

Funktionelle Bildgebung in der Neurorehabilitation

M. Rijntjes, C. Weiller, J. Liepert

6.1 Grundhypothese – 82

6.2 Funktionserholung nach einem Schlaganfall – 82

6.2.1 Plastische Veränderungen nach ZNS-Läsionen – 82

6.2.2 Aktivierungsstudien des motorischen Systems – 84

6.3 Sprache – 86

6.3.1 Funktionelle Bedeutung der Reorganisation –
Korrelation mit der Funktionserholung – 87

6.4 Klinischer Befundeinsatz der funktionellen Bildgebung in der Rehabilitation – 88

6.5 Literatur – 89

Es ist vielleicht gerechtfertigt zu sagen, dass die Befunde der **funktionellen Bildgebung** der letzten 10 Jahre bei Schlaganfallpatienten viele Gedanken der Rehabilitation auf eine neue neurobiologische Basis gestellt haben und dadurch der Rehabilitation Schwung, Interesse und neuen Enthusiasmus gebracht haben und auch Wege aufgezeigt haben, wie **rehabilitative Techniken auf neurobiologischer Basis** evaluiert werden könnten. Man versteht besser, was im Gehirn eines Schlaganfallpatienten vorgeht. Man »sieht« den ipsilateralen Kortex aufblitzen, wenn Mitbewegungen der gesunden Seite bei der Visite zu beobachten sind und kann vielleicht die Rückbildung der Diaschisis vermuten, wenn sich die Sprache innerhalb der ersten Woche plötzlich von einem auf den anderen Tag deutlich bessert. Gerade erst scheint die Zeit zu beginnen, in der **Messungen** am Patienten eine konkrete Anpassung der Behandlung bringen.

6.1 Grundhypothese

Die Grundhypothese ist seit Langem dieselbe. Patienten erholen sich von einem Schlaganfall, mehr oder weniger und z.T. erst nach langer Zeit, obwohl die den Funktionsausfall auslösende strukturelle Läsion unverändert bleibt. **Annahme** ist, dass eine Anpassung, Reorganisation oder Plastizität des verbliebenen Gehirns für diese Erholung verantwortlich ist. Erst durch die **funktionelle Bildgebung** war diese Frage in größerem Stil angebar.

- In **Übersicht 6.1** sind die möglichen bildgebenden Verfahren zusammengefasst.

Übersicht 6.1. Bildgebende funktionelle Verfahren

1. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)
3. Computertomographie (CT)
4. Einzelphotonen-Emissions-Tomographie (SPECT)
5. Diffusions-Tensor-Bildgebung (DIT)
6. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)
7. Steady-State-FDG-Untersuchungen

Die **Ergebnisse** zeigen, dass nicht nur junge Rattengehirne, sondern auch das alte menschliche, ja geschädigte Gehirn auch längere Zeit nach dem Schlaganfall über ein **plastisches Potenzial** verfügt, zumindest im motorischen und sprachlichen System (Chollet et al. 1991, Weiller et al. 1992, 1995).

- Die **Reorganisation des Gehirns ist individuell unterschiedlich** (Weiller et al. 1993), **korreliert mit der Funktionserholung** (Liepert et al. 1998) und **lässt sich durch Medikamente, Training und Rehabilitation beeinflussen** (Musso et al. 1999, Pariente et al. 2001, Liepert et al. 2000).

Eine **Funktionserholung** ist durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen möglich, so dass Prognose und Auswahl einer geeigneten Therapie davon abhängen. Nach Einschätzung der Autoren gibt es **keine einzelne**, entscheidende

Komponente der Funktionsrestitution. Restitution scheint durch eine neue Gewichtung der Verbindungen eines Netzes von Hirngebieten bedingt zu sein. Jedes dieser Gebiete mag für den einen oder anderen Aspekt der verloren gegangenen Funktion eine Rolle spielen, bedarf aber der zeitlich und räumlich kohärenten Unterstützung der anderen Hirngebiete, um eine ausgereifte Funktion zu ermöglichen (Weiller u. Rijntjes 1999). Letztlich brachten diese Studien viele neue Erkenntnisse über die Funktion des normalen Gehirns.

6.2 Funktionserholung nach einem Schlaganfall

Plastische Veränderungen sind ein weit verbreitetes **Reaktionsmuster des Gehirns** und kommen unter den verschiedensten Bedingungen vor,

- während des Lernens,
- als Anpassung an den Gebrauch,
- innerhalb von Minuten oder über Monate,
- mit oder ohne Veränderung des Verhaltens innerhalb einer Modalität oder übergreifend

(Kaas 1991, Merzenich et al. 1982, Elbert et al. 1995, Liepert et al. 1995, 1999; Classen et al. 1998, Ungerleider et al. 2002, Kaas et al. 1997, Rijntjes et al. 1997, 1999; Büchel 1998).

6.2.1 Plastische Veränderungen nach ZNS-Läsionen

Nach **ZNS-Läsionen** findet man plastische Veränderungen,

- zum einen als **passive Konsequenz** des strukturellen Defekts (z.B. Diaschisis) und
- zum anderen als Folge einer **aktiven Intervention** (z.B. während der Rehabilitation) (Weiller et al. 1993).

Nicht nur bei motorischen Aktivierungsstudien mit **PET** und **fMRT** sind Veränderungen ersichtlich, sondern auch schon in Ruhe, und letztere beeinflussen erstere.

■ Nekrosen

Die im **CT** sichtbare **Kolliquationsnekrose** (Verflüssigung der nekrotischen Zellen) ist nur der offensichtlichste Teil der Ischämiefolgen. Das Periinfarktgewebe ist oft durch eine klinisch relevante **selektive Parenchymnekrose** oder einen **selektiven Neuronenuntergang** bei erhaltenem Stützgewebe (daher in morphologischen Verfahren nicht abbildbar, nur mit funktionellen PET- oder SPECT-Tracern [Radiopharmaka] [Nakagawara et al. 1997]) geschädigt, deren Ausmaß für die Aktivierbarkeit und Funktionsrestitution, vor allem von Aphasie oder Neglect entscheidend sein kann (Garcia et al. 1995, Weiller et al. 1993, Warburton et al. 1999).

