenergic Pharmacotherapy, Intracerebral Infusion and Adrenal Transplantation Promote Functional Recovery After Cortical Damage  
J Neural Transplant Plast 4:199-213 (1993)
- [26] Feeney DM: Rehabilitation Pharmacology: noradrenergic enhancement of physical therapy  
In: Ginsberg M, Bogousslavsky J (Hrsg): Cerebrovascular diseases, Pathophysiology, Diagnosis and Management, Vol. I, Blackwell Scientific Press Cambridge MA, S. 620-636 (1998)
- [27] Feltz DL, Landers DM: The effects of mental practice on motor skill learning an performance: a meta-analysis  
J Sport Psychol 5: 25-57 (1983)
- [28] Fernandez G, de Greiff A, von Oertzen J, Reuber M, Lun S, Klaver P, Ruhlmann J, Reul J, Elger CE: Language mapping in less than 15 minutes: real-time functional MRI during routine clinical investigation  
NeuroImage 14:585-594 (2001)
- [29] Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F, Pierot L, Burnod Y, Maier MA: Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation  
Stroke 33:1610-1617 (2002)

- [30] Fiebach JB, Schellinger PD: Moderne Kernspintechiken beim Schlaganfall.  
Nervenarzt 73:104-117 (2002)
- [31] Flöel A, Breitenstein C, Hummel F, Celnik P, Gingert C, Sawaki L, Knecht S, Cohen LG: Dopaminergic influences on formation of a motor memory  
Ann Neurol 58:121-130 (2005)
- [32] Flöel A, Hummel F, Breitenstein C, Knecht S, Cohen LG: Dopaminergic effects on encoding of a motor memory in chronic stroke  
Neurology 65:472-474 (2005)
- [33] Frackowiak RS, Ward N: The cerebral basis of functional recovery  
In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Price CJ, Zeki S, Ashburner JT, Penny WD (Hrsg.): Human Brain Function, Second Edition  
Elsevier, S. 105-123 (2004)
- [34] Freivogel S: Evidenzbasierte Konzepte in der motorischen Rehabilitation  
In: Dettmers Ch, Weiller C (Hrsg): Update Neurologische Rehabilitation, Hippocampus Verlag, S. 72-83 (2005)
- [35] Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, Hummel F, Leiguarda RC, Cohen LG: Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke  
Brain 127:747-758 (2004)
- [36] Fries W: Motorische Defizite nach Schlaganfall und Prognose der Funktionsrückbildung in Abhängigkeit von der Lokalisation der Infarkte  
Neurol Rehabil 3:205-212 (1997)
- [37] Friston KJ, Ashburner L, Frith CD, Poline JB, Frackowiak RS: Spatial registration and normalization of images  
Hum Brain Mapp 3:165-189 (1995)
- [38] Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RS: Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach  
Hum Brain Mapp 2:189-210 (1995)
- [39] Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ: Comments and Controversies – How Many Subjects Constitute a Study?  
NeuroImage 10:1-5 (1999)
- [40] Gazzaniga M, Ivry RB, Mangun GR: Cognitive Neuroscience: The biology of the mind.  
Norton & Company, New York, S. 106-118 (1998)

6. Literaturverzeichnis.....

- [41] Gerardin E, Sirigu A, Lehericy S, Poline JB, Gaymard B, Marsault C, Agid Y, Le Bihan D: Partially overlapping neural networks for real and imagined and movements  
Cereb Cortex 10:1093-104 (2000)
- [42] Giaquinto S, Buzzelli S, Di Francesco L, Lottarini A, Montenero P: On the prognosis of outcome after stroke  
Acta Neurol Scand 100: 202-208 (1999)
- [43] Goldstein LB: Common drugs may influence motor recovery after stroke  
Neurology 45:865-871 (1995)
- [44] Goldstein LB, Bullman S: Differential Effects of Haloperidol and Clozapine on Motor Recovery after Sensorimotor Cortex Injury in Rats  
Neurorehabil Neural Repair 16:321-325 (2002)
- [45] Grade C, Redford B, Chrostowski J, Tousaint L, Blackwell B: Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study  
Arch Phys Med Rehabil 79: 1047-1050 (1998)
- [46] Hanakawa T, Immisch I, Keiichiro T, Dimyan MA, Van Gelderen P, Hallet M: Functional Properties of Brain Areas Associated with Motor execution and Imagery  
J Neurophysiology 89:989-1002 (2003)
- [47] Hendricks HT, van Limbeek J, Geurts AC, Zwarts MJ: Motor Recovery after stroke: a systematic review of the literature.  
Arch Phys Med Rehabil 83:1629-1637 (2002)
- [48] Jackson PL, Lafleur MF, Malouin F, Richards CL, Doyon J : Potential role of mental practice using motor imagery in neurologic rehabilitation  
Arch Phys Med Rehabil 82: 1133-41 (2001)
- [49] Jackson PL, Lafleur MF, Malouin F, Richards CL, Doyon J : Functional cerebral reorganization following motor sequence learning through mental practice with motor imagery.  
NeuroImage 20:1171-180 (2003)
- [50] Jaillard A, Martin CD, Garambois K, Lebas JF, Hommel M: Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI study  
Brain 128:1122-1138 (2005)

