

Aus dem Fachbereich der Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. H. Steinmetz

**Bedeutung des motorischen Corpus Callosum für
interhemisphärische funktionelle Konnektivität und
bimanuelle Koordination bei Gesunden und Patienten
mit früher Multipler Sklerose**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Birgit Lauterbach-Soon
aus Aurich

Frankfurt am Main
2010

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. U. Ziemann

Koreferent: Prof. Dr. J. Kaiser

Tag der mündlichen Prüfung: 21.10.2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	7
1.1.	Multiple Sklerose	7
1.2.	Corpus Callosum	9
1.2.1.	Topographie und Somatotopie	9
1.2.2.	Mikrostruktur	13
1.2.3.	Funktion des Corpus Callosum	14
1.2.4.	Corpus Callosum und Verhalten	16
1.3.	Ziele	17
1.4.	Fragestellung	17
2.	Methoden	19
2.1.	Probanden	19
2.2.	Bildgebung	20
2.2.1.	Magnet Resonanz Tomographie (MRT)/Funktionelle Magnet Resonanz Tomographie (fMRT)	20
2.2.2.	Diffusionsgewichtete MRT/Diffusions-Tensor MRT (DTI)/Fraktionale Anisotropie (FA)-Werte	26
2.2.3.	Fasertraktographie	28
2.2.4.	Bildnormalisierung	37
2.3.	Transkranielle Magnetstimulation	37
2.3.1.	Interhemisphärische Inhibition (IHI) zwischen den Handarealen von M1	40
2.3.2.	IHI bei verschiedenen Interstimulusintervallen (ISIs)	45

2.4.	Behaviorale Tests	45
2.4.1.	9-hole-peg-Test	46
2.4.2.	Spiegelaktivitäten	47
2.4.3.	Koordinationstests	50
2.4.3.1.	Bimanuelle temporale Koordination (BTK)	50
2.4.3.2.	Labyrinth-Test	54
2.4.3.3.	Schnellstmögliches Fingertappen	56
2.5.	Statistik	57
3.	Resultate	59
3.1.	Bildgebung	59
3.1.1.	Topographie und Somatotopie der kallosalen motorischen Fasern	59
3.1.2.	FA-Werte	63
3.2.	Transkranielle Magnetstimulation	64
3.2.1.	IHI bei ISI 12 ms (SIHI)	64
3.2.2.	IHI bei ISI 40 ms (LIHI)	66
3.2.3.	IHI bei verschiedenen ISIs	67
3.3.	Behaviorale Tests	68
3.3.1.	9-hole-peg-Test	68
3.3.2.	Spiegelaktivität	69
3.3.3.	Koordinationstests	70
3.3.3.1	Bimanuelle temporale Koordination	70
3.3.3.2.	Labyrinth-Test	72
3.3.3.3.	Schnellstmögliches Fingertappen	73

3.4.	Korrelationen der verschiedenen Versuchsteile	74
3.4.1.	Korrelation von Hand- und Fuß-TMVs	74
3.4.2.	FA-Werte und IHI	74
3.4.3.	IHI und Spiegelaktivitäten	79
3.4.4.	Weitere vergleichende Untersuchungen	82
3.5.	Fallbeispiele	82
3.5.1.	Indexpatient 1	82
3.5.2.	Indexpatient 2	85
4.	Diskussion	89
4.1.	Einzelne Versuchsteile	90
4.1.1.	Topographie und Somatotopie der kallosalen motorischen Fasern	90
4.1.1.1.	Topographie	90
4.1.1.2.	Somatotopie	93
4.1.2.	FA-Werte	94
4.1.3.	TMS	96
4.1.3.1.	Interhemisphärische Inhibition	96
4.1.4.	Behaviorale Tests	99
4.1.4.1.	Spiegelaktivitäten	100
4.1.4.2.	Bimanuelle temporale Koordination	101
4.2.	Korrelationen	105
4.2.1.	Korrelation zwischen fraktionaler Anisotropie und IHI	105
4.2.2.	Korrelation zwischen IHI und Spiegelaktivitäten	107
4.3.	Zusammenfassung	111

4.4.	Schlussfolgerung	112
A	Abkürzungsverzeichnis	113
B	Anhang	115
C	Literatur	116
D	Zusammenfassung	130
E	Summary	134
F	Curriculum Vitae (nicht veröffentlicht)	
G	Ehrenwörtliche Erklärung	137
H	Danksagung	138