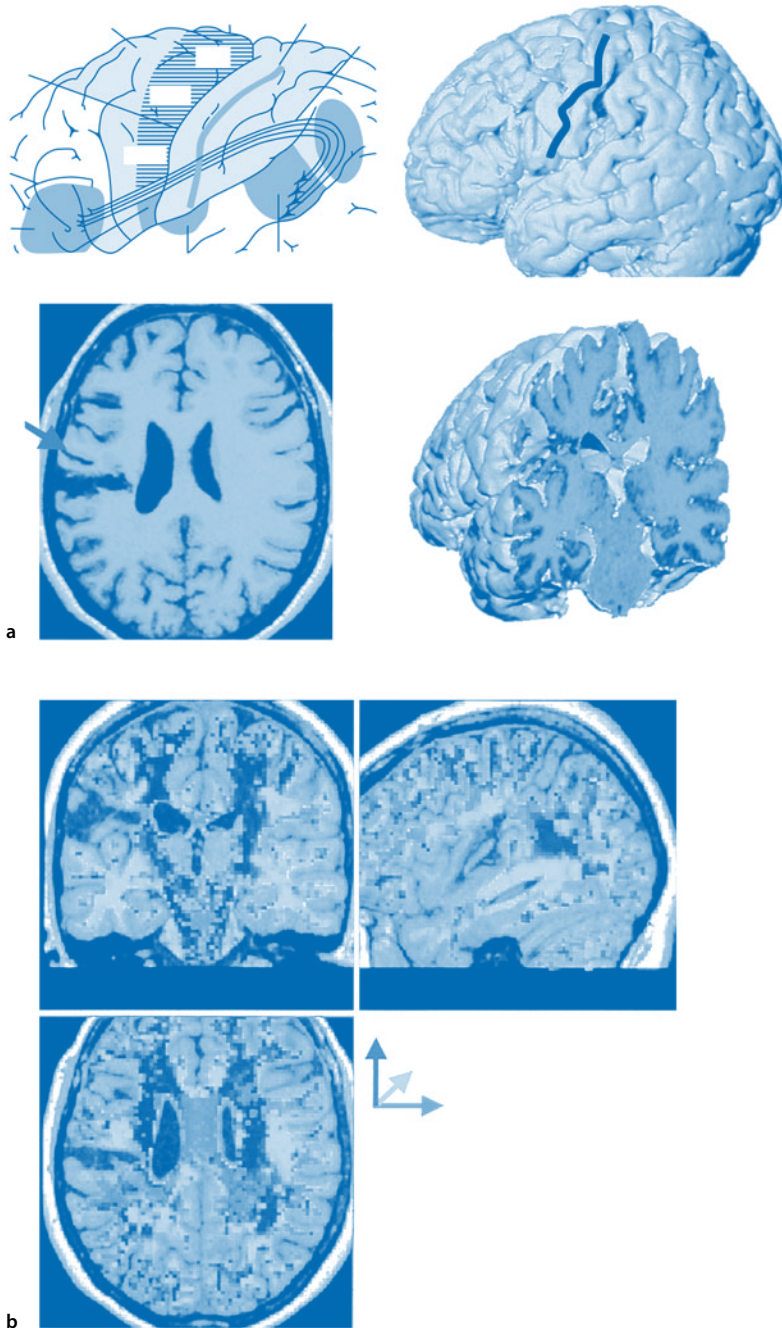
■ Diskonnektionen

Die Bedeutung von **Diskonnektionen** (Leitungsstörungen) lässt sich an einem Beispiel darstellen (■ Abb. 6.1).

Beispiel

Eine Patientin hatte einen **embolischen Infarkt** im Gyrus post-centralis links erlitten. Folge war eine **Hypästhesie**. Zusätzlich bestanden eine **Hemiparese rechts** und eine **Leitungsaphasie**, die durch die Läsion alleine nicht zu erklären waren. Mit der neu-

en Technik der **Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)** (Hennig et al. 2003) kann der grobe Faserverlauf in der weißen Substanz dargestellt werden (■ Abb. 6.1 b). Die subkortikale Ausdehnung der Läsion hatte auch die **Pyramidenbahn** erfasst, was die Hemiparese erklärte, und infolge zu einer Unterbrechung des **Fasciculus arcuatus** geführt, was die Aphasie erklärte.



■ **Abb. 6.1 a, b.** Patientin mit embolischem Infarkt und Hypästhesie rechts. Zusätzlich hat die Patientin eine Hemiparese rechts und eine Leitungsaphasie. Die Diffusions-Tensor-Bildgebung zeigt, dass der

subkortikale Anteil der Läsion auch die Pyramidenbahn und den Faszikulus arcuatus erfasst

Eine strukturelle Diskonnektion dieser Art kann zu einer **antero-** oder **retrograden Degeneration** führen. Bei der **Pyramidenbahn** lässt sich der Beginn der Bahnintegration schon in den ersten Tagen nach dem Insult mit **DTI** darstellen (Thomalla et al. 2003). Die Bedeutung der DTI für die **Prognose** war lange Zeit umstritten, jetzt aber kommt diesem Darstellungsverfahren wieder mehr und mehr Bedeutung zu (Bülau et al. 1995, Binkofski et al. 1995).

Als Maß für die **Intaktheit des Tractus corticospinalis** (und vielleicht auch anderer Bahnen) können die verschiedenen Techniken der **Transkraniellen Magnetstimulation (TMS)** gelten. Der frühzeitige Nachweis gut auslösbarer **motorisch evozierter Potenziale (MEP)** ist eng mit einer guten Funktionsrestitution assoziiert. Das **Fehlen von MEPs** schließt zwar eine langfristige Funktionsverbesserung nicht aus, macht aber eine rasche Remission der Symptomatik unwahrscheinlich (Catano et al. 1996, Heald et al. 1993, Timmerhuis et al. 1996).

■ Funktionelle Deaktivierung

Auch die Bedeutung einer **funktionellen Deaktivierung** (Monakow-Diaschisis im weiteren Sinne) ist umstritten (Feehey u. Baron 1986, Seitz et al. 1994), scheint aber nach neueren Untersuchungen wieder an größerer Bedeutung zu gewinnen. Besonders in **hypoperfundierten** oder **hypometabolen Gebieten**, die über Fasern mit dem Infarktareal verbunden, aber nicht selbst infarziert sind, wird seit Längerem eine funktionelle Deaktivierung beschrieben (z.B. gekreuzte zerebelläre Diaschisis bei Infarkten der inneren Kapsel).

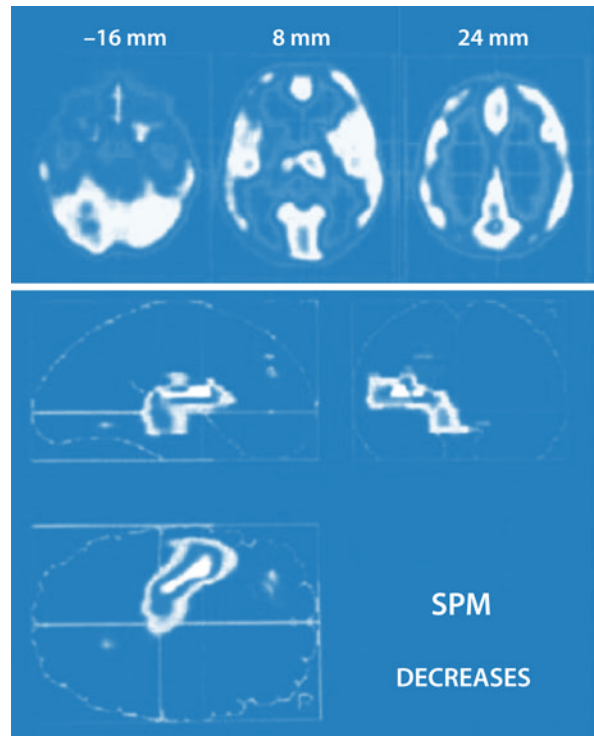
Die Untersuchungen **striatokapsulärer Infarkte** in Ruhe zeigen nicht nur im Zerebellum und den Pedunculi cerebri (Waller-Degeneration) eine **Hypoperfusion** (Minderdurchblutung), sondern auch im/in

- motorischen Kortex (M1),
- dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC),
- Gyrus cinguli,
- Thalamus und
- kortikalen Projektionsstellen striato-thalamo-kortikaler Regelkreise (Weiller et al. 1992) (■ Abb. 6.2).

In Ruhe fanden sich auch **hyperperfundierte Gebiete**, z.B. der dorsale prämotorische Kortex der nicht infarzierten Gegenseite. Diesem Gebiet wird in Aktivierungsstudien eine wichtige Rolle für eine mögliche Funktionssubstitution eingeräumt (Weiller et al. 1992, Seitz et al. 1998, Johansen-Berg et al. 2002).

■ Disinhibition motorischer Areale

TMS-Untersuchungen zeigen in Übereinstimmung mit tierexperimentellen Studien, dass ein **kortikaler Hirninfarkt** zur Disinhibition motorischer Areale in der **nicht-läsionierten Hemisphäre** führen kann (Reinecke et al. 1999, Liepert et al. 2000, Manganotti et al. 2002, Shimizu et al. 2002). Diese **Exzitabilitätssteigerungen** sind besonders dann nachweisbar, wenn der Infarkt durch das Corpus callosum ziehende Fasern mitgeschädigt hat und somit auch die **transkallosale Inhibition** gestört ist (Borojoerdi et al. 1996, Niehaus et al. 2003).