- [51] Jay TM: Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms  
Prog Neurobiol 69:375-390 (2003)
- [52] Jeannerod M: Mental imagery in the motor context  
Neuropsychologia 33:1419-1432 (1995)
- [53] Jezzard P, Matthews PM, Smith S: Functional MRI: An introduction to methods.  
Oxford University Press, Oxford, S. 37-92 (2001)
- [54] Johansson BB: Neurotrophic Factors and Transplants  
In: Goldstein LB (Hrsg): Restorative Neurology: Advances in Pharmacotherapy for Recovery after Stroke  
Futura Publishing Company, Armonk, NY, S. 141-166 (1998)
- [55] Johansson BB: Brain Plasticity and Stroke Rehabilitation – The Willis Lecture  
Stroke 31:223-230 (2000)
- [56] Johansen-Berg H., Dawes H, Guy C, Smith SM, Wade DT, Matthews PM: Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy  
Brain 125:2731-2742 (2002)
- [57] Jones TA, Schallert T: Overgrowth and pruning of dendrites in adult rats recovering from neocortical damage  
Brain Research 581:156-160 (1992)
- [58] Jones TA, Kleim JA, Greenough WT: Synaptogenesis and dendritic growth in the cortex opposite unilateral sensorimotor cortex damage in adult rats: a quantitative electron microscopic examination  
Brain Research 773:142-148 (1996)
- [59] Kasamatsu T: Adrenergic regulation of visuocortical plasticity: a role of the locus coeruleus system  
Prog Brain Res 8:599-616 (1991)
- [60] Kerr JND, Wickens JR: Dopamine D-1/D-5 Receptor Activation Is Required for Long-Term Potentiation in the Rat Neostriatum in Vitro  
J Neurophysiology 85:117-124 (2004)
- [61] Kessler J, Thiel A, Karbe H, Heiss WD: Piracetam Improves Activated Blood Flow And Facilitates Rehabilitation of Poststroke Aphasic Patients  
Stroke 31: 2112-2116 (2000)

- [62] KimYR, Huang IJ, Lee SR, Tejima E, Mandeville JB, van Meer MPA, Dai G, Choi YW, Dijkhuizen RM, Lo EH, Rosen BR: Measurements of BOLD/CBV ratio show altered fMRI hemodynamics during stroke recovery in rats.  
J Cereb Blood Flow Metab 25:820-829 (2005)
- [63] Kimberley TJ, Khandekar G, Skraba LL, Spencer JA, Van Gorp EA, Walker SR: Neural Substrates for Motor Imagery in Severe Hemiparesis  
Neurorehabil Neural Repair 20:268-277 (2006)
- [64] Kline AE, Chen MJ, Tso-Olivas, DY, Feeney DM: Methylphenidate Treatment Following Ablation-Induced Hemiplegia in Rat: Experience During Drug Action Alters Effects on recovery of Function  
Pharmacol Biochem Behav 48:773-779 (1994)
- [65] Knecht S, Breitenstein C, Bushuven S, Wailke S, Kamoing S, Flöel A, Zwieterlood P, Ringelstein EB: Levodopa: Faster and better word learning in normal humans  
Ann Neurol 56:20-26 (2004)
- [66] Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU: Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls.  
Fortschr Neurol Psychiatr 70:657-662 (2002)
- [67] Lacourse MG, Orr ELR, Cramer SC, Cohen MJ: Brain activation during motor execution and motor imagery of novel and skilled sequential hand movements  
NeuroImage 27:505-519 (2005)
- [68] Lancaster JL, Summerlin JL, Rainey L, Freitas CS, Fox PT: The Talairach Daemon, a database server for Talairach Atlas Labels  
NeuroImage 5:633 (1997)
- [69] Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM: Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping  
Hum Brain Mapp 10:120-131 (2000)
- [70] Lehericy SCG, Gerardin E, Poline JB, Meunier S, Van de Moortele PF, Le Bihan D, Vidailhet M: Motor execution and imagination networks in post-stroke dystonia  
Neuroreport 15:1887-1890 (2004)
- [71] Liepert J, Bauder H, Miltner W HR, Taub E, Weiller C: Treatment-Induced Cortical Reorganization After Stroke in Humans  
Stroke 31:1210-1216 (2000)

- [72] Lincoln N, Leadbitter D: Assessment of motor function in stroke patients.  
Physiotherapy 65:48-51 (1979)
- [73] Liu KP, Chan CC, Lee TM, Hui-Chan CW: Mental imagery for promoting  
relearning for people after stroke: A randomized controlled trial  
Arch Phys Med Rehabil 85:1403-1408 (2004)
- [74] Lotze M, Montoya P, Erb M, Hülsmann E, Flor H, Klose U, Birbaumer N, Grodd  
W: Activation of Cortical and Cerebellar Motor Areas during Executed and  
Imagined Hand Movements: An fMRI Study  
J Cogn Neurosci 11: 491-501 (1999)
- [75] Loubinoux I, Boulanour K, Ranjeva JP, Carel C, Berry I, Rascol O, Celsis P,  
Chollet F: Cerebral Functional Magnetic Resonance Imaging Activation Modulated  
by a Single Dose of the Monoamine Neurotransmission Enhancers Fluoxetine and  
Fenozolone During Hand Sensorimotor Tasks  
J Cerebral Blood Flow Metab 19:1365-1375 (1999)
- [76] Loubinoux I, Pariente J, Boulanouar K, Carel C, Manelfe C, Rascol O, Celsis P,  
Chollet F: A Single Dose of the Serotonin Neurotransmission Agonist Paroxetine  
Enhances Motor Output : Double-Blind, Placebo-Controlled, fMRI Study in  
Healthy Subjects  
NeuroImage 15:26-36 (2002)
- [77] Loubinoux I, Tombari D, Pariente J, Gerdelat-Mas A, Franceries X, Cassol E,  
Rascol O, Pastor J, Chollet F: Modulation of Behavior and cortical motor activity in  
healthy subjects by a chronic administration of a serotonin enhancer  
NeuroImage 27:299-313 (2005)
- [78] Luft AR, Skalej M, Stefanou A, Klose U, Voigt K: Comparing Motion- and  
Imagery-Related Activation in the Human Cerebellum: A Functional MRI Study  
Hum Brain Mapp 6:105-113 (1998)
- [79] Luft AR, McCombe-Waller S, Whittall J, Forrester LW, Macko R, Sorkin JD,  
Schulz JB, Goldberg AP, Hanley DF: Repetitive Bilateral Arm Training and Motor  
Cortex Activation in Chronic Stroke – A Randomized Controlled Trial  
Journal American Medical Association 292:1853-1861 (2004)

