

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Strukturelle Veränderungen
verschiedener kortikospinaler motorischer Trakte
im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dorothee Sophie Höfflin
aus Heidelberg

Datum der Promotion: 06.09.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Zusammenfassung	9
Abstract	11
1. Einleitung	12
1.1 Schlaganfall	12
1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren	12
1.1.2 Symptome und Langzeitfolgen	12
1.1.3 Therapiemöglichkeiten in der Rehabilitationsphase	13
1.2 Kortikospinale motorische Trakte des Menschen	14
1.2.1 Pyramidenbahn	15
1.2.2 Andere motorische Fasern	15
1.3 Motorische Defizite – Erfassung hirnstruktureller Korrelate	17
1.4 Diffusions-Tensor-Bildgebung	18
1.4.1 Anwendungsgebiete	19
1.4.1.1 Schlaganfallforschung	19
1.4.1.2 Weitere Einsatzbereiche	20
1.5 Herleitung der Fragestellung	20
2. Methoden	23
2.1 Ethische Aspekte	23
2.2 Probandenkollektiv	23
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.4 Aufbau der Studie und klinische Untersuchungsinstrumente	24
2.4.1 Fugl-Meyer-Test für die obere Extremität	25
2.4.2 Wolf-Motor-Function-Test	25
2.5 Magnetresonanztomographie	26

2.5.1 Physikalische Grundlagen	26
2.5.2 Diffusions-Tensor-Bildgebung	29
2.5.2.1 Molekulare Diffusion	29
2.5.2.2 Isotropie und Anisotropie	29
2.5.2.3 Diffusionsgewichtung und scheinbarer Diffusionskoeffizient	30
2.5.2.4 Diffusions-Tensor-Modell	32
2.5.2.5 Quantitative Ableitungen des Diffusions-Tensors.....	33
2.5.3 Datenakquisition im Magnetresonanztomographen	34
2.6 Analyse der DTI-Daten	35
2.6.1 Bearbeitungsschritte	35
2.6.2 Manuelle Bestimmung der Regions of Interest.....	35
2.6.2.1 Pons	36
2.6.2.2 Capsula interna	36
2.6.2.3 Handknauf	36
2.6.3 Probabilistische Traktographie	38
2.6.4 Erhebung der Trakt-spezifischen DTI-Parameter	39
2.7 Statistische Auswertung	39
2.7.1 Prüfung der Voraussetzungen statistischer Testverfahren	39
2.7.2 Fehlende Werte	39
2.7.3 Trakt-spezifische DTI-Parameter im Hemisphärenvergleich.....	40
2.7.4 Trakt-spezifische DTI-Parameter im Gruppenvergleich	40
2.7.5 Korrelationsanalysen: Fraktionale Anisotropie und motorische Funktion.....	40
3. Ergebnisse	41
3.1 Gruppe der Schlaganfallpatienten	43
3.1.1 Trakt-spezifische DTI-Parameter im Hemisphärenvergleich.....	43
3.1.1.1 Fraktionale Anisotropie	43
3.1.1.2 Axiale Diffusivität	44
3.1.1.3 Radiale Diffusivität	44
3.2 Gruppenvergleich: Schlaganfallpatienten und Kontrollprobanden	46
3.2.1 Trakt-spezifische DTI-Parameter im Gruppenvergleich	47
3.2.1.1 Fraktionale Anisotropie	47
3.2.1.2 Axiale Diffusivität	49
3.2.1.3 Radiale Diffusivität	50

3.3 Korrelationsanalysen	52
3.3.1 Fraktionale Anisotropie und UE-FM-Score	52
3.3.1.1 Lateralitätsindex	52
3.3.1.2 Ipsiläsionale Trakte	52
3.3.1.3 Kontraläsionale Trakte	52
3.3.2 Fraktionale Anisotropie und WMFT-Score	56
3.3.2.1 Lateralitätsindex	56
3.3.2.2 Ipsiläsionale Trakte	56
3.3.2.3 Kontraläsionale Trakte	56
4. Diskussion.....	60
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	60
4.2 Trakt-spezifische DTI-Parameter: Korrelate hirnstruktureller Veränderungen.....	60
4.2.1 Fraktionale Anisotropie	61
4.2.2 Direktionale Diffusivitäten.....	65
4.3 Fraktionale Anisotropie als struktureller Marker für die motorische Funktion	68
4.4 Limitationen	74
4.5 Klinische Relevanz und Ausblick	76
5. Literaturverzeichnis.....	78
Anhang A.....	85
Anhang B.....	86
Anhang C.....	88
Eidesstattliche Versicherung.....	89
Curriculum Vitae	90
Danksagung.....	91

Abkürzungsverzeichnis

ADC	engl. apparent diffusion coefficient, scheinbarer Diffusionskoeffizient
aMF	andere motorische Fasern
B ₀	statisches Magnetfeld
BCAN	engl. Berlin Center of Advanced Neuroimaging
BCI	engl. Brain Computer Interface, Gehirn-Computer-Schnittstelle
BEDPOSTX	engl. Bayesian Estimation of Diffusion Parameters Obtained using Sampling Techniques (modelling crossing fibers)
BET	engl. Brain Extraction Tool
BOLD	engl. Blood Oxygenation Level Dependent
CIMT	engl. Constrained-Induced Movement Therapy
CT	Computertomographie
D	Diffusionskoeffizient
DICOM	engl. Digital Imaging and Communications in Medicine
DTI	engl. diffusion tensor imaging, Diffusions-Tensor-Bildgebung
DTIFit	engl. DTI fit tool
DWI	engl. diffusion weighted imaging, diffusionsgewichtete Bildgebung
engl.	englisch
FA	fraktionale Anisotropie
FLAIR	engl. Fluid Attenuated Inversion Recovery
FM	Fugl-Meyer
FMRIB	engl. Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSL	engl. FMRIB's Software Library
G	Gradientenfeld
HF	Hochfrequenz
LI _{FA}	Lateralitätsindex der FA
log	log-transformiert
M	arithmetischer Mittelwert
M _Z	Längsmagnetisierung
M _{XY}	Transversalmagnetisierung
Mdn	Median
MEP	engl. motor evoked potential, motorisch evoziertes Potential
MNI	engl. Montreal Neurological Institute
MPRAGE	engl. Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MR-	Magnetresonanz-
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Probandenanzahl
NIFTI	engl. Neuroimaging Informatics Technology Initiative
PB	Pyramidenbahn
PROBTRACKx	engl. Probabilistic Tracking (with crossing fibers)
<i>r_s</i>	linearer Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho
ROI	engl. Region of Interest
s	Sekunde
SD	engl. standard deviation, Standardabweichung
SE	engl. standard error, Standardfehler
SPSS	engl. Statistical Package for the Social Sciences
T1	longitudinale Relaxationszeit

T2	transversale Relaxationszeit
TA	engl. time to acquisition, Akquisitionszeit
TDCS	engl. transcranial direct current stimulation, transkranielle Gleichstromstimulation
TE	engl. time to echo, Echozeit
TMS	engl. transcranial magnetic stimulation, transkranielle Magnetstimulation
TOAST	engl. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
TR	engl. time to repeat, Repititionszeit
UE-FM-Test	engl. Upper Extremity Fugl-Meyer-Test, Fugl-Meyer-Test für die obere Extremität
v_1, v_2, v_3	Eigenvektoren des Diffusions-Tensors
WMA	engl. World Medical Association, Weltärztebund
WMFT	Wolf-Motor-Function-Test
ZNS	Zentralnervensystem
α	Signifikanzniveau
γ	gyromagnetisches Verhältnis
$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$	Eigenwerte des Diffusions-Tensors
λ_{\parallel}	axiale Diffusivität
λ_{\perp}	radiale Diffusivität
ω_0	Larmorfrequenz

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Verlauf der Pyramidenbahn (PB) und der anderen motorischen Fasern (aMF)	16
Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der Studie	24
Abbildung 3: Verhalten von Wasserstoffatomen in einem externen Magnetfeld	27
Abbildung 4: Isotropie und Anisotropie	30
Abbildung 5: Schema der Stejskal-Tanner-Sequenz	31
Abbildung 6: Diffusions-Tensor-Modell	32
Abbildung 7: FA-Karte	34
Abbildung 8: Regions of Interest	37
Abbildung 9: Läsionskarte: Übersicht aller Schlaganfallareale	42
Abbildung 10: Gruppe der Schlaganfallpatienten: Trakt-spezifische FA im Hemisphärenvergleich	43
Abbildung 11: Gruppe der Schlaganfallpatienten: Trakt-spezifische λ_{\parallel} und λ_{\perp} im Hemisphärenvergleich	45
Abbildung 12: Trakt-spezifische FA im Gruppenvergleich	48
Abbildung 13: Unterschiede der Trakt-spezifischen FA im Gruppenvergleich	48
Abbildung 14: Trakt-spezifische λ_{\parallel} und λ_{\perp} im Gruppenvergleich	51
Abbildung 15: Pyramidenbahn und andere motorische Fasern: Bivariate Korrelation zwischen LI_{FA} und UE-FM-Score	53
Abbildung 16: Pyramidenbahn: Bivariate Korrelation zwischen FA und UE-FM-Score	54
Abbildung 17: Andere motorische Fasern: Bivariate Korrelation zwischen FA und UE-FM-Score	55
Abbildung 18: Pyramidenbahn und andere motorische Fasern: Bivariate Korrelation zwischen LI_{FA} und WMFT-Score	57
Abbildung 19: Pyramidenbahn: Bivariate Korrelation zwischen FA und WMFT-Score	58
Abbildung 20: Andere motorische Fasern: Bivariate Korrelation zwischen FA und WMFT-Score	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht - Gruppe der Schlaganfallpatienten.....	41
Tabelle 2: Gruppe der Schlaganfallpatienten: Trakt-spezifische FA im Hemisphärenvergleich ..	44
Tabelle 3: Übersicht - Kontrollgruppe	46
Tabelle 4: Trakt-spezifische FA im Gruppenvergleich	47
Tabelle 5: Trakt-spezifische λ_{\parallel} im Gruppenvergleich	49
Tabelle 6: Trakt-spezifische λ_{\perp} im Gruppenvergleich	50
Tabelle 7: Bivariate Korrelation – FA und UE-FM-Score.....	52
Tabelle 8: Bivariate Korrelation – FA und WMFT-Score.....	56

Zusammenfassung

Einleitung: Motorische Defizite stellen den Großteil chronischer Langzeitfolgen eines Schlaganfalls dar und verursachen hohe Folgekosten. Zur Entwicklung effektiverer Therapieansätze in der motorischen Schlaganfallrehabilitation ist das Verständnis des pathophysiologischen Zusammenhangs zwischen Hirnläsion und resultierenden motorischen Einschränkungen eine der Grundvoraussetzungen. Daher wächst die Bedeutung der Diffusions-Tensor-Bildgebung (engl. diffusion tensor imaging, DTI), die zur Untersuchung neuronaler Korrelate von motorisch-funktioneller Erholung beiträgt. Das Ziel der vorliegenden Studie war, mithilfe der DTI bei Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall strukturelle Veränderungen von verschiedenen kortikospinalen Trakten zu untersuchen, und den Zusammenhang zwischen der strukturellen Traktintegrität und der motorischen Funktion zu analysieren.

Methodik: Es wurden 35 Probanden im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall (≥ 5 Monate nach Ereignis) mit einer Hemiparese der oberen Extremität in einem Querschnittsdesign untersucht. Der Schweregrad der motorischen Funktionseinschränkung wurde mittels standardisierter Testverfahren (Fugl-Meyer-Test für die obere Extremität und Wolf-Motor-Function-Test) quantifiziert. Zur Rekonstruktion der Pyramidenbahn (PB) und sogenannten anderen motorischen Fasern (aMF) wurde ein probabilistischer Traktographieansatz gewählt. Es erfolgte ein Vergleich Trakt-spezifischer DTI-Parameter (fraktionale Anisotropie, FA; axiale Diffusivität, λ_{\parallel} ; radiale Diffusivität, λ_{\perp}) sowohl zwischen den Hemisphären (ipsiläsional *versus* kontraläsional) als auch mit einer in Altersdurchschnitt und Geschlechterverhältnis passenden Kontrollgruppe (N = 30). Zusätzlich wurden FA-Werte (FA-Lateralitätsindex, LI_{FA}; absolute FA) mit der residuellen motorischen Funktion der betroffenen oberen Extremität korreliert.

Ergebnisse: Im Vergleich zur kontraläsionalen Hemisphäre sowie zur Kontrollgruppe wurden in beiden ipsiläsionalen motorischen Trakten eine signifikant erniedrigte FA und signifikant erhöhte direktionale Diffusivitäten (λ_{\parallel} , λ_{\perp}) festgestellt. Für beide motorischen Trakte korrelierten LI_{FA} und motorische Funktion der betroffenen oberen Extremität (je mehr sich die FA beider Hemisphären gleich, desto besser die Funktion). Für die ipsiläsionale PB korrelierten absolute FA und motorische Funktion der betroffenen oberen Extremität (je höher die FA, desto besser die Funktion), für die ipsiläsionalen aMF war dies als Trend erkennbar.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse sprechen für eine Schlaganfall-bedingt reduzierte Fasertraktintegrität der ipsiläsionalen PB und aMF. Die ipsiläsional erniedrigte FA und erhöhten direktionalen Diffusivitäten lassen sich als Hinweise chronischer Degenerationsprozesse verstehen. Zudem ist die FA im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall als struktureller Marker für die

motorische Funktionseinschränkung anzusehen. Zusätzlich konnte der noch weitestgehend unbekannte Stellenwert der aMF für die motorisch-funktionelle Erholung näher untersucht werden. Zukünftige Studien mit Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall sollten sich verstärkt auf interventionsbedingte, hirnstrukturelle Veränderungen und eine potentielle Kompensationsfunktion der aMF nach Pyramidenbahnläsion fokussieren. So könnten auf lange Sicht neue Therapie- und Rehabilitationsansätze entstehen.

Abstract

Objective: Motor deficits account for the majority of chronic long-term effects of stroke and cause high subsequent costs. The understanding of the pathophysiological relationship between brain lesion and resulting motor deficits is one of the basic requirements for the development of more effective therapeutic approaches in motor stroke rehabilitation. Thus, diffusion tensor imaging (DTI) becomes more important, contributing to the investigation of neuronal correlates of motor-functional recovery. The aim of the present study was to evaluate structural changes of different corticospinal tracts in chronic stroke patients by using DTI, and to analyze the relationship between structural tract integrity and motor function.

Methods: We examined 35 chronic stroke patients (≥ 5 months after incident) with hemiparesis of the upper extremity in a cross-sectional design. Severity of motor function impairment has been quantified using standardized test methods (Upper Extremity Fugl-Meyer and Wolf-Motor-Function Test). For reconstruction of the pyramidal tract (PB) and so-called alternate motor fibers (aMF) a probabilistic tractography approach was chosen. Tract-specific DTI-derived measures (fractional anisotropy, FA; axial diffusivity, λ_{\parallel} ; radial diffusivity, λ_{\perp}) were compared between the hemispheres (ipsilesional *versus* contralesional) and with an age- and gender-matched control group (N = 30). Furthermore, we correlated FA values (FA laterality index, LI_{FA}; absolute FA) with the residual motor function of the affected upper extremity.

Results: In comparison to the contralesional hemisphere and the control group, both ipsilesional motor tracts revealed significantly decreased FA values and significantly increased directional diffusivities (λ_{\parallel} , λ_{\perp}). For both motor tracts LI_{FA} correlated with motor function of the affected upper extremity (the more the FA of both hemispheres resembled, the better the function). For ipsilesional PB absolute FA values correlated with motor function of the affected upper extremity (the higher the FA, the better the function), for ipsilesional aMF same result was observed as a trend.

Conclusions: Our results indicate stroke-related reduced fiber tract integrity of ipsilesional PB and aMF. Ipsilesionally decreased FA and increased diffusivities can be interpreted as chronic degeneration processes. Furthermore, FA is to be regarded as a structural marker of motor function impairment in the chronic stage after stroke. Additionally, we studied the still largely unknown role of the aMF in motor functional recovery. Future studies with chronic stroke patients should increasingly focus on intervention-related brain structural changes and a potential compensation function of the aMF after pyramidal tract lesion. In this way, new approaches of appropriate treatment and rehabilitation could arise.

1. Einleitung

1.1 Schlaganfall

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Weltweit steigt die Anzahl an Menschen, die erstmalig einen Schlaganfall erleiden, von seinen Langzeitfolgen betroffen sind oder einen Schlaganfall überleben (1). Gleichzeitig versterben weltweit immer mehr Menschen an einem Schlaganfall (1), der auf globaler Ebene sowie auch in Deutschland nach der ischämischen Herzerkrankung die zweithäufigste Todesursache darstellt (1, 2). Die in den letzten zweieinhalb Jahrzehnten jeweils um 50 - 100 % gestiegene Zahl an Neuerkrankten sowie Überlebenden eines Schlaganfalls (1) lassen sich primär auf eine verbesserte medizinische Versorgung, das Wachstum und die zunehmende Überalterung der Bevölkerung als auch die Prävalenz zahlreicher Risikofaktoren zurückführen (1, 3). Bestehen diese Entwicklungen fort, werden im Jahr 2030 auf unserer Erde 70 Millionen Menschen unter den Folgen eines Schlaganfalls leiden (3). Vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklungstendenzen werden Rehabilitationsmöglichkeiten von Langzeitfolgeschäden mehr und mehr an Bedeutung gewinnen (1, 3).

Ein Schlaganfall ist als eine plötzlich einsetzende Funktionsstörung des Gehirns definiert (4), die entweder ischämisch (ca. 80-85 %) oder hämorrhagisch (ca. 15-20 %) bedingt sein kann (5-7). Die resultierende Perfusionsstörung geht mit einer Mangelversorgung des betroffenen Hirnareals mit Sauerstoff und Nährstoffen (v.a. Glukose) einher (8). Eine ätiologische Zuordnung des deutlich häufiger auftretenden ischämischen Schlaganfalls kann anhand der TOAST (engl. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) -Klassifikation erfolgen, welche fünf Untergruppen (Makroangiopathie, kardiale Embolie, Mikroangiopathie, andere Ätiologie, unklare Ätiologie) unterscheidet (9). Im Rahmen der INTERSTROKE-Studie wurden als allgemeine Risikofaktoren für das Erleiden eines Schlaganfalls unter anderem arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Adipositas, körperliche Inaktivität, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum und Erkrankungen des Herzens identifiziert (10). Den bedeutendsten Risikofaktor speziell für die kardiale Embolie (2. Untergruppe der TOAST-Klassifikation) stellt neben anderen Herzerkrankungen das Vorhofflimmern dar (11).

1.1.2 Symptome und Langzeitfolgen

Die initialen Symptome eines Schlaganfalls können Paresen, Hemiparesen, sensorische Defizite, Aphasie, Sehstörungen, Gangstörungen, Kopfschmerzen, Krampfanfälle und Schwindel umfassen (6). Motorische Defizite machen dabei insgesamt den größten Anteil aus (6, 12), wobei die obere

Extremität am häufigsten betroffen ist (6). Allgemein ist der Schlaganfall der häufigste Grund für eine erworbene körperliche Behinderung im Erwachsenenalter (13). Für das Ausmaß motorischer Defizite ist neben der Größe und der Lokalisation des Infarktareals (14) auch die Beeinträchtigung speziell der absteigenden kortikospinalen Motorfasern relevant (15-18).

Es gibt heutzutage eine Vielzahl an klinischen Tests, die zur Einschätzung einer Verbesserung sensomotorischer Funktionen nach Erleiden eines Schlaganfalls dienen (19). Zur Evaluierung von motorischen Funktionen können der sogenannte Fugl-Meyer-Test (FM-Test) und der Wolf-Motor-Function-Test (WMFT) angewandt werden (20-22). Während beim FM-Test der Fokus auf dem Schweregrad der motorischen Schädigung liegt, hat der WMFT zum Ziel, die motorische (Rest-) Funktion zu analysieren. Zusammengefasst ermöglichen diese beiden Testverfahren bei Schlaganfallpatienten im gesamten Rehabilitationsverlauf eine spezifische, sich ergänzende Funktionsbeurteilung der oberen Extremität und zeichnen sich durch eine hohe Messqualität und gute klinische Anwendbarkeit aus (19).

Die nach Schlaganfall zurückbleibenden physikalischen Einschränkungen und Langzeitfolgen bedeuten für die Betroffenen oft einen erheblichen Einfluss auf ihren Alltag und einen großen Verlust an Lebensqualität (23-25). So korreliert bei hemiparetischen Patienten eine gute funktionelle Unabhängigkeit stark mit einer hohen Lebensqualität (24). Zudem scheinen die Einschränkungen auch in direkter Verbindung mit der Integration der Betroffenen in die Gesellschaft zu stehen. Je besser die körperlichen Funktionen, desto besser die soziale Integration (25, 26). Von einem Schlaganfall sind damit nicht nur die Patienten selbst betroffen, sondern auch deren Familien, die Gemeinschaft im Allgemeinen und die Ressourcen des Gesundheitssystems (27). So spricht eine in Deutschland durchgeführte Studie die anfallenden Langzeitkrankheitskosten eines Schlaganfalls sowohl aktuell als auch zukünftig als bedeutende ökonomische Belastung für das deutsche Gesundheitssystem an (28). Es wird immer bedeutender, das Ausmaß der Schlaganfallerkrankung nicht nur in ihrem akuten Stadium, sondern auch auf lange Sicht zu erfassen (27).

1.1.3 Therapiemöglichkeiten in der Rehabilitationsphase

Während sich für die Akutbehandlung eines Schlaganfalls als spezialisierte Stationen sogenannte Stroke Units etabliert haben (29), existieren in der rehabilitativen Therapie chronischer Schlaganfallfolgen multiple nicht-medikamentöse Behandlungsstrategien. Hierzu zählen unter anderem Physio- und Ergotherapie, CIMT (engl. Constrained-Induced Movement Therapy), Roboter-assistierte Training, Spiegeltherapie, nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren wie transkranielle

Magnet- (engl. transcranial magnetic stimulation, TMS) oder transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation, TDCS), virtuelle Realitäts-Protokolle und Musiktherapie (30). Die Hirnstimulationsverfahren TMS und TDCS stellen relativ neue Therapieansätze chronischer Schlaganfallfolgen dar (31) und waren auch Bestandteil des vorliegenden Studiendesigns (siehe Abbildung 2).

Alle genannten rehabilitativen Therapieverfahren basieren auf dem Prinzip der Neuroplastizität. Diese beschreibt die einzigartige Fähigkeit des Hirngewebes, sich bei Bedarf (z. B. als Antwort auf Lernprozesse oder als Reaktion auf Hirnläsionen) strukturell und funktionell umgestalten zu können (30, 32). Innerhalb rehabilitativer Therapiemaßnahmen nach einem Schlaganfall spielen solche Umgestaltungsprozesse eine große Rolle, da viele körperliche Funktionen wieder neu erlernt werden müssen (32). Neuroplastizität kann sich demnach indirekt über Veränderungen von motorischen, sensorischen oder kognitiven Leistungen bemerkbar machen (32).

Entgegen früheren Meinungen (33) ließen neuere Erkenntnisse in der Vergangenheit den Schluss zu, dass gezielte Therapiemaßnahmen auch noch Jahre nach einem Schlaganfallereignis zu einer Verbesserung von motorischen Funktionen führen können (17, 34). Es ist davon auszugehen, dass bestimmte Gehirnstrukturen die Funktionen zerstörter Regionen im Sinne eines Kompensationsmechanismus übernehmen können (35-38). Trotz frühzeitig begonnener Therapie und intensivem Training können motorische Funktionen jedoch häufig nicht vollständig zurückerlangt werden (39).

In Anbetracht der genannten demographischen Entwicklungstendenzen und des ökonomischen Einflusses eines Schlaganfalls wird es immer wichtiger, rehabilitative Therapieansätze für Schlaganfallpatienten im chronischen Krankheitsstadium zu verbessern und möglichst individuell anzupassen. Zur Verbesserung und Weiterentwicklung von Therapieansätzen, die die Rehabilitation motorischer Defizite anstreben, ist das Verständnis des pathophysiologischen Zusammenhangs zwischen Hirnläsion und resultierenden motorischen Einschränkungen von besonderer Bedeutung.

1.2 Kortikospinale motorische Trakte des Menschen

Dieses Kapitel soll einen kurzen Überblick über Anatomie und Funktion der vorliegend untersuchten kortikospinalen motorischen Bahnen geben. Im Mittelpunkt stehen die Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis, PB) und das Bündel der sogenannten „anderen motorischen Fasern“ (aMF), das in der vorliegenden DTI-Studie extrapyramidal-motorische Faserbahnen vertreten soll. Hinsichtlich der aMF soll insbesondere auf den Tractus cortico-rubrospinalis als besonders bedeutende Faserbahn dieser Gruppe eingegangen werden. Die Fokussierung auf die genannten motorischen

Trakte begründet sich auf Hinweise, dass für die Rehabilitation motorischer Funktionen im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall die Beschaffenheit aller absteigenden motorischen Trakte, nicht nur jene der PB, ausschlaggebend ist (16, 40).

1.2.1 Pyramidenbahn

Die PB stellt beim Menschen die größte und wichtigste absteigende motorische Bahn für die Willkür- sowie Feinmotorik dar (41, 42). Das Ausmaß motorischer Defizite nach Erleiden eines Schlaganfalls hängt stark von ihrer direkten strukturellen Beeinträchtigung ab (17, 18, 43).

Die PB führt efferente Fasern aus verschiedenen sensomotorischen Kortexarealen. Der wichtigste Faseranteil stammt dabei aus dem primären Motorkortex im Gyrus praecentralis. In ihrem Verlauf (siehe Abbildung 1) ziehen die vom Kortex absteigenden Fasern der PB durch die Corona radiata der weißen Substanz und den hinteren Schenkel (Crus posterius) der Capsula interna. Anschließend gelangen sie über das Crus cerebri des Mesencephalons und die Basis pontis zur Medulla oblongata. Angekommen in der Medulla oblongata formen sie ventral die sogenannten Pyramiden, die aufgrund ihrer prominenten Struktur der PB ihren Namen verliehen.

Im weiteren Verlauf kreuzen ca. 80 % der pyramidalen Fasern in der sogenannten Decussatio pyramidum zur Gegenseite und ziehen als Tractus corticospinalis lateralis weiter abwärts. Die verbliebenen pyramidalen Fasern laufen ungekreuzt als Tractus corticospinalis anterior weiter nach kaudal, um auf Segmentebene nach kontralateral zu kreuzen. Schließlich erfolgt die Verschaltung der pyramidalen Fasern mit Interneuronen und α -Motoneuronen in den Vorderhörnern des Rückenmarks. Im Hirnstamm gelangen außerdem Kollateralen der Pyramidenbahn u. a. zum Nucleus ruber, den Nuclei pontis und (als Tractus corticobulbaris) zu den motorischen Hirnnervenkernen.

1.2.2 Andere motorische Fasern

Die aMF stehen in der vorliegenden Arbeit stellvertretend für Faserbahnen des extrapyramidalmotorischen Systems, welches in die Kontrolle von Bewegungsabläufen vor allem der proximalen Rumpf- und Extremitätenmuskulatur involviert ist. In Anlehnung an Vorstudien ist anzunehmen, dass die vorliegend rekonstruierten aMF (siehe Abbildung 1) Fasern des Tractus cortico-rubrospinalis und des Tractus cortico-reticulospinalis enthalten (16, 35, 40). Der Tractus cortico-rubrospinalis rückt in der aktuellen Schlaganfallforschung hinsichtlich möglicher funktioneller Kompensationsmechanismen nach PB-Läsion zunehmend in den wissenschaftlichen Fokus (35-38) und wird nachfolgend näher beschrieben.

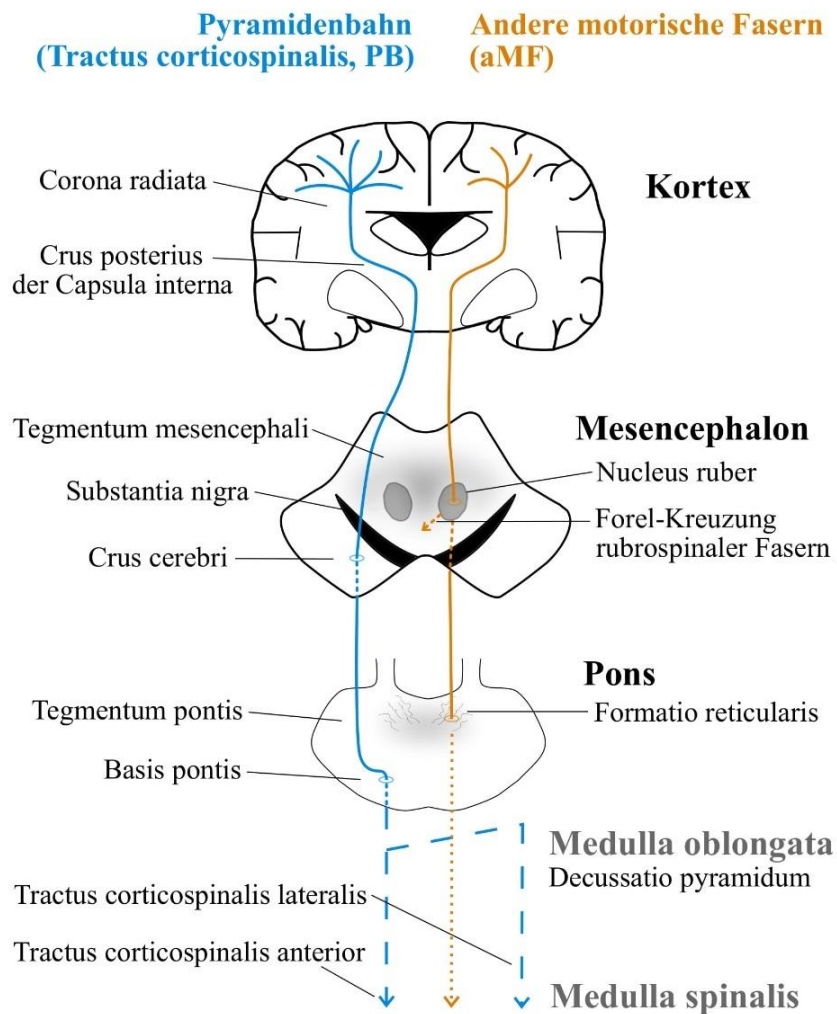


Abbildung 1: Schematischer Verlauf der Pyramidenbahn (PB) und der anderen motorischen Fasern (aMF). Die aMF wurden vorliegend in Anlehnung an Vorstudien als unilaterales, vermutlich Fasern des Tractus cortico-rubrospinalis und Tractus cortico-reticulospinalis umfassendes Faserbündel rekonstruiert (16, 35, 40). (Eigene Abbildung).

Bei nicht-humanen Primaten sind Verlauf und Funktionsweise des Tractus cortico-rubrospinalis bereits gut erforscht, wo er eine große Rolle in der Bewegungskontrolle übernimmt (44, 45). Beim Menschen besitzt der Tractus cortico-rubrospinalis einen zur PB vergleichsweise niedrigen Stellenwert im motorischen System. Er stellt beim Menschen eine sehr kleine Faserbahn dar, über deren Verlauf im Vergleich zur PB insgesamt weniger bekannt ist (46).

Im Tractus cortico-rubrospinalis vereinen sich Nervenfasern, die (als Tractus corticorubralis) vom Kortex über die Corona radiata und Capsula interna bis zum ipsilateralen Nucleus ruber im Tegmentum mesencephali ziehen und nach dortiger synaptischer Verschaltung (als Tractus rubrospinalis) weiter ins Rückenmark gelangen.

Der Nucleus ruber besteht aus einer Pars magnocellularis und Pars parvocellularis. Der Tractus rubrospinalis hat seinen Ursprung in der Pars magnocellularis. Evolutionär kam es beim Menschen zu einer Volumenabnahme der Pars magnocellularis zugunsten der Pars parvocellularis, was folglich den vergleichsweise kleinen Traktumfang des Tractus rubrospinalis beim Menschen erklärt (44, 46). Tierstudien zufolge ziehen Fasern nach Verschaltung im Nucleus ruber in der Forel-Haubenkreuzung zur Gegenseite und ziehen über Pons und Medulla oblongata weiter ins Rückenmark (44). Im Rückenmark ziehen die Fasern schließlich im Seitenstrang benachbart zum Tractus corticospinalis lateralis weiter nach kaudal, um dort auf segmentaler Ebene zu enden (44).