1. Einleitung

1.1. Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Sie ist durch zeitlich und örtlich disseminiert auftretende Entmarkungsherde hauptsächlich in der weißen Substanz gekennzeichnet. Klinisch findet sich ein sehr heterogenes Erscheinungsbild. Obwohl die Läsionen im gesamten ZNS auftreten, sind die Prädilektionsstellen Sehnerven, Hirnstamm, Rückenmark, Kleinhirn und die periventrikuläre weiße Substanz, besonders das Corpus Callosum (CC) (Lee et al., 1999).

Es gibt verschiedene Verlaufsformen. Die vier Hauptformen sind: schubförmig mit vollständiger Remission (RRMS), schubförmig progredient ohne vollständige Remission (PRMS), sekundär progredient (SPMS) und primär progredient (PPMS) (Dutta and Trapp, 2007).

Trotz vieler Studien (Confavreux et al., 1980; Confavreux et al., 2000; Regenold et al., 2008; Vukusic and Confavreux, 2007) konnte bisher noch keine Möglichkeit einer verlässlichen Vorhersage gefunden werden. So wird bis heute häufig die „5-Jahres-Regel“ von Kurtzke (Kurtzke et al., 1977) angewandt, die besagt, dass der Grad der Behinderung fünf Jahre nach Krankheitsbeginn etwa $\frac{3}{4}$ dem nach 15 Jahren entspricht.

Wie wiederholte Prävalenzuntersuchungen zeigen, nimmt die Häufigkeit der MS stetig zu (Alonso and Hernan, 2008; Flachenecker, 2006; Lauer et al., 1984). Dies liegt einerseits an einer real steigenden Inzidenz, andererseits aber auch an der verbesserten Diagnostik und dem frühzeitigerem Erkennen. Im Jahre 2000 wurde festgestellt, dass allein in Deutschland ca. 122.000 Menschen von dieser Krankheit betroffen sind (Hein and Hopfenmuller, 2000); weltweit sind es ca. 2 Millionen.

Die Ätiologie der Erkrankung ist bislang nicht geklärt. Man nimmt eine sowohl genetische als auch umweltbegründete Genese an, die eine Autoimmunreaktion auslöst. Autoreaktive T-Zellen (CD4-positiver TH1-Typ) (Laman et al., 1998), die gegen Myelinbestandteile der Axone gerichtet sind, aktivieren einen Entzündungsprozess der zu einer sekundären Makrophagen-Rekrutierung mit daraus folgender Myelindestruktion (Martin and McFarland, 1995) und damit zu fokalen, scharf begrenzten Plaques mit astrozytärer Gliose und variabler Axondestruktion durch eine stark erniedrigte Oligodendrozytenzahl führt (Dhib-Jalbut, 2007; Lassmann, 1998). Daraus resultierend erfolgt eine Hirnatrophie.

Oft ist es erst nach vielen Jahren möglich, den weiteren Verlauf der Erkrankung abzuschätzen. Allerdings ist die Entzündungsaktivität im Frühstadium der MS stärker als im späteren Verlauf (Dutta and Trapp, 2007; Kurtzke et al., 1977). Daher ist es wichtig, gerade zu Anfang der MS einen Frühmarker zu haben, um schon entsprechend früh mit einer

immunmodulierenden Behandlung (z.B. Interferone oder Glatirameracetat) beginnen zu können, um Behinderungen möglichst gering zu halten.

Als ventrikelnaher Struktur ist das CC bei der MS oft schon sehr früh betroffen. Allerdings sind die Läsionen im CC häufig subklinisch oder können sich nur durch subtile motorische Störungen z. B. bei der bimanuellen Koordination bemerkbar machen, welche sich der regulären klinischen Untersuchung entziehen.

Die Schwere der Erkrankung wird mit Hilfe der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) nach Kurtzke (Kurtzke, 1983), bestimmt (siehe Anhang).