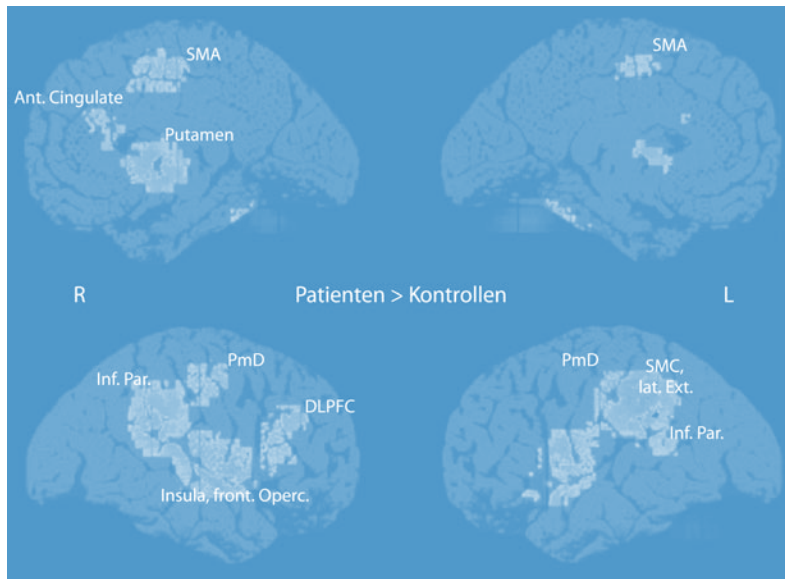
■ **Abb. 6.2.** Vergleich des Blutflusses in Ruhe zwischen 10 Patienten mit linksseitigem striatokapsulärem Infarkt und 10 Gesunden. Im standardisierten anatomischen Raum sind auf sagittalen, koronaren und transversalen Projektionen die Regionen dargestellt, die bei den Patienten in Ruhe eine signifikante Erniedrigung des Blutflusses aufweisen ($p < 0,001$). Neben der Läsion im Striatum und der inneren Kapsel sowie dem Pedunculus cerebri (Degeneration der Pyramidenbahn) und dem gegenseitigen Zerebellum sind die Projektionsgebiete der striato-thalamo-kortikalen Regelkreise: lateraler präfrontaler Kortex, sensomotorischer Kortex und Thalamus

6.2.2 Aktivierungsstudien des motorischen Systems

Die Aktivierungsstudien bei **Schlaganfallpatienten** zeigen im motorischen System recht **konsistente Befunde**, bestehend aus einer

- Ausdehnung der vorbestehenden Repräsentationen,
- Verschiebung von primären zu sekundären Systemen und
- Rekrutierung homologer Regionen in der gesunden Hemisphäre.

Diese Reaktionen konnten sowohl in Tierexperimenten als auch beim Menschen beobachtet werden (■ Abb. 6.3) (Darian-Smith et al. 1999, Fries et al. 1993, Liu u. Rouiller 1999, Nado 1997, Rouiller et al. 1998, Frost et al. 2003, Weiller et al. 1992, 1993; DiPiero et al. 1992, Seitz et al. 1994, 1998; Weder u. Seitz 1994, Binkofski et al. 1996, Dettmers et al. 1997).



■ **Abb. 6.3.** Bei 10 Patienten mit linksseitigem striatokapsulärem Infarkt zeigten sich im Vergleich zu 10 Gesunden stärker aktivierte Gebiete bei Fingeropposition der rechten Hand. Die rechte Bildhälfte zeigt die linke geschädigte Hemisphäre, der obere Teil die lateralen Projektionen. Sichtbar sind eine starke bilaterale Aktivierung, ein

verstärkter Anstieg in den sekundären motorischen Gebieten (SMA, lateraler prämotorischer Kortex) und sensomotorischen Assoziationskortex (Inselrinde, unterer Parietallappen) sowie in Gebieten, die mit Aufmerksamkeit und Intension verknüpft sind (dorsolateraler präfrontaler Kortex und Gyrus cinguli)

■ Befunde bei motorischen Aktivitäten von Schlaganfallpatienten

Wenn Schlaganfallpatienten **motorische Aufgaben** ausführen, zeigt sich in den meisten **fMRT-** oder **PET-Studien** ein **weitverzweigtes Netz von Aktivierungen** in beiden Hirnhälften:

1. Die **Reorganisation** beschränkt sich auf Gebiete, die auch bei Gesunden aktiv sind, allerdings meist unter komplexeren Bedingungen (Fink et al. 1997), vielleicht mit einer anderen Gewichtung.
2. M1 und dessen Hauptausflusstrakt in der geschädigten Hemisphäre scheinen bestimmende Faktoren für die Feinmotorik zu bleiben. Bei Läsionen des hinteren Teils des Crus posterior der inneren Kapsel ist ein robuster Befund die laterale Extension der Handrepräsentation in Richtung Gesichtsrepräsentation (Weiller et al. 1993, Nelles et al. 2001).

Auch in **TMS-Studien** zeigt sich in Akutstadium und chronischer Phase nach dem Schlaganfall eine **verminderte intrakortikale Inhibition** in M1 der läsierten Hemisphäre (Liepert et al. 2000, Manganotti et al. 2002). Es ist unklar, ob diese Disinhibition eher Folge der Schädigung oder Ausdruck eines Kompensationsmechanismus ist.

3. Der **ipsilaterale Motorkortex in der gesunden Hemisphäre** spielt nach Erachten der Autoren nur bei einer kleinen Zahl von Patienten eine entscheidende Rolle, wenn man auch die TMS-Studien berücksichtigt. In der Mehrzahl der Publikationen waren bei **TMS der gesunden Hemisphäre** keine oder nur mit maximaler Reizstär-

ke evozierbare MEPs ableitbar. Das Auftreten von MEPs war eher mit einem hochgradigen motorischen Defizit assoziiert (Benecke et al. 1991, Palmer et al. 1992, Turton et al. 1996, Netz et al. 1997). Allerdings wurde auch von Schlaganfallpatienten mit guter motorischer Restitution und ipsilateralen MEPs berichtet, die schon bei niedriger Reizintensität auslösbar waren (Caramia et al. 1996, Trompetto et al. 2000). Bei diesen wenigen Patienten mag es wirklich ungekreuzte kortikospinale Fasern geben. Anhand des Auftretens von **Spiegelbewegungen** in der gesunden Hand bei Schlaganfallpatienten dürfte die Quote etwa bei 10–15% liegen (Weiller et al. 1993, Rijntjes 1999). Der **dorsolaterale prämotorische Kortex (PmD)** scheint das konsistenteste ipsilaterale Areal bei der Funktionsrestitution zu sein (Weiller et al. 1992, 1993; Seitz et al. 1998, Johansen-Berg et al. 2002). Auch in der **nicht-läsionierten Hemisphäre** findet sich eine kortikale Disinhibition. Sie ist hinsichtlich ihrer pathophysiologischen und prognostischen Bedeutung wesentlich unklarer als die Disinhibition auf der infarzierten Seite. Sowohl eine Normalisierung der Inhibition kann mit einem besseren motorischen Outcome korrelieren als auch eine persistierende Disinhibition ((Manganotti et al. 2002, Shimizu et al. 2002, Bütefisch et al. 2003).

4. **Sekundäre motorische Gebiete** der geschädigten Hemisphäre mit eigenen direkt absteigenden kortikospinalen Fasern (PmD, SMA) scheinen eine **Substitution** mit wahrscheinlich leicht modifizierter Funktion zu ermöglichen ((Dum u. Strick 1991, Fries et al. 1993, Weiller et al. 1992, Binkofski et al. 1995, Nudo 1997). **Zusätzliche Ge-**

biete, die dem motorischen System zugeschrieben werden wie

- BA 40 (Brodmann area 40) im Parietallappen und
- vorderer Teil der Insel bzw. frontales Operculum

finden sich in fast allen Studien (Weiller et al. 1992, 1993; Pantano et al. 1995, Dettmers et al. 1997, Cao et al. 1998, Seitz et al. 1998, Nelles et al. 1999, Marshall et al. 2000). Verstärkte Aktivierungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex und Gyrus cinguli deuten auf den vermehrten Einsatz von Aufmerksamkeit und Intention hin (Weiller u. Rijntjes 1999).