6. Literaturverzeichnis.....

- [80] Luft AR, Forrester L, Macko RF, McCombe-Waller S, Whittall J, Villagra F, Hanley DF: Brain activation of lower extremity movement in chronically impaired stroke survivors  
NeuroImage 26:184-194 (2005)
- [81] Macchiocchi S, Diamond P, Alves W, Mertz T: Ischemic Stroke: Relation of Age, Lesion Location, and Initial Neurologic Deficit to Functional Outcome  
Arch Phys Med Rehabil 79:1255-57 (1998)
- [82] Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JH, Kraft RA: An Automated Method for Neuroanatomic and Cytoarchitectonic Atlas-based Interrogation of fMRI Data Sets  
NeuroImage 19:1233-1239 (2003)
- [83] Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JH: Precentral Gyrus Discrepancy in Electronic Versions of the Talairach Atlas  
NeuroImage 21:450-455 (2004)
- [84] Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL: Evolution of Cortical Activation During Recovery From Corticospinal Tract Infarction  
Stroke 31:656-661 (2000)
- [85] Martinsson L, Eksborg S, Wahlgren NG: Intensive Early Physiotherapy Combined with Dexamphetamine Treatment in Severe Stroke: A Randomized, Controlled Pilot Study  
Cerebrovasc Dis 16:338-345 (2003)
- [86] Maruff P, Wilson PH, De Fazio J, Cerritelli B, Hedt A, Currie J: Asymmetries between dominant and non-dominant hands in real and imagined motor task performance  
Neuropsychologia 37:379-384 (1999)
- [87] Mulder T, Zijlstra S, Zijlstra W, Hochstenbach J: The role of motor imagery in learning a totally novel movement  
Exp Brain Res 154:211-217 (2004)
- [88] Naccarato M, Calautti C, Jones PS, Day DJ, Carpenter TA, Baron JC: Does healthy aging affect the hemispheric activation balance during paced index-to-thumb opposition task? An fMRI study  
NeuroImage 32:1250-1256 (2006)

6. Literaturverzeichnis.....

- [89] Naito E, Kochiyama T, Kitada R, Nakamura S, Matsumura M, Yonekura Y, Sadato N: Internally Simulated Movement Sensations during Motor Imagery Activate Cortical Areas and the Cerebellum  
J Neurosci 22:3683-3691 (2002)
- [90] Nelles G, Spiekramann G, Jueptner M, Leonhardt G, Muller S, Gerhard H, Diener HC: Evolution of functional reorganization in hemiplegic stroke: a serial positron emission tomographic activation study  
Ann Neurol 46:901-909 (1999)
- [91] Nudo R: Mechanisms for recovery of motor function following cortical damage  
Curr Opin Neurobiol 16:639-644 (2006)
- [92] Nutt JG, Fellman JH: Pharmacokinetics of Levodopa  
Clin Neuropharmacol 7:35-49 (1984)
- [93] Orr ER, Rodriguez RW, Cramer SC: Functional Neuroimaging in Recovery from Stroke  
In: Hillary FG, DeLuca J (Hrsg.): Functional Neuroimaging in clinical Populations  
The Guilford Press, New York, S. 361-388 (2007)
- [94] Otani S, Daniel H, Roisin MP, Crepel F: Dopaminergic Modulation of Long-term Synaptic Plasticity in Rat Prefrontal Neurons  
Cereb Cortex 13:1251-1256 (2003)
- [95] Page SJ, Levine P, Sisto S, Johnston MV: A randomized efficacy and feasibility study of imagery in acute stroke  
Clin Rehabil 15:233-240 (2001)
- [96] Page SJ, Levine P, Leonard AC: Effects of mental practice on affected limb use and function in chronic stroke  
Arch Phys Med Rehabil 86:399-402 (2005)
- [97] Pariente J, Loubinoux I, Carel C, Albucher J-F, Leger A, Manelfe C, Rascol O, Chollet F: Fluoxetine Modulates Motor Performance And Cerebral Activation of Patients Recovering from Stroke  
Ann Neurol 50:718-729 (2001)
- [98] Paspalas CD, Goldman-Rakic PS: Presynaptic D1 Dopamine Receptors in Primate Prefrontal Cortex: Target-Specific Expression in the Glutamatergic Synapse  
J Neurosci 25:1260-1267 (2005)