1.2. Corpus Callosum

1.2.1. Topographie und Somatotopie

Im Mittelpunkt dieser Studie stand das Corpus Callosum (CC). Dies ist die Hauptverbindung zum Informationsaustausch zwischen den beiden Hemisphären. Das CC – auch Balken genannt - ist die größte und wichtigste Kommissurenbahn, die vor allem homonyme, aber auch heteronyme Areale beider Hirnhälften verbindet (Gazzaniga, 2000; Innocenti, 1994).

Diese für die Vermittlung von Informationen zwischen den Hemisphären überaus wichtige Struktur ist bei verschiedenen Erkrankungen geschädigt (Cincotta et al., 2006; Danek et al., 1992; Espay et al., 2005; Farmer et al., 1990; Mayston et al., 1997; Diese Nass, 1985) - u. a. auch früh im Verlauf bei der RRMS (Lee et al., 1999).

Über dem CC liegt der Gyrus Cinguli. Unterhalb des Balkens liegt der dritte Ventrikel und die Fornix. Das CC wird anatomisch in fünf Teile aufgeteilt: den anterioren Anteil (das Genu), daran anschließend der anteriore und posteriore Truncus, der Isthmusbereich und das Splenium als posteriorer Bereich.

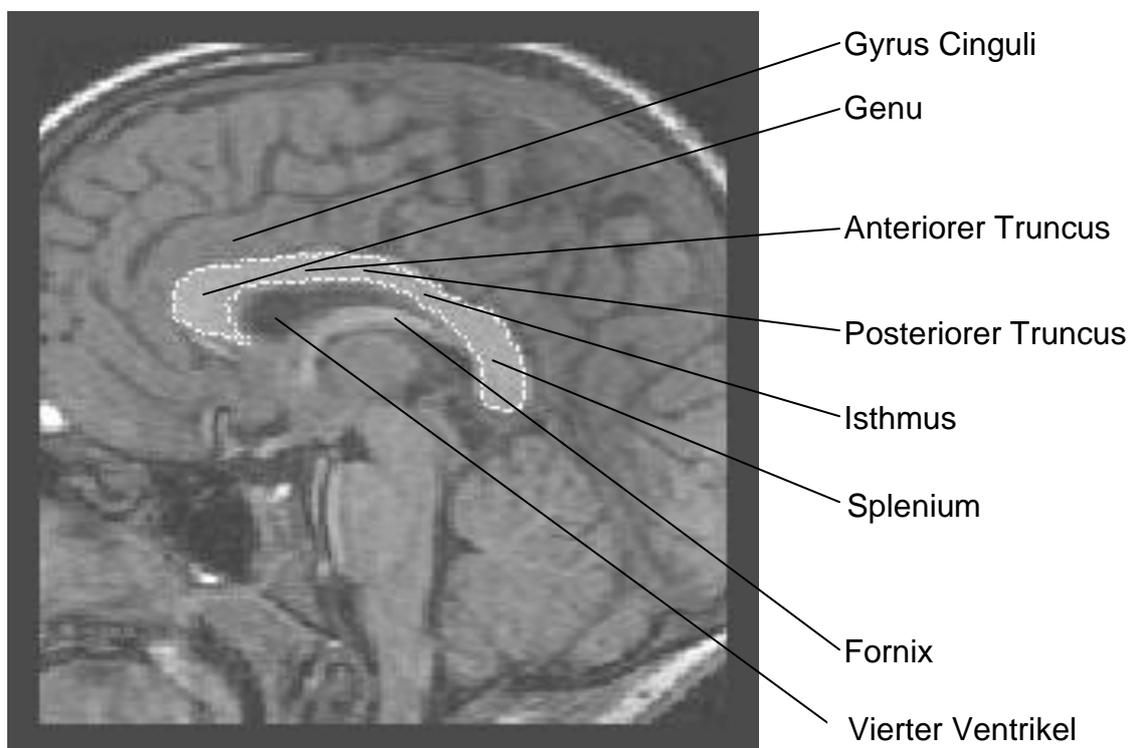


Abbildung 1: Lage des Corpus Callosum Das Gehirn im Mittsagittalschnitt mit weiß umrandeten CC (Taxt and Lundervold, 1994)

Bevor die Funktion des CCs bekannt war, wurde es als Stützstruktur für die Hemisphären, Ventrikel und Fornix gehalten (Vesalius, 1543). Zwischenzeitlich wurde sogar spekuliert, ob es der Sitz der Seele sei (de la Peyronie, 1741, Lancisi, 1739). Schließlich wurden im 20. Jahrhundert große Fortschritte um das Wissen des CCs gemacht, als klar wurde, dass über das CC Areale beider Hemisphären verbunden sind und Informationen ausgetauscht werden können (Myers and Sperry, 1958).