5. Bei **extern getriggerten, relativ raschen und kräftigen Fingerbewegungen** zeigen Schlaganfallpatienten meist eine stärkere Aktivierung als Gesunde. Dies könnte eine stärkere Anstrengung reflektieren oder einer durch die Läsion induzierten Disinhibition entsprechen (Price et al. 1994, Witte et al. 1997, Liepert et al. 2000). Wird die Aufgabe der Maximalkraft angepasst, ist die kontrollierende Aktivierung oftmals geringer, oder die Patienten aktivieren nach einem anderen Muster (Dettmers et al. 1997), und die übersteigerte Aktivierung bildet sich im Verlauf zunehmend zurück (Ward et al. 2003).

6.3 Sprache

Die klassische Einstellung, dass Sprache ganz überwiegend in der **linken Hemisphäre** lokalisiert sei, wurde durch die modernen Bildgebungstechniken erneut infrage gestellt. Bei gesunden Probanden zeigen sich während verschiedener sprachlicher Aufgaben **bilaterale Aktivierungsmuster** im Tempo-

ral- und Frontallappen (Binder 1997, Warburton et al. 1999). Das **motorische System** ist mit seinen direkten ascendierenden und descendierenden Verbindungen viel hierarchischer aufgebaut als das **sprachliche System**, das hauptsächlich im Assoziationskortex organisiert ist. Daher ist zu erwarten, dass sich das **Reorganisationsmuster** in beiden Systemen unterscheidet. Eine entscheidende Frage bei der Sprache ist auch heute, wie vor hundert Jahren, die der Rolle der **rechten Hemisphäre** (Lichtheim 1885, Marie 1926, Kinsbourne 1971, Zaidel 1985, Papanicolaou et al. 1988, Basso et al. 1989, Mesulam 1990, Cappa u. Vallar 1992, Guerreiro et al. 1995, Nagata et al. 1995, Price et al. 1995, Heiss et al. 1999).

1. Die frühen Steady-State-FDG-Untersuchungen bei **Aphasikern** zeigten einen Hypometabolismus in den sprachrelevanten Gebieten der linken Hemisphäre (Metter et al. 1981, Heiss et al. 1991).
2. Die rechtshemisphärische Aktivierung spielt definitiv eine Rolle in der **Funktionserholung**: Patienten, die sich von einer Wernicke-Aphasie durch einen großen links-hemisphärischen Infarkt, der das Wernicke-Areal und dessen Ausflussbahn, den Fasciculus arcuatus umfasste, erholt hatten, aktivierten während einer Verb-Generierungsaufgabe homologe rechtshemisphärische Gebiete zu Wernicke-, Broca- und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex wie auch noch intakte linkshemisphärische Gebiete stärker als die Kontrollpersonen (Abb. 6.4) (Weiller et al. 1995).
3. Aber auch linkshemisphärische **Periinfarktgebiete** können für eine **Restitution** genutzt werden (Karbe 1989, Price et al. 1995, Warburton et al. 1999). Dies zeigt, wie bedeutsam eine **Thrombolyse** gerade bei Aphasikern ist. Nach unserer Erfahrung gelingt es oftmals, gerade kri-

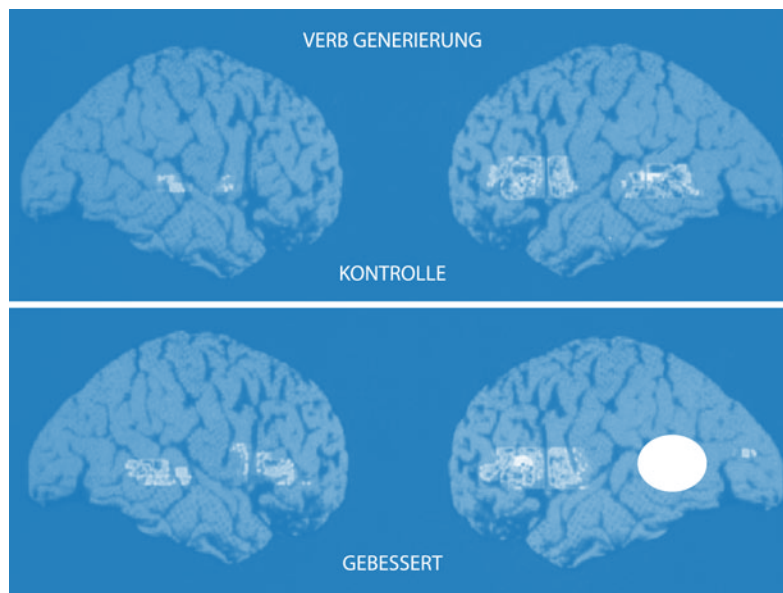


Abb. 6.4. Verb-Generierungsaufgabe bei Gesunden (oben) und bei Patienten mit einer posterioren ischämischen Läsion, die sich von einer Wernicke-Aphasie erholt hatten (unten). Mit Erholung der

Funktion zeigen die Patienten eine stärkere bilaterale Aktivierung, vor allem rechtshemisphärisch

tische Gebiete im Temporal- und Parietallappen durch eine rasche Thrombolyse vor dem Infarkt zu retten und damit das Potenzial für eine erfolgreiche Rehabilitation zu verbessern oder zu erhalten.

4. Es scheint relativ evident, dass bei den meisten Menschen die **linke Hemisphäre** am besten für **sprachliche Funktionen** geeignet ist und daher auch in erster Instanz für die Funktionsrestitution genutzt wird (Heiss et al. 1999). Die wichtigere und unbeantwortete Frage ist, wieviel »links-seitiges Netz« ausreichend ist, ohne dass die rechte Hemisphäre rekrutiert werden muss (Rijntjes u. Weiller 2002).
5. Unklar bleibt, ob die rechtseitigen Aktivierungen eine **Reaktivierung** vorbestehender rechtshemisphärischer Sprachfunktionen darstellen, oder ob sie einer schrittweisen Entwicklung qualitativ unterschiedlicher Sprachfunktionen entsprechen.

6.3.1 Funktionelle Bedeutung der Reorganisation – Korrelation mit der Funktionserholung

Die genaue **Beziehung** zwischen Reorganisation und Funktionsrestitution ist nicht bekannt (Lemon 1993).

Beispiel

Eine **abnormal starke Aktivierung** in der nicht betroffenen Hemisphäre von Schlaganfallpatienten korreliert nicht notwendigerweise mit einer Funktionsverbesserung (Nelles et al. 1999). Patienten mit **peripherer Fazialisparese** haben eine größere Handrepräsentation des motorischen Kortex oder Patienten mit **Hemispasmus facialis** eine verkleinerte Repräsentation, ohne eine nachweisbare Veränderung der ja nicht gestörten Handfunktion (Rijntjes et al. 1997, Liepert et al. 1995).

Die letzten beiden Beispiele zeigen die dem Gehirn eigene **Kompetitivität**. Reorganisation mag auch schädlich sein. So wurde bei **Amputierten** eine Korrelation zwischen der Stärke der Reorganisation und der Intensität von Phantomschmerzen beschrieben, obwohl andere Studien dies nicht durchgehend bestätigen (Flor et al. 1995, Birbaumer et al. 1997, Dettmers et al. 1999).

Zeitlicher Zusammenhang

Korrelative Hinweise für einen zumindest **zeitlichen Zusammenhang** zwischen Reorganisation des Gehirns und Erholung einer gestörten Funktion bieten longitudinale Studien (Ohyama et al. 1995, Price et al. 1995, Mimura et al. 1998, Nelles et al. 1999, Nelles et al. 2001, Marshall et al. 2000, Feydy et al. 2002, Ward et al. 2003).