- [99] Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P: Ipsilateral involvement of primary motor cortex during motor imagery  
Eur J Neurosci 12:3059-3063 (2000)
- [100] Porro CA, Francescato MP, Cettolo V, Diamond ME, Baraldi P, Zuiani C, Bazzocchi M, di Prampero PE: Primary Motor and Sensory Cortex Activation during Motor Performance and Motor Imagery: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study  
J Neurosci 16:7688-7698 (1996)
- [101] Price CJ, Friston KJ: Scanning patients with tasks they can perform  
Hum Brain Mapp 8:102-108 (1999)
- [102] Ricci S, Celani MG, Cantisani TA, Righetti E: Piracetam for Acute Ischemic Stroke  
Stroke 37:2191-2192 (2006)
- [103] Rijntjes M, Weiller C: Recovery of motor and language abilities after stroke: the contribution of functional imaging  
Prog Neurobiol 66:109-122 (2002)
- [104] Schaechter JD, Kraft E, Hilliard TS, Dijkhuizen RM, Benner T, Finklestein SP, Rosen BR, Cramer SC: Motor recovery and Cortical Reorganization after Constraint-Induced Movement Therapy in Stroke Patients: A Preliminary Study  
Neurorehabil Neural Repair 16:326-338 (2002)
- [105] Schallert T, Leasure JL, Kolb B: Experience-associated structural events, subependymal cellular proliferative activity, and functional recovery after injury to the central nervous system  
J Cerebral Blood Flow Metab 20:1513-1528 (2000)
- [106] Scheidtmann K, Fries W, Müller F, Koenig E: Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, doubleblind study  
Lancet 358:787-90 (2001)
- [107] Schultz W: Getting Formal with Dopamine and Reward  
Neuron 36:241-263 (2002)
- [108] Seghier ML, Lazeyras F, Pegna AJ, Annoni JM, Khateb A: Group analysis and the subject factor in functional magnetic resonance imaging: analysis of fifty right-handed healthy subjects in a semantic language task  
Hum Brain Mapp 29:461-477 (2008)

- [109] Seitz RJ, Höflich P, Binkofski F, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ: Role of the Premotor Cortex in Recovery from Middle Cerebral Artery Infarction  
Arch Neurol. 55:1081-1088 (1998)
- [110] Sharma N, Jones PS, Carpenter TA, Baron JC: Mapping the involvement of BA 4a and 4p during Motor Imagery  
NeuroImage 41:92-99 (2008)
- [111] Sharma N, Pomeroy VM, Baron JC: Motor Imagery – A backdoor to the motor system after stroke?  
Stroke 37:1941-1952 (2006)
- [112] Shepherd S, Carr J: Scientific Basis of Neurological Physiotherapy: Bridging the Gap between Science and Practice  
In: Dettmers Ch, Weiller C (Hrsg): Update Neurologische Rehabilitation, Hippocampus Verlag, S. 61-71 (2005)
- [113] Small SL, Hlustik P, Noll DC, Genovese C, Solodkin A: Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke  
Brain 125:1544-1557 (2002)
- [114] Solodkin A, Hlustik P, Chen EE, Small SL: Fine modulation in network activation during motor execution and motor imagery  
Cereb Cortex 14:1246-1255 (2004)
- [115] Sonde L, Nordström M, Nilsson CG, Lökk J, Viitanen M: A Double-Blind Placebo-Controlled Study of the Effects of Amphetamine and Physiotherapy after Stroke  
Cerebrovasc Dis 15:253-257 (2001)
- [116] Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE: Enhanced Neocortical Neural Sprouting, Synaptogenesis, and Behavioral Recovery With D-Amphetamine Therapy After Neocortical Infarction in Rats.  
Stroke 29:2381-2395 (1998)
- [117] Sutton RL, Feeney DM:  $\alpha$ -Noradrenergic agonists and antagonists affect recovery and maintenance of beam-walking ability after sensorimotor cortex ablation in the rat  
Restor Neurol Neurosci 4:1-11 (1992)

- [118] Sutton RL, Hovda DA, Chen MJ, Feeney DM: Alleviation of Brain Injury-Induced Cerebral Metabolic Depression by Amphetamine: A Cytochrome Oxidase Histochemistry Study  
Neural Plast 7:109-125 (2000)
- [119] Talairach J, Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain.  
Thieme Medical Publishers, Stuttgart, S. 9-18 (1988)
- [120] The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003  
Cerebrovas Dis 16:311–337 (2003)
- [121] Thirion B, Pinel P, Meriaux S, Roche A, Dehaene S, Poline JB: Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses  
NeuroImage 35:105-120 (2007)
- [122] Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, Gerdelat A, Albucher JF, Tardy J, Cassol E, Chollet F: A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable subcortical stroke patients  
NeuroImage 23:827-839 (2004)
- [123] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M: Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain  
NeuroImage 15:273-289 (2002)
- [124] Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, Unwin H, Greenlee R: Amphetamine Paired With Physical Therapy Accelerates Motor Recovery After Stroke  
Stroke 26:2254-2259 (1995)
- [125] Wang M, Vijharaghavan S, Goldman-Rakic PS: Selective D2 receptor actions on the functional circuitry of working memory  
Science 303:853-856 (2004)
- [126] Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ: Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study  
Brain 126:1430-1448 (2003a)
- [127] Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ: Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study  
Brain 126:2476-2496 (2003b)

6. Literaturverzeichnis.....

- [128] Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ: The Influence of Time After Stroke on Brain Activations during a Motor Task  
Ann Neurol 55:829-834 (2004)
- [129] Ward NS: Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke  
Postgrad Med J 81:510-514 (2005)
- [130] Weiller C, Ramsay SC, Wise RJS, Friston KJ, Frackowiak RSJ: Individual Patterns of Functional Reorganization in the Human Cerebral Cortex after Capsular Infarction  
Ann Neurol 33:181-189 (1993)

Tabelle 60: Rivermead Assessment (RMA)