1.3 Motorische Defizite – Erfassung hirnstruktureller Korrelate

Aufgrund der großen Einschränkung von Schlaganfallpatienten durch motorische Defizite ist es von enormer Wichtigkeit, die pathophysiologischen Zusammenhänge ihrer Entstehung nachvollziehen zu können. Hirnstrukturelle Korrelate motorischer Funktionseinschränkungen können elektrophysiologisch, z. B. durch die nicht-invasive TMS (47, 48), untersucht werden. Die bei der TMS resultierenden motorisch evozierten Potentiale (MEPs) ermöglichen eine Beurteilung der Funktionsfähigkeit sowohl der kortikalen Motorzentren als auch der absteigenden motorischen Trakte (49, 50). Die TMS liefert auf diese Weise indirekte Informationen über strukturelle Veränderungen im Rahmen der Neuroplastizität, was sich in der Forschung zu Rehabilitationsvorgängen nach Schlaganfall zunutze gemacht wird (48).

Des Weiteren lassen sich hirnmorphologische Korrelate von motorischen Defiziten mithilfe verschiedener bildgebender Verfahren erfassen, zu denen neben der Computertomographie (CT) auch die konventionelle Magnetresonanztomographie (MRT) zählt. Die MRT wird heutzutage routinemäßig in der Diagnostik von Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) eingesetzt (51), indem sie ein detailliertes Bild des Gehirnzustands liefert. Durch Fortentwicklung der MRT wurden neue Ansätze geschaffen, neben dem statischen Aspekt auch die Funktionalität des ZNS bildgebend beurteilen zu können. Zu der Gruppe der funktionellen Bildgebungsverfahren zählt unter anderem die funktionelle MRT (fMRT) (52). Die strukturelle Beschaffenheit von Nervenfaserbahnen, auch als Fasertraktintegrität bezeichnet, lässt sich wiederum durch die Diffusions-Tensor-Bildgebung (engl. diffusion tensor imaging, DTI) erfassen. Dabei handelt es sich um eine relativ neue und aufstrebende Bildgebungsmethode, mit der die Gewebearchitektur und mikrostrukturelle Zusammensetzung verschiedener faserreicher Gewebearten (z. B. weiße Substanz einschließlich motorischer Nervenbahnen oder Muskelgewebe) *in vivo* dargestellt werden können (53). Die DTI steht im Fokus der vorliegenden Arbeit.

1.4 Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die DTI beruht auf einer technischen Weiterentwicklung der diffusionsgewichteten Bildgebung (engl. diffusion weighted imaging, DWI), welche die räumlich aufgelöste Visualisierung der Diffusionsbewegung von Wassermolekülen im Gehirn erlaubt (53-55). Durch Visualisierung pathologischer Diffusionsprozesse hat sich die DWI vor allem in der Frühdiagnostik des Schlaganfalls etabliert (56), des Weiteren zählen auch Tumor-, Epilepsie-, psychiatrische, entzündliche, infektiöse, degenerative und demyelinisierende Erkrankungen zu ihrem diagnostischen Einsatzgebiet (57).

Die DTI (zu Grundlagen und Details siehe Kapitel 2.5.2) ermöglicht eine Interpretation des DWI-Signals, indem anhand eines sogenannten Diffusions-Tensors und spezieller mathematischer Algorithmen sowohl Richtung als auch Stärke der Diffusionsbewegungen innerhalb eines Voxels (= dreidimensionaler Bilddatenpunkt als kleinste Bild-Einheit von Schnittbildverfahren; zusammengesetzt aus *volumetric* und *pixel*) bildlich dargestellt werden (53-55).

Unter der Annahme, dass Diffusionsbewegungen durch die mikrostrukturellen Eigenschaften des Hirngewebes beeinflusst werden (isotrope *versus* anisotrope Diffusion; siehe Kapitel 2.5.2.2), gelingt die Voxel-weise Differenzierung zwischen gleich gerichteten und nicht gerichteten Nervenfaserverläufen im ZNS (53-55). So diffundieren Wassermoleküle leichter entlang einer Nervenfaserverläufe als senkrecht zu ihr, da in dieser Richtung ihre Diffusionsbewegung durch die Axonmembran gehemmt wird.

Das Grundprinzip der sogenannten DTI-basierten Traktographie begründet sich auf der Annahme, dass die Hauptdiffusionsrichtung innerhalb eines Voxels die räumliche Orientierung der Axone in diesem Voxel widerspiegelt. So lassen sich durch Anwendung der nicht-invasiven Traktographie Faserverbindungen im menschlichen Nervensystem dreidimensional und *in vivo* nachempfinden (54). Um die Jahrtausendwende fanden mit dieser Technik die ersten wegweisenden Rekonstruktionen innerhalb der weißen Substanz des Gehirns (einschließlich Rekonstruktionen der PB und des Corpus callosum) statt (58-60). Man unterscheidet deterministische und probabilistische Ansätze (54). Die probabilistische ist als Weiterentwicklung der deterministischen Traktographie entstanden und wurde in der vorliegenden Studie zur Rekonstruktion der PB und der aMF angewendet. Die sogenannte fraktionale Anisotropie (FA) stellt mit den sogenannten direktionalen Diffusivitäten (axiale Diffusivität, λ_{\parallel} ; radiale Diffusivität, λ_{\perp}) spezifische DTI-Parameter dar. Sie lassen sich anhand der über den Diffusions-Tensor ermittelten sogenannten Eigenwerte mittels bestimmter Formeln berechnen (siehe Kapitel 2.5.2.5). Die FA als derzeit gebräuchlichster DTI-Parameter gilt als Maß für die Gerichtetheit der Diffusion und ermöglicht durch Zahlenwerte zwischen 0 und 1

unter bestimmten Voraussetzungen (u. a. homogener überwiegend unidirektionaler Faserverlauf, Fehlen kreuzender Fasern) Aussagen über die Fasertraktintegrität (61, 62). Unter den genannten Voraussetzungen lässt sich eine hohe FA (= gerichtete Diffusion) mit einer hohen Fasertraktintegrität vereinbaren (54, 61, 62).

1.4.1 Anwendungsgebiete

Die einzigartige Möglichkeit eines *in vivo*-Einblicks in das menschliche Gehirn erklärt, weshalb die DTI zunehmend zur Erforschung der weißen Substanz sowohl unter physiologischen als auch pathologischen Aspekten eingesetzt wird (63). Als spezielle Untersuchungsmethode der nicht-invasiven und nicht-ionisierenden MRT bietet die DTI den Vorteil, dass auch längere Messzeiten für die Probanden unproblematisch sind. Für die Durchführung werden außerdem keine Kontrastmittel oder Tracer-Substanzen benötigt (63).

1.4.1.1 Schlaganfallforschung

Die Möglichkeit, mithilfe der DTI Informationen über den Zustand der weißen Substanz zu erhalten, erklärt ihren Einsatz in der Schlaganfallforschung. So wurde in der Vergangenheit in einigen DTI-Studien mit Schlaganfallpatienten untersucht, inwiefern die FA und die direktionalen Diffusivitäten einen Aussagewert über die Fasertraktintegrität motorischer Bahnen besitzen. Dabei konnte in der ipsiläsionalen (= vom Schlaganfall betroffenen) Hemisphäre im Vergleich zur kontraläsionalen (= vom Schlaganfall nicht betroffenen) Hemisphäre eine als Schlaganfall-bedingt interpretierte, reduzierte Fasertraktintegrität (= erniedrigte FA) sowohl im akuten (64-66), als auch im chronischen Stadium (16, 35, 40, 67-71) festgestellt werden. Auch hinsichtlich der direktionalen Diffusivitäten wurde untersucht, inwiefern diese Informationen über Veränderungen der Hirnstruktur nach Erleiden eines Schlaganfalls liefern können. Mehrere Studien konnten ipsiläsional erhöhte direktionale Diffusivitäten in verschiedenen absteigenden motorischen Trakten verzeichnen (40, 66, 69, 71, 72), welche für das chronische Schlaganfallstadium mit chronisch-degenerativen Prozessen in Verbindung gebracht wurden.

Zudem liegen Hinweise darauf vor, dass bei Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall der mikrostrukturelle Zustand bzw. die Fasertraktintegrität verschiedener kortikospinaler Trakte mit der motorischen Funktion korreliert (16, 17, 35, 38, 40, 69, 71, 73, 74). Je höher dabei die ipsiläsionale FA war bzw. je mehr sich die FA beider Hemisphären glich, desto bessere motorische Funktionen zeigten sich in der betroffenen Extremität. So könnte der FA nach Erleiden eines Schlaganfalls eine mögliche Rolle als Prädiktor für den Rehabilitationsverlauf von motorischen

Funktionen zukommen.

Weiterhin lieferten Studien in der Vergangenheit recht neue und interessante Erkenntnisse dazu, dass die aMF in der Rehabilitation motorischer Funktionen nach einem Schlaganfall einen bislang noch unzureichend erforschten Stellenwert einnehmen könnten. In diesem Zusammenhang verzeichneten mehrere Studien mit Schlaganfallpatienten eine regional erhöhte FA in der Umgebung des Nucleus ruber (35-38), der die synaptische Verschaltungsstelle des Tractus cortico-rubrospinalis bildet. Die in der Umgebung des Nucleus ruber festgestellte erhöhte FA wurde von den Autoren als hirnstruktureller, den motorischen Rehabilitationsverlauf unterstützender Umgestaltungsprozess gewertet.

1.4.1.2 Weitere Einsatzbereiche

Ein routinemäßiger Einsatz im klinischen Alltag, wie im Fall der DWI bereits vorliegend, ist für die DTI bisher noch nicht erreicht. Die wertvolle Eigenschaft der DTI, Informationen über Struktur und Verknüpfungsmuster von Nervenfaserbahnen sowohl bei Gesundheit als auch im Krankheitsfall zu liefern (63, 75), macht man sich aktuell in weiteren, unterschiedlichen Bereichen zunutze. Neben ihrem oben geschilderten Einsatzbereich in der Forschung zu motorisch-rehabilitativen Prozessen nach einem Schlaganfall wird die DTI beispielsweise auch in der Neurochirurgie angewendet. Indem sie über das räumliche Ausmaß der Tumordinfiltration Auskunft gibt, kann sie zur präoperativen Einschätzung und Operationsplanung zerebraler Tumorerkrankungen beitragen (76). Als weiteres Anwendungsgebiet ist die Grundlagenforschung zur Entwicklung und Alterung des Gehirns zu nennen. Durch Veränderungen der Anisotropie im Zeitverlauf lässt sich der Myelinisierungsgrad der Nervenfortsätze und damit der aktuelle Entwicklungsstand der Hirnsubstanz bestimmen (77, 78). Weiterhin gehören viele neurologische und psychiatrische Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Multiple Sklerose, Epilepsie und Schizophrenie zu den aktuellen Forschungsschwerpunkten (53). Zudem findet die DTI neben anderen Bildgebungsmethoden im Rahmen des *Human Connectome*-Projekts Anwendung, welches die detaillierte Darstellung menschlicher Nervenverbindungen im Gehirn anstrebt (79).

1.5 Herleitung der Fragestellung

Vor dem Hintergrund der weltweit steigenden Lebenserwartung und einer deutlichen Zunahme an Schlaganfällen (1, 3) gewinnen effektive sowie individuell angepasste rehabilitative Therapieansätze in der Schlaganfallbehandlung an Bedeutung. Chronische Langzeitfolgen des Schlaganfalls spielen eine immer größere Rolle im Gesundheitssystem - sowohl aus Patienten- (23-25) als auch

aus ökonomischer Sicht (27). Insbesondere motorische Defizite stellen eine häufige Komplikation dar (6, 12), und bedeuten für Betroffene einen großen Verlust an Lebensqualität (24).

Bildgebende Verfahren, wie die DTI, sind im Bereich der Schlaganfallforschung von großer Relevanz. Die DTI macht durch Visualisierung von Diffusionsbewegungen strukturelle Veränderungen der Gehirnmorphologie sichtbar und kann anhand spezifischer DTI-Parameter (FA, λ_{\parallel} , λ_{\perp}) Rückschlüsse auf die Fasertraktintegrität der weißen Substanz auf mikrostruktureller Ebene ermöglichen (54, 61, 62).

Der Anspruch der vorliegenden Arbeit als Teil einer größeren Gesamtstudie (klinische Doppelblindstudie mit insgesamt drei Messzeitpunkten) ist, den Datensatz des ersten Messzeitpunktes im Querschnitt zu analysieren und dadurch gleichzeitig die Datengrundlage für die weitere Durchführung der Gesamtstudie zu schaffen.

In einem Querschnittsdesign sollen mithilfe der DTI verschiedene kortikospinale motorische Trakte (PB, aMF) von Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall mit einer Hemiparese der oberen Extremität auf strukturelle Veränderungen hin untersucht werden. Hierbei stellen die aMF neben der PB ein wichtiges Untersuchungsziel dar, da beim Menschen bisher vergleichsweise wenig zu ihrer Bedeutung in der motorischen Schlaganfallrehabilitation bekannt ist. Die ermittelten Trakt-spezifischen DTI-Parameter FA, λ_{\parallel} und λ_{\perp} werden sowohl im interhemisphärischen Vergleich (ipsiläsional *versus* kontraläsional) als auch im Vergleich mit einer in Altersdurchschnitt und Geschlechterverhältnis passenden Kontrollgruppe betrachtet. Zudem soll eruiert werden, ob die Fasertraktintegrität mit der motorischen Funktion der betroffenen oberen Extremität korreliert.

Die erste Hypothese der vorliegenden Arbeit lautet, dass sich in den ipsiläsionalen motorischen Trakten der Schlaganfallpatienten signifikante Veränderungen der Trakt-spezifischen DTI-Parameter sowohl im Hemisphären- als auch im Gruppenvergleich zeigen; hierbei wird die Konstellation einer ipsiläsional erniedrigten FA und ipsiläsional erhöhter direktonaler Diffusivitäten angenommen als Ausdruck chronisch-degenerativer Prozesse der motorischen Trakte infolge des Schlaganfalls. Für die PB und die aMF werden als anatomisch eng benachbarte motorische Bahnen gleichsinnige Veränderungen der (über die Trakte gemittelten) DTI-Parameter vermutet. Als zweite Hypothese der vorliegenden Arbeit gilt, dass ein Zusammenhang zwischen der Fasertraktintegrität und der motorischen Funktion besteht: je höher die ipsiläsionale FA bzw. je mehr sich die FA beider Hemisphären gleicht (\cong je höher die ipsiläsionale Fasertraktintegrität), desto besser die motorische Funktion der betroffenen oberen Extremität.

Zusammenfassend soll die vorliegende Arbeit untersuchen, inwiefern die DTI bei Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall eine Aussage über die Fasertraktintegrität der PB

und aMF zulässt und ob sich ein Zusammenhang zwischen der Fasertraktintegrität und der motorischen Funktion ergibt. In diesem Zuge werden die im Vergleich zur PB bisher unzureichend erforschten strukturellen Veränderungen der aMF analysiert. Auf diese Weise soll auf mikrostruktureller Ebene zu einem besseren Verständnis des zugrundeliegenden pathophysiologischen Zusammenhangs zwischen Schlaganfallläsion und motorischem Funktionsdefizit beigetragen werden.

2. Methoden

2.1 Ethische Aspekte

Die Durchführung der Studie fand im Einklang mit der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (engl. World Medical Association, WMA) statt und wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Protokoll-Nummer: EA1/026/11). Alle Probanden wurden vorab über den gesamten Ablauf und die Zielsetzung der Studie informiert und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung über ihre Studienteilnahme ab. Vor jeder Untersuchung wurden die Probanden anhand standardisierter Aufklärungsbögen ausführlich sowohl mündlich als auch schriftlich über den Untersuchungsablauf und über sämtliche mögliche Risiken aufgeklärt.

2.2 Probandenkollektiv

Die vorliegende Arbeit basiert auf der im Rahmen einer größeren Gesamtstudie (klinische Doppelblindstudie mit insgesamt drei Messzeitpunkten; Informationsflyer siehe Anhang A) durchgeführten Datenerhebung (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01969097). Es wurden im Zeitraum von April 2012 bis August 2014 insgesamt 35 Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall untersucht (≥ 5 Monate nach dem Ereignis; 28 Männer, 7 Frauen; Durchschnittsalter \pm SD: 60.8 ± 11.0 Jahre; Zeit nach Schlaganfall \pm SD: 25.9 ± 27.6 Monate). Für die hier vorliegende Studie wurde die Gruppe der Schlaganfallpatienten im Querschnitt zum Zeitpunkt der Voruntersuchung betrachtet (siehe Abbildung 2).

Zum Vergleich mit der Gruppe der Schlaganfallpatienten wurde aus einem vorliegenden Datenpool eine in Altersdurchschnitt und Geschlechterverhältnis passende Kontrollgruppe zusammengestellt. Die Kontrollgruppe bestand aus 30 gesunden Probanden (24 Männer, 6 Frauen; Durchschnittsalter \pm SD: 61.0 ± 15.2 Jahre). Die Datenerhebung für die Probanden der Kontrollgruppe fand im Zeitraum von Februar 2011 bis August 2012 statt.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Grundvoraussetzung zur Teilnahme an der Studie war eine Hemiparese (links *oder* rechts). Um die spontane Erholung motorischer Funktionen während der ersten Monate nach dem initialen Schlaganfall zu kontrollieren (80, 81), wurde eine Mindestzeit von fünf Monaten zwischen Auftreten des Schlaganfalls und Teilnahme an der Studie als Einschlusskriterium gefordert. Hinsichtlich der Pathogenese wurden sowohl ischämische Infarkte als auch Hämorrhagien, und hinsichtlich der Lokalisation sowohl kortikal als auch subkortikal gelegene Läsionen eingeschlossen. Nur

Probanden im Alter zwischen 18 und 80 Jahren durften an der Studie teilnehmen. Als Teilnahmebedingung galt zudem die Fähigkeit, die innerhalb der Studie durchgeführte motorische Daumenübung mit der vom Schlaganfall betroffenen Hand ausführen zu können.

Zu den Ausschlusskriterien zählten schwere neurologische (u. a. Epilepsie, Demenz, anamnestisch bekanntes Auftreten von mehr als einem Schlaganfall in der Vergangenheit) oder psychiatrische Erkrankungen (u. a. Depression, Psychose, Schizophrenie). Eine anamnestisch erwiesene Einnahme ZNS-modulierender Medikamente, das Vorliegen von Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (u. a. Vorhandensein metallischer Implantate, Tragen eines Herzschrittmachers, Schwangerschaft) oder eine gleichzeitige Teilnahme an weiteren Studien gehörten ebenfalls zu den Ausschlusskriterien.

2.4 Aufbau der Studie und klinische Untersuchungsinstrumente

Die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegende Gesamtstudie folgte für jeden Probanden einem bestimmten zeitlichen Ablauf, der in Abbildung 2 dargestellt ist.

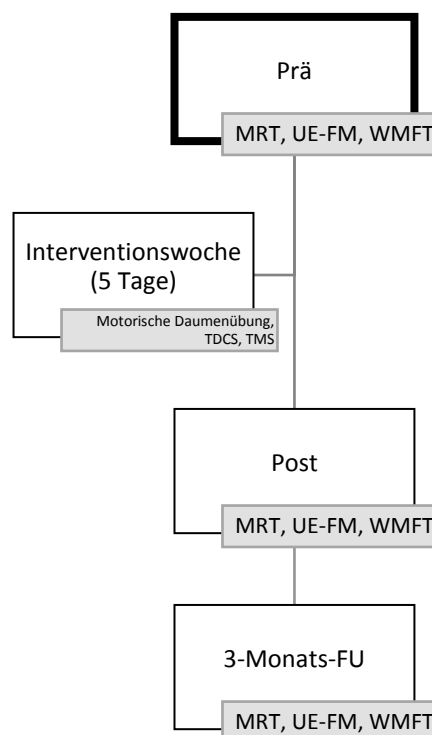


Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der Studie. Der zeitliche Ablauf gliederte sich für jeden Probanden in der Gruppe der Schlaganfallpatienten chronologisch in eine Voruntersuchung (= Prä), Interventionswoche (bestehend aus fünf aufeinanderfolgenden Tagen), Nachuntersuchung (= Post) und ein 3-Monats-Follow-Up (FU). In den grau unterlegten Kästchen sind die Untersuchungsschwerpunkte zum jeweiligen Zeitpunkt aufgelistet. Die vorliegende Arbeit betrachtet ausschließlich die zum Zeitpunkt Prä (fett umrandet) erhobenen Daten. *Abkürzungen:* MRT = Magnetresonanztomographie, UE-FM = Fugl-Meyer-Test für die obere Extremität, WMFT = Wolf-Motor-Function-Test, TDCS = transkranielle Gleichstromstimulation, TMS = transkranielle Magnetstimulation. (Eigene Abbildung).

An den Tagen der Vor-, Nach- und Follow-Up-Untersuchung erhielten alle Probanden eine MRT-Bildgebung einschließlich der hier relevanten DTI-Sequenz (siehe Kapitel 2.5.3). Zusätzlich wurde zu diesen Zeitpunkten die motorische Funktion der vom Schlaganfall betroffenen oberen Extremität durch standardisierte Motortests objektiv erfasst. Dazu dienten zum einen der FM-Test für die obere Extremität (engl. Upper Extremity Fugl-Meyer-Test, UE-FM-Test; siehe Kapitel 2.4.1) und der WMFT (siehe Kapitel 2.4.2). Während der Durchführung der Motortests wurde bei allen Probanden stets die gleiche Reihenfolge der einzelnen Test-Items eingehalten sowie auf den gleichen Wortlaut und Umfang der mündlichen Erläuterungen geachtet.

In der Interventionswoche führten die Schlaganfallprobanden mit ihrer vom Schlaganfall betroffenen Hand eine motorische Daumenübung bei gleichzeitig angewandter TDCS des kontralateralen primären Motorkortex durch. Die Probanden wurden im Vorfeld durch den Studienleiter randomisiert einer der drei Untersuchungsbedingungen anodale Stimulation, duale Stimulation oder Sham-Stimulation zugeteilt. Außerdem erhielten die Probanden an zwei Tagen der Interventionswoche zusätzlich eine diagnostische TMS. Sowohl die Probanden als auch die Untersucher wurden verblindet hinsichtlich der Untersuchungsbedingung. In der vorliegenden Arbeit sind nur die zum Zeitpunkt der Voruntersuchung erhobenen Daten (MRT (DTI), UE-FM-Test, WMFT) relevant, weshalb auf die angewandten Methoden der anderen Untersuchungszeitpunkte nicht näher eingegangen wird.

2.4.1 Fugl-Meyer-Test für die obere Extremität

Der UE-FM-Test dient bei Schlaganfallpatienten der Einschätzung der motorischen Funktion der oberen Extremität auf der Schädigungsebene. Für den UE-FM-Test wurde vorliegend eine von Fugl-Meyer adaptierte Version von 1975 benutzt (20), die sich aus insgesamt neun Unterkategorien zusammensetzt (I. Reflexe, II. Beugesynergie, III. Streckesynergie, IV. Bewegung durch Kombination von Synergien, V. Bewegung ohne Synergien, VI. Normale Reflexaktivität, VII. Handgelenk, VIII. Hand, IX. Koordination/Geschwindigkeit; siehe Anhang B). Das Endergebnis kann zwischen 0 Punkten (Hemiparese) und maximal 66 Punkten (vollständige motorische Funktion) rangieren. Je höher die erreichte Punktzahl im UE-FM-Test, desto besser die motorische Funktion.

2.4.2 Wolf-Motor-Function-Test

Der WMFT dient der Einschätzung der motorischen Funktion von Schlaganfallpatienten auf der Funktionsebene. Beim WMFT, bestehend aus 15 zeitabhängigen Aufgaben und zwei Tests der Muskelstärke (21), hatte jeder Proband pro Zeitaufgabe drei Versuche (siehe Anhang C). In die

Auswertung wurden nur die zeitabhängigen Aufgaben aufgenommen. Wenn die Bewältigung einer Zeitaufgabe > 120 Sekunden (s) erforderte oder nicht möglich war, wurden „121 s“ gewertet. Wenige, unplausible, zeitliche Ausreißer wurden in Absprache mit dem Studienleiter von der Auswertung ausgeschlossen. Aus den entsprechenden Einzelzeiten wurde für jede Aufgabe jeweils der Durchschnittswert ermittelt. Zudem wurden alle Zeiten log-transformiert [log], um die Verteilungsschiefe der Daten zu berücksichtigen (82). Maximal konnte im WMFT eine Zeit von 2.08 s [log] erreicht werden. Je niedriger die log-transformierte Zeit im WMFT, desto besser die motorische Funktion im Sinne einer schnelleren Bewältigung einer alltagsrelevanten motorischen Aufgabe.

2.5 Magnetresonanztomographie

Die MRT ist ein Schnittbildverfahren, dessen historische Entwicklung ab dem Jahre 1973 maßgeblich durch die zwei Wissenschaftler Paul C. Lauterbur und Peter Mansfield beeinflusst wurde. Für ihre Erkenntnisse und Fortschritte auf dem Gebiet der Medizintechnik wurden sie im Jahre 2003 mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet. Mittlerweile existieren durch Weiterentwicklung der MRT viele Modalitäten „funktioneller“ und „struktureller“ Messverfahren. Zu letzteren zählt auch die hier relevante DTI. Das nachfolgende Kapitel soll die Grundlagen der MRT schildern (83).

2.5.1 Physikalische Grundlagen

Die MRT nutzt zur Bildgebung die Kerne von Wasserstoffatomen des menschlichen Körpers und liefert daher vor allem in wasserhaltigen Geweben sehr differenzierte Darstellungen. In jedem Kern eines Wasserstoffatoms ist ein positiv geladenes Proton vorhanden, das einen konstanten, immerwährenden Drehimpuls (Kernspin) um die eigene Achse aufweist. Durch die rotierende elektrische Ladung des Protons wird ein elektrischer Strom und damit ein magnetisches Moment erzeugt. Das magnetische Moment eines jeden Protons kann einerseits selbst eine Spannung (= Signal) in einer Empfangsspule verursachen, andererseits kann es von externen Magnetfeldern beeinflusst werden.

Normalerweise sind Protonen im Raum in zufälliger Weise ausgerichtet. Bringt man Protonen jedoch in ein externes Magnetfeld B_0 ein (z. B. Hauptmagnet im Kernspintomographen), richten sie sich longitudinal nach dessen Feldlinien (d. h. zur Z-Achse) aus. Die Protonen weisen unterschiedliche Energielevel auf, wodurch sie entweder parallel ($\hat{=}$ niedriges Energielevel) oder antiparallel ($\hat{=}$ hohes Energielevel) zum Magnetfeld ausgerichtet sein können. Im Gleichgewicht befinden sich

geringfügig mehr Protonen im niederenergetischen Zustand, woraus ein Summenvektor parallel zum externen Magnetfeld als Längsmagnetisierung M_Z resultiert (siehe Abbildung 3). In der Gesamtheit aller Protonen entsteht ein Summenvektor aller wirkenden magnetischen Momente. Dies wird auch als Nettomagnetisierung bezeichnet.

In einem externen Magnetfeld präzedieren Protonen mit der sogenannten Larmorfrequenz um die Richtungsachse des externen Magnetfeldes, was auch als Präzessionsbewegung bezeichnet wird. Die Larmorfrequenz ω_0 [MHz] ist das mathematische Produkt aus der Stärke des Magnetfeldes B_0 [Tesla] und dem sogenannten gyromagnetischen Verhältnis γ , welches für jedes Material bekannt und konstant ist. Die Larmorfrequenz ist damit proportional zur Stärke des Magnetfeldes: $\omega_0 = \gamma B_0$.

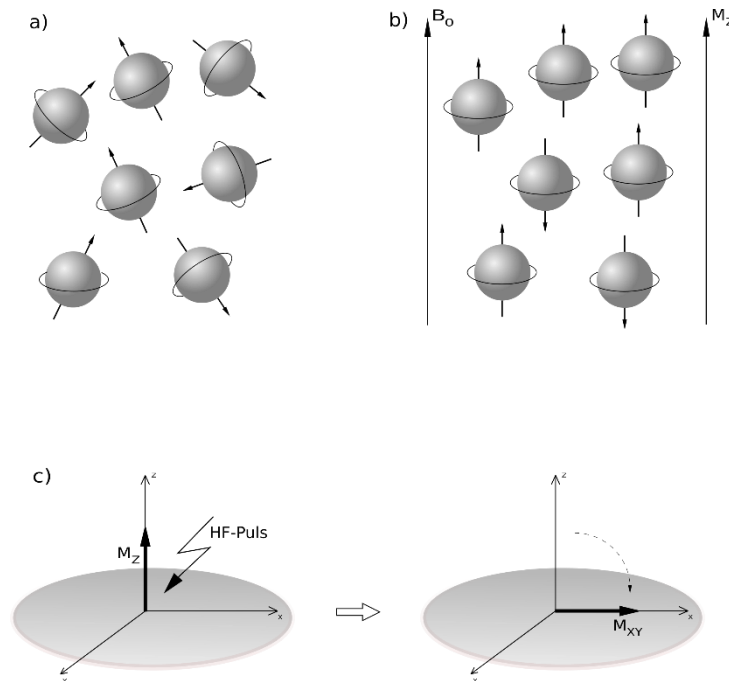


Abbildung 3: Verhalten von Wasserstoffatomen in einem externen Magnetfeld. a) Normalerweise rotieren Protonen auf zufällige Weise um ihre eigene Achse (Kernspin). b) In einem externen Magnetfeld B_0 kommt es zur longitudinalen Ausrichtung der Protonen entlang der Feldlinien von B_0 , wodurch eine Längsmagnetisierung M_Z resultiert. c) Die Längsmagnetisierung kann durch einen HF-Puls um 90° aus der Z- in die XY-Ebene gekippt werden, sodass eine Transversalmagnetisierung M_{XY} entsteht. (Eigene Abbildung in Anlehnung an Weishaupt et al., 2014 (83)).

Um in der MRT ein messbares Signal zu erhalten, muss die longitudinale Ausrichtung der Protonen entlang der Z-Achse um einen bestimmten Pulswinkel (zumeist um 90°) aus der Feldrichtung in die XY-Ebene gekippt werden. Dies kann durch einen Hochfrequenz (HF)-Puls erreicht werden, der für eine erfolgreiche Energieübertragung eine mit den Protonen identische Larmorfrequenz besitzen muss (Resonanzbedingung). Nach Einstrahlen des HF-Pulses nimmt die ursprüngliche

Längsmagnetisierung entlang der Z-Achse ab, währenddessen sich eine dazu senkrecht verlaufende, mit der Larmorfrequenz oszillierende Transversalmagnetisierung M_{XY} bildet (siehe Abbildung 3). Dabei wird durch den HF-Puls außerdem die Präzession aller Protonen kurzfristig synchronisiert, was Phasenkohärenz genannt wird. Durch die kurzfristige, sich weiter in der Larmorfrequenz bewegende Auslenkung des magnetischen Systems wird das MR-Signal erzeugt.

Nach Abschalten des HF-Pulses gelangt das magnetische System durch einen als Relaxation bezeichneten Vorgang nach und nach in seinen Ursprungszustand zurück. Die dabei sich verändernde Magnetisierung des Systems bewegt sich konstant mit der Larmorfrequenz weiter und gibt dabei ein messbares und spezifisches Signal wieder. Die Relaxation geschieht durch zwei zeitgleich auftretende, aber voneinander unabhängige Prozesse:

Zum einen nimmt die Längsmagnetisierung wieder zu, indem die Protonen die ihnen vorher durch den HF-Puls zugeführte Energie an die Umgebung ($\hat{=}$ Gitter) zurückgeben (Spin-Gitter-Relaxation). Dabei ist die longitudinale Relaxationszeit (T_1) als die Zeit definiert, die benötigt wird, um 63 % der ursprünglichen Längsmagnetisierung wiederaufzubauen. Zum anderen zerfällt die Transversalmagnetisierung stetig, indem die Protonen durch das Abschalten des HF-Pulses ihre Phasenkohärenz verlieren (Spin-Spin-Relaxation). Dabei ist die transversale Relaxationszeit (T_2) als die Zeit definiert, die benötigt wird, um die Transversalmagnetisierung auf 37 % ihrer Ursprungsgröße fallen zu lassen. Für jedes Medium läuft die Relaxation aufgrund der jeweiligen chemischen und physikalischen Zusammensetzung auf bestimmte Weise ab, sodass für jedes Gewebe eine spezifische Protonendichte, T_1 und T_2 existiert.

Mithilfe dreier Parameter können Bild- und Gewebekontraste von MRT-Bildern innerhalb einer HF-Pulssequenz beeinflusst werden. Dazu zählt die Echozeit (engl. time to echo, TE), die Repetitionszeit (engl. time to repeat, TR) und der Pulswinkel. Die TE ist als Zeitdifferenz zwischen Anregungsimpuls und Spin-Echo, und die TR als Zeitdifferenz zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungsimpulsen definiert. Je nachdem, wie die Parameter im einzelnen Messprotokoll festgelegt sind, erhält man T_1 -, T_2 - oder Protonendichte-gewichtete Bilder.