■ Langsame Normalisierung

Einige dieser Studien suggerieren eine langsame Normalisierung des Aktivierungsmusters während des Erholungsprozesses (Übersicht: Rijntjes 2006).

Bei **Aphasikern** findet sich **anfänglich** eine rechtshemisphärische Aktivierung, die sich dann zugunsten der ursprüng-

lichen linkshemisphärischen zurückbildet (Saur et al. 2006). Diese Normalisierung kann durchaus eine stärkere Aktivierung als beim Gesunden darstellen, kommt aber von einem noch höheren Niveau während der akuterer Phase (Weiller et al. 1992, Calauti et al. 2001). Sicherer erscheint die Bedeutung einer Korrelation im **chronischen Stadium**, wenn der natürliche Erholungsprozess weitestgehend abgeschlossen ist und damit die zeitliche Abhängigkeit der Änderung des Aktivierungsmusters wegfällt. Einer der interessantesten Befunde in der letzten Zeit erscheint, dass auch in diesem Stadium Funktionsverbesserung und Reorganisation noch möglich sind. Bei Patienten, die vor vielen Jahren einen Schlaganfall hatten (z.T. bis 17 Jahre), kam es nach einer 2-wöchigen **Constraint Induced Movement Therapy (CI)** (Taub et al. 1994) zu einer Verbesserung der Funktion, die mit einer Vergrößerung des durch TMS stimulierbaren Areals über der Kopfhaut für den M abductor pollicis brevis einherging (Liepert et al. 2000). Auch nach so langer Zeit ist eine Modifikation der Hirnaktivierung noch möglich. Nach 6 Monaten waren die Trainingseffekte noch erhalten, aber die Erregbarkeit des Motorkortex hatte sich normalisiert. Diese temporäre Erhöhung der **Exzitabilität** könnte GABA-vermittelt sein (Liepert et al. 2001) und den zeitweisen Einsatz zentral stimulierender Substanzen in der Rehabilitation rechtfertigen.

■ Kurzes Sprachverständnistraining

Musso et al. (1999) untersuchten den **Einfluss** eines kurzen Sprachverständnistrainings auf die **kortikale Reorganisation** bei Patienten, die sich nach einem Infarkt des hinteren Temporallappens weitestgehend von einer **Wernicke-Aphasie** erholt hatten, während diese im Scanner lagen. Mit einem Exzerpt (Teilauszug) des Token Tests und 12 konsekutiven rCBF-Messungen mit PET wurde das **Sprachverständnis** abgeschätzt und die trainingsinduzierte Lernverbesserung mit den rCBF-Änderungen in Relation gesetzt. Die beste Korrelation fand sich im rechten hinteren Temporallappen, dem Homolog zum Wernicke-Areal. Diese Studie unterstützte die **Hypothese**, dass die rechte Hemisphäre zur Funktionserholung bei Aphasie beitragen kann. Es war die erste Studie, die eine Korrelation von zerebralen Aktivierungsmustern und physiologisch gemessenen Parametern bei Schlaganfallpatienten und damit einen positiven Effekt der Reorganisation zeigte.

■ Gabe von Medikamenten

Die **Gabe von Medikamenten** scheint die Rehabilitation unterstützen zu können (Small 1994, Goldstein 1995) und beeinflusst gleichzeitig die Hirnaktivierung: Eine Einzeldosis einer **serotonergen Substanz** kann funktionsspezifisch eine Hirnaktivierung, z.B. im motorischen Kortex, verstärken (Loubinoux et al. 1999).

Beispiel

In einer einfach-blinden, Placebo-kontrollierten Studie im Cross-over-Design verbesserte **Fluoxetine** die motorische Leistung bei Schlaganfallpatienten, einhergehend mit einem Anstieg in der aufgabenspezifischen Hirnaktivierung (Pariente et al. 2001).

■ Zweiter Schlaganfall

Korrelative Ansätze, auch wenn sie physiologische Parameter messen, können die Bedeutung der Reorganisation nicht beweisen, höchstens plausibel machen. Es gibt einige wenige, aber sehr interessante Fälle, in denen ein **zweiter Schlaganfall** die nach einem ersten Insult wiedergewonnene Funktion zunichte macht. Hierbei lässt sich auf eine mögliche **kausale Bedeutung** der Region, die durch den zweiten Infarkt zerstört wurde, für die Erholung der Funktion, die nach dem ersten Schlaganfall ausgefallen war, schließen (Fisher 1992, Guerreiro et al. 1995).

■ Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Ein anderer Ansatz, um die funktionelle Bedeutung von PET- oder fMRT-Mustern zu untersuchen, ist der Einsatz der TMS (Siebner et al. 1998): Man stellt sich vor, die aktivierten Areale (oftmals über einen stereotaktischen Rahmen auf der Kopfoberfläche zu identifizieren) durch entsprechende TMS-Stimulation auszuschalten. Wird damit auch die untersuchte Funktion gestört (z.B. das Sprechen bei rTMS-Stimulation von Broca (Floel et al. 2003)), ist eine direkte Beziehung von aktiviertem Gebiet und Funktion hergestellt. Es gibt sicher einige Einwände gegen dieses Vorgehen; insgesamt sollte es aber doch interessante Befunde liefern. Johansen-Berg et al. (2002) benutzte TMS bei Schlaganfallpatienten, um die Funktion von zuvor mit fMRT-identifizierten Hirnregionen zu stören:

- Die Stimulation des **ipsilateralen dorsalen prämotorischen Kortex** (PmD) beeinflusste die motorische Funktion der weitgehend restituierten, ursprünglich gelähmten Hand, was auf eine funktionelle Bedeutung der Aktivierung dieser Region für die Funktionsrestitution hinweisen kann.
- Ähnlich kann eine repetitive TMS-Stimulation über das **homologe Broca-Areal** in der rechten Hemisphäre bei Patienten mit einer Aphasie nach linkshemisphärischem Schlaganfall die Sprachfunktion wieder verschlechtern (Winhuisen et al. 2005).

6.4 Klinischer Befundeinsatz der funktionellen Bildgebung in der Rehabilitation¹

Nur wenige Studien haben bisher versucht, dem **Aktivierungsmuster** einen prädiktiven Wert für die **Prognose** zuzuschreiben. Wie bei allen longitudinalen Studien ist eines der vielen methodischen Probleme die Abhängigkeit des BOLD-Signals von der Leistung des Patienten. Daher wurde zunächst

¹ Die **Arbeiten**, die diesen Text ermöglichten, wurden unterstützt durch: Alexander von Humboldt-Stiftung, Kuratorium ZNS, 5. Rahmenprogramm der EU, Fördermittel der Universitäten Essen, Jena und Hamburg; Deutsche Forschungsgemeinschaft (Einzelprojekte und Großgerätefördermaßnahme, Hochfeldtomographen), BMBF (Kompetenznetzwerk Schlaganfall, Einrichtung von Zentren zur Bildgebung in den klinischen Neurowissenschaften), VW-Stiftung.

ein **passives Paradigma** eingesetzt, das relativ unabhängig von der exekutiven Leistung des Patienten ist (z.B. passive Bewegung der Hand im Handgelenk durch den Untersucher, der neben dem Patienten im Scanner steht, oder das passive Lesen von Wörtern auf einem Bildschirm). Die **passive Bewegung** aktiviert bei Gesunden ein großes Netz zerebraler Regionen (M1, SMA und Zerebellum), das dem einer aktiven Bewegung nahezu identisch ist (Weiller 1996).