Rivermead Motor Assessment (RMA)		
Allgemein	1	Freier Sitz, ohne Abstützen durch Arme oder Hände
	2	Vom Liegen zum Sitzen, ohne Therapeutenhilfe, ohne Vorgabe des Ablaufs
	3	Vom Sitzen zum Stehen innerhalb 15 Sek, mindestens 15 Sek stehen, abstützen mit der Hand erlaubt, Therapeutenhilfe wenn nötig
	4	Transfer Rollstuhl – Stuhl über die nicht betroffene Seite, abstützen wenn nötig
	5	Transfer Rollstuhl – Stuhl über die betroffene Seite, abstützen wenn nötig
	6	10 m gehen innerhalb eines Gebäudes, ohne Therapeutenhilfe, Gehhilfe erlaubt
	7	Eine Stockwerkhöhe Treppensteigen, Geländer oder Gehhilfe wenn nötig
	8	10 m freies Gehen innerhalb eines Gebäudes, ohne Hilfe
	9	10 m gehen, eine Tasche oder Sandsäckchen aufheben, umdrehen und zurücktragen, ohne Therapeutenhilfe, Gehhilfe wenn nötig
	10	40 m gehen außerhalb eines Gebäudes, ohne Therapeutenhilfe, Gehhilfe oder Schiene wenn nötig
	11	Vier Treppenstufen ohne Geländer rauf / runter gehen, mit Gehhilfe wenn nötig
	12	10 m laufen, symmetrisches Bewegungsmuster (Schrittlänge, Armpendel, Rhythmus...)
	13	5 x auf dem betroffenen Bein auf der Stelle hüpfen, abfangen des Hüpfens mit dem Vorfuß, kein Abstützen mit den Armen, ohne Therapeutenhilfe
		<b>Summe Teil I</b>
Bein / Rumpf	1	Aus Rückenlage auf die betroffene Seite drehen, nicht ziehen mit der Hand
	2	Aus Rückenlage auf die nicht betroffene Seite drehen, nicht ziehen mit der Hand
	3	„Half-Bridging“, aus Rückenlage Bridging-Position nur auf dem betroffenen Bein, wenn nötig bringt der Therapeut das Bein in die entsprechende Position
	4	Aus Rückenlage das betroffene Bein seitlich über den Betrand legen und zurück, keine Außenrotation im Hüftgelenk
	5	Rückenlage, betroffenes Bein angestellt (90° Knieflex), die Dorsalflexion sollte die Hälfte des Bewegungsausmaßes im nicht betroffenen Bein betragen
	6	Rückenlage, betroffenes Bein gestreckt abgelegt, aktive Dorsalflexion des betroffenen Fußes, keine Inversion und / oder Hüft- und Knieflexion, die 0° Position sollte erreicht werden
	7	Vom Sitzen zum Stand, ohne Einsatz der Arme, Gewicht auf beiden Füßen gleichmäßig verteilt
	8	Im Stehen das nicht betroffene Bein hochheben, auf einen Kasten / Stufe / Hocker stellen und wieder zurückstellen, ohne Beckenretraktion oder Kniehyperextension im betroffenen Bein
	9	Im Stand 5x mit dem gesunden Fuß auf den Boden tippen, ohne Beckenretraktion oder Kniehyperextension im betroffenen Bein
	10	Im Stand selektive Knieflexion der betroffenen Seite, bei extendierter Hüfte, Bewegungsauftrag: Ferse Richtung Gesäß
		<b>Summe Teil II</b>
Arm	1	Rückenlage, betroffener Arm in Elevation, aktive Schultergürtelprotraktion, Arm kann durch den Therapeuten in die Elevation gebracht und dort gehalten werden
	2	Rückenlage, betroffener Arm in Elevation, Außenrotation, Supination 2 Sek halten, der Ellenbogen sollte nahezu extendiert sein, ohne Therapeutenhilfe
	3	Rückenlage, betroffener Arm in Elevation, den Ellenbogen beugen und strecken, ohne Pronationsstellung des Unterarms
	4	Sitz, Arm seitlich am Rumpf gehalten, 90° Ellbogenflexion, Pro- und Supination des Unterarms, das Bewegungsausmaß sollte ¾ des vollen Ausmaßes erreichen
	5	Sitz am Tisch, Körpervorlage, einen Ball mit beiden Händen anheben und ablegen, die Ellbogen dabei extendiert, Schultergürtel protrahiert, Handfläche liegt dem Ball an, auf Extension von Hand und Finger vor Ergreifen des Balles achten
	6	Sitz am Tisch, betroffene Hand ergreift Tennisball, auf halber Höhe neben der betroffenen Seite ablegen, zurück zum Tisch, 5x wiederholen, Ellbogen und Handgelenk bleiben extendiert
	7	Sitz am Tisch, betroffene Hand ergreift Bleistift, der mit Daumen und Hand gegriffen wird, auf halber Höhe neben der betroffenen Seite ablegen, zurück zum Tisch, 5x wiederholen, Ellbogen und Handgelenk bleiben extendiert
	8	Sitz am Tisch, ein Stück Papier mit Daumen und Finger vom Tisch aufnehmen und wieder hinlegen, 5x wiederholen
	9	Sitz am Tisch, schneiden von Kitt mit Messer und Gabel auf einer Antirutschfolie, die kleinen Stücke in seitlich stehenden Behälter legen
	10	Sitz, der Arm liegt auf, der Daumen berührt die Fingerspitzen I/III/IV/V nacheinander, insgesamt 16 Berührungen in 10 Sek
	11	Sitz, der Arm liegt auf, zwanzig Pro- und Supinationsbewegungen der betroffenen Hand in die nicht betroffene Hand in 20 Sek
	12	Stand auf der Stelle, diese Position halten, 5x einen Ball auf den Boden pressen
	13	Stand, betroffene Seite 90° Schulterabduktion, die Hand gegen die Wand stützen, den Körper zur Wand und zurück drehen, extendierter Ellbogen
	14	Stand oder Sitz, ein Stirnband / Kordel um den Kopf legen und hinten Knoten, Ohne Kopfflexion, der betroffene Arm sollte nicht nur zum Halten benutzt werden
	15	Stand, „Pat-a-cake“, in Schulterhöhe auf zwei Markierungen klatschen, dann zusammen klatschen, re Hand klatscht auf li Markierung, li Hand klatscht auf re Markierung, dann beide Hände wieder zusammen, dan gesamten Ablauf 7 x in 15 Sek
		<b>Summe Teil III</b>

Für jede erfüllte Aufgabe wird ein Punkt vergeben.