Durch drei zueinander orthogonale Gradientenfelder (G_x , G_y , G_z) lassen sich die empfangenen Signale räumlich zuordnen. Dabei hat jedes der drei Gradientenfelder einen speziellen Einfluss, wodurch die Unterscheidung einzelner Schichten ermöglicht, die Präzessionsfrequenz beeinflusst und das Ausmaß der Phasenkohärenz der Protonen bestimmt werden kann. Die Eigenschaften eines messbaren Signals sind somit durch die geschalteten Gradientenfelder beeinflussbar. Umgekehrt ist es ebenso möglich, ein gemessenes Signal seinem Entstehungsort zuzuordnen. Die vollständig erfolgte, räumliche Zuordnung aller gemessenen Signale einer Sequenz liefert schließlich das MR-Bild.

2.5.2 Diffusions-Tensor-Bildgebung

2.5.2.1 Molekulare Diffusion

Der Diffusionsbewegung von Molekülen liegt die sogenannte Brown'sche Molekularbewegung zugrunde (53, 54). Sie beschreibt eine zufällige Teilchenbewegung in Flüssigkeiten, Gasen und Feststoffen in Abhängigkeit von der Temperatur und wurde nach ihrem schottischen Entdecker und Botaniker Robert Brown benannt (84). Albert Einstein trug in der nachfolgenden Zeit entscheidend zu den wissenschaftlichen Erkenntnissen über Diffusionsvorgänge bei, indem er die fundierten theoretischen Überlegungen einschließlich der Herleitung der Fick'schen Gesetze aus der Thermodynamik lieferte (85). In diesem Zusammenhang wurde erstmals der sogenannte Diffusionskoeffizient D definiert, der den thermisch bedingten Transport eines Stoffes aufgrund seiner zufälligen Teilchenbewegung in einem anderen Stoff beschreibt. Er entspricht dem durchschnittlichen Quadrat der zurückgelegten Wegstrecke pro Zeiteinheit (53, 54).

2.5.2.2 Isotropie und Anisotropie

Ohne Begrenzungen oder Hindernisse können Wassermoleküle normalerweise frei, ohne System und gleich weit in alle Richtungen diffundieren. Dies wird auch als isotrope Diffusion (Isotropie) bezeichnet, graphisch (siehe Abbildung 4) ergäbe sich eine Kugel (53, 54, 75). Als Beispiele für Medien mit einer annähernd isotropen Diffusion sind Wasser, aber auch körpereigene Flüssigkeiten wie Liquor oder Urin zu nennen. In den unterschiedlichen Körpergeweben sind einer freien Diffusion allerdings Grenzen gesetzt.

Im Nervensystem sind Grenzen in Form von Zellmembranen, Makromolekülen oder Myelinscheiden vorhanden (53, 54, 75). Bildlich gesprochen diffundieren Wassermoleküle vorzugsweise entlang der Längsachse einer Nervenfasers als senkrecht zu ihr (75). Die Diffusion läuft demnach gerichtet ab, was auch anisotrope Diffusion (Anisotropie) genannt wird (53, 54, 75). Im Nervengewebe gilt eine intakte, axonale Zellmembran als entscheidendster Einflussfaktor für eine anisotrope Diffusion (86). Graphisch ergäbe sich ein länglich geformtes Ellipsoid (siehe Abbildung 4), dessen längster Durchmesser dabei die Längsachse der Nervenfasers widerspiegelt. Bei Vorliegen einer anisotropen Diffusion im ZNS geht man folglich von einem entsprechend hohen Anteil an gleichgerichteten Nervenfasern aus, deren Effekte sich aufsummieren (53, 54, 75).

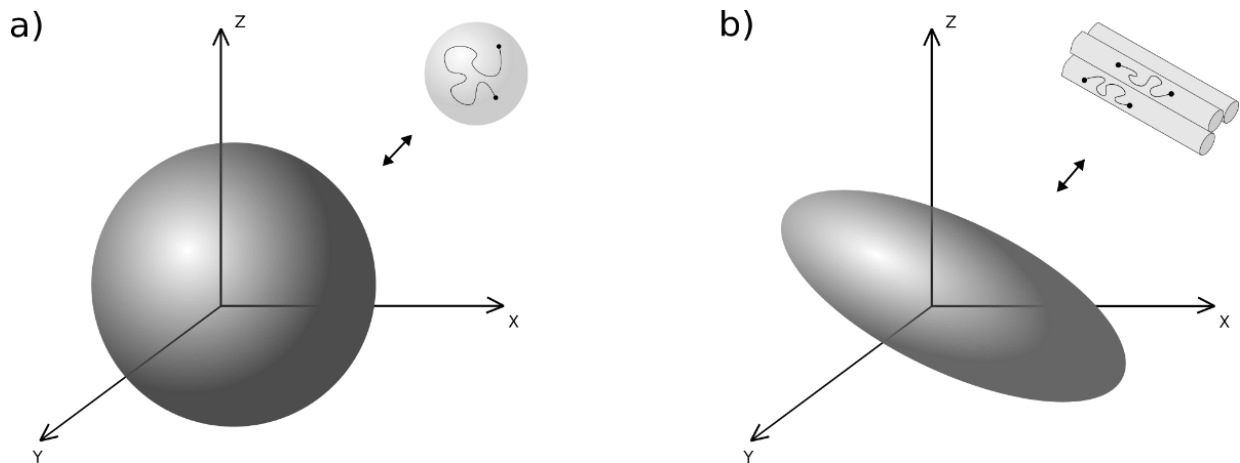


Abbildung 4: Isotropie und Anisotropie. a) Dargestellt ist eine freie isotrope Diffusion. Die Summe von möglichen Verteilungsorten der Wassermoleküle beschreibt hierbei eine Kugel. b) Dieses Modell zeigt dagegen eine anisotrope Diffusion. Graphisch resultiert hieraus ein länglich geformtes Ellipsoid. Wie hierbei schematisch angedeutet, ist ein Grund für anisotrope Diffusion das Vorliegen von gleich ausgerichteten (myelinisierten) Nervenfasern. (Eigene Abbildung).

2.5.2.3 Diffusionsgewichtung und scheinbarer Diffusionskoeffizient

Bereits Mitte des 20. Jahrhunderts wurde nachgewiesen, dass MR-Signale durch Diffusionsvorgänge beeinflusst werden können (87). Im Jahre 1954 konnten dann erstmals die Grundlagen der DWI durch die zwei Wissenschaftler Herman Y. Carr und Edward M. Purcell näher beleuchtet werden (88). Die DWI, basierend auf der Visualisierung der Diffusionsbewegungen von Wassermolekülen, macht Diffusionsvorgänge im Gehirn sichtbar. Ausschlaggebend für die Signalstärke in der DWI ist dabei das statistische Mittel der zurückgelegten Wegstrecke pro Zeiteinheit (54). Je größer die zurückgelegte Wegstrecke der Wassermoleküle, desto größer die gemessene Abschwächung des MR-Signals (54). Pathologische, diffusionseinschränkende Prozesse kommen in der DWI demnach hyperintens (= hell) zur Darstellung (54).

Wegweisende Erkenntnisse zur geeigneten kernspintomographischen Messsequenz trugen der Chemiker Edward O. Stejskal und sein Doktorand John E. Tanner gegen Ende der 1960er Jahre bei (89). Die nach ihnen benannte Stejskal-Tanner-Sequenz (siehe Abbildung 5) besteht aus einer Spin-Echo-Sequenz (Kombination aus einem 90° - und 180° -HF-Puls) und einer bestimmten Abfolge von zwei gepulsten diffusionsgewichteten Feldgradienten. Das diffusionsgewichtete Gradientenpaar wird in einer T2-gewichteten Bildgebungssequenz geschaltet.

Die resultierende Signalabschwächung als Korrelat der Diffusion findet in der Zeitspanne zwischen den beiden Gradientenfeldern statt, und liefert nach Anwendung der Stejskal-Tanner-Formel den entsprechenden Diffusionskoeffizienten (89). Die erste klinische Anwendung der weiterentwickelten Spin-Echo-Sequenz am menschlichen Gehirn und ihre Berichterstattung erfolgte schließlich im Jahre 1986 (90).

Methoden

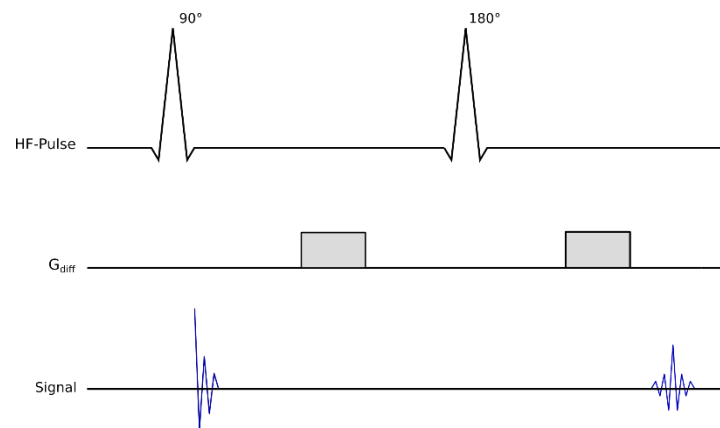


Abbildung 5: Schema der Stejskal-Tanner-Sequenz. Die Sequenz beginnt mit einem 90° -HF-Puls, der den Summenvektor in die XY-Ebene kippt. Darauf folgt ein kurzzeitig geschaltetes diffusionsensitives Gradientenfeld (G_{diff}), das die Feldstärke des externen Magnetfeldes in einer vorgegebenen Weise variiert und die Atome dephasiert. Anschließend folgt ein 180° -HF-Puls, der die Drehrichtung der Kerne umkehrt. Zum Schluss wird ein zweites (zum ersten identisches) diffusionsensitives Gradientenfeld geschaltet, das zur Rephasierung der Kerne dient. Diffusionsvorgänge resultieren in einer Abschwächung des Spin-Echo-Signals im Vergleich zum anfänglich gemessenen Signal. (Eigene Abbildung).

Die Stärke des gemessenen MR-Signals ist in der DWI vom sogenannten b -Wert abhängig. Er ist das Maß der Diffusionsgewichtung, seine Einheit beträgt s/mm^2 (53, 91). Um Diffusionsvorgänge nicht nur sichtbar zu machen, sondern Diffusionsprozesse auch quantitativ zu messen, sind diffusionsgewichtete Aufnahmen mit mindestens zwei unterschiedlichen b -Werten in derselben Richtung notwendig (53). In der Regel wird jeweils ein b -Wert von $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$ (starke Diffusionsgewichtung) und $0 \text{ s}/\text{mm}^2$ (keine Diffusionsgewichtung) genutzt (53, 92).

Aus dem Verhältnis der beiden Signalstärken entlang der untersuchten Richtung kann anschließend der sogenannte scheinbare Diffusionskoeffizient (engl. apparent diffusion coefficient, ADC) quantitativ ermittelt werden, seine Einheit beträgt mm^2/s . Der ADC berücksichtigt die vorrangig anisotropen Diffusionsverhältnisse im ZNS (53, 54). So ist er im Gehirn zwei- bis zehnmal so klein wie ein vergleichbarer Diffusionskoeffizient in einer isotropen Umgebung (53). Der ADC zeigt sich in anisotroper Umgebung richtungsabhängig. Je nachdem entlang welcher Gradientenrichtung der ADC gemessen wird, nimmt er unterschiedliche Werte an (75).

Die ermittelten ADC-Werte können in sogenannten ADC-Karten als Graustufenwerte orts aufgelöst dargestellt werden. Auf diese Weise lassen sich Diffusionsprozesse räumlich und richtungsabhängig zuordnen (75). Der Diffusionskoeffizient verhält sich auf ADC-Karten proportional zur Signalstärke. Während sich pathologische, diffusions einschränkende Prozesse in diffusionsgewichteten Aufnahmen hyperintens abbilden, kommen dieselbigen in einer ADC-Karte hypointens (= dunkel) zur Darstellung (75).

2.5.2.4 Diffusions-Tensor-Modell

Die Abhängigkeit des ADC-Wertes von der Gradientenrichtung stellt einen einschränkenden Faktor für die strukturelle Aufschlüsselung anisotropen Gewebes dar. Aus Gründen der Vereinfachung wurde deshalb Anfang der 1990er Jahre das mathematische Modell des sogenannten Diffusions-Tensors (siehe Abbildung 6) vorgestellt, das durch die Forschungsgruppe um Peter J. Basser entwickelt wurde (93, 94).

Zunächst werden in mindestens sechs unterschiedlichen, unabhängigen Gradientenrichtungen die jeweiligen ADCs gemessen (60). Diese werden in eine 3 x 3-Matrix (den Diffusions-Tensor) eingefügt, wodurch die Verschiebung der Wassermoleküle als dreidimensionale Darstellung gelingt (54). Der Diffusions-Tensor liefert die sogenannten drei Eigenwerte ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) in Richtung ihrer zugehörigen Eigenvektoren (v_1, v_2, v_3). Für jedes Voxel lässt sich mit diesen sechs Parametern des Diffusions-Tensors das dreidimensionale Diffusions-Ellipsoid (siehe Abbildung 6) rekonstruieren. Die drei Hauptachsen des Diffusions-Ellipsoids werden von den drei Eigenvektoren v_1, v_2 und v_3 gebildet, die jeweils als bestimmte Länge die entsprechenden Eigenwerte λ_1, λ_2 und λ_3 besitzen. Jeder Eigenwert entspricht also der durchschnittlichen Diffusionsdistanz in der Richtung seines zugehörigen Eigenvektors (75, 95). Bei Diffusionspräferenz in eine Richtung nimmt das Diffusions-Ellipsoid somit eine lang gestreckte Form an (siehe Abbildung 6), während es unter vollständig isotropen Diffusionsbedingungen einer Kugel gleicht.

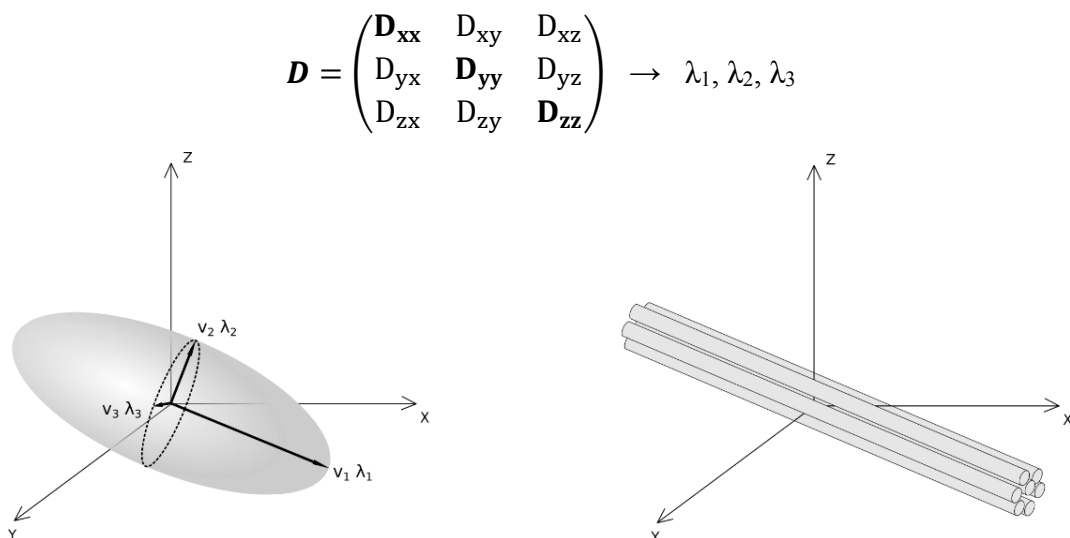


Abbildung 6: Diffusions-Tensor-Modell. 3 x 3-Matrix des Diffusions-Tensors D (oben), welche aus den Diffusionskoeffizienten D entlang verschiedener Gradientenrichtungen die drei Eigenwerte ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) ableitet. Schematische Darstellung eines Diffusions-Ellipsoids (links unten). Hypothetisch stellt der größte Eigenwert λ_1 entlang der längsten Achse v_1 in der weißen Substanz die räumliche Hauptorientierung der Nervenfasern dar, was in der Abbildung rechts unten schematisch verdeutlicht werden soll. (Eigene Abbildung).

2.5.2.5 Quantitative Ableitungen des Diffusions-Tensors

Mithilfe der drei Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 des Diffusions-Tensors können für alle Voxel quantitative Werte abgeleitet werden. Zu diesen gehören die FA (dimensionslos) und die direktionalen Diffusivitäten (λ_{\parallel} und λ_{\perp} [mm^2/s]).

Die axiale Diffusivität λ_{\parallel} gibt den Eigenwert λ_1 wieder (siehe Formel [1]) und damit den Diffusionskoeffizienten parallel zur Hauptdiffusionsrichtung des Diffusions-Tensors (86, 95). Dagegen besteht die radiale Diffusivität λ_{\perp} aus dem Durchschnittswert der zwei Eigenwerte λ_2 und λ_3 (siehe Formel [2]), und entspricht damit dem gemittelten Diffusionskoeffizienten senkrecht zur Hauptdiffusionsrichtung des Diffusions-Tensors (86, 95).

$$[1] \quad \lambda_{\parallel} = \lambda_1 \qquad [2] \quad \lambda_{\perp} = \frac{(\lambda_2 + \lambda_3)}{2}$$

Die FA ist eines der gebräuchlichsten Werkzeuge zur Bestimmung von Anisotropie (75) und kann mithilfe der nachfolgenden Formel [3] berechnet werden (61):

$$[3] \quad FA = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Die FA gibt den fraktionierten Anteil des Diffusions-Tensors wieder, den man der Diffusion in der Hauptdiffusionsrichtung zuordnen kann (54). Die FA kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Dabei entspricht der Wert 0 ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) einer vollständig isotropen, und der Wert 1 ($\lambda_1 \gg \lambda_2 = \lambda_3$) einer vollständig anisotropen Diffusion (54). Je größere Werte die FA annimmt, desto größer die Anisotropie und desto stärker die Tendenz der Diffusion in genau eine Richtung (54). Aus diesem Grund gilt die FA als Maß für die Gerichtetheit der Diffusion und macht Aussagen über die Fasertraktintegrität möglich (61, 62).

Die Eigenwerte und Eigenvektoren des Diffusions-Tensors können in sogenannte FA-Karten (siehe Abbildung 7) der untersuchten Gehirnareale umgesetzt werden. FA-Karten spiegeln die Höhe der FA durch unterschiedliche Graustufen wider. Je heller die Graustufe, desto höher die zugrundeliegende FA, und umgekehrt (54). In der vorliegenden Arbeit wurden FA-Karten zur Durchführung der DTI-basierten Traktographie genutzt.

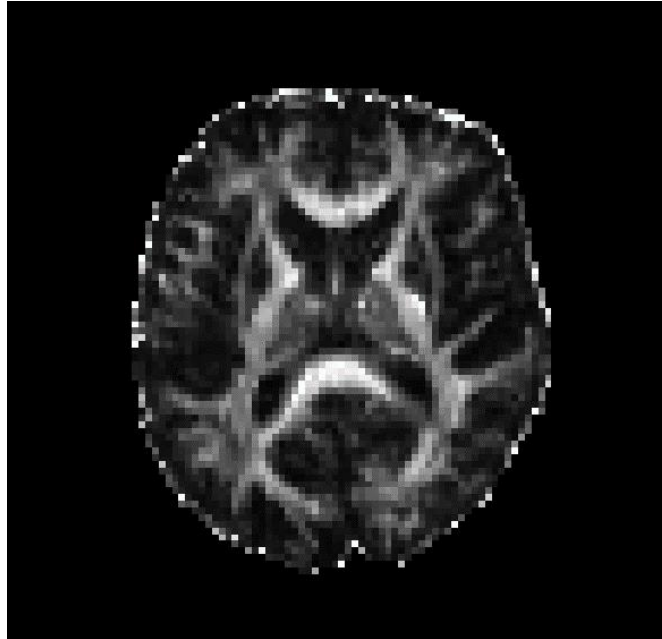


Abbildung 7: FA-Karte. Die Abbildung zeigt eine typische axiale FA-Karte, deren Graustufen unterschiedliche FA-Werte widerspiegeln. Gebiete mit einer hohen FA sind hell bis weiß abgebildet, und umgekehrt. *Abkürzungen:* FA = fraktionale Anisotropie. (Eigene Abbildung).

2.5.3 Datenakquisition im Magnetresonanztomographen

Die MRT-Untersuchungen wurden in einem 3-Tesla Siemens Trio MR-System am Campus Charité Mitte im Berlin Center of Advanced Neuroimaging (BCAN) durchgeführt. Für die vorliegende Studie beinhaltete eine MRT-Untersuchung einschließlich der relevanten DTI-Sequenz analog zu einer früheren Arbeit (96) folgende Sequenzen:

DTI (Spin-Echo Planar Imaging)-Sequenz (TR = 7500 ms, TE = 86 ms, 61 axiale Schnittbilder, Voxelgröße: $2.3 \times 2.3 \times 2.3 \text{ mm}^3$; 64 nicht-kollineare Richtungen mit einem b -Wert = 1000 s/mm^2 und 10 Richtungen mit einem b -Wert = 0 s/mm^2), T1-gewichtete Sequenz (TR/TA = 1900 ms, TE = 2.52 ms, 192 sagittale Schnittbilder; Voxelgröße: $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$), FLAIR (engl. Fluid Attenuated Inversion Recovery)-Sequenz (TR = 8000 ms, TE = 100 ms, Flip-Winkel 130° ; 2D, Matrix 256×256 , Voxelgröße: $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$), MPRAGE (engl. Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo)-Sequenz, und zudem zwei fMRT-Sequenzen, bestehend aus einer aufgabenspezifischen und einer Resting-State BOLD (engl. Blood Oxygenation Level Dependent)-fMRT.

Die Dauer einer MRT-Untersuchung (einschließlich der DTI-Sequenz) mit entsprechender Vorbereitung des Probanden belief sich durchschnittlich auf ungefähr eine Stunde. Die MRT-Untersuchungen der Kontrollprobanden wurden in demselben, oben genannten MR-System mit den gleichen Einstellungen der DTI-Sequenz durchgeführt. Für die Gruppe der Schlaganfallpatienten erfolgte die Erstellung einer Läsionskarte als Übersicht aller Schlaganfallareale mit dem MRICron-Software-Paket.

2.6 Analyse der DTI-Daten

Die Vorverarbeitung der DTI-Bilder, die manuelle Bestimmung der ROIs (engl. Regions of Interest) und die probabilistische Traktographie wurden mit dem Software-Paket FSL (engl. FMRIB (engl. Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain)'s Software Library) durchgeführt (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) und werden nachfolgend näher beschrieben.

2.6.1 Bearbeitungsschritte

Die in der DTI-Sequenz entstandenen Bilddaten wurden für die Vorverarbeitungsschritte zunächst vom allgemeinen DICOM (engl. Digital Imaging and Communications in Medicine)- in das notwendige NIFTI (engl. Neuroimaging Informatics Technology Initiative)-Format umgewandelt. Bildverzerrungen (verursacht durch z. B. Kopfbewegung oder Wirbelströme) wurden korrigiert. Anschließend wurde all jenes Gewebe, das nicht zum Gehirngewebe gehört (z. B. Dura mater, Schädelknochen, Kopfhaut), aus der Bildgebung herausgefiltert (BET (engl. Brain Extraction Tool)-Funktion, vgl. (97)), und für jedes Voxel ein Diffusions-Tensor angepasst (DTIFit-Funktion). Dadurch konnten nachfolgend die FA-Karten zur Bestimmung der ROIs (siehe Kapitel 2.6.2) erstellt werden. Für die Traktographie wurde mit der Programmfunktion BEDPOSTx (engl. Bayesian Estimation of Diffusion Parameters Obtained using Sampling Techniques) für jedes Voxel die Wahrscheinlichkeitsverteilung der zugehörigen Diffusionsparameter abgeleitet. Das x im Akronym BEDPOSTx verdeutlicht die hierbei erfolgte modellierende Einflussnahme auf kreuzende Fasern (98). Erlaubt waren zwei Faserrichtungen pro Voxel (98). Die FSL-Funktion PROTRACKx (engl. Probabilistic Tracking with crossing fibers) startete schließlich die probabilistische Traktographie (98).

2.6.2 Manuelle Bestimmung der Regions of Interest

Bei jedem Probanden wurden die ROIs manuell in axiale, native FA-Karten eingezeichnet (siehe Abbildung 8). Um die PB und das Bündel der aMF in beiden Hemisphären als Zieltrakte rekonstruieren zu können, wurden bilateral im Pons sogenannte *seed*-ROIs eingezeichnet. Eine *seed*-ROI stellte jeweils den Ausgangspunkt für die probabilistische Traktographie dar. Für die Traktographie dienten einer *seed*-ROI jeweils zwei ipsilaterale sogenannte *waypoint*-ROIs als fest definierte Orientierungspunkte. Eine *waypoint*-ROI umfasste das Crus posterius der Capsula interna, die andere den Handknäuf im primären Motorkortex. Auf diese Weise wurden am Ende für jeden Probanden insgesamt vier Trakte rekonstruiert, nämlich die PB sowie die aMF jeweils in beiden Hemisphären.

2.6.2.1 Pons

Die ROIs im Pons umfassten für die PB und aMF jeweils separate Strukturen (siehe Abbildung 8, C). Entsprechend einer früheren Studie wurden die ROIs der PB im vorderen Pons (Basis pontis), die ROIs der aMF dagegen im hinteren Pons in der Brückenhaube (Tegmentum pontis) eingezeichnet (40). Die pontinen ROIs bestanden jeweils aus einem 4 x 4 Voxel umfassenden Quader. Es wurden die axialen FA-Karten ausgewählt, in denen die Untersuchungsareale am eindeutigsten abgrenzbar und Überschneidungen mit anderen Regionen (z. B. Kleinhirnschenkel) am ehesten auszuschließen waren. Die ROIs im Pons waren bei allen Probanden in der Gruppe der Schlaganfallpatienten und Kontrollgruppe gleich groß.

2.6.2.2 Capsula interna

Die ROIs der Capsula interna umfassten das Kapselknie und das Crus posterius der Capsula interna (siehe Abbildung 8, B). Sie wurden in der axialen FA-Karte eingezeichnet, in der sie am deutlichsten vom umliegenden Gewebe abgrenzbar waren. Es wurde auf Symmetrie der ROIs in beiden Hemisphären geachtet, um methodisch eine möglichst große Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Vereinzelt war die Bestimmung der ROIs aufgrund von Schlaganfall-bedingtem Gewebeuntergang im entsprechenden Bereich der Capsula interna erschwert. In diesen Fällen wurde die ROI der Schlaganfallseite so gut wie möglich in Form und Voxelanzahl an die ROI der gesunden Hemisphäre angeglichen (17), sodass die durchschnittliche Differenz der Voxelanzahl zwischen linker und rechter ROI der Capsula interna weniger als fünf Voxel betrug.

2.6.2.3 Handknauf

Die ROI des Handknaufs wurde jeweils als dreidimensionaler, 5 x 5 x 5 Voxel messender Kubus eingezeichnet (siehe Abbildung 8, A). Der Handknauf stellt eine prominente Struktur des Gyrus praecentralis im Motorkortex dar, der in axialen MR-Schnittbildern durch seine oft Omega-ähnliche Form identifiziert werden kann (99). Das Handknauf-Areal ist an der motorischen Handfunktion beteiligt. Maßgeblich war, alle zum Handknauf gehörenden Voxel so gut wie möglich in dem dreidimensionalen Kubus zu vereinen. Die ROIs des Handknaufs waren bei allen Probanden der Schlaganfall- und Kontrollgruppe gleich groß.

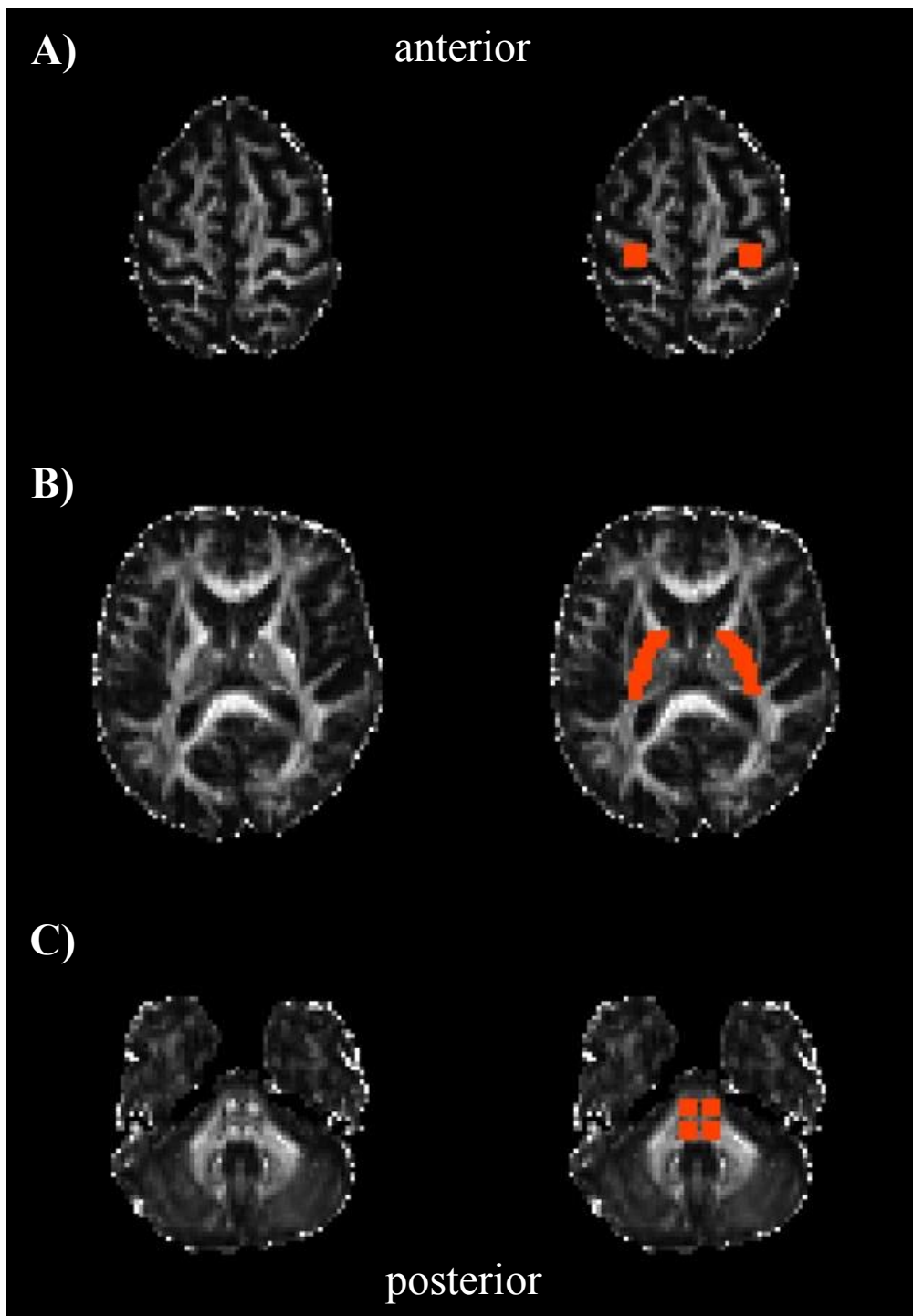


Abbildung 8: Regions of Interest. Darstellung der ROIs in axialen, nativen FA-Karten am Beispiel zweier Probanden der Schlaganfallgruppe. In der linken Bildhälfte ohne, in der rechten jeweils mit bihemisphärisch eingezeichneten ROIs (rot). A) Handknäuf: $z = 42$; Proband Nr. 13. Die typische Omega-ähnliche Form des Handknäufs ist in der linken Bildhälfte deutlich zu erkennen. Es ist anzumerken, dass nur eine axiale Schicht der würfelförmigen Handknäuf-ROIs in der z -Koordinatenebene dargestellt ist. B) Capsula interna: $z = 25$; Proband Nr. 17. C) Pons: $z = 7$; Proband Nr. 17. Die abgebildeten vorderen beiden pontinen ROIs umfassen die *seed*-ROIs der PB, die hinteren beiden jene der aMF. *Abkürzungen:* ROI = Region of Interest, FA = fraktionale Anisotropie, z = Koordinatenebene im Native Space-Koordinatensystem des MRT-Scanners, PB = Pyramidenbahn, aMF = andere motorische Fasern, MRT = Magnetresonanztomographie. (Eigene Abbildung).