Gerade in den letzten Jahren beschäftigte sich die Forschung intensiver mit dem CC, um genaueres Wissen über Funktionsweise und den Informationsaustausch zu erfahren. Dazu gehörte auch der genaue Aufbau des CCs. Er lag längere Zeit im Dunklen, da sich keine auffallenden makroskopischen anatomischen Strukturen zur Segmentierung ausmachen ließen. Es wurden Versuche unternommen, das CC mehr oder weniger willkürlich, z.T. auf der Grundlage mathematisch-geometrischer Prinzipien zu unterteilen (Clarke et al., 1989; de Lacoste et al., 1985; Jancke et al., 1997; Witelson, 1989).

Diese verschiedenen Arten der Aufteilung hatten zur Folge, dass gleiche Bereiche des CCs unterschiedlich benannt wurden und es dadurch schwieriger wurde, Daten aus verschiedenen Studien zu vergleichen.

Schließlich wurde das Witelson-Schema (Witelson, 1989), das auf vergleichenden anatomischen Unterschieden beruht, von denen durch Experimente auf funktionelle Eigenschaften geschlossen wurde,

allgemein übernommen, obwohl die Daten dieser Studie hauptsächlich auf Untersuchungen an Affen beruhen.

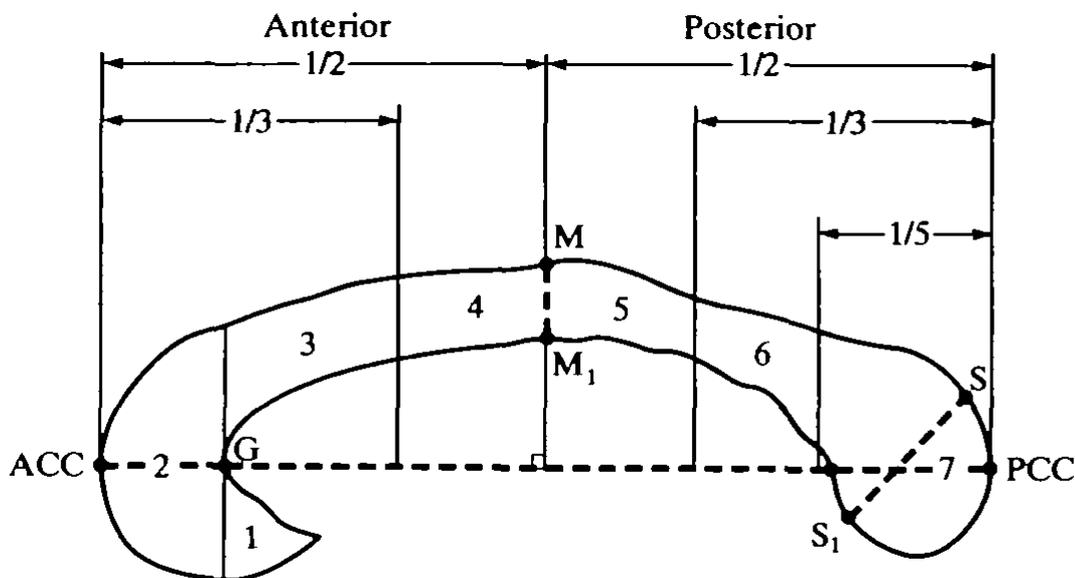


Abb. 2: Witelson-Schema 1: Rostrum, 2: Genu, 3: rostraler Truncus, 4: anteriorer Truncus, 5: posteriorer Truncus, 6: Isthmus, 7: Splenium, ACC: am weitesten anterior gelegene Punkt des CC, PCC: am weitesten posterior gelegene Punkt des CC, ACC-PCC Linie: zur Bestimmung der Mitte des CC, M: superiorer Punkt der CC-Mitte, M₁: inferiorer Punkt der CC-Mitte, M-M₁: zur Bestimmung der CC-Dicke in der Mitte, S: superiorer Punkt des Spleniums, S₁: inferiorer Punkt des Spleniums, S-S₁: zur Bestimmung der Splenium-Dicke, G: am weitesten anterior gelegene Punkt der inneren Konvexität des anterioren Teils des CC (Aus: Witelson, 1989)

Von besonderem Interesse in der vorliegenden Arbeit waren jene Fasern des CCs, die die beiden primären motorischen Kortizes (M₁) verbinden.