7. Anhang.....

Tabelle 61: Mittlere Anstiegsgeschwindigkeit (N/s) bei Patienten

Mittlere Anstiegsgeschwindigkeit (N/s) bei Bewegung ...						
	Gesunde Hand		Paretische Hand		Beide Hände	
	U1	U2	U1	U2	U1	U2
dopa01	114,5	130,9	142,2	97,8	81,0	77,3
dopa02	103,6	56,6		19,4		39,7
dopa03	32,8	20,8	21,1	20,8	20,8	42,6
dopa04	103,9	5,9	41,4		61,1	
dopa05	74,5	102,3	13,4	73,2	39,6	56,2
dopa06	51,6	61,7	51,3	28,3	76,6	74,1
dopa07	92,2	82,6	20,5	23,4	55,1	48,4
dopa08	206,3		83,9		85,9	
plac01	97,4	110,6	20,9	125,6	73,7	103,6
plac02	41,2	23,7	29,9	85,8	32,6	56,1
plac03	41,5	97,4	53,8	88,7	52,5	78,5
plac04	40,4	13,1	20,8	18,2	20,7	11,6
plac05	122,7	100,1	72,7	91,9	85,0	77,3
plac06	85,7	120,6	77,3	78,1	87,2	83,4
plac07	80,0	115,2	86,8	96,9	71,1	87,9
plac08		101,2		110,8		86,3

U: Untersuchung

Tabelle 62 : Mittlere Anstiegsgeschwindigkeit (N/s) bei Probanden

Mittlere Anstiegsgeschwindigkeit (N/s) bei Bewegung...						
	Rechte Hand		Linke Hand		Beide Hände	
	U1	U2	U1	U2	U1	U2
pr01	78,7	82,7	63,8	54,7	79,2	71,2
pr02	20,2	24,3	34,3	41,1	31,2	15,9
pr03	77,7	56,4	132,1		99,6	
pr04	71,0	78,2	73,5		88,9	
pr05	91,1	97,7	111,9	133,3	125,5	160,3
pr06	22,9	19,0	26,3	19,6	29,8	15,9
pr07	52,4	51,6	76,2	47,0	55,7	42,9
pr08	18,5	54,1	32,3	52,8	27,1	60,5
pr09	53,1	90,7	62,5	101,4	65,4	99,9
pr10	67,8	59,5	66,3	67,9	60,4	69,1
pr11	58,7	68,7	48,3	96,9	52,2	111,0
pr12	140,1	179,9	84,2	90,1	128,4	140,7

U: Untersuchung

Tabelle 63: Anzahl der aktivierten Voxel in Brodmann Areal 4 bei der jeweiligen Bewegung (Patienten)

	Anzahl der aktivierten Voxel in ...											
	BA4 ipsiläsional bei Bewegung der paretischen Hand		BA4 kontraläsional bei Bewegung der paretischen Hand		BA4 kontraläsional bei Bewegung der gesunden Hand		BA 4 ipsiläsional bei Bewegung der gesunden Hand		BA4 ipsiläsional bei Bewegung beider Hände		BA4 kontraläsional bei Bewegung beider Hände	
	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2
dopa01	250	249	34	87	189	141	0	0	339	287	302	367
dopa02	288	322	245	31	216	274	6	0	95	262	425	266
dopa03	410	441	45	116	203	222	22	0	260	438	32	74
dopa04	95	234	0	0	332	242	0	0	196	211	247	250
dopa05	339	360	23	0	234	256	60	44	307	375	101	198
dopa06	212	0	0	0	164	228	0	0	136	100	41	200
dopa07	548	224	399	20	376	253	208	35	577	426	466	348
dopa08	305	85	161	90	386	391	89	0	253	115	337	356
dopa09	289	241	0	0	179	81	0	0	68	219	262	182
plac01	107	209	15	0	139	33	0	0	284	221	229	146
plac02	219	207	0	0	141	172	9	0	240	194	219	34
plac03	214	260	0	22	316	317	0	0	243	199	337	254
plac04	266	341	0	26	211	319	0	15	205	5	314	346
plac05	168	218	91	62	395	397	27	57	326	363	251	546
plac06	153	145	0	0	179	50	0	0	263	127	9	0
plac07	359	227	0	0	263	250	0	0	244	51	237	66
plac08	351	326	129	132	312	325	68	28	351	313	389	378

Gesamtzahl der aktivierten Voxel bei identischer Schwelle ( $p < 0,001$ )

BA: Brodmann Areal; U: Untersuchung

Tabelle 64: Anzahl der aktivierten Voxel in Brodmann Areal 6 bei der jeweiligen Bewegung (Patienten)