2.6.3 Probabilistische Traktographie

Während die deterministische Traktographie den Faserverlauf entsprechend der dominierenden Diffusionsrichtung der Wassermoleküle innerhalb eines Voxels ermittelt (58, 60), liegt der vorliegend angewandten probabilistischen Traktographie ein spezieller mathematischer Algorithmus zugrunde (98, 100). Mit diesem lässt sich die Wahrscheinlichkeitsverteilung ermitteln, mit der anhand der vorgegebenen Daten von einer Verbindung zwischen zwei verschiedenen Punkten im Gehirn (z. B. in der weißen Substanz) ausgegangen werden kann (100). In diesem Zusammenhang stellen komplexe Faserverläufe (z. B. kreuzende, sich tangierende, sich aufteilende oder krümmende Fasern) für die bildgebende Darstellung eine Herausforderung dar (54). Zur Berücksichtigung kreuzender Faserverläufe konnte für die probabilistische Traktographie jedoch ein entsprechender Lösungsansatz entwickelt werden (98).

Die probabilistische Traktographie wurde mit folgenden Einstellungen durchgeführt: maximale Schrittzahl = 2000, Schrittlänge = 0.5 mm, Anzahl der gezeichneten Bahnen = 5000, Schwelle des Krümmungswinkels = 0.2. Bei Überschreiten der Schwelle des Krümmungswinkels wurden entsprechende Bahnen terminiert (54, 100). Die Anzahl an axialen Schnittbildern, die in die Durchführung der probabilistischen Traktographie einfluss, war in der Schlaganfall- und Kontrollgruppe vergleichbar groß.

Es wurde mit der Bedingung *single mask* gearbeitet, sodass eine einzelne pontine ROI als *seed* für jeden Traktographiedurchlauf diente. Durch die Anwendung einer *and*-Funktion wurden am Ende nur diejenigen Trakte rekonstruiert, die vom jeweiligen Ausgangspunkt im Pons beide *waypoints*, also sowohl die Capsula interna als auch den Handknauf, auf ihrem Weg passierten. Zusätzlich wurde eine *exclusion*-Maske angewandt, welche unterhalb der pontinen ROIs gelegene Abschnitte von der Rekonstruktion ausschloss. Die ermittelten Trakte wurden auf jene Voxel reduziert, die eine individuelle Trakt-spezifische Konnektivitätswahrscheinlichkeit von > 10 % aufwiesen (96). Auf Grundlage von T1-gewichteten MRT-Bildern wurden nachfolgend individuelle Masken der grauen Substanz (*gray matter masks*) erstellt. Diese Masken erlaubten eine Trennung der grauen von der weißen Substanz, sodass anschließend die alleinige Analyse der weißen Substanz möglich wurde.

Auf diese Weise wurden für alle Probanden der Schlaganfall- und Kontrollgruppe in beiden Hemisphären die PB und die aMF als unilaterale Zieltrakte im nativen Raum ermittelt. Mit der vorliegenden DTI-Sequenz konnten kreuzende Fasern der aMF nicht dargestellt werden, sodass analog zu Vorstudien (16, 35, 40) für die Datenauswertung dieser Arbeit unilateral verlaufende aMF untersucht wurden. In Kenntnis der Läsionsseite wurden die rekonstruierten motorischen Trakte schließlich für jeden Schlaganfallpatienten entsprechend als ipsi- bzw. kontraläsional definiert.

2.6.4 Erhebung der Trakt-spezifischen DTI-Parameter

Aus den resultierenden Trakten beider Probandengruppen wurden die Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 extrahiert, wobei $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$ galt. Aus den Eigenwerten wurden anschließend die λ_1 , die λ_{\perp} und die FA (für mathematische Formeln siehe Kapitel 2.5.2.5) als Trakt-spezifische Parameter ermittelt. Um in den Korrelationsanalysen interindividuelle Unterschiede der Hemisphären zu berücksichtigen, wurde in der Gruppe der Schlaganfallpatienten jeweils für die PB und die aMF in Anlehnung an eine Studie von Schaechter et al. (2002) ein Lateralitätsindex für die FA (LI_{FA}) gebildet (101). Teilweise ist dieser in der Literatur auch als FA-Asymmetrie-Index zu finden (16, 17). Der LI_{FA} wurde durch die Formel $[(FA_{\text{kontraläsional}} - FA_{\text{ipsiläsional}}) / (FA_{\text{kontraläsional}} + FA_{\text{ipsiläsional}})]$ kalkuliert. Hierdurch wurde die Differenz der FA zwischen den Hemisphären zur Summe der FA beider Hemisphären in Relation gesetzt. Der LI_{FA} kann Werte zwischen +1 und -1 annehmen. Positive Werte zeigen eine niedrigere FA in der ipsiläsionalen Hemisphäre, negative Werte eine niedrigere FA in der kontraläsionalen Hemisphäre an. Ein Wert von 0 entspricht einer identischen FA in beiden Hemisphären.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Statistik-Software SPSS (engl. Statistical Package for the Social Sciences, Version 22.0).

2.7.1 Prüfung der Voraussetzungen statistischer Testverfahren

Sämtliche, für die Analysen relevanten Messwerte bzw. Messwertdifferenzen beider Probandengruppen wurden zunächst durch den Shapiro-Wilk-Test und graphische Hilfsmittel (Histogramm, QQ-Plot) auf Normalverteilung überprüft. Ein p -Wert $< .05$ im Shapiro-Wilk-Test führte zur Ablehnung einer Normalverteilung. Bei einem p -Wert $> .05$ im Shapiro-Wilk-Test wurden die oben genannten graphischen Hilfsmittel unterstützend zur Prüfung auf Normalverteilung betrachtet. Je nachdem ob Normalverteilung vorlag oder nicht, wurden parametrische oder nicht-parametrische Testverfahren angewandt.

2.7.2 Fehlende Werte

Bei $N = 5$ Probanden aus der Gruppe der Schlaganfallpatienten konnte mit FSL keine PB in der ipsiläsionalen Hemisphäre rekonstruiert werden. Die dadurch nicht vorhandenen Trakt-spezifischen Parameter wurden in allen entsprechenden statistischen Analysen als fehlende Werte behandelt.

2.7.3 Trakt-spezifische DTI-Parameter im Hemisphärenvergleich

Innerhalb der Gruppe der Schlaganfallpatienten erfolgte ein Vergleich Trakt-spezifischer DTI-Parameter (FA, λ_{\parallel} , λ_{\perp}) der nativen Trakte (PB, aMF) zwischen ipsi- und kontraläsionaler Hemisphäre. Für alle Variablen mit normalverteilten Messwertdifferenzen wurde der t-Test für verbundene Stichproben, für alle Variablen mit nicht-normalverteilten Messwertdifferenzen der Wilcoxon-Test berechnet. Um eine α -Fehler-Kumulierung durch multiples Testen zu berücksichtigen, wurde für die insgesamt $N = 6$ Paarvergleiche eine Bonferroni-Korrektur bei beiden Testverfahren angewandt ($\alpha_{\text{kor}} = 0.05/N = 0.05/6 = 0.00833$). Signifikante Unterschiede zwischen den Hemisphären wurden demnach durch einen p -Wert $< .00833$ nachgewiesen.

2.7.4 Trakt-spezifische DTI-Parameter im Gruppenvergleich

Es erfolgte ein Vergleich Trakt-spezifischer DTI-Parameter (FA, λ_{\parallel} , λ_{\perp}) der nativen Trakte (PB, aMF) zwischen der Gruppe der Schlaganfallpatienten und der Kontrollgruppe. Für die Kontrollgruppe wurden zunächst Unterschiede der Trakt-spezifischen Parameter zwischen den Hemisphären ausgeschlossen (Wilcoxon-Test, $N = 30$, alle $p > .2$), um anschließend jeweils für die PB und aMF den arithmetischen Mittelwert beider Hemisphären zu bilden. Dieser wurde nachfolgend für die Analysen des Gruppenvergleichs herangezogen.

Für alle normalverteilten Variablen wurde der t-Test für unverbundene Stichproben und der Levene-Test zur Prüfung der Varianzhomogenität durchgeführt. Bei Varianzheterogenität wurde der Welch's t-Test berechnet und eine entsprechende Anpassung der Freiheitsgrade vorgenommen. Für alle nicht-normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test berechnet. Um eine α -Fehler-Kumulierung durch multiples Testen zu berücksichtigen, wurde für die insgesamt $N = 12$ Paarvergleiche eine Bonferroni-Korrektur bei beiden Testverfahren angewandt ($\alpha_{\text{kor}} = 0.05/N = 0.05/12 = 0.00416$). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden demnach durch einen p -Wert $< .00416$ nachgewiesen.

2.7.5 Korrelationsanalysen: Fraktionale Anisotropie und motorische Funktion

Innerhalb der Gruppe der Schlaganfallpatienten erfolgte für beide motorischen Trakte eine Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho zwischen dem LI_{FA} bzw. der Trakt-spezifischen FA und dem UE-FM- bzw. WMFT-Score. Alter und vergangene Zeit nach Schlaganfall wurden als Kontrollvariablen betrachtet. Für die Korrelationsanalysen wurde ein Signifikanzniveau von 5 % angenommen ($\alpha = 0.05$).

3. Ergebnisse

Eine Übersicht demographischer und klinischer Daten sowie die Ergebnisse der motorischen Tests aller Probanden der Gruppe der Schlaganfallpatienten enthält Tabelle 1. Eine Gruppenübersicht der vom Schlaganfall betroffenen Hirnregionen zeigt Abbildung 9 als Summationsbild.

Tabelle 1: Übersicht - Gruppe der Schlaganfallpatienten

Proband	Geschlecht	Alter (J)	Läsionsseite	T _{post} (Mo)	UE-FM	WMFT (s [log])
1	m	63	R	20	57	0.43
2	w	54	R	17	52	0.33
3	m	74	R	124	52	0.33
4	m	70	L	10	61	0.30
5	m	57	R	67	30	0.95
6	m	76	L	88	33	0.78
7	m	68	R	11	36	0.55
8	m	32	L	30	25	1.02
9	m	56	L	15	53	0.47
10	w	37	L*	19	57	0.29
11	m	70	R	11	55	0.11
12	m	51	R	19	18	1.51
13	m	59	R	8	59	0.16
14	m	58	R	5	60	0.37
15	m	48	L	52	23	1.46
16	m	66	L	36	66	0.04
17	m	79	R	27	60	0.26
18	m	68	L	42	16	1.85
19	w	70	L	9	63	0.02
20	m	65	L	6	52	0.41
21	w	59	R	7	61	0.37
22	m	60	R	6	53	0.46
23	m	64	R	6	64	0.08
24	m	73	L	6	61	0.23
25	w	71	R	5	62	0.15
26	m	55	R	10	55	0.49
27	w	47	R*	38	19	1.60
28	w	45	R*	7	10	2.08
29	m	77	R	20	62	0.20
30	m	61	R	85	16	1.82
31	m	60	L*	21	38	0.82
32	m	57	R	7	51	0.70
33	m	49	L	8	61	0.07
34	m	70	L*	38	39	1.45
35	m	60	L	27	54	0.47
ANZAHL	28 m, 7 w		20 R, 15 L			
M ± SD		60.8 ± 11.0		25.9 ± 27.6	46.7 ± 17.1	0.65 ± 0.59

Anmerkungen: J = Jahre, T_{post} = Zeit nach Schlaganfall in Mo = Monaten, UE-FM = Upper Extremity-Fugl-Meyer-Score, WMFT = Wolf-Motor-Function-Test-Score in s [log] = Sekunden [log-transformiert], m = männlich, w = weiblich, R = rechts, L = links, * = ipsiläsionale Pyramidenbahn konnte nicht rekonstruiert werden (bei insgesamt N = 5 Probanden), M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung.

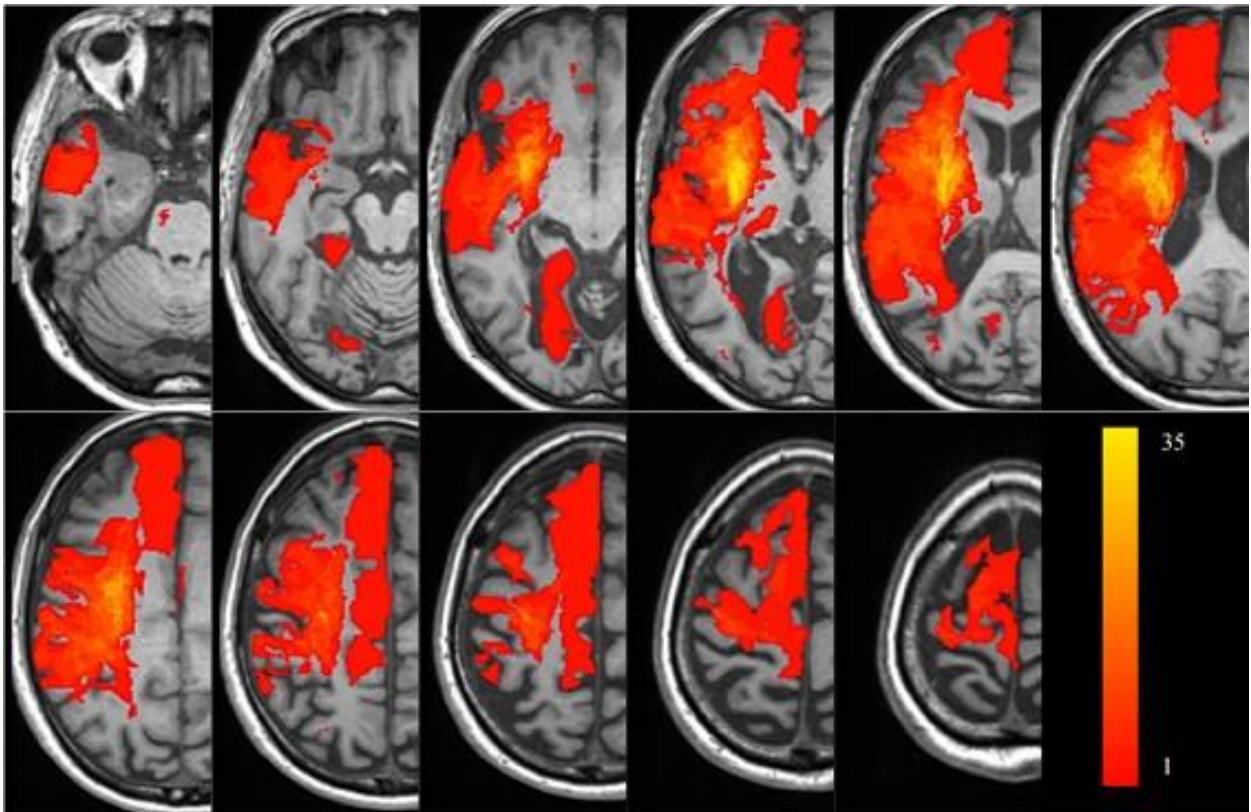


Abbildung 9: Läsionskarte: Übersicht aller Schlaganfallareale. Die vorliegende Darstellung basiert auf verschiedenen axialen z-Koordinatenebenen eines standardisierten MNI (engl. Montreal Neurological Institute)-Gehirns. Innerhalb des MNI-Koordinatensystems wurden für die Darstellung von links oben ($z = -30$) nach rechts unten ($z = +70$) 10 mm-Abstände gewählt. Für die Illustration sind die linkshemisphärischen Läsionen in die rechte Hemisphäre gespiegelt, um eine Überlagerung aller Läsionen zu gewährleisten. Die Schlaganfallareale ($N = 35$) sind in Farbstufen von Rot nach Gelb dargestellt. Je intensiver sich der Farbton vom Roten ins Gelbe ändert, desto häufiger war das entsprechende Hirnareal beim Probandenkollektiv vom Schlaganfall mitbetroffen (siehe Farbbalken).

3.1 Gruppe der Schlaganfallpatienten

3.1.1 Trakt-spezifische DTI-Parameter im Hemisphärenvergleich

Es erfolgte ein intraindividueller Vergleich der Trakt-spezifischen DTI-Parameter (FA, λ_{\parallel} , λ_{\perp}) zwischen der ipsi- und kontraläsionalen Hemisphäre für die PB und aMF.

3.1.1.1 Fraktionale Anisotropie

Für die PB zeigte die ipsiläsionale Hemisphäre eine niedrigere FA ($M = 0.405$, $SD = 0.057$) als die kontraläsionale Hemisphäre ($M = 0.482$, $SD = 0.029$); dieser Unterschied zwischen den Hemisphären war nach Bonferroni-Korrektur ($\alpha_{\text{korr}} = 0.00833$) signifikant: $t(29) = -7.84$, $p < .001$ (siehe Abbildung 10 und Tabelle 2).

Für die aMF zeigte die ipsiläsionale Hemisphäre ebenfalls eine niedrigere FA ($M = 0.422$, $SD = 0.050$) als die kontraläsionale Hemisphäre ($M = 0.481$, $SD = 0.026$); dieser Unterschied zwischen den Hemisphären war nach Bonferroni-Korrektur ($\alpha_{\text{korr}} = 0.00833$) signifikant: $t(34) = -7.79$, $p < .001$ (siehe Abbildung 10 und Tabelle 2).

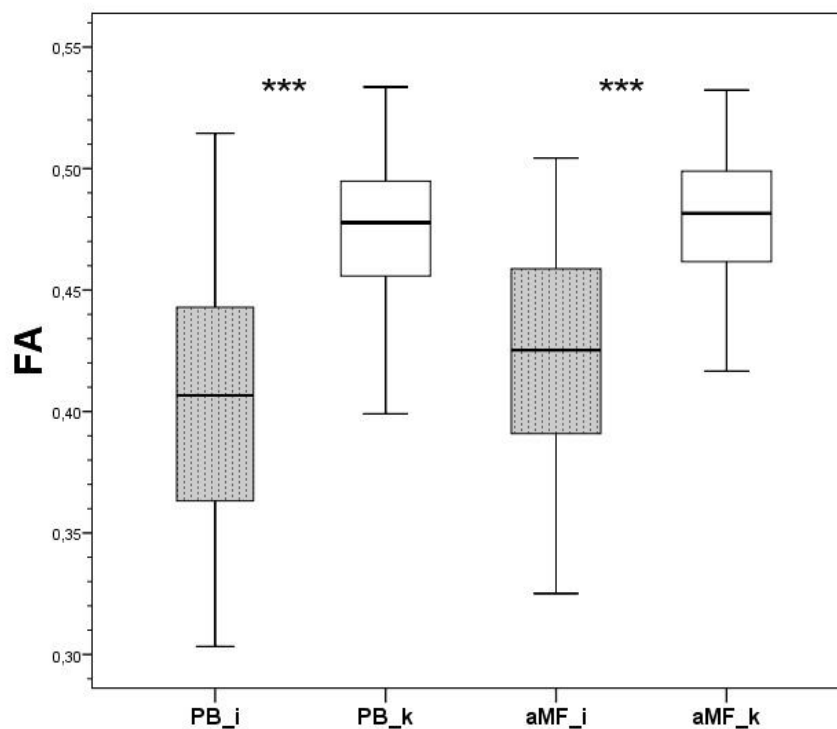


Abbildung 10: Gruppe der Schlaganfallpatienten: Trakt-spezifische FA im Hemisphärenvergleich. *Abkürzungen:* FA = fraktionale Anisotropie, PB = Pyramidenbahn, aMF = andere motorische Fasern, i = ipsiläsional (grau hinterlegt), k = kontraläsional (weiß hinterlegt), *** = $p < .001$ im Hemisphärenvergleich (signifikant nach Bonferroni-Korrektur). PB_i: N = 30, alle anderen Trakte N = 35.

Tabelle 2: Gruppe der Schlaganfallpatienten: Trakt-spezifische FA im Hemisphärenvergleich

		Ipsiläsionale Hemisphäre	Kontraläsionale Hemisphäre	<i>p</i> -Wert
Trakt	N	M ± SD	M ± SD	
PB	30	0.405 ± 0.057	0.482 ± 0.029	< .001*
aMF	35	0.422 ± 0.050	0.481 ± 0.026	< .001*

Anmerkungen: FA = fraktionale Anisotropie, N = Probandenanzahl, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, PB = Pyramidenbahn, aMF = andere motorische Fasern, * = signifikant nach Bonferroni-Korrektur. Signifikanzangaben (*p*-Wert) aufgrund des t-Tests für verbundene Stichproben. Im Hemisphärenvergleich der PB Ausschluss von N = 5 von 35 Probanden, deren ipsiläsionale PB nicht rekonstruiert werden konnte.

3.1.1.2 Axiale Diffusivität

Für die PB zeigte sich in der ipsiläsionalen Hemisphäre eine höhere λ_{\parallel} (Mdn = 0.00136) als in der kontraläsionalen Hemisphäre (Mdn = 0.00125); der Unterschied zwischen den Hemisphären war nach Bonferroni-Korrektur ($\alpha_{\text{korr}} = 0.00833$) signifikant, asymptotischer Wilcoxon-Test: $z = -4.001, p < .001, N = 30$ (siehe Abbildung 11).

Für die aMF zeigte sich in der ipsiläsionalen Hemisphäre ebenfalls eine höhere λ_{\parallel} (Mdn = 0.00131) als in der kontraläsionalen Hemisphäre (Mdn = 0.00120); der Unterschied zwischen den Hemisphären war nach Bonferroni-Korrektur ($\alpha_{\text{korr}} = 0.00833$) signifikant, asymptotischer Wilcoxon-Test: $z = -4.529, p < .001, N = 35$ (siehe Abbildung 11).

3.1.1.3 Radiale Diffusivität

Für die PB zeigte sich in der ipsiläsionalen Hemisphäre eine höhere λ_{\perp} (M = 0.00076, SD = 0.00014) als in der kontraläsionalen Hemisphäre (M = 0.00057, SD = 0.00006); der Unterschied zwischen den Hemisphären war nach Bonferroni-Korrektur ($\alpha_{\text{korr}} = 0.00833$) signifikant: $t(29) = 7.52, p < .001$ (siehe Abbildung 11).

Für die aMF zeigte sich in der ipsiläsionalen Hemisphäre ebenfalls eine höhere λ_{\perp} (Mdn = 0.00067) als in der kontraläsionalen Hemisphäre (Mdn = 0.00054); der Unterschied zwischen den Hemisphären war nach Bonferroni-Korrektur ($\alpha_{\text{korr}} = 0.00833$) signifikant, asymptotischer Wilcoxon-Test: $z = -4.979, p < .001, N = 35$ (siehe Abbildung 11).

Ergebnisse

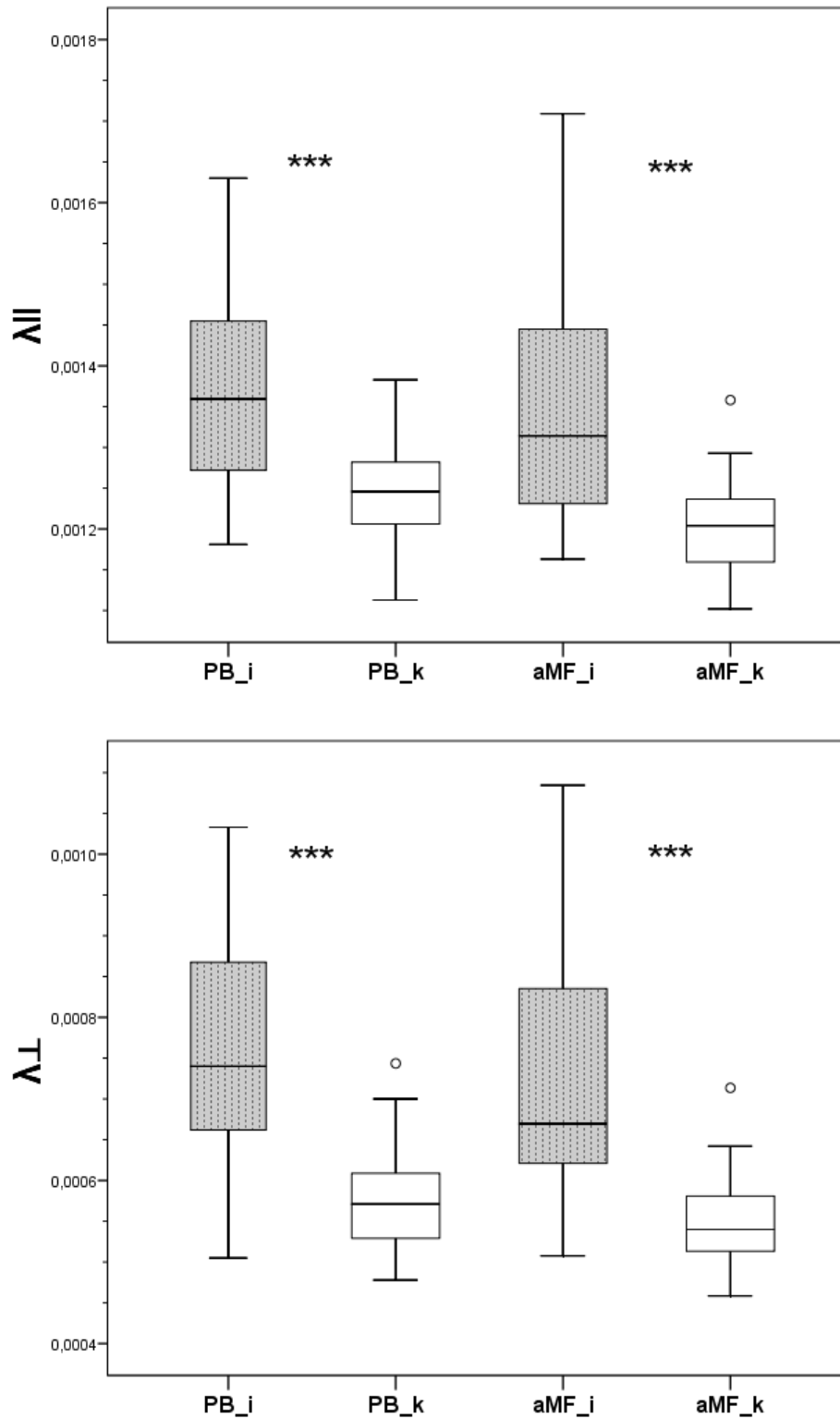


Abbildung 11: Gruppe der Schlaganfallpatienten: Trakt-spezifische λ_{\parallel} und λ_{\perp} im Hemisphärenvergleich.
Abkürzungen: λ_{\parallel} = axiale Diffusivität [mm^2/s], λ_{\perp} = radiale Diffusivität [mm^2/s], PB = Pyramidenbahn, aMF = andere motorische Fasern, i = ipsiläsional (grau hinterlegt), k = kontraläsional (weiß hinterlegt), *** = $p < .001$ im Hemisphärenvergleich (signifikant nach Bonferroni-Korrektur). Kreise markieren milde Ausreißer. PB_i: N = 30, alle anderen Trakte N = 35.

3.2 Gruppenvergleich: Schlaganfallpatienten und Kontrollprobanden

Für den Vergleich der Gruppe der Schlaganfallpatienten mit der Kontrollgruppe wurden die motorischen Trakte (PB, aMF) beider Gruppen betrachtet. Tabelle 3 soll einen Überblick über die Kontrollgruppe geben. Verglichen mit der Gruppe der Schlaganfallpatienten (siehe Tabelle 1) lag ein gleiches Geschlechterverhältnis (Männer:Frauen = 4:1) vor. Außerdem war der mittlere Altersdurchschnitt in der Gruppe der Schlaganfallpatienten (60.8 ± 11.0 Jahre) mit jenem der Kontrollgruppe (61.0 ± 15.2 Jahre) vergleichbar.

Tabelle 3: Übersicht - Kontrollgruppe

Proband	Geschlecht	Alter (J)
<i>1</i>	w	70
<i>2</i>	m	69
<i>3</i>	m	63
<i>4</i>	m	61
<i>5</i>	m	69
<i>6</i>	w	72
<i>7</i>	m	76
<i>8</i>	m	77
<i>9</i>	m	70
<i>10</i>	m	76
<i>11</i>	m	62
<i>12</i>	m	67
<i>13</i>	m	75
<i>14</i>	m	74
<i>15</i>	w	61
<i>16</i>	w	60
<i>17</i>	m	60
<i>18</i>	m	34
<i>19</i>	m	32
<i>20</i>	w	31
<i>21</i>	m	36
<i>22</i>	m	54
<i>23</i>	w	34
<i>24</i>	m	33
<i>25</i>	m	67
<i>26</i>	m	72
<i>27</i>	m	76
<i>28</i>	m	62
<i>29</i>	m	69
<i>30</i>	m	67
ANZAHL	24 m, 6 w	
<i>M</i> ± <i>SD</i>		61.0 ± 15.2

Anmerkungen: J = Jahre, m = männlich, w = weiblich, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung.

3.2.1 Trakt-spezifische DTI-Parameter im Gruppenvergleich

Es erfolgte ein interindividueller Vergleich der Trakt-spezifischen DTI-Parameter (FA, λ_{\parallel} , λ_{\perp}) zwischen der Gruppe der Schlaganfallpatienten und der Kontrollgruppe für die PB und aMF.

3.2.1.1 Fraktionale Anisotropie

Beide ipsiläsionalen Trakte der Schlaganfallpatienten zeigten eine niedrigere FA im Vergleich zur Kontrollgruppe (PB: $t(41.416) = -7.13$, $p < .001$; aMF: $t(49.688) = -5.51$, $p < .001$). Der Unterschied war jeweils nach Bonferroni-Korrektur ($\alpha_{\text{kor}} = 0.00416$) signifikant; siehe Tabelle 4, Abbildung 12 und Abbildung 13.

Dagegen zeigten beide kontraläsionalen Trakte im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen Unterschied der FA (PB: $t(63) = -1.31$, $p = .196$; aMF: $t(63) = 1.25$, $p = .215$); siehe Tabelle 4, Abbildung 12 und Abbildung 13.

Tabelle 4: Trakt-spezifische FA im Gruppenvergleich

Gruppe der Schlaganfallpatienten			Kontrollgruppe			<i>p</i> -Wert
	N	M ± SD		N	M ± SD	
PB_i	30	0.405 ± 0.057	PB	30	0.487 ± 0.027	< .001*
PB_k	35	0.478 ± 0.030	PB	30	0.487 ± 0.027	ns
aMF_i	35	0.422 ± 0.050	aMF	30	0.474 ± 0.023	< .001*
aMF_k	35	0.481 ± 0.026	aMF	30	0.474 ± 0.023	ns

Anmerkungen: FA = fraktionale Anisotropie, N = Probandenanzahl, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, PB = Pyramidenbahn, aMF = andere motorische Fasern, i = ipsiläsional, k = kontraläsional, * = signifikant nach Bonferroni-Korrektur, ns = nicht signifikant. Signifikanzangaben (*p*-Wert) aufgrund des t-Tests/Welch's t-Tests für unverbundene Stichproben. Im Gruppenvergleich der ipsiläsionalen PB Ausschluss von N = 5 von 35 Schlaganfallpatienten, deren ipsiläsionale PB nicht rekonstruiert werden konnte. Für die Kontrollgruppe wurde jeweils für die PB und aMF der arithmetische Mittelwert beider Hemisphären herangezogen.