➤ **Bei Schlaganfallpatienten können passive Bewegungen als Aufgabe für fMRT-Untersuchungen genutzt werden, wenn die Bewegung noch nicht oder kaum aktiv möglich ist (Nelles et al. 1999).**

In anderen Ansätzen wird das Niveau der individuellen Leistung während des Rehabilitationsprozesses konstant gehalten (z.B. immer 20% der Maximalkraft [Ward et al. 2003]) oder ein **dreiseitig-parametrisches Design** gewählt, in dem man die Leistung im Scanner, die Funktionsrestitution und die Schwierigkeit der Aufgabe kontrolliert.

■ Selektion der geeigneten Rehabilitationsmethode

Eine der potenziell wichtigsten klinisch relevanten **Einsatzgebiete der funktionellen Bildgebung** ist die Selektion der geeigneten Rehabilitationsmethode aus dem Läsions- und dem Aktivierungsmuster. Zunächst ist zu prüfen, ob sich die therapeutischen Techniken in einzelne, einfach testbare Komponenten zerlegen lassen. Diese Komponenten werden bei gesunden Probanden anatomischen Strukturen zugeordnet. Der Defekt der entsprechenden Strukturen durch die Läsion selbst bzw. deren Ausflussbahn wird beim Patienten mittels Diffusions-Tensor-Imaging bestimmt und in Relation zum Funktionsausfall gesetzt. Aus dem Aktivierungsmuster kann unter Kenntnis von prämotorischen Techniken und Fähigkeiten auf die vom Patienten angewandte Strategie geschlossen werden, für die dann die **optimale Therapie** ausgewählt werden kann. Mit anderen Worten, die therapeutischen Strategien erfordern Aktivität in bestimmten Hirnregionen: Die **Forced-Use-Therapie** ist in ihrem Erfolg stark abhängig von der Integrität von M1 und dessen Ausflussbahn (s.u.).

➤ **Sensible Stimulation oder passive Bewegung sind wichtige Teile der Rehabilitation, solange noch keine selbstinduzierte Bewegung möglich ist (Johansen-Berg et al. 2002). Eine passive Bewegung aktiviert bei Gesunden ein großes Netz zerebraler Regionen nahezu identisch dem bei aktiver Bewegung (Weiller 1996) und könnte deshalb zur Bahnung benutzt werden.**

Hirnregionen, die Gesunde bei einer Bewegungsvorstellung aktivieren (z.B. inferiorer parietaler Kortex, ventrales Operculum der prämotorische Kortex, Insel) (Stephan et al. 1994) sind identisch mit dem **Recovery-Netzwerk** (Weiller et al. 1992), so dass auch die **Bewegungsvorstellung** Zugang zu einer Aktivierung von für die Funktionserholung wichtigen Hirnregionen verschaffen mag.

Näher betrachtet

Studie: Forced-Use-Therapie

Dreizehn **chronische Schlaganfallpatienten** wurden vor und nach einer 2-wöchigen Forced-Use-Therapie und nochmals nach 6 Monaten untersucht. Alle Patienten verbesserten die Handfunktion während des Trainings. Bei manchen verschlechterte sich die Funktion in den folgenden 6 Monaten, die meisten konnten den Zustand halten oder sogar durch den Gebrauch im täglichen Leben verbessern. Besonders die **Aktivierungsveränderungen** im motorischen Kortex (M1) der geschädigten Hemisphäre erscheinen interessant. In einer Gruppe ging die Funktionsverbesserung mit einem Anstieg des BOLD-Signals in M1 über die Zeit einher, in der anderen mit einem Abfall des Signals während des Trainings und einem konsekutiven Anstieg während der folgenden Sechs-Monats-Periode (Rijntjes

2003). Das heißt, eine **Funktionsverbesserung** kann mit einem Anstieg der Aktivierung oder mit einem mehr U-förmigen Verlauf einhergehen.

Das Ergebnis dieser Forced-Use-Therapiestudie weist auf **zwei mögliche Reorganisationsarten** hin:

- Der **pathologische Hilfsmechanismus** nutzt – entgegen der grundsätzlichen Hirnmaxime, ökonomisch zu arbeiten – maximalen Einsatz zur Funktionsrestitution unter forcierten Therapiebedingungen.
- Der **U-förmige Verlauf** könnte eher dem natürlichen Lernverlauf entsprechen.

Kortikale Exzitabilität und BOLD-Signal Interessanterweise ging bei der gleichzeitigen Messung der kortikalen Exzitabilität

mit der TMS in der Gruppe, die einen **Abfall des BOLD-Signals** im primär motorischen Kortex aufwies, mit einer **Zunahme der Exzitabilität** nach der Therapie einher. Dagegen ging in der Gruppe, in der das BOLD-Signal während der Therapie einen Anstieg zeigte, die Besserung der Funktion mit einer Abnahme der Exzitabilität einher (Hamzei et al. 2006, 2008). Die meisten Patienten dieser »pathologischen« Gruppe waren nicht in der Lage, diese verbesserte Leistung im täglichen Leben aufrechtzuerhalten, sondern fielen nahezu auf das Niveau vor dem Training zurück. In dieser Gruppe war entweder M1 oder dessen Hauptausflustrakt, der Tractus corticospinalis, in Teilen zerstört. Beide Strukturen waren in der Gruppe mit dem normaleren Muster erhalten.

■ Mechanismen der Restitution

Die eigentlichen der Reorganisation und damit der Restitution zugrunde liegenden **Mechanismen** sind nicht bekannt (Lemon 1993); gleichzeitig sind sie aber fast das Interessanteste, was man aus der Restitution für die Organisation des normalen Gehirns lernen kann. Für einzelne Hirnfunktionen mag gelten, dass sie Hirnregionen zugeordnet sind, z.B. das **visuelle Erfassen von Bewegung**, das überwiegend V5 oder MT zugeordnet wird (Watson et al. 1993). Auch wenn es Verarbeitungsschwerpunkte für komplexere Fähigkeiten im Gehirn gibt, sind diese nur als weitverzweigte, oft bilaterale und parallel verarbeitende Netze zu verstehen, die räumlich und zeitlich kohärent zusammenarbeiten müssen, um eine ausgefeilte und ökonomische Funktion hervorbringen zu können (Mesulam 1981). Nach Erachten der Autoren kann man den Funktionsverlust nach Schlaganfall auch als ein **Diskonnektionsphänomen** ansehen. Funktionsrestitution würde dann der **Rekonnektion** oder vielleicht besser der **Rekoordination** innerhalb der verbleibenden Teile des Netzes entsprechen (Weiller u. Rijntjes 1999).

■ Zusammenfassung

Eine erfolgversprechende **Forced-Use-Therapie** braucht einen weitgehend intakten Motorkortex und Tractus corticospinalis. Nur in diesen Fällen kann man den **Learned Non-Use** durch **Forced-Use** überwinden und neu und bleibend lernen. In den anderen Fällen kann durch eine »unnatürliche« Kompensation zwar kurzfristig ein klinisch nicht unterscheidbares Resultat erzielt werden, aber in dem Fall handelt es sich um einen Substanzdefekt und nicht um »verlernten Gebrauch«. Das Verständnis solcher Mechanismen mag helfen, die individuell beste Therapietechnik auszuwählen und eine prognostische Abschätzung vornehmen zu können.