	Anzahl der aktivierten Voxel in ...											
	BA6 ipsiläsional bei Bewegung der paretischen Hand		BA6 kontraläsional bei Bewegung der paretischen Hand		BA6 kontraläsional bei Bewegung der gesunden Hand		BA 6 ipsiläsional bei Bewegung der gesunden Hand		BA6 ipsiläsional bei Bewegung beider Hände		BA6 kontraläsional bei Bewegung beider Hände	
	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2
dopa01	435	53	271	51	167	55	80	43	519	375	259	742
dopa02	890	729	1314	523	473	354	66	5	477	443	1319	487
dopa03	987	821	805	747	472	456	359	55	556	767	303	576
dopa04	39	112	123	79	406	197	5	15	157	163	593	425
dopa05	1117	774	765	495	641	934	453	400	998	1391	769	1251
dopa06	129	69	35	0	16	67	0	14	14	36	14	40
dopa07	1582	340	7610	321	1406	597	1019	207	1732	1243	1712	987
dopa08	548	206	903	376	817	799	316	66	406	393	705	637
dopa09	253	182	0	43	64	0	93	44	159	409	23	63
plac01	75	13	115	21	155	169	24	78	245	96	338	154
plac02	41	64	0	0	63	98	71	7	130	273	180	62
plac03	315	621	226	286	733	612	166	115	480	425	592	400
plac04	348	379	566	471	751	286	51	81	134	196	768	757
plac05	368	548	324	833	532	1287	253	460	496	1025	346	1674
plac06	131	47	9	0	255	49	0	0	107	73	41	15
plac07	569	284	78	46	275	329	97	179	460	7	224	39
plac08	592	421	836	449	1113	583	337	154	539	465	853	760

Gesamtzahl der aktivierten Voxel bei identischer Schwelle ( $p < 0,001$ )  
 BA: Brodmann Areal; U: Untersuchung

Tabelle 65: Anzahl der aktivierten Voxel in BA4 bei der jeweiligen Bewegung (Probanden)

	Gesamtzahl der aktivierten Voxel bei identischer Schwelle ( $p < 0.001$ )											
	BA4 links bei Bewegung der rechten Hand		BA4 rechts bei Bewegung der rechten Hand		BA4 rechts bei Bewegung der linken Hand		BA4 links bei Bewegung der linken Hand		BA4 links bei Bewegung beider Hände		BA4 rechts bei Bewegung beider Hände	
	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2
pr01	246	260	0	19	206	217	0	0	235	269	159	207
pr02	319	365	45	102	422	369	40	0	399	294	431	334
pr03	248	256	21	18	436	459	16	42	177	289	297	409
pr04	189	301	0	5	231	412	0	0	229	266	287	372
pr05	310	251	0	53	215	0	0	0	305	19	304	0
pr06	413	365	66	85	451	366	161	34	412	212	441	267
pr07	372	294	33	0	459	384	95	57	376	349	376	341
pr08	285	214	49	0	315	242	0	0	201	276	186	354
pr09	330	238	63	13	362	325	185	104	219	233	329	367
pr10	311	320	90	118	212	343	196	0	339	320	312	366
pr11	307	236	13	0	107	174	25	0	167	321	40	152
pr12	351	192	33	91	285	352	65	164	35	432	30	396

Gesamtzahl der aktivierten Voxel bei identischer Schwelle ( $p < 0.001$ )  
 BA: Brodmann Areal; U: Untersuchung

Tabelle 66: Anzahl der aktivierten Voxel in BA6 bei der jeweiligen Bewegung (Probanden)

	Anzahl der aktivierten Voxel in ...											
	BA6 links bei Bewegung der rechten Hand		BA6 rechts bei Bewegung der rechten Hand		BA6 rechts bei Bewegung der linken Hand		BA6 links bei Bewegung der linken Hand		BA6 links bei Bewegung beider Hände		BA6 rechts bei Bewegung beider Hände	
	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2
pr01	275	492	89	200	165	546	71	146	355	282	128	272
pr02	615	740	426	413	532	921	202	531	774	628	697	584
pr03	224	539	217	574	774	1300	26	276	6	633	279	1389
pr04	385	693	86	249	469	727	164	398	306	722	406	756
pr05	702	724	75	417	359	30	301	69	689	39	384	29
pr06	1358	1033	678	793	1013	1092	726	504	955	596	1096	940
pr07	1621	647	696	126	1035	508	585	580	1271	915	1120	372
pr08	452	462	247	77	575	550	97	134	248	431	255	602
pr09	519	511	638	452	809	634	574	586	441	359	673	706
pr10	384	420	523	513	593	593	293	123	663	968	820	1049
pr11	318	126	64	11	154	226	22	46	24	439	13	305
pr12	874	353	281	314	654	619	764	565	274	1264	232	1189

Gesamtzahl der aktivierten Voxel bei identischer Schwelle ( $p < 0.001$ )  
 BA: Brodmann Areal; U: Untersuchung

Tabelle 67: Anzahl der aktivierten Voxel in BA4 und BA6 bei Bewegung und Bewegungsvorstellung der paretischen Hand (Patienten)

	Anzahl der aktivierten Voxel in ...							
	BA4 ipsiläsional bei		BA4 kontraläsional bei		BA6 ipsiläsional bei		BA6 kontraläsional bei	
	Bewegung	Bewegungs- vorstellung	Bewegung	Bewegungs- vorstellung	Bewegung	Bewegung s- vorstellung	Bewegung	Bewegungs- vorstellung
	der paretischen Hand		der paretischen Hand		der paretischen Hand		der paretischen Hand	
dopa01	250	13	34	16	435	0	271	129
dopa03	410	129	45	0	987	176	805	295
dopa04	95	0	0	0	39	0	123	0
dopa05	339	159	23	77	1117	1329	765	1493
dopa06	212	0	0	0	129	9	35	0
dopa07	548	128	399	48	1582	736	7610	345
dopa08	305	0	161	103	548	409	903	651
plac02	219	0	0	0	41	18	0	99
plac03	214	0	0	0	315	331	226	516
plac04	266	0	0	29	348	231	566	357
plac07	359	13	0	0	569	642	78	575