Ergebnisse

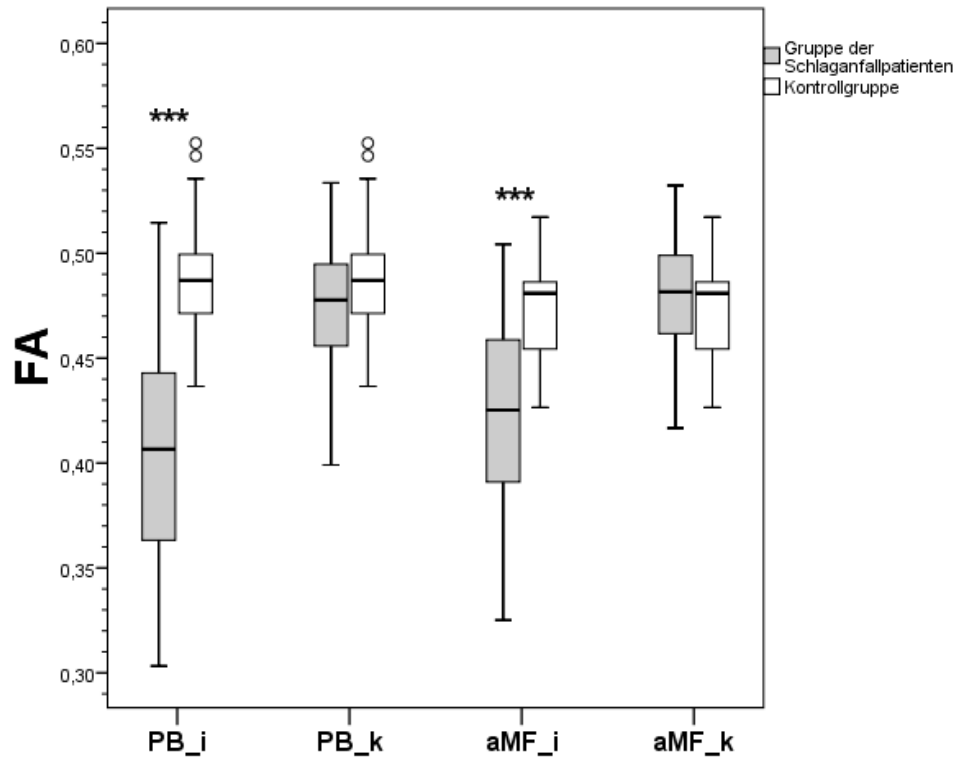


Abbildung 12: Trakt-spezifische FA im Gruppenvergleich. Die Sterne (***) markieren signifikante Unterschiede ($p < .001$, signifikant nach Bonferroni-Korrektur) zwischen der Gruppe der Schlaganfallpatienten (grau hinterlegt) und der Kontrollgruppe (weiß hinterlegt). Für die Kontrollgruppe wurde jeweils für die PB und aMF der arithmetische Mittelwert beider Hemisphären für den Vergleich herangezogen. Kreise markieren milde Ausreißer. Für Probandenanzahl N siehe Tabelle 4. *Abkürzungen:* FA = fraktionale Anisotropie, PB = Pyramidenbahn, aMF = andere motorische Fasern, i = ipsiläsional, k = kontraläsional.

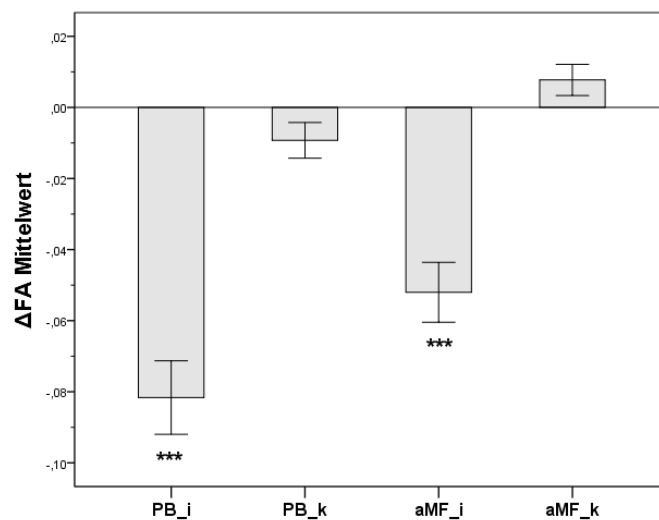


Abbildung 13: Unterschiede der Trakt-spezifischen FA im Gruppenvergleich. Die Sterne (***) markieren signifikante Unterschiede ($p < .001$, signifikant nach Bonferroni-Korrektur) zwischen den Gruppen. Die Unterschiede der Trakt-spezifischen FA wurden über die Formel $[FA_{\text{Schlaganfall}} - FA_{\text{Kontrollen}}]$ berechnet. $FA_{\text{Schlaganfall}}$ entsprach jeweils dem ipsi- bzw. kontraläsionalen FA-Mittelwert, $FA_{\text{Kontrollen}}$ dem arithmetischen Mittelwert beider Hemisphären. Die Fehlerbalken markieren den Standardfehler des Mittelwerts (engl. standard error, SE). Für Probandenanzahl N siehe Tabelle 4. *Abkürzungen:* FA = fraktionale Anisotropie, Δ = Unterschied, PB = Pyramidenbahn, aMF = andere motorische Fasern, i = ipsiläsional, k = kontraläsional.

3.2.1.2 Axiale Diffusivität

Beide ipsiläsionalen Trakte der Schlaganfallpatienten zeigten eine höhere λ_i im Vergleich zur Kontrollgruppe (PB: $t(38.155) = 5.96$, $p < .001$; aMF: $z(35,30) = -5.211$, $p < .001$). Der Unterschied war jeweils nach Bonferroni-Korrektur ($\alpha_{\text{korrt}} = 0.00416$) signifikant; siehe Tabelle 5 und Abbildung 14.

Dagegen zeigten beide kontraläsionalen Trakte der Schlaganfallpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen Unterschied der λ_i (PB: $t(63) = 1.52$, $p = .133$; aMF: $t(63) = 1.58$, $p = .118$); siehe Tabelle 5 und Abbildung 14.

Tabelle 5: Trakt-spezifische λ_i im Gruppenvergleich

Gruppe der Schlaganfallpatienten			Kontrollgruppe			<i>p</i> -Wert		
	N	M \pm SD	Mdn		N		M \pm SD	Mdn
PB_i	30	0.00137 \pm 0.00012		PB	30	0.00123 \pm 0.00005		< .001*
PB_k	35	0.00125 \pm 0.00006		PB	30	0.00123 \pm 0.00005		ns
aMF_i	35	0.00134 \pm 0.00014	0.00131	aMF	30	0.00118 \pm 0.00005	0.00120	< .001* ^{a)}
aMF_k	35	0.00120 \pm 0.00006		aMF	30	0.00118 \pm 0.00005		ns

Anmerkungen: λ_i = axiale Diffusivität [mm²/s], N = Probandenanzahl, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, Mdn = Median, PB = Pyramidenbahn, aMF = andere motorische Fasern, i = ipsiläsional, k = kontraläsional, * = signifikant nach Bonferroni-Korrektur, ns = nicht signifikant. Signifikanzangaben (*p*-Wert) aufgrund des t-Tests/Welch's t-Tests für unverbundene Stichproben, außer in a) aufgrund des asymptotischen Mann-Whitney-U-Tests (bei Normalverteilungsverletzung für aMF_i). Im Gruppenvergleich der ipsiläsionalen PB Ausschluss von N = 5 von 35 Schlaganfallpatienten, deren ipsiläsionale PB nicht rekonstruiert werden konnte. Für die Kontrollgruppe wurde jeweils für die PB und aMF der arithmetische Mittelwert beider Hemisphären herangezogen.

3.2.1.3 Radiale Diffusivität

Beide ipsiläsionalen Trakte der Schlaganfallpatienten zeigten eine höhere λ_{\perp} im Vergleich zur Kontrollgruppe (PB: $t(37.538) = 7.23, p < .001$; aMF: $z(35,30) = -5.132, p < .001$). Der Unterschied war jeweils nach Bonferroni-Korrektur ($\alpha_{\text{korrt}} = 0.00416$) signifikant; siehe Tabelle 6 und Abbildung 14.

Dagegen zeigten beide kontraläsionalen Trakte der Schlaganfallpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen Unterschied der λ_{\perp} (PB: $t(63) = 0.99, p = .326$; aMF: $t(63) = -0.96, p = .343$); siehe Tabelle 6 und Abbildung 14.

Tabelle 6: Trakt-spezifische λ_{\perp} im Gruppenvergleich

Gruppe der Schlaganfallpatienten			Kontrollgruppe			<i>p</i> -Wert		
	N	M \pm SD	Mdn		N		M \pm SD	Mdn
PB_i	30	0.00076 \pm 0.00014		PB	30	0.00057 \pm 0.00005		< .001*
PB_k	35	0.00058 \pm 0.00006		PB	30	0.00057 \pm 0.00005		ns
aMF_i	35	0.00072 \pm 0.00015	0.00067	aMF	30	0.00056 \pm 0.00005	0.00057	< .001* ^{a)}
aMF_k	35	0.00055 \pm 0.00005		aMF	30	0.00056 \pm 0.00005		ns

Anmerkungen: λ_{\perp} = radiale Diffusivität [mm²/s], N = Probandenanzahl, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, Mdn = Median, PB = Pyramidenbahn, aMF = andere motorische Fasern, i = ipsiläsional, k = kontraläsional, * = signifikant nach Bonferroni-Korrektur, ns = nicht signifikant. Signifikanzangaben (*p*-Wert) aufgrund des t-Tests/Welch's t-Tests für unverbundene Stichproben, außer in a) aufgrund des asymptotischen Mann-Whitney-U-Tests (bei Normalverteilungsverletzung für aMF_i). Im Gruppenvergleich der ipsiläsionalen PB Ausschluss von N = 5 von 35 Schlaganfallpatienten, deren ipsiläsionale PB nicht rekonstruiert werden konnte. Für die Kontrollgruppe wurde jeweils für die PB und aMF der arithmetische Mittelwert beider Hemisphären herangezogen.

Ergebnisse

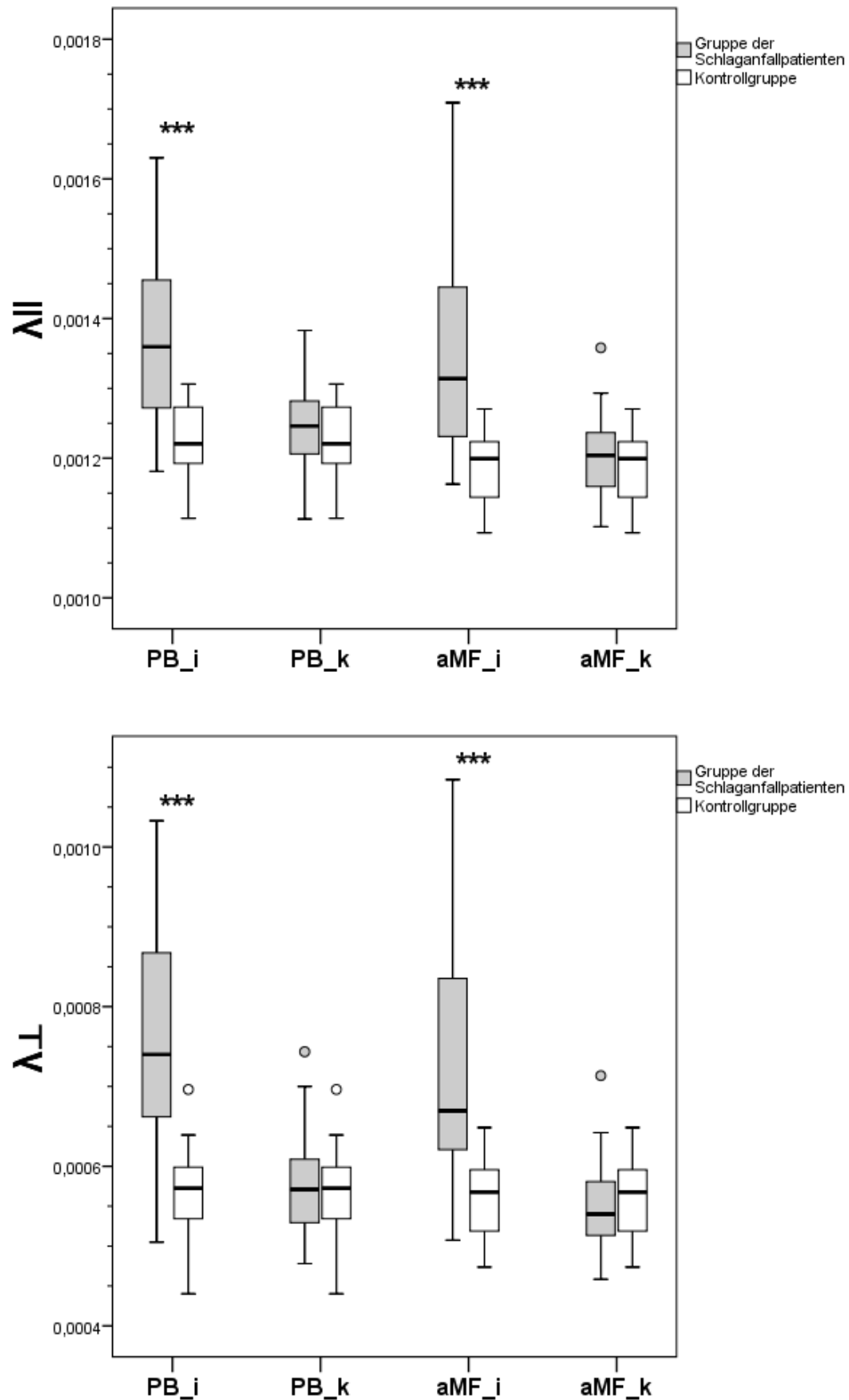


Abbildung 14: Trakt-spezifische $\lambda_{||}$ und λ_{\perp} im Gruppenvergleich. Die Sterne (***) markieren signifikante Unterschiede ($p < .001$, signifikant nach Bonferroni-Korrektur) zwischen der Gruppe der Schlaganfallpatienten (grau hinterlegt) und der Kontrollgruppe (weiß hinterlegt). Für die Kontrollgruppe wurde jeweils für die PB und aMF der arithmetische Mittelwert beider Hemisphären für den Vergleich herangezogen. Kreise markieren milde Ausreißer. Für Probandenanzahl N siehe Tabelle 5 bzw. Tabelle 6. *Abkürzungen:* $\lambda_{||}$ = axiale Diffusivität [mm^2/s], λ_{\perp} = radiale Diffusivität [mm^2/s], PB = Pyramidenbahn, aMF = andere motorische Fasern, i = ipsiläsional, k = kontraläsional.

3.3 Korrelationsanalysen

3.3.1 Fraktionale Anisotropie und UE-FM-Score

3.3.1.1 Lateralitätsindex

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho zeigte einen signifikanten gegenläufigen Zusammenhang zwischen dem LI_{FA} und dem UE-FM-Score sowohl für die PB ($r_s = - .447$, $p = .013$ [2-seitig], $N = 30$), als auch für die aMF ($r_s = - .436$, $p = .009$ [2-seitig], $N = 35$); siehe Tabelle 7 und Abbildung 15.

3.3.1.2 Ipsiläsionale Trakte

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho zeigte für die PB einen signifikanten gleichsinnigen Zusammenhang zwischen der ipsiläsionalen FA und dem UE-FM-Score ($r_s = .364$, $p = .048$ [2-seitig], $N = 30$); siehe Tabelle 7 und Abbildung 16.

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho zeigte für die aMF einen gleichsinnigen Zusammenhang zwischen der ipsiläsionalen FA und dem UE-FM-Score. Dieser Zusammenhang zeigte sich statistisch nicht signifikant, jedoch war ein Trend zu erkennen ($r_s = .303$, $p = .076$ [2-seitig], $N = 35$); siehe Tabelle 7 und Abbildung 17.

3.3.1.3 Kontraläsionale Trakte

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho zeigte, jeweils für die PB und aMF, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der kontraläsionalen FA und dem UE-FM-Score (PB: $r_s = - .011$, $p = .949$ [2-seitig], $N = 35$; aMF: $r_s = - .098$, $p = .575$ [2-seitig], $N = 35$); siehe Tabelle 7, Abbildung 16 und Abbildung 17.

Tabelle 7: Bivariate Korrelation – FA und UE-FM-Score

	N	r_s	p-Wert
LI_{FA} PB	30 ^{a)}	- .447	.013
LI_{FA} aMF	35	- .436	.009
PB_i	30 ^{a)}	.364	.048
PB_k	35	- .011	.949
aMF_i	35	.303	.076
aMF_k	35	- .098	.575

Anmerkungen: FA = fraktionale Anisotropie, UE-FM-Score = Fugl-Meyer-Score der oberen Extremität, N = Probandenanzahl, r_s = linearer Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho, PB = Pyramidenbahn, aMF = andere motorische Fasern, i = ipsiläsional, k = kontraläsional, LI_{FA} = Lateralitätsindex der FA, a) Ausschluss von N = 5 von 35 Probanden, deren ipsiläsionale PB nicht rekonstruiert werden konnte. Signifikante Ergebnisse sind fett markiert (signifikant auch nach Berücksichtigung der Kontrollvariablen Alter und Zeit nach Schlaganfall).

Ergebnisse

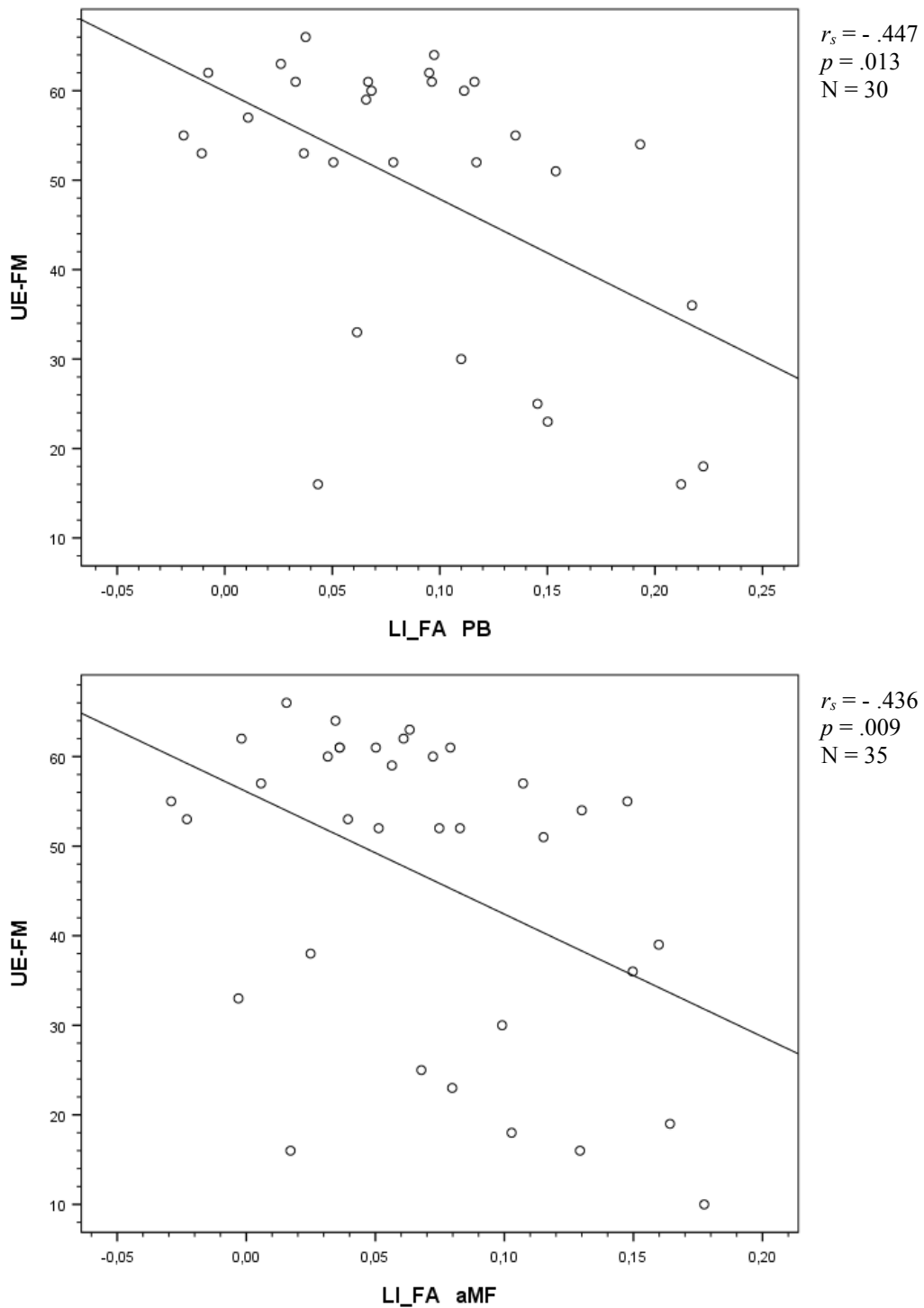


Abbildung 15: Pyramidenbahn und andere motorische Fasern: Bivariate Korrelation zwischen LI_{FA} und UE-FM-Score. *Abkürzungen:* UE-FM = Fugl-Meyer-Score der oberen Extremität (maximal 66 Punkte), FA = fraktionale Anisotropie, LI_{FA} bzw. LI_{FA} = Lateralitätsindex der FA, PB = Pyramidenbahn, aMF = andere motorische Fasern, r_s = linearer Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho, N = Probandenanzahl. Regressionsgerade wurde aus den Rohdaten hergeleitet und eingezeichnet, wenn $p < .05$ oder Trend erkennbar.

Ergebnisse

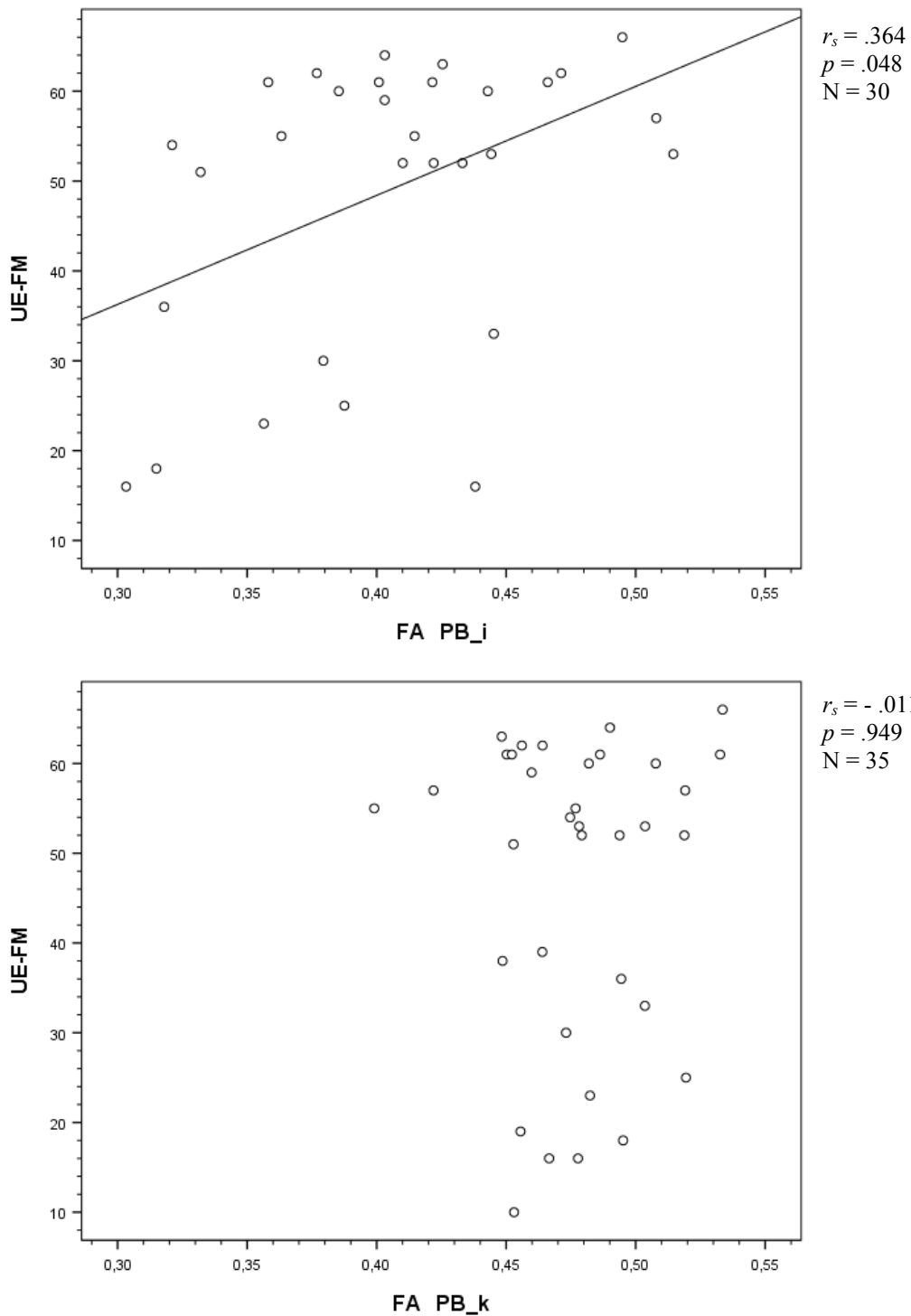


Abbildung 16: Pyramidenbahn: Bivariate Korrelation zwischen FA und UE-FM-Score. *Abkürzungen:* UE-FM = Fugl-Meyer-Score der oberen Extremität (maximal 66 Punkte), FA = fraktionale Anisotropie, PB = Pyramidenbahn, i = ipsiläsional, k = kontraläsional, r_s = linearer Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho, N = Probandenanzahl. Regressionsgerade wurde aus den Rohdaten hergeleitet und eingezeichnet, wenn $p < .05$ oder Trend erkennbar.

Ergebnisse

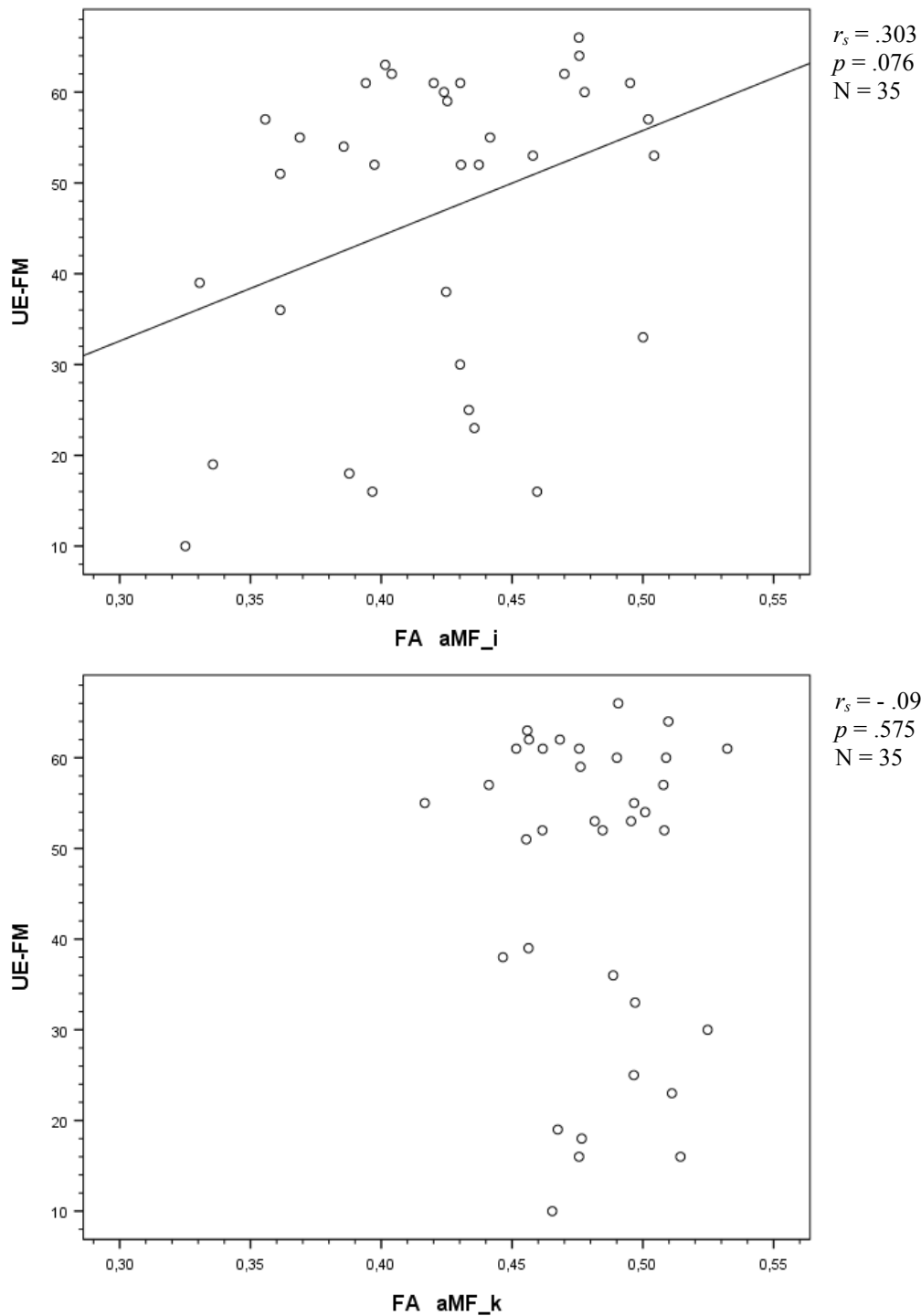


Abbildung 17: Andere motorische Fasern: Bivariate Korrelation zwischen FA und UE-FM-Score. *Abkürzungen:* UE-FM = Fugl-Meyer-Score der oberen Extremität (maximal 66 Punkte), FA = fraktionale Anisotropie, aMF = andere motorische Fasern, i = ipsiläsional, k = kontraläsional, r_s = linearer Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho, N = Probandenanzahl. Regressionsgerade wurde aus den Rohdaten hergeleitet und eingezeichnet, wenn $p < .05$ oder Trend erkennbar.

3.3.2 Fraktionale Anisotropie und WMFT-Score

3.3.2.1 Lateralitätsindex

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho zeigte einen signifikanten gleichsinnigen Zusammenhang zwischen dem LI_{FA} und dem WMFT-Score sowohl für die PB ($r_s = .532, p = .002$ [2-seitig], $N = 30$), als auch für die aMF ($r_s = .475, p = .004$ [2-seitig], $N = 35$); siehe Tabelle 8 und Abbildung 18.

3.3.2.2 Ipsiläsionale Trakte

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho zeigte für die PB einen signifikanten gegenläufigen Zusammenhang zwischen der ipsiläsionalen FA und dem WMFT-Score ($r_s = -.394, p = .031$ [2-seitig], $N = 30$); siehe Tabelle 8 und Abbildung 19.

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho zeigte für die aMF einen gegenläufigen Zusammenhang zwischen der ipsiläsionalen FA und dem WMFT-Score. Dieser Zusammenhang zeigte sich statistisch nicht signifikant, jedoch war ein Trend zu erkennen ($r_s = -.324, p = .058$ [2-seitig], $N = 35$); siehe Tabelle 8 und Abbildung 20.

3.3.2.3 Kontraläsionale Trakte

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho zeigte, jeweils für die PB und aMF, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der kontraläsionalen FA und dem WMFT-Score (PB: $r_s = .077, p = .661$ [2-seitig], $N = 35$; aMF: $r_s = .175, p = .314$ [2-seitig], $N = 35$); siehe Tabelle 8, Abbildung 19 und Abbildung 20.

Tabelle 8: Bivariate Korrelation – FA und WMFT-Score

	N	r_s	p -Wert
LI_{FA} PB	30 ^{a)}	.532	.002
LI_{FA} aMF	35	.475	.004
PB_i	30 ^{a)}	-.394	.031
PB_k	35	.077	.661
aMF_i	35	-.324	.058
aMF_k	35	.175	.314

Anmerkungen: FA = fraktionale Anisotropie, WMFT-Score = Wolf-Motor-Function-Test-Score, N = Probandenanzahl, r_s = linearer Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho, PB = Pyramidenbahn, aMF = andere motorische Fasern, i = ipsiläsional, k = kontraläsional, LI_{FA} = Lateralitätsindex der FA, a) Ausschluss von N = 5 von 35 Probanden, deren ipsiläsionale PB nicht rekonstruiert werden konnte. Signifikante Ergebnisse sind fett markiert (signifikant auch nach Berücksichtigung der Kontrollvariablen Alter und Zeit nach Schlaganfall).