6.5 Literatur

- Basso A, Gardelli M, Grassi MP, Mariotti M. The role of the right hemisphere in recovery from aphasia: two case studies. *Cortex* 1989;25:555-566.
- Benecke R, Meyer BU, Freund HJ. Reorganization of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res* 1991;83:419-426.
- Binder J. Functional magnetic resonance imaging. Language mapping. *Neurosurg Clin N Am* 1997;8:383-92.
- Binkofski F, Seitz R, Arnold S, Claben J, Hackländer T, Tyercha D et al. Motor recovery after hemiparetic stroke: relation to pyramidal tract damage and thalamic hypometabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15, Suppl. I:S689.
- Binkofski F, Seitz RJ, Arnold S, Classen J, Benecke R, Freund HJ. Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke. *Ann Neurol* 1996;39:460-470.
- Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Topfner S et al. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 1997;17:5503-8.
- Borojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A. Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J Neurol Sci* 1996;144:160-170.
- Büchel C. Functional neuroimaging studies of Braille reading: cross-modal reorganization and its implications. *Brain* 1998;121:1193-4.
- Bülau P, Smetanay M, Weiller C, Solymosi L. Wallersche Degeneration des Pyramidenbahntraktes nach Schlaganfall. *Neurologie & Rehabilitation* 1995;1:44-49.
- Bütefisch C, Netz J, Wessling M, Seitz R, Hömberg V. Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain* 2003;126:470-481.
- Calauti C, Leroy F, Guinestre JY, Marie RM, Baron JC. Sequential activation brain mapping after subcortical stroke. *NeuroReport* 2001;12:3883-3886.

- Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, Levine SR, Welch KMA. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke* 1998;29:112-122.
- Cappa SF, Vallar G. The role of the left and the right hemisphere in recovery from aphasia. *Aphasiology* 1992;6.
- Caramia MD, Iani C, Bernardi G. Cerebral plasticity after stroke as revealed by ipsilateral response to magnetic stimulation. *NeuroReport* 1996;7:1756-1760.
- Catano A, Houa M, Caroyer JM, Ducarne H, Noel P. Magnetic transcranial stimulation in stroke: early excitation thresholds and functional prognosis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1996;101:233-239.
- Chollet F, DiPiero V, Wise RJS, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RSJ. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991;29:63-71.
- Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998;79:1117-1123.
- Darian-Smith I, Burman K, Darian-Smith C. Parallel pathways mediating manual dexterity in the macaque. *Exp Brain Res* 1999; present volume.
- Dettmers C, Stephan KM, Lemon RN, Frackowiak RSJ. Reorganization of the executive motor system after stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:187-200.
- Dettmers C, Liepert J, Adler T, Rzanny R, Rijntjes M, van Schayck R et al. Abnormal motor cortex organization contralateral to early upper limb amputation in humans. *Neurosci Lett* 1999;263:41-44.
- DiPiero V, Chollet F, MacCarthy P, Lenzi GL, Frackowiak RSJ. Motor recovery after acute ischaemic stroke: a metabolic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:960-966.
- Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 1991;11:667-689.
- Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 1995;270:305-307.
- Feeney DM, Baron JC. Diaschisis. *Stroke* 1986;17:817-830.
- Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F, Pierot L et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 2002;33:1610-1617.
- Fink GR, Frackowiak RS, Pietrzyk U, Passingham RE. Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *J Neurophysiol* 1997;77:2164-74.
- Fisher CM. Concerning the mechanism of recovery in stroke hemiplegia. *Can J Neurol Sci* 1992;19:57-63.
- Floel A, Breitenstein C, Knecht S. The role of the left frontal lobe in action naming. rTMS evidence. *Neurology* 2003;60:1052.
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995;375:482-4.
- Fries W, Danek A, Scheidtmann K, Hamburger C. Motor recovery following capsular stroke. *Brain* 1993;116:369-382.
- Frost SB, Barbay S, Friel KM, Plautz EJ, Nudo RJ. Reorganization of remote cortical regions after ischemic brain injury: a potential source for stroke recovery. *J Neurophysiol* 2003;89:3205-3214.
- Garcia JH, Lassen NA, Weiller C, Sperling B, Nakagawara J. Incomplete brain infarction: Clinical and experimental evidence demonstrating its existence (Editorial). *Stroke* 1995;26.
- Goldstein L. Common drugs may influence motor recovery after stroke. *Neurology* 1995;45:865-870.
- Guerreiro M, Castro-Caldas A, Martins I. Aphasia Following Right Hemisphere Lesion in a Woman with Left Hemisphere Injury in Childhood. *Brain Lang* 1995;49:280-288.
- Hamzei F, Liepert J, Dettmers C, Weiller C, Rijntjes M. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: an exploratory study with fMRI and TMS. *Neuroimage* 2006;31:710-20.
- Hamzei F, Dettmers C, Rijntjes M, Weiller C. The effect of cortico-spinal tract damage on primary sensorimotor cortex activation after rehabilitation therapy. *Exp Brain Res* 2008;190:329-36.
- Heald A, Bates D, Cartlidge NEF, French JM, Miller S. Longitudinal study of central motor conduction time following stroke. 2. Central motor conduction measured within 72 hours after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months. *Brain* 1993;116:1371-1385.
- Heiss WD, Kessler J, Thiel A, Ghaemi M, Karbe H. Differential Capacity of Left and Right Hemispheric Areas for Compensation of post-stroke aphasia. *Ann Neurol* 1999;45:430-438.
- Heiss WD, Pawlik G, Dietz E. Hypometabolism and functional recruitment as related to prognosis in poststroke aphasia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:660.
- Hennig J, Speck O, Koch MA, Weiller C. Functional magnetic resonance imaging: a review of methodological aspects and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 2003;18:1-15.
- Johansen-Berg H, Rushworth M, Bogdanovic M, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *PNAS* 2002;99:4518-14523.
- Kaas JH. Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Ann Rev Neurosci* 1991;14:137-167.
- Kaas J, Florence S, Jain N. Reorganization of sensory systems of primates after injury. *Neuroscientist* 1997;3:123-130.
- Karbe HHSPWH. Regional metabolic correlates of token test results in cortical and subcortical left hemispheric infarction. *Neurology* 1989;39:1083-1088.
- Kinsbourne M. The minor hemisphere as a source of aphasic speech. *Trans Amer Neurol Assoc* 1971;96:141-145.
- Lemon RN. Stroke recovery. *Current Opinion in Neurobiology* 1993;3:463-465.
- Lichtheim L. On aphasia. *Brain* 1885;7:433-484.
- Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP. Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;97:382-386.
- Liepert J, Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E et al. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett* 1998;250:5-8.
- Liepert J, Terborg C, Weiller C. Cerebral plasticity induced by synchronous thumb and foot movements. *Exp Brain Res* 1999;125:435-439.
- Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, Miltner WH, Taub E, Weiller C. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 2000;31:1210-6.
- Liepert J, Schardt S, Weiller C. Orally administered atropine enhances motor cortex excitability: a transcranial magnetic stimulation study in human subjects. *Neuro Sci Lett* 2001;300:149-152.
- Liu Y, Rouiller EM. Mechanisms of recovery of dexterity following unilateral lesion of the sensorimotor cortex in adult monkeys. *Exp Brain Res* 1999; present volume.
- Loubinoux I, Boulanouar K, Ranjeva JP, Carel C, Berry I, Rascol O et al. Cerebral functional magnetic resonance imaging activation modulated by a single dose of the monoamine neurotransmission enhancers fluoxetine and fenozolone during hand sensorimotor tasks. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:1365-1375.
- Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol* 2002;113:939-943.
- Marie P. *Travaux et memoires*. Paris: Masson et Cie; 1926.

- Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 2000;31:656-661.
- Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Shoppmann A, Zook JM. Somatosensory cortical map changes following digital amputation in adult monkey. *J Comp Neurol* 1982;224:591-605.
- Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 1981;10:309-25.
- Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990;28:597-613.
- Metter EJ, Wasterlain CG, Kuhl DE, Hanson WR, Phelps ME. 18FDG-positron emission computed tomography in a study of aphasia. *Annals of Neurology* 1981;10:173-183.
- Mimura M, Kato M, Kata M, Sano Y, Kojima T, Naeser M et al. Prospective and retrospective studies of recovery in aphasia. *Brain* 1998;121:2083-2094.
- Musso M, Weiller C, Kiebel S, Müller S, Bülow P, Rijntjes M. Training induced plasticity in aphasia. *Brain* 1999;122:1781-1790.
- Nagata K, Shinohara T, Yokoyama E, Satoh Y, Watahiki Y, Sato M et al. Possible vicarious functioning of the unaffected hemisphere for recovery from unilateral cerebral infarction. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:695.
- Nakagawara J, Sperling B, Lassen NA. Incomplete brain infarction of reperfused cortex may be quantitated with iomazenil. *Stroke* 1997;28:124-32.
- Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, Muller SHCD. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. *NeuroImage* 2001;13:1146-1154.
- Nelles G, Spiekermann G, Jüptner M, Leonhardt G, Müller S, Gerhard H et al. Evolution of functional reorganisation in hemiplegic stroke: a serial positron emission tomographic activation study. *Ann Neurol* 1999;46:901-909.
- Netz J, Lammers T, Hömberg V. Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. *Brain* 1997;120:1579-1587.
- Niehhaus L, Bajbouj M, Meyer BU. Impact of interhemispheric inhibition on excitability of the non-lesioned motor cortex after acute stroke. *Clin Neurophysiol* 2003;56(Suppl):181-186.
- Nudo RJ. Remodeling of cortical motor representations after stroke: implications for recovery from brain damage [news]. *Mol Psychiatry* 1997;2:188-91.
- Ohyama M, Senda M, Terashi A, Kitamura S, Toyama H, Ishii K et al. A follow up PET activation study in aphasia due to cerebral infarction evaluates functional reorganization. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:697.
- Palmer E, Ashby P, Hajek VE. Ipsilateral fast corticospinal pathways do not account for recovery in stroke. *Ann Neurol* 1992;32:519-525.
- Pantano P, Formisano R, Ricci M, Di Piero V, Sabatini U, Barbanti P et al. Prolonged muscular flaccidity after stroke: morphological and functional brain alterations. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:688.
- Papanicolaou AC, Moore BD, Deutsch G, Levin HS, Eisenberg HM. Evidence for right-hemisphere involvement in recovery from aphasia. *Arch Neurol* 1988;45:1025-1029.
- Pariente J, Loubinoux I, Carel C, Albucher JF, Leger A, Manelfe C et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol* 2001;50:718-729.
- Price CJ, Wise RJ, Watson JD, Patterson K, Howard D, Frackowiak RS. Brain activity during reading. The effects of exposure duration and task. *Brain* 1994;117:1255-69.
- Price C, Warburton E, Swinburn K, Wise R, Frackowiak R. Monitoring the recovery of aphasia using positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:696.
- Reinecke S, Lutzenburg M, Hagemann G, Bruehl C, Neumann-Haefelin T, Witte OW. Electrophysiological transcortical diaschisis after middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats. *Neurosci Lett* 1999;261:85-88.
- Rijntjes M. Mitbewegungen der Gegenseite nach Schlaganfall. *Neurologie & Rehabilitation* 1999;5:15-18.
- Rijntjes M. Two types of reorganization in recovery from chronic stroke, depending in the involvement of primary motor cortex. *NeuroImage* 2003;19:53.
- Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies. *Curr Opin Neurol* 2006;19:76-83.
- Rijntjes M, Tegenthoff M, Liepert J, Leonhardt G, Kotterba S, Muller S et al. Cortical reorganization in patients with facial palsy. *Ann Neurol* 1997;41:621-630.
- Rijntjes M, Dettmers C, Buchel C, Kiebel S, Frackowiak RS, Weiller C. A blueprint for movement: functional and anatomical representations in the human motor system. *J Neurosci* 1999;19:8043-8.
- Rijntjes M, Weiller C. Recovery of motor and language abilities after stroke: the contribution of functional imaging. *Progress Neurobiology* 2002;66:109-122.
- Rouiller EM, Yu XH, Moret V, Tempini A, Wiesendanger M, Liang F. Dexterity in adult monkeys following early lesion of the motor cortical hand area: the role of cortex adjacent to the lesion. *Eur J Neurosci* 1998;10:729-740.
- Saur D, Lange R, Baumgaertner A, Schraknepper V, Willmes K, Rijntjes M et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain* 2006;129:1371-84.
- Seitz R, Schlaug G, Kleinschmidt A, Knorr U, Nebeling B, Wirrwar A et al. Remote depressions of cerebral metabolism in hemiparetic stroke: Topography and relation to motor and somatosensory functions. *Human Brain Mapping* 1994;1:81-100.
- Seitz RJ, Höflich P, Binkofski F, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol* 1998;55:1081-1088.
- Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, Hirai S et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* 2002;125:1896-1907.
- Siebner HR, Wiloeh F, Peller M, Auer C, Boecker H, Conrad B et al. Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation [In Process Citation]. *Neuroreport* 1998;9:943-8.
- Small SL. Pharmacotherapy of aphasia: a critical review. *Stroke* 1994;25:1282-1289.
- Stephan K, Fink G, Passingham R, Silbersweig D, Ceballos-Baumann A, Frith C et al. Motor Imagery and performance of hand-movements. *J Neurol* 1994;241:suppl 1.
- Taub E, Crago JE, Burgio LD, Groomes TE, Cook EW, DeLuca SC et al. An operant approach to rehabilitation medicine: overcoming learned nonuse by shaping. *J Exp Anal Behav* 1994;61:281-293.
- Timmerhuis TP, Hagemann G, Oosterloo SJ, Rozeboom AR. The prognostic value of cortical magnetic stimulation in acute middle cerebral artery infarction compared to other parameters. *Clin Neurol Neurosurg* 1996;98:231-236.
- Thomalla G, Glauche V, Restemeyer C, Hamzei F, Rijntjes M, Liepert J et al. Pyramidenbahnschädigung, Reorganisation und Wiederherstellung motorischer Funktion nach Hirninfarkt, untersucht mit DTI und fMRT. *Aktuelle Neurologie* 2003;30:88.
- Trompetto C, Assini A, Buccolieri A, Marchese R, Abbruzzese G. Motor recovery following stroke: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1860-1867.
- Turton A, Wroe SJ, Trepte N, Fraser C, Lemon RN. Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation

- during recovery of arm and hand function after stroke. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1996;101:316-328.
- Ungerleider L, Doyon J, Karni A. Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol Learn Mem* 2002;78:553-564.
- Warburton E, Price C, Swinburn K, Wise RJS. Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:155-161.
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003;126:2476-96.
- Watson JDG, Myers R, Frackowiak RSJ, Hajnal JV, Woods RP, Mazziotta JC et al. Area V5 of the human brain: Evidence from a combined Study using Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Cereb Cortex* 1993;3:79-94.
- Weder B, Seitz RJ. Deficient cerebral activation pattern in stroke recovery. *NeuroReport* 1994;5:457-460.
- Weiller C. Brain representation of active and passive movements. *NeuroImage* 1996;4:105-110.
- Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 1992;31:463-72.
- Weiller C, Ramsay SC, Wise RJS, Friston KJ, Frackowiak RSJ. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 1993;33:181-189.
- Weiller C, Isensee C, Rijntjes M, Huber W, Muller S, Bier D et al. Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1995;37:723-32.
- Weiller C, Rijntjes M. Learning, plasticity, and recovery in the central nervous system. *Exp Brain Res* 1999;128:134-8.
- Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, Kessler J, Rudolf J, Haupt WF et al. Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke* 2005;36:1759-63.
- Witte OW, Buchkremer-Ratzmann I, Schiene K, Neumann-Haefelin T, Hagemann G, Kraemer M et al. Lesion-induced network plasticity in remote brain areas [letter; comment]. *Trends Neurosci* 1997;20:348-9.
- Zaidel E. Language in the right hemisphere. In: Benson DF, Zaidel E (eds). *The dual brain*. New York: Guilford; 1985. S. 205-231.



<http://www.springer.com/978-3-642-12914-8>

NeuroRehabilitation

Ein Praxisbuch für interdisziplinäre Teams

Frommelt, P.; Lösslein, H. (Hrsg.)

2010, XXX, 803 S., Hardcover

ISBN: 978-3-642-12914-8