Gesamtzahl der aktivierten Voxel bei identischer Schwelle ( $p < 0,001$ ); BA: Brodmann Areal

Tabelle 68: Anzahl der aktivierten Voxel in BA4 und BA6 bei Bewegung und Bewegungsvorstellung der gesunden Hand (Patienten)

	Anzahl der aktivierten Voxel in ...							
	BA4 kontraläsional bei		BA4 ipsiläsional bei		BA6 kontraläsional bei		BA6 ipsiläsional bei	
	Bewegung	Bewegungs- vorstellung	Bewegung	Bewegungs- vorstellung	Bewegung	Bewegungs- vorstellung	Bewegung	Bewegungs- vorstellung
	der gesunden Hand		der gesunden Hand		der gesunden Hand		der gesunden Hand	
dopa01	189	0	0	6	167	0	80	68
dopa03	203	230	22	20	472	915	359	417
dopa04	332	0	0	0	406	174	5	71
dopa05	234	0	60	234	641	329	453	1400
dopa06	164	0	0	0	16	0	0	0
dopa07	376	0	208	79	1406	138	1019	547
dopa08	389	54	89	76	817	518	316	610
plac02	141	0	9	0	63	33	71	19
plac03	316	43	0	0	733	389	166	207
plac04	211	0	0	0	751	236	51	55
plac07	263	6	0	0	275	222	97	287

Gesamtzahl der aktivierten Voxel bei identischer Schwelle ( $p < 0,001$ ); BA: Brodmann Areal

Tabelle 69: Anzahl der aktivierten Voxel in BA4 und BA6 bei Bewegung und Bewegungsvorstellung der linken Hand (Probanden)

	Tabelle 69							
	BA4 rechts bei		BA4 links bei		BA6 rechts bei		BA6 links bei	
	Bewegung	Bewegungs- vorstellung	Bewegung	Bewegungs- vorstellung	Bewegung	Bewegungs- vorstellung	Bewegung	Bewegungs- vorstellung
	der linken Hand		der linken Hand		der linken Hand		der linken Hand	
pr01	206	64	0	52	165	655	71	390
pr02	422	0	40	0	532	0	202	0
pr03	436	0	16	0	774	17	26	117
pr04	231	28	0	0	469	1057	164	697
pr06	451	317	161	18	1013	770	726	633
pr07	459	250	95	139	1035	985	585	1270
pr08	315	0	0	0	575	423	97	371
pr09	362	34	185	62	809	574	574	541
pr11	107	0	25	0	154	0	22	0

Gesamtzahl der aktivierten Voxel bei identischer Schwelle ( $p < 0,001$ ); BA: Brodmann Areal

Tabelle 70: Anzahl der aktivierten Voxel in BA4 und BA6 bei Bewegung und Bewegungsvorstellung der rechten Hand (Probanden)

	Anzahl der aktivierten Voxel in ...							
	BA4 links bei		BA4 rechts bei		BA6 links bei		BA6 rechts bei	
	Bewegung	Bewegungs- vorstellung	Bewegung	Bewegungs- vorstellung	Bewegung	Bewegungs- vorstellung	Bewegung	Bewegungs- vorstellung
	der rechten Hand		der rechten Hand		der rechten Hand		der rechten Hand	
pr01	246	89	0	161	275	724	89	963
pr02	319	0	45	0	615	0	426	12
pr03	248	0	21	0	224	0	217	78
pr04	189	0	0	0	385	248	86	152
pr06	413	237	66	0	1358	765	678	410
pr07	372	302	33	38	1621	1915	696	905
pr08	285	5	49	0	452	214	247	175
pr09	330	139	63	110	519	538	638	733
pr11	307	349	13	41	318	653	64	303

Gesamtzahl der aktivierten Voxel bei identischer Schwelle ( $p < 0,001$ ); BA: Brodmann Areal

## 8. Danksagung.....

Vielen Dank an Herrn **Prof. Dr. med. Ludolph** für die Möglichkeit, in seiner Abteilung zu promovieren.

Ganz besonderer Dank gilt all jenen **Patienten**, die trotz ihrer Erkrankung die Strapazen des weiten Weges von Bad Aibling nach Ulm und zurück für die Untersuchungen im MRT auf sich genommen haben.

Herzlichen Dank auch an alle **Probanden**, die ihre Zeit für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben.

Besonderen Dank an Frau **Sonja Fuchs** für die Durchführung und Organisation der MRT-Untersuchungen.

Vielen Dank an Herrn **Ralph Kühne**, Herrn **Dr. Volker Diekmann**, Herrn **Bruno Glinkemann** und Herrn **Dr. HP Müller** für die technische Unterstützung.

Vielen Dank an Frau **Dr. biol. Dorothee Lulé**, sowie meine Mitdoktoranden **Wolfgang Loichinger** und **Stephan Scharpf** für ihre Unterstützung und zahlreiche hilfreiche Tipps.

Tausend Dank an **Kathrin** für die unendliche Geduld.

Vielen Dank an Herrn **Dr. med. Klaus Scheidtmann** und Kollegen in Bad Aibling für die gute Zusammenarbeit.

Herzlichen Dank an Herrn **Dr. med. Eduard Kraft** für die allzeit gute Betreuung.