Ergebnisse

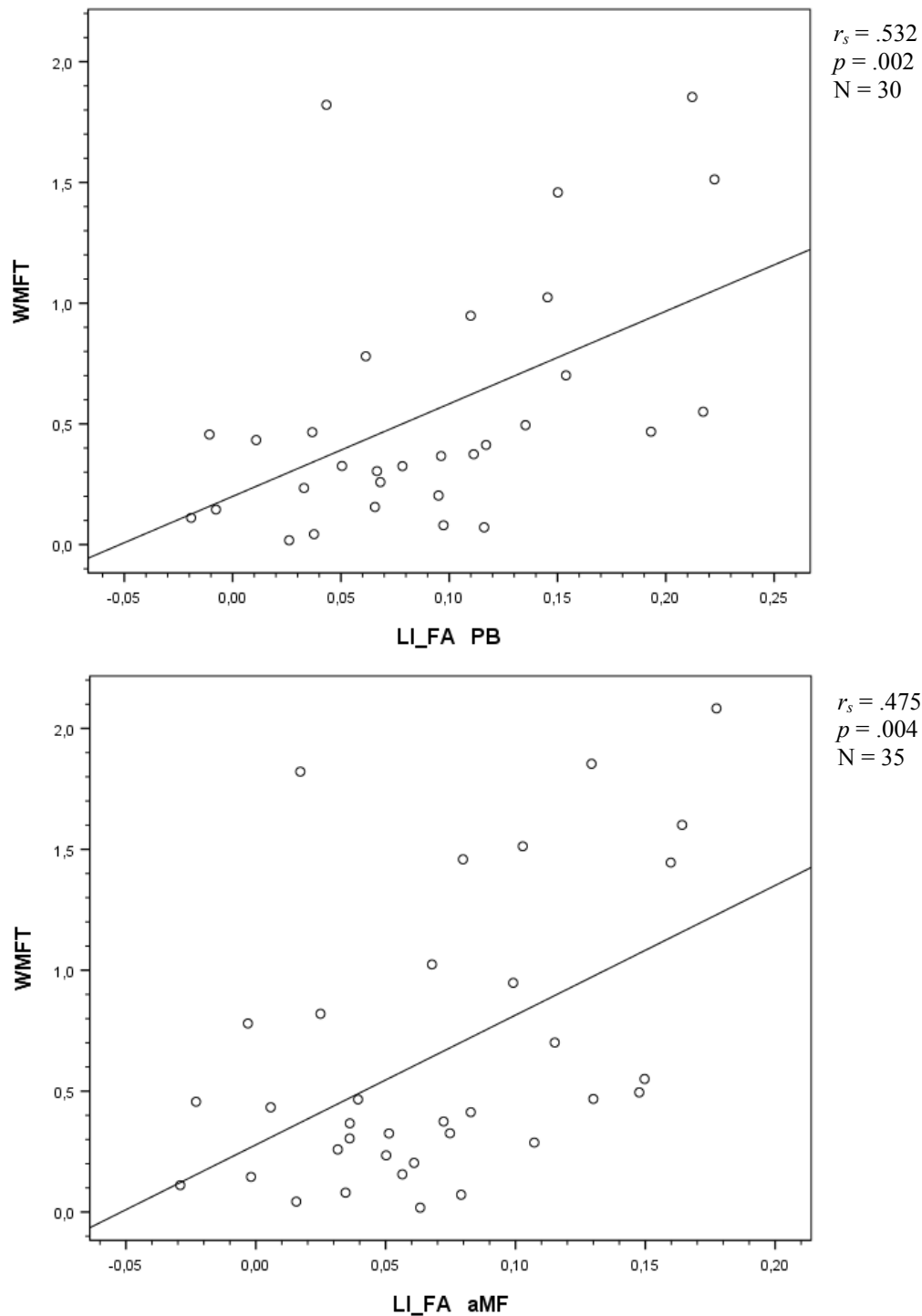


Abbildung 18: Pyramidenbahn und andere motorische Fasern: Bivariate Korrelation zwischen LI_{FA} und WMFT-Score. *Abkürzungen:* WMFT = Wolf-Motor-Function-Test-Score (maximal 2.08 s [log]), FA = fraktionale Anisotropie, LI_{FA} bzw. LI_{FA} = Lateralitätsindex der FA, PB = Pyramidenbahn, aMF = andere motorische Fasern, r_s = linearer Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho, N = Probandenanzahl. Regressionsgerade wurde aus den Rohdaten hergeleitet und eingezeichnet, wenn $p < .05$ oder Trend erkennbar.

Ergebnisse

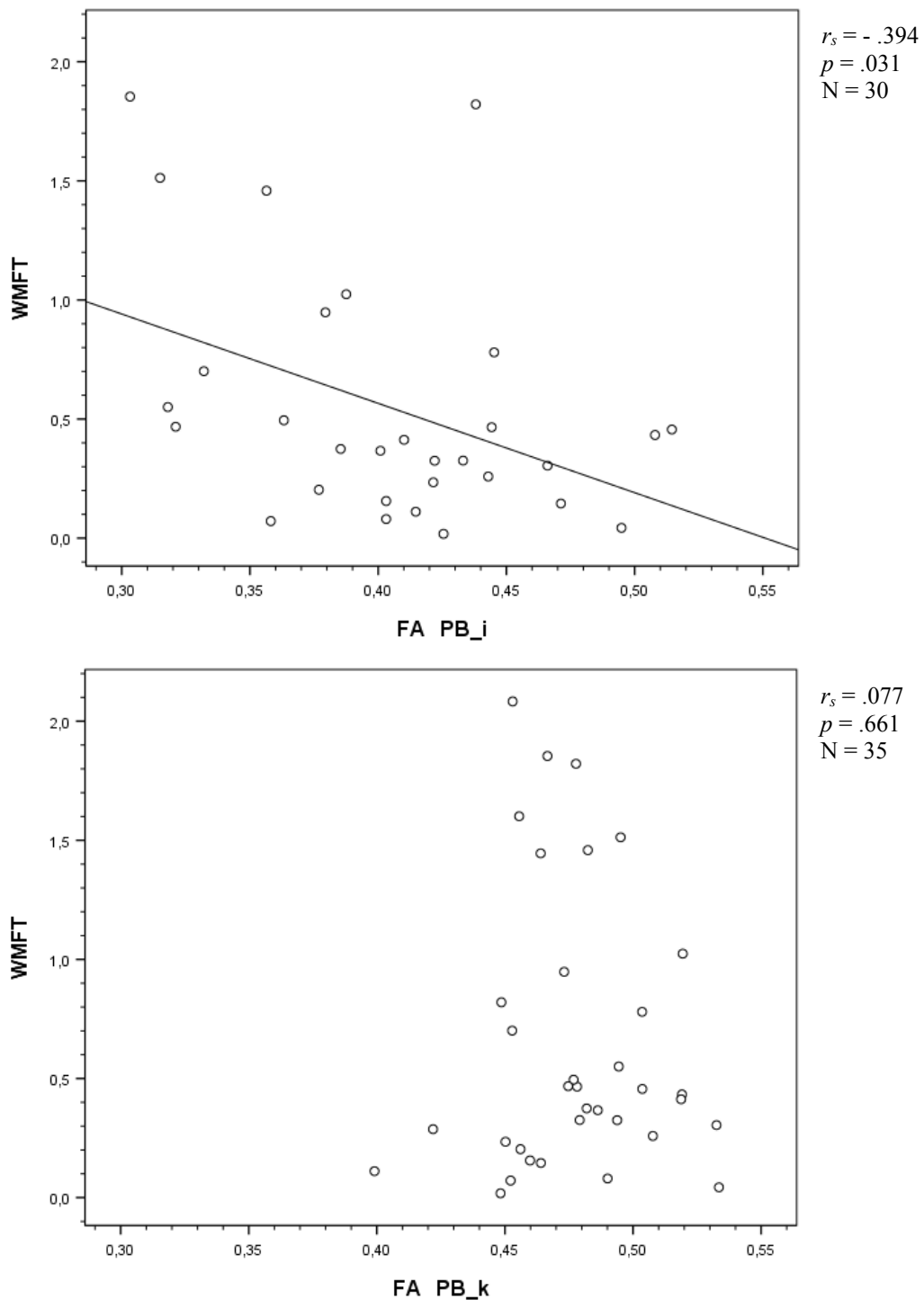


Abbildung 19: Pyramidenbahn: Bivariate Korrelation zwischen FA und WMFT-Score. *Abkürzungen:* WMFT = Wolf-Motor-Function-Test-Score (maximal 2.08 s [log]), FA = fraktionale Anisotropie, PB = Pyramidenbahn, i = ipsiläsional, k = kontraläsional, r_s = linearer Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho, N = Probandenzahl. Regressionsgerade wurde aus den Rohdaten hergeleitet und eingezeichnet, wenn $p < .05$ oder Trend erkennbar.

Ergebnisse

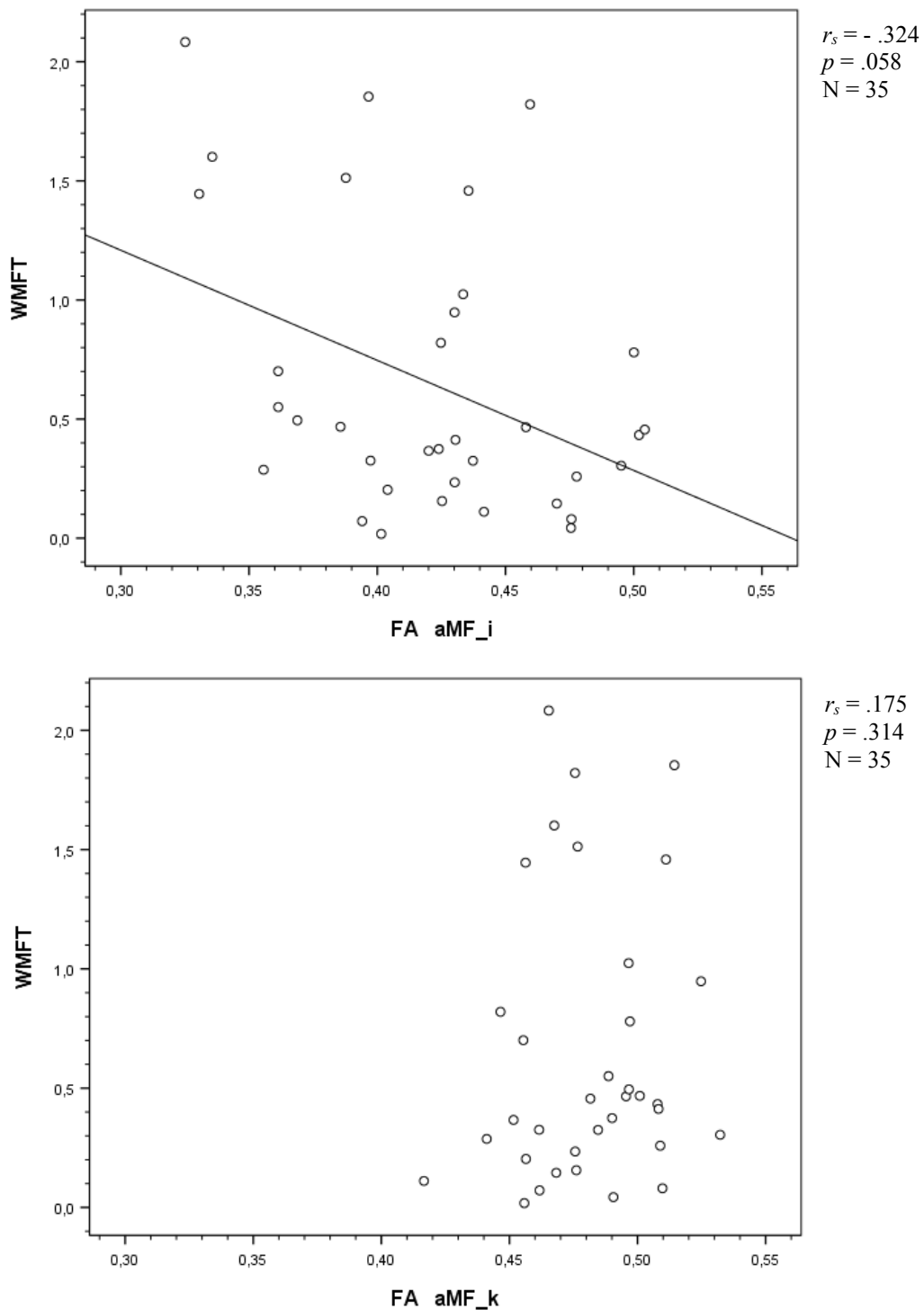


Abbildung 20: Andere motorische Fasern: Bivariate Korrelation zwischen FA und WMFT-Score. *Abkürzungen:* WMFT = Wolf-Motor-Function-Test-Score (maximal 2.08 s [log]), FA = fraktionale Anisotropie, aMF = andere motorische Fasern, i = ipsiläsional, k = kontraläsional, r_s = linearer Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho, N = Probandenanzahl. Regressionsgerade wurde aus den Rohdaten hergeleitet und eingezeichnet, wenn $p < .05$ oder Trend erkennbar.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die ipsiläsionalen kortikospinalen motorischen Trakte (PB, aMF) der Schlaganfallpatienten zeigten im Hemisphären- und Gruppenvergleich jeweils eine signifikant erniedrigte FA sowie signifikant erhöhte directionale Diffusivitäten (λ_{\parallel} , λ_{\perp}). Diese Konstellation der veränderten DTI-Parameter lässt sich als Ausdruck chronisch-degenerativer, hirnstruktureller Umbauprozesse als Folge des Schlaganfalls verstehen. Zieht man ihre enge Verknüpfung in Anatomie und Funktion in Betracht, lassen sich die beobachteten gleichsinnigen strukturellen Veränderungen der PB und aMF gut erklären. Damit konnte die erste Hypothese der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

Die ipsiläsionale Fasertraktintegrität (in Form des LI_{FA} bzw. der ipsiläsionalen FA) der PB und aMF korrelierte jeweils mit der motorischen Funktion der betroffenen oberen Extremität, wengleich sich dieser Zusammenhang für die ipsiläsionale FA der aMF teilweise nur als Trend erkennbar zeigte: je höher die ipsiläsionale FA war bzw. je mehr sich die FA von ipsi- und kontraläsionaler Hemisphäre glich, desto besser zeigte sich die motorische Funktion. Da die PB die wichtigste absteigende Bahn für die Willkür- und Feinmotorik des Menschen darstellt, lässt sich gut nachvollziehen, dass eine bessere motorische Funktion mit einer geringeren strukturellen Beschädigung der PB nach einem Schlaganfall in Verbindung steht. Der beobachtete Zusammenhang für die aMF ist durch ihren engen Bezug in motorische Bewegungsabläufe, ihre insgesamt jedoch untergeordnete Rolle im motorischen System des Menschen erklärbar. Unser Ergebnis konnte auch die zweite Hypothese der vorliegenden Arbeit bestätigen und bekräftigt, dass die FA im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall als struktureller Marker der motorischen Funktionseinschränkung angesehen werden kann.

4.2 Trakt-spezifische DTI-Parameter: Korrelate hirnstruktureller Veränderungen

Die vorliegende DTI-Studie untersuchte hirnstrukturelle Veränderungen von Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall, worüber in der Literatur bislang wenige Erkenntnisse vorliegen – einer Publikation von Kim und Winstein (2017) folgend, entspricht das deutlich bevorzugt analysierte Zeitfenster dem akuten oder subakuten Schlaganfallstadium (102). Weiterhin fokussieren sich DTI-Studien zumeist auf die PB aufgrund ihrer großen Bedeutung für das motorische System des Menschen. Dagegen liegen bisher wenige Erkenntnisse darüber vor, inwiefern sich im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall strukturelle Veränderungen auch in den

aMF detektieren lassen. Die aMF stellten neben der PB deshalb ein wichtiges Untersuchungsziel der vorliegenden Studie dar.

Allgemein sind in DTI-Studien unterschiedliche methodische Herangehensweisen hinsichtlich Verarbeitung und Analyse der erhobenen Bilddaten vertreten. Da sich die Schlaganfallläsionen unserer Probanden nicht auf bestimmte intrazerebrale Regionen beschränkten, wurden in der vorliegenden Arbeit sowohl die PB als auch die aMF vollständig rekonstruiert. In den nachfolgend angeführten Publikationen wurden für die Datenanalyse teilweise ebenfalls die vollständig rekonstruierten Trakte (Trakt-basiert), teilweise spezifische Landmarken wie z. B. das Crus posterius der Capsula interna (ROI-basiert) verwendet.

Die Konstellation einer ipsiläsional erniedrigten FA sowie erhöhter direktonaler Diffusivitäten ist als Ausdruck einer chronischen Degeneration der weißen Substanz nach akuter Hirnschädigung zu werten und steht im Einklang mit vorherigen Publikationen (40, 66, 69, 71, 103, 104). Durch Hinzuziehen einer im Altersdurchschnitt passenden, gesunden Kontrollgruppe konnte in der vorliegenden Studie bekräftigt werden, dass die beobachteten Veränderungen der DTI-Parameter als Folge des Schlaganfalls einzuordnen und nicht dem physiologischen Alterungsprozess (105) verschuldet sind.

4.2.1 Fraktionale Anisotropie

Die FA stellt einen spezifischen DTI-Parameter zur Einschätzung der Fasertraktintegrität nach Hirnschädigung dar (61, 62), und hat sich in der Literatur in Form verschiedener davon abgeleiteter Größen (absolute FA, FA-Ratio (= $FA_{\text{ipsiläsional}} / FA_{\text{kontraläsional}}$), FA-Asymmetrie-Index) als Messgröße zur Evaluierung des Zustands der weißen Substanz etabliert. Anisotrope Diffusion im ZNS wird maßgeblich durch die Dicke der Axonmembran, die Axondichte und eine gleiche räumliche Ausrichtung der Axone beeinflusst (86). Der Myelinisierungsgrad vermag das Vorhandensein einer anisotropen Diffusion zu beeinflussen, wurde im Tiermodell jedoch nicht als ausschlaggebender Einflussfaktor diskutiert (86). Mikrotubuli, Neurofilamente und ein schneller neuroaxonaler Transport scheinen sich dagegen nicht auf eine anisotrope Diffusion auszuwirken (86). Folglich lässt sich unter bestimmten Voraussetzungen (z. B. unidirektionaler Faserverlauf, möglichst wenig kreuzende oder sich aufteilende Fasern) eine erniedrigte FA beispielsweise mit einer axonalen Degeneration vereinbaren. Grundsätzlich ist zu beachten, dass die FA rein das räumliche Diffusionsverhalten widerspiegelt und sie, wie für DTI-Parameter im Allgemeinen zutreffend, demnach nur indirekt auf die Mikrostruktur des zugrundeliegenden Hirngewebes schließen lässt (75).

Die vorliegend signifikant erniedrigte FA in der ipsiläsionalen PB (siehe Abbildung 10 und Abbildung 12) lässt sich in Zusammenschau bisher erschienener Publikationen als eine reduzierte Fasertraktintegrität im Sinne einer chronischen axonalen Degeneration nach Schlaganfall interpretieren. Da bei unseren Probanden eine einseitige motorische Einschränkung der oberen Extremität vorlag und in der PB als wichtigste absteigende motorische Bahn die entsprechenden efferenten Motorfasern verlaufen (41), erfüllte dieses Ergebnis die Erwartungen unserer Studie.

Für das akute Stadium, nämlich wenige Tage nach einem Schlaganfall, ließen sich in der Vergangenheit hirnstrukturelle Veränderungen als Abnahme der ipsiläsionalen FA mithilfe der DTI im Pedunculus cerebri (64, 65) oder der PB (66) nachweisen, und als Korrelat der regelhaft nach einem Schlaganfall auftretenden sogenannten Wallerschen Degeneration zuordnen (64-66). Dabei bezeichnet die Wallersche Degeneration eine durch Schädigung eines Axons oder Nervenzellkörpers verursachte anterograde Neurodegeneration, welche die distal des Schädigungsorts gelegenen axonalen Strukturen (z. B. Axonmembran, Myelinscheide) betrifft (64).

Hinsichtlich des Bedarfs an optimierten Rehabilitationsstrategien für Schlaganfallpatienten ist es von besonderem Interesse, inwiefern sich strukturelle Korrelate neurodegenerativer Prozesse auch im chronischen Schlaganfallstadium mithilfe der DTI erfassen lassen. Als ein Einschlusskriterium der vorliegenden Studie wurde daher bewusst eine Mindestzeit von fünf Monaten zwischen Schlaganfallereignis und Studienteilnahme gewählt, um die spontane Funktionserholung nach einem Schlaganfall zu kontrollieren (80, 81).

Vorangehende Publikationen wiesen bei Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall eine signifikant erniedrigte FA in der ipsiläsionalen Hemisphäre nach (16, 35, 40, 67-69, 71). Dies wurde als Schlaganfall-bedingt reduzierte Fasertraktintegrität im Sinne einer axonalen Degeneration interpretiert. Die Studie von Jason et al. (2011) untersuchte Veränderungen der FA an einer Gruppe von 25 Patienten mit chronisch rechtshemisphäriellen Schlaganfall. Es wurde, jeweils im linkshemisphäriellen Vergleich, eine signifikant erniedrigte FA im Bereich der rechtshemisphäriellen Schlaganfallläsion, im rechten Pedunculus cerebri und rechten Centrum semiovale festgestellt. Einschränkend ist hier das Fehlen einer Kontrollgruppe zu nennen (68). Die Studie von Lindenberg et al. (2010) stellte eine signifikant erniedrigte FA in der ipsiläsionalen Hemisphäre im Bereich des Crus posterius der Capsula interna fest. Dieses Ergebnis zeigte sich sowohl im Hemisphärenvergleich als auch im Vergleich mit einer im Altersdurchschnitt passenden und zehn Probanden umfassenden Kontrollgruppe (16). Im Gegensatz zu unserer ist in zuletzt genannter Studie durch Wahl eines ROI-basierten Ansatzes eine nähere Zuordnung der veränderten FA zu bestimmten Faserbahnen methodisch nicht eindeutig möglich. Obwohl sich das Crus posterius der Capsula interna als spezifische Landmarke der PB beschreiben lässt, ist ein Einfluss auf das Ergebnis durch

andere, benachbart verlaufende Faserbahnen nicht auszuschließen (16).

Kurze Zeit später wurden die Studien von Lindenberg et al. (2012) und Rüber et al. (2012) publiziert, die wie in der vorliegenden Arbeit den neueren Ansatz der probabilistischen Traktographie verwendeten. Beide Publikationen wiesen bei Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall eine signifikant erniedrigte FA in der ipsiläsionalen PB im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nach (35, 40), wodurch unsere Ergebnisse zusätzlich gestützt werden.

Im Gegensatz zu unserer Studie wurden für das chronische Schlaganfallstadium in der Vergangenheit nicht nur ipsiläsional, sondern auch kontraläsional veränderte FA-Werte berichtet, was als Beteiligung kontraläsionaler Hirnstrukturen am Rehabilitationsprozess diskutiert wurde (67, 69). Anders als in unserer Studie basierten die Ergebnisse von Schaechter et al. (2009) auf einer Schicht- sowie Voxel-weisen FA-Auswertung der PB (69), sodass unsere differierenden Ergebnisse potentiell durch Unterschiede in der Methodik erklärbar sind. Voxel-basierte Analysen bieten den Vorteil, regionale Veränderungen erfassen und aufschlüsseln zu können, allerdings ist wie beim ROI-basierten Ansatz ihre Zuordnung zu spezifischen Faserbahnen nur eingeschränkt möglich. Abweichend zu unseren Ergebnissen wiesen Borich et al. (2012) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe in beiden Hemisphären eine erniedrigte FA im Crus posterius der Capsula interna nach. In Hinblick auf die Ergebnisdiskrepanz sollte für die Studie von Borich et al. (2012) ihr kleiner Stichprobenumfang sowie der ROI-basierte Ansatz als unterschiedliche methodische Herangehensweise berücksichtigt werden. Überdies ist ihr Ergebnis einer ipsi- und kontraläsional erniedrigten FA mit Vorsicht zu betrachten, da in der entsprechenden Publikation Angaben zu etwaigen früheren Schlaganfallereignissen nur für einen Teil der Probanden (N = 9 von 13) abrufbar sind (67).

Im Allgemeinen wurden in der Literatur zu dieser Thematik überwiegend kleine Stichprobenumfänge untersucht. Da unsere Studie eine vergleichsweise große Gruppenstärke mit insgesamt 65 Probanden in beiden Gruppen aufwies, stellen unsere Ergebnisse eine wichtige Bestätigung bisher dazu publizierter Erkenntnisse dar.

Dank einiger Tierstudien ist etwa seit den 1960er Jahren bekannt, dass bei Primaten nach PB-Läsion für die Erholung motorischer Funktionen maßgeblich extrapyramidalmotorische Systeme verantwortlich sind (45, 106). Während beim Menschen erste Erkenntnisse zur Bedeutung der Integrität der PB für die motorische Funktionserholung im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall vergleichsweise früh vorlagen (17), bleiben Resultate zur Rolle extrapyramidalmotorischer Faserbahnen in diesem Zusammenhang rar.

In der vorliegenden Arbeit konnten strukturelle Veränderungen der aMF im chronischen Stadium

nach einem Schlaganfall erfolgreich detektiert werden. Die signifikant erniedrigte FA in den ipsiläsionalen aMF (siehe Abbildung 10 und Abbildung 12) lässt sich in Analogie zur PB als Abnahme der Fasertraktintegrität im Sinne einer chronischen axonalen Degeneration deuten. Die in beiden kortikospinalen Trakten nachweisbaren und gleichsinnig als chronisch-degenerative Umbauprozesse zu interpretierenden Veränderungen sind gut durch ihren eng benachbarten Verlauf und ihr motorisch-funktionelles Zusammenspiel erklärbar. Eine enge Integrität der aMF in motorische Funktionsabläufe des Menschen wird hierdurch untermauert.

Unsere Studie konnte durch ihren größeren Stichprobenumfang die Ergebnisse von Lindenberg et al. (2012) und Rüber et al. (2012) bekräftigen (35, 40). Korrelierend zu unserer Studie wurde in den ipsiläsionalen aMF eine erniedrigte FA sowohl im Vergleich zur kontraläsionalen Hemisphäre (40) als auch im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (35, 40) nachgewiesen. Eine hiervon abgeleitete, Schlaganfall-bedingt, ipsiläsional reduzierte Fasertraktintegrität sprach für die Autoren für einen engen Bezug der aMF in die motorischen Funktionsabläufe des Menschen (35, 40). Unsere Schlussfolgerung, dass die aMF im chronischen Schlaganfallstadium von strukturellen Umbauprozessen direkt betroffen sind, wird weiterhin unterstützt durch die Publikation von Schulz et al. (2017), die bei Patienten im späten subakuten Schlaganfallstadium eine erniedrigte FA in den ipsiläsionalen aMF im Vergleich zur kontraläsionalen Hemisphäre verzeichnete (70).

Verglichen mit der PB zeigte sich in unserer Studie für die aMF zudem ein etwas geringerer Unterschied der FA zwischen ipsi- und kontraläsionaler Hemisphäre (siehe Tabelle 2), sowie zwischen ipsiläsionaler Hemisphäre und der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 13). Dieses Ergebnis findet sich in der Literatur wieder (35, 70). Im Vergleich zu den aMF (als heterogene Gruppe verschiedener polysynaptischer Faserbündel) scheint die PB (als vorrangig homogene Faserbahn) nach Erleiden eines Schlaganfalls eine höhere Anfälligkeit für degenerative Prozesse, z. B. im Rahmen der Wallerschen Degeneration, aufzuweisen (16, 35, 70), was sich in unserem Ergebnis widerspiegeln könnte. Des Weiteren beobachteten Rüber et al. (2012) zusätzlich zu einer erniedrigten FA der ipsiläsionalen aMF eine gleichzeitig Voxel-weise erhöhte FA im Nucleus ruber beidseits, was als mögliche Kompensationsfunktion der aMF nach PB-Läsion diskutiert (35), und durch die Ergebnisse zweier Studien mit Patienten im akuten Schlaganfallstadium (36, 37) untermauert wird (siehe auch Kapitel 4.3).

Bei der Interpretation von Veränderungen der FA muss allgemein bedacht werden, dass die FA in Gegenwart komplexer Faserarchitektur trotz intakter Nervenfasern erniedrigt sein kann, wenn durch Faserkreuzungen keine klar bestimmbare Hauptdiffusionsrichtung existiert (54, 55). Für die aMF ist auf Hirnstammebene eine vergleichsweise komplexe Architektur mit inhomogenen Faser-

verläufen (durch beispielsweise die Verschaltung des Tractus cortico-rubrospinalis im Nucleus ruber) zu erwarten. Da in der vorliegenden Arbeit methodisch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen wurden (98), und sich eine erniedrigte FA nur in den ipsiläsionalen aMF feststellen ließ, während sich die kontraläsionalen aMF zu den Kontrollprobanden nicht unterschied (siehe Tabelle 4), ist eine axonale Degeneration infolge des Schlaganfalls als Ursache hierfür naheliegend.

4.2.2 Direktionale Diffusivitäten

Zur Evaluierung der Fasertraktintegrität erscheint, neben der hierfür häufig eingesetzten FA, eine ergänzende Untersuchung der direktionalen Diffusivitäten einleuchtend. Die direktionalen Diffusivitäten, jeweils nur von bestimmten Eigenwerten des Diffusions-Tensors abgeleitet (siehe Kapitel 2.5.2.5), spiegeln bestimmte richtungsabhängige Teilaspekte der Diffusionsbewegung in einem Voxel wider. Verglichen mit der FA kann die ergänzende Betrachtung der einzelnen direktionalen Diffusivitäten somit zusätzliche richtungsabhängige Informationen über die Diffusionsbewegung in einem Voxel liefern.

In der vorliegenden Arbeit fanden sich in der ipsiläsionalen PB signifikant erhöhte direktionale Diffusivitäten, sowohl im Vergleich zur kontraläsionalen Hemisphäre als auch im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Abbildung 11 und Abbildung 14). Sie lassen sich mit chronisch-degenerativen Prozessen als Folge des Schlaganfalls vereinbaren. Die erhöhte λ_{\parallel} in der ipsiläsionalen PB ist in erster Linie mit einem chronisch-degenerativen Abbau axonaler Fragmente sowie deren Ersatz durch Mikrogliaewebe erklärbar, was insgesamt zu einem Anstieg der Diffusionsbewegung in longitudinaler Richtung führt. Die erhöhte λ_{\perp} , als Hinweis auf eine vermehrte Diffusionsbewegung senkrecht zur Hauptdiffusionsrichtung, legt eine Degeneration der Axonmembran oder auch der Myelinscheide als Folge des Schlaganfalls nahe. Unsere Schlussfolgerungen, basierend auf bisherigen Erkenntnissen in der Literatur, sollen nachfolgend präzisiert werden.

Wegweisend konnten erstmals im Tiermodell Veränderungen der direktionalen Diffusivitäten im akuten Stadium nach Hirnschädigung beobachtet werden. Die λ_{\parallel} wurde hierbei als Marker einer axonalen Beschädigung, die λ_{\perp} als Marker einer Demyelinisierung beschrieben (107, 108). Die Übersichtsarbeit von Winklewski et al. (2018) liefert einen Überblick zur Interpretation der direktionalen Diffusivitäten (109). Eine axonale Degeneration scheint in einem Anstieg der λ_{\parallel} , eine Demyelinisierung und ein hoher extrazellulärer Wassergehalt bzw. ein erweiterter extrazellulärer Raum in einem Anstieg der λ_{\perp} zu resultieren (109, 110).

Beim Menschen ließ sich ein Anstieg beider direktonaler Diffusivitäten bei Epilepsiepatienten

innerhalb weniger Monate nach erfolgter Kallosotomie (103), sowie etwa nach einem Jahr in bestimmten Hirnregionen bei Patienten nach einem erstmaligem Schädelhirntrauma verzeichnen (104). Als mögliche strukturelle Korrelate wurden in den Publikationen als Kombination eine axonale Degeneration, Demyelinisierungsprozesse, ein Abbau axonaler Trümmerfragmente durch Mikrogliazellen sowie eine Mehransammlung extrazellulärer Flüssigkeit im Läsionsbereich angesprochen.

Bezüglich der Schlaganfallerkrankung machten Pitkonen et al. (2012) innerhalb einer longitudinalen Tierstudie bei Ratten mit experimentell verursachter intrakranieller Ischämie vergleichbare Beobachtungen (111). So konnte in der Zeit zwischen der subakuten (Tage nach dem Ereignis) und chronischen Phase (bis zu acht Wochen nach dem Ereignis) ein Anstieg von λ_{\parallel} und λ_{\perp} beobachtet werden. Der Anstieg beider direktonaler Diffusivitäten wurde als mögliche flüssigkeitsgefüllte Höhlenbildung (Kavitation) im Läsionsbereich des Schlaganfalls mit entsprechender Diffusionszunahme in alle Richtungen interpretiert (111).

Weiterhin konnten einige Humanstudien mit Schlaganfallpatienten Veränderungen der direktonalen Diffusivitäten innerhalb der PB oder bestimmter Landmarken in ihrem Verlauf feststellen (40, 66, 69, 71, 72).

Yu et al. (2009) beobachteten bei Patienten nach erstmaligem Schlaganfallereignis im Zeitverlauf ipsiläsional einen Anstieg der direktonalen Diffusivitäten. Für die ipsiläsionale λ_{\perp} wiesen die Autoren innerhalb der ersten drei Monate einen Anstieg nach, der sich anschließend im Wesentlichen stabil zeigte und als Degeneration der Myelinscheide gedeutet wurde. Die ipsiläsionale λ_{\parallel} zeigte nach initialem Absinken etwa einen Monat später einen schwachen Anstieg, jedoch ohne nach einem Jahr den Initialwert zu überschreiten. Als Erklärung für den Anstieg der λ_{\parallel} wurde der voranschreitende körpereigene Abbau axonaler Trümmerfragmente angeführt mit dadurch konsekutiv gesteigerter Diffusion in longitudinaler Richtung. Insgesamt erschien eine vermehrte Diffusionsrate im Läsionsbereich plausibel (66). Dass der Initialwert der λ_{\parallel} nach einem Jahr nicht überschritten wurde, steht im Gegensatz zur vorliegenden Studie mit einer ipsiläsional signifikant erhöhten λ_{\parallel} . Neben einem kleinen Stichprobenumfang ($N = 9$) und einem deterministischen Traktographieansatz in der Studie von Yu et al. (2009) sollte vorrangig berücksichtigt werden, dass das Schlaganfallereignis in unserer Studie im Durchschnitt ca. zwei Jahre zurücklag. Es ist denkbar, dass ein weiter fortgeschrittenes chronisches Krankheitsstadium mit einem deutlicheren Anstieg der λ_{\parallel} als Ausdruck der chronisch-degenerativen Umbauprozesse einhergeht.

Gestützt wird unser Ergebnis ipsiläsional erhöhter direktonaler Diffusivitäten als Ausdruck chronisch-degenerativer Umbauprozesse durch eine kürzlich erschienene DTI-Studie von Groisser

et al. (2014). Hier wurde nach initialem Absinken für die λ_{\parallel} in der ipsiläsionalen Hemisphäre zwischen dem subakuten und chronischen Stadium (1 – 2 Monate bzw. 6 – 7 Monate nach Schlaganfall) ein signifikanter Anstieg beobachtet. Die ipsiläsionale λ_{\perp} zeigte bis zum chronischen Stadium einen kontinuierlichen Anstieg (72).

Nicht nur Monate, sondern auch Jahre nach einem Schlaganfall konnten ipsiläsional erhöhte direktionale Diffusivitäten nachgewiesen werden (40, 69, 71). Abweichend von unseren Ergebnissen wurde in der Publikation von Schaechter et al. (2009) eine bihemisphäriell erniedrigte FA (in der Patienten-Subgruppe mit schlechteren motorischen Fertigkeiten) von einer erhöhten λ_{\perp} , nicht jedoch von einer erhöhten λ_{\parallel} begleitet. Daher wurde als Grund für die reduzierte Anisotropie eine primäre Degeneration der Axonmembran bzw. der Myelinscheide diskutiert (69).

In der Studie von Lindenberg et al. (2012) wurden Patienten untersucht, deren Schlaganfallereignis durchschnittlich fast drei Jahre zurücklag. Beide direktionale Diffusivitäten zeigten sich ipsiläsional erhöht (40). Die im Vergleich zur kontraläsionalen Hemisphäre und zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte λ_{\parallel} wurde hier in erster Linie als Kombination aus sowohl axonalen Degenerations- als auch lokalen strukturellen Wiederaufbauprozessen interpretiert. Dabei legte die Feststellung einer gleichzeitig eingeschränkten motorischen Funktion nahe, dass die (durch eine erhöhte λ_{\parallel} widergespiegelten) neuronalen Ersatzstrukturen als vorrangig insuffiziente funktionelle Verbindungen zu bewerten sind (40).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden auch die aMF auf Veränderungen der direktionale Diffusivitäten hin untersucht, da es bislang an ausreichenden Erkenntnissen hierzu fehlt. Vorliegend ließen sich in den ipsiläsionalen aMF signifikant erhöhte direktionale Diffusivitäten, sowohl im Vergleich zur kontraläsionalen Hemisphäre als auch im Vergleich zur Kontrollgruppe, feststellen (siehe Abbildung 11 und Abbildung 14). Analog zur PB lassen sie sich vorrangig mit chronisch-degenerativen Prozessen als Folge des Schlaganfalls vereinbaren, was einen engen Bezug der aMF in motorische Funktionsabläufe des Menschen bekräftigt.

Erkenntnisse zu Veränderungen der direktionale Diffusivitäten in extrapyramidal-motorischen Faserbahnen im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall sind in der Literatur bisher rar. Unser Ergebnis wird gestützt durch die Publikation von Lindenberg et al. (2012), die in den ipsiläsionalen aMF von 15 Schlaganfallpatienten ebenfalls signifikant erhöhte direktionale Diffusivitäten beschrieb. Einschränkend ist hier der kleine Stichprobenumfang zu nennen (40). Die Voxel-basierte Analyse von Rüber et al. (2012) offenbarte in Nachbarschaft des Nucleus ruber beidseits interessanterweise eine erniedrigte λ_{\perp} in Begleitung einer erhöhten FA (35). Diese Konstellation wurde

als mögliche Kompensationsfunktion des Nucleus ruber nach PB-Läsion gedeutet, weitere Aspekte dazu finden sich im nachfolgenden Kapitel näher beschrieben.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass Veränderungen der direktionalen Diffusivitäten insbesondere in Regionen inhomogener, komplexer Faserarchitektur entsprechend umsichtig interpretiert werden sollten (40, 112). Dieser Aspekt ist für die aMF beispielsweise relevant in Hinblick auf ihre synaptische Verschaltungssituation auf Hirnstammebene. Unter der Annahme, dass die aMF (bezogen auf ihre gesamte Wegstrecke im ZNS) jedoch überwiegend homogen verlaufenden Faserbahnen entsprechen, lassen sich die vorliegend ipsiläsional erhöhten direktionalen Diffusivitäten als chronische Degenerationsprozesse der ipsiläsionalen aMF auslegen.

4.3 Fraktionale Anisotropie als struktureller Marker für die motorische Funktion

Motorische Funktionseinschränkungen infolge eines Schlaganfalls haben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität (24), und lassen sich beispielsweise durch den UE-FM-Test und WMFT (20-22) als standardisierte, klinisch gut anwendbare Testverfahren mit hoher Messqualität (19) beurteilen. Die Schlaganfallpatienten in unserer Studie zeigten eine milde bis moderate motorische Funktionseinschränkung (Ergebnismittelwert im UE-FM-Test: 46.7 von 66 Punkten, im WMFT: 0.65 von 2.08 s [log]).

In der vorliegenden Arbeit wurden für beide kortikospinalen Trakte die Ergebnisse der zwei Motortests (UE-FM-Test, WMFT) sowohl mit dem LI_{FA} als auch mit der absoluten FA korreliert. Der LI_{FA} , mit dem in der Literatur häufig verwendeten Begriff des FA-Asymmetrie-Indexes gleichzusetzen, setzt für jeden Probanden den Unterschied der FA zwischen den Hemisphären und den Summenwert der FA beider Hemisphären zueinander in Relation. Auf diese Weise wird die Gehirnstruktur auch der gesunden Hemisphäre im Index berücksichtigt, wodurch interindividuelle Unterschiede kontrolliert werden (113).

Unsere Ergebnisse indizieren, dass die FA im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall als struktureller Marker für die motorische Funktionseinschränkung anzusehen ist. Vorliegend ergaben sich für beide kortikospinalen Trakte jeweils signifikante Korrelationen zwischen dem LI_{FA} und den Motortestergebnissen (siehe Abbildung 15 und Abbildung 18), welche sich auch nach Berücksichtigung der Kontrollvariablen Alter und Zeit nach Schlaganfall (als potentielle Einflussfaktoren auf das motorische Outcome bzw. die FA (80, 105)) signifikant zeigten. Dieses Ergebnis lässt sich auf die Variabilität der FA in den ipsiläsionalen Hemisphären zurückführen, da sich die FA kontraläsional jeweils von jener der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschied.

Korrelationen zwischen der motorischen Funktion und dem LI_{FA} zeigten sich stärker als jene, für

die die absolute FA verwendet wurde. Während sich zwischen der absoluten FA und der motorischen Funktion für die ipsiläsionale PB ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang herausstellte, war dies für die ipsiläsionalen aMF als Trend erkennbar (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8).

Zusammenfassend konnte vorliegend eine umso bessere motorische Funktion ermittelt werden, je mehr die ipsiläsionale FA derjenigen der gesunden Hemisphäre glich. Wie erwartet stand somit eine höhere Fasertraktintegrität der ipsiläsionalen PB und aMF im Zusammenhang mit einer geringeren motorischen Funktionseinschränkung im UE-FM-Test, sowie mit einer zügigeren Bewältigung einer alltagsrelevanten Aufgabe im WMFT.

Der Zusammenhang zwischen dem mikrostrukturellen Status der ipsiläsionalen PB und der motorischen Funktionseinschränkung in unserer Studie ist aufgrund der großen Bedeutung der PB für die Willkür- und Feinmotorik beim Menschen (41) gut nachvollziehbar. Unterstrichen wird ihr Stellenwert zusätzlich dadurch, dass der Überlappungsgrad einer Schlaganfallläsion mit der PB entscheidender ist für das Ausmaß der motorischen Funktionseinschränkung als die Größe der Schlaganfallläsion selbst (15, 18).

Im akuten Stadium (d. h. Tage) nach einem Schlaganfall konnten Veränderungen der FA eine prädiktive Bedeutung für das motorische Outcome zum Zeitpunkt drei Monate (64, 114), sowie ein Jahr nach Schlaganfall (66) zugesprochen werden.

Unsere Korrelationsergebnisse speziell für das chronische Stadium nach einem Schlaganfall finden sich in der Literatur bestätigt. So konnten in der Vergangenheit mehrere DTI-Studien einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der FA innerhalb der ipsiläsionalen PB und der motorischen Funktion feststellen. Dabei zeigte sich die motorische Funktion bzw. Funktionserholung umso besser, je höher die ipsiläsionale FA war bzw. je mehr sich die FA beider Hemisphären glich (16, 17, 35, 40, 69, 71, 73, 74).

Während sich einerseits ein solcher Zusammenhang im Querschnitt nachweisen ließ (16, 35, 69, 73), schrieben andererseits einige Längsschnittstudien der FA eine Rolle als Prädiktor für die motorische Funktionserholung im chronischen Schlaganfallstadium zu (17, 40, 71, 74). Dabei korrelierte die FA (als ipsiläsionale absolute FA, FA-Ratio oder FA-Asymmetrie-Index) vor Interventionsbeginn mit der motorischen Funktion bzw. Funktionsverbesserung nach einem 30-tägigen motorischen Trainingsprogramm für die betroffene obere Extremität (17), einer fünftägigen Kombinationsintervention aus TDCS und Physiotherapie (40), einer 10-tägigen CIMT-Intervention (74), sowie einer mehrwöchigen Interventionstherapie mit BCI (engl. Brain-Computer-Interface)-Technik (71): je höher die ipsiläsionale FA war bzw. je mehr sich die FA beider Hemisphären vor Trainingsbeginn glich, desto besser erwies sich die motorische Funktion nach Interventionsende bzw.

desto größere Verbesserungen der motorischen Funktion wurden erreicht. Für das chronische Stadium nach einem Schlaganfall erwies sich im Vergleich zu anderen Diffusivitätsparametern die FA als stärkster Prädiktor (71).

Eine zur DTI gleichzeitige Anwendung von TMS lieferte in der Längsschnittstudie von Stinear et al. (2007) wichtige ergänzende Informationen zur Rolle der funktionellen Integrität der PB für die Prädiktion der motorischen Funktionserholung. So stellte sich in der Subgruppe der Patienten ohne auslösbare MEPs der FA-Asymmetrie-Index vor Trainingsbeginn als starker Prädiktor der motorischen Funktionsverbesserung heraus, wohingegen dies für Patienten mit auslösbaren MEPs (einer suffizienten funktionellen Integrität der PB entsprechend) nicht zutraf (17). Eine kombinierte Analyse von struktureller und funktioneller Integrität in zukünftigen Studien könnte demnach die Auslegung der Ergebnisse präzisieren.

In Kontrast zu unserer Studie konnten im chronischen Schlaganfallstadium in der Vergangenheit auch eine kontraläsional veränderte FA (67, 69), Korrelationen zwischen der kontraläsionalen FA und der motorischen Funktion (40, 67, 69), sowie keine Korrelation zwischen der ipsiläsionalen FA und der motorischen Funktion beobachtet werden (67). Das Ergebnis einer Korrelation auch für die kontraläsionale Hemisphäre sprach für die Autoren der Publikationen dafür, dass auch das kontraläsionale Motorsystem durch mikrostrukturelle Umbauprozesse zur Schlaganfallerholung beizutragen vermag (40, 67, 69).

So wies beispielsweise Schaechter et al. (2009) in der ipsi- und kontraläsionalen PB für die Patienten-Subgruppe mit besseren motorischen Funktionen eine höhere, für jene mit schlechteren motorischen Funktionen eine niedrigere FA im Vergleich zu Kontrollprobanden nach (69). Als Grund für die Ergebnisdiskrepanz zu unserer Studie sind allgemein in erster Linie Unterschiede in den Methoden, zweitrangig kleine Stichprobenumfänge anzuführen. So gründen sich die Ergebnisse von Schaechter et al. (2009) auf einer Voxel- und Schicht-basierten Analyse (69), während unsere Studienergebnisse auf einer Trakt-basierten Auswertung beruhen. In der Publikation von Lindenberg et al. (2012) zeigte sich die beschriebene Korrelation wiederum nur bei Heranziehen der (zu den gesunden Kontrollprobanden) Schicht-weise erhobenen kontraläsionalen FA-Differenz, nicht aber (analog zu unserer Studie) bei Verwenden der absoluten kontraläsionalen FA für die Analyse (40). So ist nicht ausgeschlossen, dass sich für unsere Studiendaten bei Verwenden eines anderen methodischen DTI-Ansatzes (Voxel- oder Schicht-basierte Auswertung) ebenfalls Korrelationen für die kontraläsionale PB erwiesen hätten. Um dieser Möglichkeit nachzugehen, wäre in diesem Kontext eine ergänzende Voxel-basierte Auswertung unserer Studiendaten sinnvoll.

In Anbetracht unterschiedlicher DTI-Methoden soll an dieser Stelle noch ein Vorteil der Trakt-

gegenüber der ROI-basierten Analyse erwähnt werden. Nach Auffassung einer kürzlich erschienenen Studie bietet die vorliegend gewählte, individuelle Trakt-basierte Analyse den Vorteil einer Darstellung des gesamten kortikospinalen Trakts, wodurch der mikrostrukturelle Status am besten wiedergegeben wird (113). Dagegen muss für den ROI-basierten Ansatz bedacht werden, dass in die Analyse neben den Zielfaserbahnen potentiell auch benachbarte Projektionsbahnen miteinfließen (16), oder aber relevante strukturelle Veränderungen überhaupt nicht erfasst werden (113). Für Schlaganfallpatienten im chronischen Stadium mit milder bis moderater Funktionseinschränkung (wie für unsere Studie zutreffend) wurde kürzlich der LI_{FA} (\cong FA-Asymmetrie-Index) basierend auf der individuellen Traktographie als akkurateste Methode empfohlen, um die Mikrostruktur der PB zu analysieren (113). Der LI_{FA} kontrolliert die interindividuelle Variabilität der FA unter Berücksichtigung der Mikrostruktur sowohl der ipsi- als auch kontraläsionalen Hemisphäre (113), wodurch er sich zur Einordnung der ipsiläsionalen strukturellen Veränderungen besser zu eignen scheint als die absolute FA. Die Berücksichtigung interindividueller Unterschiede könnte die im Vergleich zur absoluten FA vorliegend stärkere Korrelation bei Verwenden des LI_{FA} oder aber bei Verwenden der FA-Ratio, wie in der Literatur beschrieben (71), erklären.

In unserer Studie stand die Fasertraktintegrität der ipsiläsionalen aMF in direktem Zusammenhang mit der motorischen Funktion im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall, wenngleich teilweise nur als Trend erkennbar. Dieses Ergebnis bestärkt die Annahme, dass den aMF beim Menschen eine entsprechende Bedeutung für die motorische Funktion bzw. Funktionserholung nach einem Schlaganfall zukommt. In Anbetracht der engen motorisch-funktionellen Verknüpfung zwischen der PB und dem extrapyramidalmotorischen System, die über Kollateralen in Verbindung stehen, entspricht das Ergebnis unseren Erwartungen.

Zur Rolle des extrapyramidalmotorischen Systems in der motorischen Rehabilitation nach einem Schlaganfall existieren bisher nur wenige Forschungsarbeiten in der Literatur. Lang und Schieber (2003) beobachteten, dass sich nach erheblicher PB-Läsion motorische Funktionen einzelner betroffener Finger in unterschiedlichem Ausmaß erholten und äußerten als mögliche Ursache eine kompensatorische Funktion extrapyramidalmotorischer Faserbahnen (115).

Unterstützt wird diese Annahme durch die Publikation von Lindenberg et al. (2010), die eine gute Integrität aller absteigenden kortikospinalen Motorfasern - nicht nur jene der PB - als entscheidenden Einflussfaktor für das Ausmaß der motorischen Funktionseinschränkung deuteten (16). So wies ein gemeinsamer Faser-Asymmetrie-Index (von PB und aMF) eine stärkere Korrelation mit entsprechenden Motortestergebnissen auf, als wenn jener der PB allein für die Korrelation heran-

gezogen wurde. Probanden, bei denen nur die aMF (nicht aber die PB) rekonstruiert werden konnten, zeigten zudem eine durchschnittlich bessere motorische Funktion als jene, bei denen beide kortikospinalen Trakte nicht darstellbar waren (16). Weitere Erkenntnisse lieferten Lindenberg et al. (2012), die der FA der ipsiläsionalen aMF (vor Interventionsbeginn) eine prädiktive Bedeutung für das motorisch-funktionelle Rehabilitationspotential nach fünftägiger Kombinationsintervention aus TDCS und Physiotherapie zusprachen (40).

Mehrere Tierstudien schrieben in der Vergangenheit Faserbahnen, welche den Nucleus ruber passieren, eine kompensatorische Funktion nach PB-Läsion zu (45, 106, 116). Auf diese These aufbauend wurde in der Vergangenheit mithilfe von Voxel-basierten Analysen gezielt nach Hinweisen gesucht, ob den aMF beim Menschen ebenfalls eine kompensatorische Funktion nach PB-Läsion zukommen könnte.

Im Rahmen der Voxel-basierten Analysen stellten sich sowohl innerhalb zweier Querschnittsstudien (35, 37), als auch zweier Längsschnittstudien (36, 38) signifikante Korrelationen zwischen regionalen FA-Veränderungen in der Umgebung des Nucleus ruber (synaptische Verschaltungsstelle des Tractus cortico-rubrospinalis) und der motorischen Funktion heraus.

Die Publikation von Rüber et al. (2012) berichtete im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall über ipsi- und kontraläsional erhöhte FA-Werte in unmittelbarer Umgebung des Nucleus ruber, die signifikant mit einer schlechteren motorischen Funktion im WMFT korrelierten. Vor dem Hintergrund einer insgesamt erniedrigten Trakt-spezifischen ipsiläsionalen FA wurde die lokoregionär erhöhte FA hypothetisch als strukturelle Umgestaltung der aMF im Rahmen eines vom Nucleus ruber ausgehenden Kompensationsmechanismus (d. h. Neubildung gleich ausgerichteter Axone des Tractus rubrospinalis) interpretiert (35).

Zu einem vergleichbaren Schluss kamen Yeo und Jang (2010), die im akuten Stadium nach PB-Läsion eine erhöhte FA im ipsiläsionalen Nucleus ruber als Hinweis auf eine möglicherweise erhöhte neuronale Aktivität in den aMF auslegten (37). Die kürzlich veröffentlichte Studie von Schulz et al. (2017) berichtete für die ipsiläsionalen aMF eine negative, für die ipsiläsionale PB eine positive Korrelation zwischen der FA und der motorischen Funktion bei Patienten im subakuten Schlaganfallstadium. Dabei wurde die FA jeweils regional, nämlich auf mesencephaler Ebene ermittelt. Als mögliche Erklärung wurde durch die Autoren angeführt, dass in den ipsiläsionalen aMF zusätzlich zur Wallerschen Degeneration ($\hat{=}$ erniedrigte FA) zeitlich benachbarte, strukturelle Reorganisationsprozesse (axonales Aussprossen, Synaptogenese, Veränderung des Myelinisierungsgrades) denkbar sind, welche zu einer guten motorischen Funktion beitragen könnten (70). Das Ergebnis der negativen Korrelation für die aMF steht im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit. Vorrangig sind Unterschiede in der Methodik als Ursache für die abweichenden

Ergebnisse anzunehmen.

Innerhalb der zwei genannten Längsschnittstudien wurde ein signifikanter FA-Anstieg in den ipsiläsionalen aMF in der Umgebung des Nucleus ruber und des Pons beobachtet. Bei Takenobu et al. (2014) zeigten sich diese Beobachtungen innerhalb der ersten drei Monate nach dem Schlaganfall und korrelierten mit einer motorischen Funktionsverbesserung. Demzufolge wurden sie als spontaner Erholungsmechanismus im akuten Krankheitsstadium interpretiert (36). Die Längsschnittstudie von Zheng und Schlaug (2015) stellte bei Patienten im chronischen Schlaganfallstadium eine signifikant erhöhte FA in den ipsiläsionalen aMF fest infolge eines zehntägigen, aus Physio- und Ergotherapie bestehenden Trainingsprogramms für die betroffene obere Extremität. Hier zeigte sich das motorische Funktionspotential im UE-FM-Test umso besser, je stärker der FA-Anstieg in den ipsiläsionalen aMF war (insbesondere in der Umgebung des Nucleus ruber und des Pons). In der ipsi- und kontraläsionalen PB, den kontraläsionalen aMF sowie in der Kontrollgruppe konnte dagegen kein FA-Anstieg festgestellt werden (38).

Bisher zu dieser Thematik untersuchte Schlaganfallpatienten zeigen in der Literatur zumeist eine milde bis moderate motorische Funktionseinschränkung. Erstmals wurde kürzlich innerhalb einer Vorstudie auch für eine Subgruppe (N = 5) mit schwerwiegenden motorischen Funktionseinschränkungen eine mögliche Kompensationsfunktion des Tractus rubrospinalis nach Schlaganfall angesprochen (117).

Die Erkenntnisse in der Literatur lassen vermuten, dass dem extrapyramidal-motorischen System, insbesondere dem Tractus cortico-rubrospinalis, nach PB-Läsion eine kompensatorische Funktion in der Schlaganfallrehabilitation zukommen könnte. Zudem unterstreichen sie die Bedeutung, bei Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall gezielt nach strukturellen und insbesondere regionalen Veränderungen der aMF zu suchen. Ergänzende Voxel-basierte Analysen sind in diesem Kontext empfehlenswert. Voxel-basierte Analysen zu regional auftretenden Veränderungen der aMF wurden für die Datenauswertung der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt, stellten allerdings ein Untersuchungsziel der hier zugrundeliegenden Gesamtstudie dar.

Der vorliegenden Arbeit lag eine Datenauswertung im Querschnitt zugrunde. In Hinblick auf die motorische Schlaganfallrehabilitation sind mehr interventionsbasierte DTI-Längsschnittstudien sinnvoll, um hirnstrukturelle Veränderungen im zeitlichen Verlauf zu analysieren. Grundsätzlich ist anzumerken, dass die Schlaganfallpatienten unserer Studie im Durchschnitt eine milde bis moderate motorische Funktionseinschränkung aufwiesen (siehe Tabelle 1). Dies lässt sich dadurch erklären, dass eine ausreichend gute, motorische Handfunktion zur Durchführung der motorischen Daumenübung in der Interventionswoche erforderlich war. Unsere Korrelationsergebnisse sind damit für Schlaganfallpatienten mit schwerwiegender motorischer Funktionseinschränkung nicht

aussagekräftig. Zukünftig sind mehr Studien mit verstärktem Fokus auf diese Subgruppe sowie größeren Stichprobenumfängen wünschenswert.

4.4 Limitationen

Neben dem Vorteil der als risikoarm geltenden DTI, neuronale Strukturen dreidimensional und *in vivo* darstellen zu können, müssen auch gewisse limitierende Faktoren berücksichtigt werden. Als limitierender Faktor ist die Dauer von MRT-Sequenzen im Allgemeinen zu nennen. Die vorliegend angewandte DTI-Sequenz dauerte mit weniger als 15 Minuten vergleichsweise kurz. Kurze DTI-Messprotokolle bieten den Vorteil, zukünftig erfolgreicher im zeitlich eng getakteten klinischen Alltag integriert werden zu können. Insbesondere jedoch können kürzere Messzeiten zur Reduktion von Bewegungsartefakten beitragen, für die diffusionsgewichtete Bildgebungsmethoden im Allgemeinen eine hohe Anfälligkeit zeigen. So können schon geringe Kopfwendungen, physiologische Atembewegungen oder eine normale Herzaktivität einen verfälschenden Effekt auf die Bildgebungsdaten besitzen (63). Um Bewegungsartefakte erfolgreich zu minimieren, wurden die Probanden im Vorfeld ausführlich instruiert und unmittelbar vor Beginn der DTI-Sequenz daran erinnert, Bewegungen bestmöglich zu vermeiden.

Darüber hinaus muss die notwendige manuelle Bearbeitung am Computer bedacht werden. Die manuelle Bildbearbeitung, die vorliegend das Einzeichnen der ROIs in native FA-Karten zur Vorbereitung der Traktographie einschloss, ist abhängig von den individuellen neuroanatomischen Kenntnissen des jeweiligen Untersuchers (63). Je nachdem, wo die einzelnen ROIs gesetzt werden, können fälschlicherweise Nachbarregionen miteinbezogen und somit unterschiedliche Resultate in der Traktographie erzielt werden. Daher fand die Einzeichnung der ROIs nach einheitlichen Regeln statt, erfolgte stets durch denselben Untersucher und wurde abschließend durch den Studienleiter supervidiert.

Zudem ist für die probabilistische Traktographie zu berücksichtigen, dass die ermittelten Faserverläufe auf einer Wahrscheinlichkeitsberechnung beruhen (118). Mit zunehmender Entfernung vom *seed*-Punkt sinkt die Wahrscheinlichkeit, eine bestehende Verbindung zu ermitteln (118). In der vorliegenden Arbeit wurden die PB und aMF als vollständige Trakte für die Datenerhebung rekonstruiert. Dadurch wurde gewährleistet, dass Probanden mit topographisch unterschiedlich lokalisierten Schlaganfallläsionen eingeschlossen werden konnten. Zusätzlich war die Vorgehensweise der vollständigen Traktrekonstruktion wichtig, um letztlich die DTI-Parameter den Trakten spezifisch zuzuordnen und auch die verhältnismäßig schwächtigen aMF ausreichend erfassen zu können, deren differenzierte Darstellung beim Menschen aktuell noch Schwierigkeiten bereitet

(119). Wie von Lindenberg et al. (2010) betont wird, ist zukünftig eine höhere Bildauflösung der DTI notwendig, um zu prüfen, inwiefern die vorliegend rekonstruierten aMF tatsächlich Fasern des Tractus cortico-rubrospinalis enthalten (16). Zusätzlich gibt die kürzlich erschienene Publikation von Kulikova et al. (2017) zu bedenken, dass die rekonstruierten aMF auch sensorische Faserbahnen enthalten können, deren Einfluss auf die motorische Funktionserholung nach einem Schlaganfall in künftigen DTI-Studien zu berücksichtigen sei (120). Noch fehlt es jedoch an entsprechenden Möglichkeiten, Faserbahnen nach ihren Funktionseigenschaften im Detail darzustellen.

Während aktuell die übliche Auflösung in einem Voxel im Millimeterbereich liegt, bewegen sich die in ihm dargestellten Nervenaxondurchmesser im Mikrometerbereich (53). Grundsätzlich ist durch ein geringes Auflösungsvermögen der DTI-basierten Traktographie nicht auszuschließen, dass aufgrund des eng benachbarten anatomischen Verlaufs der PB und aMF fälschlicherweise Fasern der jeweils anderen motorischen Bahn zur Fasertraktrekonstruktion beigetragen haben. Weiterhin konnte vorliegend, korrelierend zu vorangehenden Publikationen (16, 35), bei einzelnen Schlaganfallpatienten die PB ipsiläsional nicht rekonstruiert werden, weshalb diese von entsprechenden Analysen ausgeschlossen wurden. In den einzelnen Fällen ist ursächlich letztendlich nicht zwischen einer (im Vergleich zu den rekonstruierbaren PBs) größeren Beschädigung oder einer vollständigen Unterbrechung der PB zu differenzieren.

Zudem zeigt der Diffusions-Tensor im Bereich multipler Faserorientierungen ungenaue Ergebnisse (54). So kann in einem Voxel die FA trotz intakter Nervenfasern sehr niedrige Werte annehmen, wenn durch Faserkreuzungen keine klar bestimmbare Hauptdiffusionsrichtung existiert (54, 55). Die Schwierigkeit der Traktdarstellung in Gegenwart kreuzender Fasern wurde vorliegend durch Verwenden eines speziellen Algorithmus berücksichtigt (98). Am zuverlässigsten lassen sich jedoch jene Nervenbahnen rekonstruieren, die ein entsprechendes Volumen aufweisen und deren Fasern einen möglichst gleich ausgerichteten, homogenen Verlauf besitzen (110). Dies traf für die vorliegend untersuchten Trakte zu, wenngleich für die aMF die synaptische Verschaltungssituation im Hirnstamm zu berücksichtigen ist.

Grundsätzlich wurden die rekonstruierten kortikospinalen Trakte vor der Datenanalyse auf ihre anatomische Plausibilität hin überprüft. Zukünftig ist die Entwicklung weiterer Lösungsansätze zur exakten Darstellung komplexer Faserarchitektur erstrebenswert. Schließlich sind in künftigen Studien für eine höhere Aussagekraft der Ergebnisse noch größere Stichprobenumfänge anzustreben.

4.5 Klinische Relevanz und Ausblick

Weltweit trägt eine steigende Inzidenz sowie eine steigende Zahl an Überlebenden des Schlaganfalls dazu bei (1, 3), dass Rehabilitationsmöglichkeiten von Langzeitfolgeschäden zunehmend an Bedeutung gewinnen werden. Motorische Defizite zählen zu den häufigsten Komplikationen eines Schlaganfalls (6, 12). Lange Zeit überwog die klinische Meinung, dass Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall nach etwa einem halben Jahr ihr Rehabilitationspotential weitgehend ausgeschöpft und daher keine relevanten Verbesserungen ihrer motorischen Funktionen mehr zu erwarten haben (33). Jedoch konnte gezeigt werden, dass Hemiparesen auch noch im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall ein funktionelles Verbesserungspotential aufweisen (17, 34).

Hinsichtlich dieser Erkenntnisse untersuchte die vorliegende Arbeit die hirnstrukturellen Veränderungen gezielt von Patienten im weiter fortgeschrittenen, chronischen Stadium nach einem Schlaganfall - im Gegensatz zu den meisten Publikationen mit Schwerpunkt auf dem akuten oder subakuten Stadium. Der Sinn, motorische Defizite von Schlaganfallpatienten als strukturelle Korrelate mithilfe der recht jungen, nicht-invasiven und vielversprechenden Bildgebungsmethode DTI darzustellen, besteht in der Verbesserung des Verständnisses der zugrundeliegenden pathophysiologischen Zusammenhänge auf mikrostruktureller Ebene. Je mehr Informationen hierzu vorliegen, desto besser können zukünftig auch das Wirken und der Erfolg entsprechender rehabilitativer Therapieansätze im Gehirn untersucht werden.

In der vorliegenden Studie konnten mithilfe der DTI strukturelle Veränderungen kortikospinaler motorischer Trakte von Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall erfolgreich nachgewiesen werden. Unsere Ergebnisse implizieren, dass nicht nur die PB, sondern auch die aMF von Schlaganfall-bedingten, chronischen Degenerationsprozessen direkt betroffen sind. Im Einklang mit vorangehenden Publikationen (16, 35, 40) lassen unsere Ergebnisse den Schluss zu, dass nicht nur die Fasertraktintegrität der PB für die resultierende motorische Funktionseinschränkung relevant ist, sondern auch jene der aMF - ein extrapyramidalmotorisches Faserbündel, dessen Stellenwert für die motorische Schlaganfallrehabilitation beim Menschen in der Literatur bisher noch unzureichend erforscht ist.

Unseres Wissens stellt die vorliegende DTI-Studie zu strukturellen Veränderungen extrapyramidalmotorischer Faserbahnen – bezogen auf das chronische Stadium nach einem Schlaganfall – mit insgesamt 65 Probanden in beiden Gruppen die bisher größte Stichprobenuntersuchung dar. Um Veränderungen der DTI-Parameter im zeitlichen Verlauf zu untersuchen, sind zukünftig mehr Längsschnittstudien sinnvoll.

Als weiteres Anliegen konnte die vorliegende Studie den Ausgangspunkt der ihr zugrundeliegenden Gesamtstudie schaffen. Aufbauend auf dem analysierten Datensatz verfolgt sie das Ziel, im Längsschnittdesign einen rehabilitativen Effekt von TDCS und TMS auf die Hirnstruktur und motorische Funktion von Schlaganfallpatienten im chronischen Stadium zu untersuchen. Durch verbesserte Einschätzung des Rehabilitationspotentials könnten zukünftig Rehabilitationsziele besser abgesteckt, Therapiekonzepte individuell erstellt und Prognoseaussichten besser eingeschätzt werden. Umgekehrt könnte ergründet werden, ob bestimmte strukturelle Veränderungen bei Schlaganfallpatienten einen eingeschränkten Therapieerfolg anzeigen.

Sollten sich außerdem in nachfolgenden Studien die relativ neuen Erkenntnisse einer möglichen kompensatorischen Funktion der aMF nach PB-Läsion in der Schlaganfallreholung bestätigen (35-38), könnten sich dadurch weitere Rehabilitationsansätze eröffnen. Dem Gedanken von Rüber et al. (2012) folgend, wären rehabilitative Therapieansätze denkbar, die gezielt die aMF bzw. den Tractus cortico-rubrospinalis zum Zweck der motorischen Funktionsverbesserung ansteuern (35). In Zukunft sind weitere, auf diesen neuen Erkenntnissen aufbauende Studien wünschenswert.

In diesem Zuge ist eine technische Weiterentwicklung der DTI mit höheren Magnetfeldstärken und einer verbesserten Bildauflösung sinnvoll, um Regionen komplexer Faserarchitektur zuverlässiger erfassen zu können. Darüber hinaus könnten technische Fortschritte der DTI außerdem ermöglichen, dass pathologische Prozesse des Nervensystems bereits in sehr frühen Stadien aufgedeckt, und entsprechende Präventiv- oder Therapiemaßnahmen zu einem früheren Zeitpunkt ergriffen werden können.

Zusammengefasst repräsentiert die DTI eine verhältnismäßig neue und vielversprechende Bildgebungsmethode mit einem großen Potential für die Neurowissenschaften und den alltäglichen klinischen Einsatz. Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse können mit dazu beitragen, für Patienten im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall diagnostische Möglichkeiten, potentielle Therapiestrategien und prognostische Einschätzungen zu optimieren und weiterzuentwickeln.

5. Literaturverzeichnis

1. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circulation research*. 2017;120(3):439-448.
2. Plass D, Vos T, Hornberg C, Scheidt-Nave C, Zeeb H, Kramer A. Trends in disease burden in Germany: results, implications and limitations of the Global Burden of Disease study. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111(38):629-638.
3. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9913):245-254.
4. Berlit P, Klöttsch C, Röther J, Grond M, Rudolf J, Ringelstein EB, Koennecke H-C, Kurre W, Chapot R, Nahser H-C, Stracke CP. Vaskuläre Erkrankungen. In: Berlit P, editor. *Klinische Neurologie*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011: 1055-1195.
5. Palomeras Soler E, Fossas Felip P, Casado Ruiz V, Cano Orgaz A, Sanz Cartagena P, Muriana Batiste D. The Mataro Stroke Registry: a 10-year registry in a community hospital. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2015;30(5):283-289.
6. Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(11):2718-2721.
7. Runchey S, McGee S. Does this patient have a hemorrhagic stroke?: clinical findings distinguishing hemorrhagic stroke from ischemic stroke. *Jama*. 2010;303(22):2280-2286.
8. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in neurosciences*. 1999;22(9):391-397.
9. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(1):35-41.
10. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf S. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9735):112-123.
11. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, Avezum A, Diaz R, Hohnloser SH, Lewis BS, Shestakovska O, Wang J, Connolly SJ. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *European heart journal*. 2015;36(5):281-287a.
12. Barker WH, Mullooly JP. Stroke in a defined elderly population, 1967-1985. A less lethal and disabling but no less common disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997;28(2):284-290.
13. Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2009;8(8):741-754.
14. Pan SL, Wu SC, Wu TH, Lee TK, Chen TH. Location and size of infarct on functional outcome of noncardioembolic ischemic stroke. *Disability and rehabilitation*. 2006;28(16):977-983.
15. Feng W, Wang J, Chhatbar PY, Doughty C, Landsittel D, Lioutas VA, Kautz SA, Schlaug G. Corticospinal tract lesion load: An imaging biomarker for stroke motor outcomes. *Annals of*

neurology. 2015;78(6):860-870.

16. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology*. 2010;74(4):280-287.
17. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(1):170-180.
18. Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, Schlaug G. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(5):910-915.
19. Alt Murphy M, Resteghini C, Feys P, Lamers I. An overview of systematic reviews on upper extremity outcome measures after stroke. *BMC neurology*. 2015;15:29.
20. Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 1975;7(1):13-31.
21. Morris DM, Uswatte G, Crago JE, Cook EW, 3rd, Taub E. The reliability of the wolf motor function test for assessing upper extremity function after stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2001;82(6):750-755.
22. Wolf SL, Catlin PA, Ellis M, Archer AL, Morgan B, Piacentino A. Assessing Wolf motor function test as outcome measure for research in patients after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(7):1635-1639.
23. Hartman-Maeir A, Soroker N, Ring H, Avni N, Katz N. Activities, participation and satisfaction one-year post stroke. *Disability and rehabilitation*. 2007;29(7):559-566.
24. Laurent K, De Seze MP, Delleci C, Koleck M, Dehail P, Orgogozo JM, Mazaux JM. Assessment of quality of life in stroke patients with hemiplegia. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2011;54(6):376-390.
25. Murtezani A, Hundozi H, Gashi S, Osmani T, Krasniqi V, Rama B. Factors associated with reintegration to normal living after stroke. *Medicinski arhiv*. 2009;63(4):216-219.
26. Baseman S, Fisher K, Ward L, Bhattacharya A. The relationship of physical function to social integration after stroke. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. 2010;42(5):237-244.
27. Teasell R, Hussein N, McClure A, Meyer M. Stroke: More than a 'brain attack'. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2014;9(2):188-190.
28. Winter Y, Wolfram C, Schoffski O, Dodel RC, Back T. [Long-term disease-related costs 4 years after stroke or TIA in Germany]. *Der Nervenarzt*. 2008;79(8):918-920, 922-924, 926.
29. Seenan P, Long M, Langhorne P. Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(6):1886-1892.
30. Johansson BB. Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity. *Acta neurologica Scandinavica*. 2011;123(3):147-159.
31. Webster BR, Celnik PA, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2006;3(4):474-481.
32. Warrach Z, Kleim JA. Neural plasticity: the biological substrate for neurorehabilitation. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2010;2(12 Suppl 2):S208-219.
33. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1995;76(5):406-412.
34. Lo AC, Guarino PD, Richards LG, Haselkorn JK, Wittenberg GF, Federman DG, Ringer RJ, Wagner TH, Krebs HI, Volpe BT, Bever CT, Jr., Bravata DM, Duncan PW, Corn BH,

- Maffucci AD, Nadeau SE, Conroy SS, Powell JM, Huang GD, Peduzzi P. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *The New England journal of medicine*. 2010;362(19):1772-1783.
35. Rüber T, Schlaug G, Lindenberg R. Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke. *Neurology*. 2012;79(6):515-522.
 36. Takenobu Y, Hayashi T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H, Fukuyama H. Motor recovery and microstructural change in rubro-spinal tract in subcortical stroke. *NeuroImage Clinical*. 2014;4:201-208.
 37. Yeo SS, Jang SH. Changes in red nucleus after pyramidal tract injury in patients with cerebral infarct. *NeuroRehabilitation*. 2010;27(4):373-377.
 38. Zheng X, Schlaug G. Structural white matter changes in descending motor tracts correlate with improvements in motor impairment after undergoing a treatment course of tDCS and physical therapy. *Frontiers in human neuroscience*. 2015;9:229.
 39. Sunderland A, Fletcher D, Bradley L, Tinson D, Hewer RL, Wade DT. Enhanced physical therapy for arm function after stroke: a one year follow up study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1994;57(7):856-858.
 40. Lindenberg R, Zhu LL, Rüber T, Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Human brain mapping*. 2012;33(5):1040-1051.
 41. Davidoff RA. The pyramidal tract. *Neurology*. 1990;40(2):332-339.
 42. Graf von Keyserlingk D. Neuroanatomie. In: Berlitz P, editor. *Klinische Neurologie*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011: 3-32.
 43. Maraka S, Jiang Q, Jafari-Khouzani K, Li L, Malik S, Hamidian H, Zhang T, Lu M, Soltanian-Zadeh H, Chopp M, Mitsias PD. Degree of corticospinal tract damage correlates with motor function after stroke. *Annals of clinical and translational neurology*. 2014;1(11):891-899.
 44. Canedo A. Primary motor cortex influences on the descending and ascending systems. *Progress in neurobiology*. 1997;51(3):287-335.
 45. Lawrence DG, Kuypers HG. The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain : a journal of neurology*. 1968;91(1):15-36.
 46. Nathan PW, Smith MC. The rubrospinal and central tegmental tracts in man. *Brain : a journal of neurology*. 1982;105(2):223-269.
 47. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet (London, England)*. 1985;1(8437):1106-1107.
 48. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2006;117(8):1641-1659.
 49. Bashir S, Mizrahi I, Weaver K, Fregni F, Pascual-Leone A. Assessment and modulation of neural plasticity in rehabilitation with transcranial magnetic stimulation. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2010;2(12 Suppl 2):S253-268.
 50. Simis M, Di Lazzaro V, Kirton A, Pennisi G, Bella R, Kim YH, Takeuchi N, Khedr EM, Rogers LM, Harvey R, Koganemaru S, Turman B, Tarlaci S, Gagliardi RJ, Fregni F. Neurophysiological measurements of affected and unaffected motor cortex from a cross-sectional, multi-center individual stroke patient data analysis study. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*. 2016;46(1):53-61.
 51. Runge VM, Aoki S, Bradley WG, Jr., Chang KH, Essig M, Ma L, Ross JS, Valavanis A. Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Brain-50 Years of Innovation, With a Focus on the Future. *Investigative radiology*. 2015;50(9):551-556.
 52. Johansen-Berg H. Functional imaging of stroke recovery: what have we learnt and where

- do we go from here? *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2007;2(1):7-16.
53. Le Bihan D, Johansen-Berg H. Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function. *NeuroImage*. 2012;61(2):324-341.
 54. Jones DK. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2008;44(8):936-952.
 55. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*. 1996;201(3):637-648.
 56. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Juttler E, Oehler J, Hartmann M, Hahnel S, Knauth M, Hacke W, Sartor K. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(9):2206-2210.
 57. Chilla GS, Tan CH, Xu C, Poh CL. Diffusion weighted magnetic resonance imaging and its recent trend-a survey. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2015;5(3):407-422.
 58. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic resonance in medicine*. 2000;44(4):625-632.
 59. Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, McKinstry RC, Burton H, Raichle ME. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(18):10422-10427.
 60. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of neurology*. 1999;45(2):265-269.
 61. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of magnetic resonance Series B*. 1996;111(3):209-219.
 62. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic resonance in medicine*. 1996;36(6):893-906.
 63. Soares JM, Marques P, Alves V, Sousa N. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in neuroscience*. 2013;7:31.
 64. Thomalla G, Glauche V, Koch MA, Beaulieu C, Weiller C, Rother J. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *NeuroImage*. 2004;22(4):1767-1774.
 65. Thomalla G, Glauche V, Weiller C, Rother J. Time course of wallerian degeneration after ischaemic stroke revealed by diffusion tensor imaging. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(2):266-268.
 66. Yu C, Zhu C, Zhang Y, Chen H, Qin W, Wang M, Li K. A longitudinal diffusion tensor imaging study on Wallerian degeneration of corticospinal tract after motor pathway stroke. *NeuroImage*. 2009;47(2):451-458.
 67. Borich MR, Mang C, Boyd LA. Both projection and commissural pathways are disrupted in individuals with chronic stroke: investigating microstructural white matter correlates of motor recovery. *BMC neuroscience*. 2012;13:107.
 68. Jason E, Dastidar P, Kalliokoski A, Luukkaala T, Soimakallio S. Diffusion tensor imaging of chronic right cerebral hemisphere infarctions. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2011;21(4):325-331.
 69. Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, Helmer KG, Vangel MG, Greve DN, Makris N. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Human brain mapping*. 2009;30(11):3461-3474.
 70. Schulz R, Park E, Lee J, Chang WH, Lee A, Kim YH, Hummel FC. Synergistic but

- independent: The role of corticospinal and alternate motor fibers for residual motor output after stroke. *NeuroImage Clinical*. 2017;15:118-124.
71. Song J, Nair VA, Young BM, Walton LM, Nigogosyan Z, Remsik A, Tyler ME, Farrar-Edwards D, Caldera KE, Sattin JA, Williams JC, Prabhakaran V. DTI measures track and predict motor function outcomes in stroke rehabilitation utilizing BCI technology. *Frontiers in human neuroscience*. 2015;9:195.
72. Groisser BN, Copen WA, Singhal AB, Hirai KK, Schaechter JD. Corticospinal tract diffusion abnormalities early after stroke predict motor outcome. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2014;28(8):751-760.
73. Jang SH, Kim K, Kim SH, Son SM, Jang WH, Kwon HG. The relation between motor function of stroke patients and diffusion tensor imaging findings for the corticospinal tract. *Neuroscience letters*. 2014;572:1-6.
74. Marumoto K, Koyama T, Hosomi M, Takebayashi T, Hanada K, Ikeda S, Kodama N, Domen K. Diffusion tensor imaging predicts the outcome of constraint-induced movement therapy in chronic infarction patients with hemiplegia: A pilot study. *Restorative neurology and neuroscience*. 2013;31(4):387-396.
75. Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*. 2006;51(5):527-539.
76. Pujol S, Wells W, Pierpaoli C, Brun C, Gee J, Cheng G, Vemuri B, Commowick O, Prima S, Stamm A, Goubran M, Khan A, Peters T, Neher P, Maier-Hein KH, Shi Y, Tristan-Vega A, Veni G, Whitaker R, Styner M, Westin CF, Gouttard S, Norton I, Chauvin L, Mamata H, Gerig G, Nabavi A, Golby A, Kikinis R. The DTI Challenge: Toward Standardized Evaluation of Diffusion Tensor Imaging Tractography for Neurosurgery. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2015;25(6):875-882.
77. Moseley M. Diffusion tensor imaging and aging - a review. *NMR in biomedicine*. 2002;15(7-8):553-560.
78. Schmithorst VJ, Wilke M, Dardzinski BJ, Holland SK. Correlation of white matter diffusivity and anisotropy with age during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion-tensor MR imaging study. *Radiology*. 2002;222(1):212-218.
79. Van Essen DC, Ugurbil K, Auerbach E, Barch D, Behrens TE, Bucholz R, Chang A, Chen L, Corbetta M, Curtiss SW, Della Penna S, Feinberg D, Glasser MF, Harel N, Heath AC, Larson-Prior L, Marcus D, Michalareas G, Moeller S, Oostenveld R, Petersen SE, Prior F, Schlaggar BL, Smith SM, Snyder AZ, Xu J, Yacoub E. The Human Connectome Project: a data acquisition perspective. *NeuroImage*. 2012;62(4):2222-2231.
80. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Annals of neurology*. 2008;63(3):272-287.
81. Lee KB, Lim SH, Kim KH, Kim KJ, Kim YR, Chang WN, Yeom JW, Kim YD, Hwang BY. Six-month functional recovery of stroke patients: a multi-time-point study. *International journal of rehabilitation research Internationale Zeitschrift für Rehabilitationsforschung Revue internationale de recherches de readaptation*. 2015;38(2):173-180.
82. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *Jama*. 2006;296(17):2095-2104.
83. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*. 7th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014: 180.
84. Brown R. XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *Philosophical Magazine Series 2*. 1828;4(21):161-173.

85. Einstein A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen der Physik*. 1905;17:549-560.
86. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in biomedicine*. 2002;15(7-8):435-455.
87. Hahn EL. Spin Echoes. *Physical Review*. 1950;80(4):580-594.
88. Carr HY, Purcell EM. Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments. *Physical Review*. 1954;94(3):630-638.
89. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time - Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics*. 1965;42(1):288-292.
90. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161(2):401-407.
91. Beauchamp NJ, Jr., Ulug AM, Passe TJ, van Zijl PC. MR diffusion imaging in stroke: review and controversies. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1998;18(5):1269-1283.
92. Mukherjee P, Chung SW, Berman JI, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2008;29(5):843-852.
93. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*. 1994;66(1):259-267.
94. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of magnetic resonance Series B*. 1994;103(3):247-254.
95. Neil JJ. Diffusion imaging concepts for clinicians. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2008;27(1):1-7.
96. Lindenberg R, Nachtigall L, Meinzer M, Sieg MM, Floel A. Differential effects of dual and unihemispheric motor cortex stimulation in older adults. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2013;33(21):9176-9183.
97. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping*. 2002;17(3):143-155.
98. Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*. 2007;34(1):144-155.
99. Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain : a journal of neurology*. 1997;120(1):141-157.
100. Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, Matthews PM, Brady JM, Smith SM. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic resonance in medicine*. 2003;50(5):1077-1088.
101. 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. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2002;16(4):326-338.
102. Kim B, Winstein C. Can Neurological Biomarkers of Brain Impairment Be Used to Predict Poststroke Motor Recovery? A Systematic Review. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2017;31(1):3-24.
103. Concha L, Gross DW, Wheatley BM, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *NeuroImage*. 2006;32(3):1090-1099.
104. Sidaros A, Engberg AW, Sidaros K, Liptrot MG, Herning M, Petersen P, Paulson OB,

- Jernigan TL, Rostrup E. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain : a journal of neurology*. 2008;131(2):559-572.
- 105.** Yap QJ, Teh I, Fusar-Poli P, Sum MY, Kuswanto C, Sim K. Tracking cerebral white matter changes across the lifespan: insights from diffusion tensor imaging studies. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2013;120(9):1369-1395.
- 106.** Lawrence DG, Kuypers HG. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain : a journal of neurology*. 1968;91(1):1-14.
- 107.** Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *NeuroImage*. 2003;20(3):1714-1722.
- 108.** Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage*. 2002;17(3):1429-1436.
- 109.** Winkowski PJ, Sabisz A, Naumczyk P, Jodzio K, Szurowska E, Szarmach A. Understanding the Physiopathology Behind Axial and Radial Diffusivity Changes-What Do We Know? *Frontiers in neurology*. 2018;9:92.
- 110.** Jones DK, Knosche TR, Turner R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage*. 2013;73:239-254.
- 111.** Pitkonen M, Abo-Ramadan U, Marinkovic I, Pedrono E, Hasan KM, Strbian D, Durukan A, Tatlisumak T. Long-term evolution of diffusion tensor indices after temporary experimental ischemic stroke in rats. *Brain research*. 2012;1445:103-110.
- 112.** Wheeler-Kingshott CA, Cercignani M. About "axial" and "radial" diffusivities. *Magnetic resonance in medicine*. 2009;61(5):1255-1260.
- 113.** Kim B, Fisher BE, Schweighofer N, Leahy RM, Haldar JP, Choi S, Kay DB, Gordon J, Winstein CJ. A comparison of seven different DTI-derived estimates of corticospinal tract structural characteristics in chronic stroke survivors. *Journal of neuroscience methods*. 2018;304:66-75.
- 114.** Jang SH, Cho SH, Kim YH, Han BS, Byun WM, Son SM, Kim SH, Lee SJ. Diffusion anisotropy in the early stages of stroke can predict motor outcome. *Restorative neurology and neuroscience*. 2005;23(1):11-17.
- 115.** Lang CE, Schieber MH. Differential impairment of individuated finger movements in humans after damage to the motor cortex or the corticospinal tract. *Journal of neurophysiology*. 2003;90(2):1160-1170.
- 116.** Belhaj-Saif A, Cheney PD. Plasticity in the distribution of the red nucleus output to forearm muscles after unilateral lesions of the pyramidal tract. *Journal of neurophysiology*. 2000;83(5):3147-3153.
- 117.** Kim H, Lee H, Jung KI, Ohn SH, Yoo WK. Changes in Diffusion Metrics of the Red Nucleus in Chronic Stroke Patients With Severe Corticospinal Tract Injury: A Preliminary Study. *Annals of rehabilitation medicine*. 2018;42(3):396-405.
- 118.** Kreher BW, Schnell S, Mader I, Il'yasov KA, Hennig J, Kiselev VG, Saur D. Connecting and merging fibres: pathway extraction by combining probability maps. *NeuroImage*. 2008;43(1):81-89.
- 119.** Yang HS, Kwon HG, Hong JH, Hong CP, Jang SH. The rubrospinal tract in the human brain: diffusion tensor imaging study. *Neuroscience letters*. 2011;504(1):45-48.
- 120.** Kulikova SP, Nikulin VV, Dobrynina LA, Nazarova MA. A Possible Sensory Interpretation of Alternate Motor Fibers Relating to Structural Reserve during Stroke Recovery. *Frontiers in neurology*. 2017;8:355.

Anhang A



Medizinischer Fortschritt ist nur durch die Mitwirkung von Patienten und Probanden möglich.

Sie leiden an den Folgen eines Schlaganfalls und haben infolge dessen motorische Einschränkungen?

Sie sind zwischen 18 und 80 Jahre alt?

Sie haben Interesse an einer intensiven Behandlung?

Dann rufen Sie uns an:
Tel.: 030 / 450 560 006
Email: benedikt.taud@charite.de

Ansprechpartner
Dr. Robert Lindenberg, Arzt
Benedikt Taud, MSc.

Studien zum Thema
Neurorehabilitation

**Klinik und Poliklinik für Neurologie
Campus Charité Mitte (CCM)**
Charitéplatz 1
10117 Berlin



▲ Bettenhaus, Ebene 3, Raum 077

Motortraining nach Schlaganfall



Neurologie
Forschungsschwerpunkt
Neurorehabilitation

Prof. Dr. Agnes Flöel
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Campus Charité Mitte



**Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,**

Schlaganfälle ziehen häufig motorische Einschränkungen nach sich, die den Alltag der Betroffenen erheblich einschränken können.

Der Versorgungsalltag besteht zur Zeit vor allem aus Krankengymnastik in den Tagen und Wochen nach dem Ereignis. Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass auch Monate und Jahre nach einem Schlaganfall durch gezieltes Training Verbesserungen motorischer Funktionen erreicht werden können.

Es werden daher derzeit intensiv neue Behandlungsmethoden geprüft, um das Potential zur Wiederherstellung motorischer Funktionen möglichst optimal ausnutzen zu können.

Voraussetzungen für die Teilnahme:

Deshalb suchen wir für eine Studie interessierte Frauen und Männer zwischen 18 und 80 Jahren mit einseitiger motorischer Einschränkung nach Schlaganfall. In der Studie wird die Wirksamkeit von gezieltem motorischen Training und Gleichstrombehandlung zur Verbesserung der Motorik untersucht.

Was wird gemacht?

Die Studie umfasst ein einwöchiges motorisches Training mit gleichzeitiger Gleichstrombehandlung (Montag bis Freitag).

Unmittelbar vor und nach der Trainingsphase sowie 3 Monate später führen wir eine ausführliche neurologische Untersuchung sowie eine Magnetresonanztomographie (MRT) durch.

Was ist transkranielle Gleichstrombehandlung?

Bei der Gleichstrombehandlung handelt es sich um eine Technik, bei der schmerzlos und nicht-invasiv ein schwacher Strom erzeugt wird. Über Elektroden, die auf der Kopfhaut befestigt werden, kann so die Aktivität des Gehirns positiv beeinflusst werden. Dabei werden Stromstärken verwendet, die unterhalb der Wahrnehmungsschwelle liegen. Dieses Verfahren wurde bereits in zahlreichen Studien bei Patienten verwendet und hat sich als risiko- und nebenwirkungsarm erwiesen.

Untersucht wird die Wirkung von motorischem Training und zusätzlicher Gleichstrombehandlung auf die Handfunktion.

Anhang B

Motor Function- Upper Extremity				
TEST	ITEM	SCORE		SCORING CRITERIA
		Pre	Post	
I. Reflexes	Biceps			0-No reflex activity can be elicited 2-Reflex activity can be elicited
	Triceps			
II. Flexor synergy	Elevation			0-Cannot be performed at all
	Shoulder retraction			1-Performed partly
	Abduction (at least 90°)			2-Performed faultlessly
	External rotation			
	Elbow flexion			
	Forearm supination			
III. Extensor synergy	Shoulder add./int. rot.			0-Cannot be performed at all
	Elbow extension			1-Performed partly
	Forearm pronation			2-Performed faultlessly
IV. Movement combining synergies	Hand to lumbar spine			0-No specific action performed 1-Hand must pass anterior superior iliac spine 2-Performed faultlessly
	Shoulder flexion to 90°, elbow at 0°			0-Arm is immediately abducted, or elbow flexes at start of motion 1-Abduction or elbow flexion occurs in later phase of motion 2-Performed faultlessly
	Pronation/supination of forearm with elbow at 90° & shoulder at 0°			0-Correct position of shoulder and elbow cannot be attained, and/or pronation or supination cannot be performed at all 1-Active pronation or supination can be performed even within a limited range of motion, and at the same time the shoulder and elbow are correctly positioned 2-Complete pronation and supination with correct positions at elbow and shoulder
V. Movement out of synergy	Shoulder abduction to 90°, elbow at 0°, and forearm pronated			0-Initial elbow flexion occurs or any deviation from pronated forearm occurs 1-Motion can be performed partly, or, if during motion, elbow is flexed, or forearm cannot be kept in position. 2-Performed faultlessly
	Shoulder flexion 90-180°, elbow at 0°, and forearm in mid-position			0-Initial flexion of elbow or shoulder abduction occurs 1-Elbow flexion or shoulder abduction occurs during shoulder flexion 2- Performed faultlessly
	Pronation/supination of forearm, elbow at 0° and shoulder between 30-90° of flexion			0-Supination and pronation cannot be performed at all, or elbow and shoulder positions cannot be attained 1-Elbow and shoulder properly positioned and pronation and supination performed in a limited range 2-Performed faultlessly
VI. Normal reflex activity	Biceps and/or finger flexors and triceps (This item is only tested if the patient achieves a maximum score on all previous UE items. If the person has not achieved a full score to this point, enter 0)			0-At least 2 of the 3 phasic reflexes are markedly hyperactive 1-One reflex is markedly hyperactive, or at least 2 reflexes are lively 2-No more than one reflex is lively and none are hyperactive

Adapted from Fugl-Meyer, 1975

TEST	ITEM	SCORE		SCORING CRITERIA
		Pre	Post	
VII. Wrist	Stability, elbow at 90 ⁰ , shoulder at 0 ⁰			0-Patient cannot dorsiflex wrist to required 15 ⁰ 1-Dorsiflexion is accomplished, but no resistance is taken 2-Position can be maintained with some (slight) resistance
	Flexion/extension, elbow at 90 ⁰ , shoulder at 0 ⁰			0-Volitional movement does not occur 1-Patient cannot actively move the wrist joint throughout the total ROM 2-Faultless, smooth movement
	Stability, elbow at 0 ⁰ , shoulder at 30 ⁰			0-Patient cannot dorsiflex wrist to required 15 ⁰ 1-Dorsiflexion is accomplished, but no resistance is taken 2-Position can be maintained with some (slight) resistance
	Flexion/extension, elbow at 0 ⁰ , shoulder at 30 ⁰			0-Volitional movement does not occur 1-Patient cannot actively move the wrist joint throughout the total ROM 2-Faultless, smooth movement
	Circumduction			0-Cannot be performed 1-Jerky motion or incomplete circumduction 2-Complete motion with smoothness
VIII. Hand	Finger mass flexion			0-No flexion occurs 1-Some flexion, but not full motion 2-Complete active flexion (compared with unaffected hand)
	Finger mass extension			0-No extension occurs 1-Patient can release an active mass flexion grasp 2-Full active extension
	Grasp I - MCP joints extended and proximal & distal IP joints are flexed; grasp is tested against resistance			0-Required position cannot be acquired 1-Grasp is weak 2-Grasp can be maintained against relatively great resistance
	Grasp II - Patient is instructed to adduct thumb, with a scrap of paper interposed.			0-Function cannot be performed 1-Scrap of paper interposed between the thumb and index finger can be kept in place, but not against a slight tug 2-Paper is held firmly against a tug
	Grasp III - Patient opposes thumb pad against the pad of index finger, with a pencil interposed			0-Function cannot be performed 1-Pencil interposed between the thumb and index finger can be kept in place, but not against a slight tug 2-Pencil is held firmly against a tug
	Grasp IV - The patient should grasp a can by opposing the volar surfaces of the 1st and 2nd digits.			0-Function cannot be performed 1-A can interposed between the thumb and index finger can be kept in place, but not against a slight tug 2-Can is held firmly against a tug
	Grasp V - The patient grasps a tennis ball with a spherical grip or is instructed to place his/her fingers in a position with abduction position of the thumb and abduction flexion of the 2nd, 3rd, 4th & 5th fingers			0-Function cannot be performed 1-A tennis ball can be kept in place with a spherical grasp but not against a slight tug 2-Tennis ball is held firmly against a tug
IX. Coordination/ Speed- Finger to nose (5 repetitions in rapid succession)	Tremor			0-Marked tremor 1-Slight tremor 2-No tremor
	Dysmetria			0-Pronounced or unsystematic dysmetria 1-Slight or systematic dysmetria 2- No dysmetria
	Speed			0-Activity is more than 6 seconds longer than unaffected hand 1-(2-5.9) seconds longer than unaffected side 2-Less than 2 seconds difference
Upper Extremity Total				Maximum = 66
Total Motor Score (Upper + Lower Extremity)				Maximum = 100

Adapted from Fugl-Meyer, 1975

Anhang C

WOLF MOTOR FUNCTION TEST – DATA COLLECTION FORM

Subject's Name: _____ Date: _____

Test: pre-treatment ___ post-treatment ___ follow-up ___

Arm tested: more-affected ___ less-affected ___

Task	Time	Functional Ability	Comment
1. Forearm to table (side)	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	
2. Forearm to box (side)	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	
3. Extend elbow (side)	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	
4. Extend elbow (weight)	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	
5. Hand to table (front)	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	
6. Hand to box (front)	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	
7. Weight to box			_____ lbs
8. Reach and retrieve	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	
9. Lift can	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	
10. Lift pencil	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	
11. Lift paper clip	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	
12. Stack checkers	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	
13. Flip cards	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	
14. Grip strength			_____
15. Turn key in lock	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	
16. Fold towel	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	
17. Lift basket	___ ___ ___	0 1 2 3 4 5	

FUNCTIONAL ABILITY SCALE – Scoring Definitions

0 = Does not attempt with upper extremity (UE) being tested.

1 = UE being tested does not participate functionally; however, an attempt is made to use the UE. In unilateral tasks, the UE not being tested may be used to move the UE being tested.

2 = Does, but requires assistance of the UE not being tested for minor readjustments or change of position, or requires more than 2 attempts to complete, or accomplishes very slowly. In bilateral tasks, the UE being tested may serve only as a helper.

3 = Does, but movement is influenced to some degree by synergy or is performed slowly or with effort.

4 = Does; movement is close to normal* but slightly slower; may lack precision, fine coordination, or fluidity.

5 = Does; movement appears to be normal.*

* For the determination of normal, the less-involved UE can be utilized as an available index for comparison, with pre-morbid UE dominance taken into consideration.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dorothee Sophie Höfflin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Strukturelle Veränderungen verschiedener kortikospinaler motorischer Trakte im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum

Unterschrift

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Agnes Flöel und Herrn PD Dr. med. Robert Lindenberg für die Vergabe meines Themas, die Betreuung der Studie sowie die hilfreichen Anregungen zur Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Mein großer Dank gilt außerdem Herrn Benedikt Taud für die harmonische und erfolgreiche Zusammenarbeit während der Studie, Frau PD Dr. phil. Ulrike Grittner für die statistische Beratung sowie allen Probanden, durch deren Teilnahme und engagierte Mitarbeit die vorliegende Studie ermöglicht wurde.

Des Weiteren bedanke ich mich insbesondere bei meiner lieben Freundin Katharina für ihren beharrlichen und zuverlässigen motivierenden Beistand. Mein Dank gilt außerdem Anna und Ingmar für ihre Begleitung und Unterstützung in unterschiedlichen Entstehungsphasen dieser Arbeit.

Von Herzen danken möchte ich meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und auf deren Rat und Unterstützung ich mich jederzeit verlassen kann.

Im Besonderen und an erster Stelle danke ich meinem Mann Jona, dem Ruhepol in meinem Leben, für seinen großartigen motivierenden Ansporn im Entstehungsprozess dieser Arbeit und seinen stets bestärkenden und liebevollen Rückhalt in jeder Lebenslage.