Pandya et al. (Pandya and Seltzer, 1986; Schmahmann and Pandya, 2006) untersuchten schon mehrfach die Topographie und Somatotopie der Verbindungen zwischen den Motorkortizes im CC – allerdings an Rhesus-Affen. Hier lagen die Fasern im anterioren Truncus. Im Gegensatz dazu konnte mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) indirekt gezeigt werden, dass diese transkallosalen motorischen

Verbindungen (TMVs) im humanen CC sehr wahrscheinlich weiter kaudal gelegen sind (Meyer et al. 1998). Dies wurde durch neuere Diffusion-Tensor-Imaging (DTI) Studien (Hofer and Frahm, 2006; Zarei et al., 2006) bestätigt. Unbeantwortet blieb bisher die Frage, ob beim Menschen die TMVs eine somatotope Organisation im CC aufweisen, ähnlich wie im M1 und kortikospinalen Trakt.

1.2.2. Mikrostruktur

Im humanen CC gibt es sowohl myelinisierte wie auch nicht-myelinisierte Axone. In licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigte sich, dass dünne, nicht-myelinisierte, dicht gepackte Fasern hauptsächlich im Genu und Splenium, dickere, myelinisierte und weniger dicht gepackte Fasern hauptsächlich im posterioren Truncus zu finden sind (Aboitiz et al., 1992).

Insgesamt liegen schätzungsweise 200 – 260 Millionen Fasern im CC bei einer mittleren Ausdehnung des CCs von ca. 650 mm² in der Mittsagittalen. Wie viele davon aber zu den TMV gehören ist nicht bekannt.

Um einen genaueren Einblick in den strukturellen Zustand des motorischen CCs zu erhalten, wurden MRT-Aufnahmen mit einem Diffusionstensor gemacht. Auf Grund dieser Daten konnte die fraktionale Anisotropie (FA) bestimmt werden, durch die die Gleichrichtung und

Dichte der TMVs abgeschätzt werden konnte (Le Bihan, 2003; Le Bihan et al., 2001; Moseley et al., 1990; Pfefferbaum et al., 2003).

Die regionalen Unterschiede der CC Fasern bezüglich Dicke und Myelinisierung scheinen auf eine unterschiedliche Art des interhemisphärischen Informationsaustausches und der Spezialisierung in den verschiedenen CC-Regionen hinzuweisen.

Bisher beschränkten sich die meisten Studien aber auf die Annahme, dass ein größeres CC auch eine höhere Konnektivität und Funktion aufweist und andersherum eine kleineres CC eine niedrigere Konnektivität und Funktion.

1.2.3. Funktion des Corpus Callosums

Neurone, die Verbindungen in die kontralaterale Hemisphäre über das motorische CC ausbilden, verwenden fast ausschließlich exzitatorische Neurotransmitter (Glutamat) und lösen dadurch hauptsächlich exzitatorische synaptische Effekte aus (Conti and Manzoni, 1994; Voigt et al., 1988). In Ratten konnte allerdings nachgewiesen werden, dass bei elektrischer Stimulation in einer Hemisphäre sowohl ein kurzes exzitatorisches postsynaptisches Potential, als auch eine besonders lang anhaltende Inhibition in der nicht stimulierten anderen Hemisphäre ausgelöst werden konnten (Kawaguchi, 1992). Es gibt klare Hinweise, dass interhemisphärische exzitatorische Effekte durch monosynaptische exzitatorische Potentiale direkt über transkallosale Axone vermittelt

werden, wohingegen interhemisphärische inhibitorische Effekte über GABAerge inhibitorische Interneurone geleitet werden, die ebenfalls über exzitatorische transkallosale Fasern aktiviert werden (Conti and Manzoni, 1994). 1992 zeigte Kawaguchi, dass ein Antagonist des exzitatorischen Transmitters sowohl den interhemisphärischen exzitatorischen, als auch den inhibitorischen Effekt und ein GABA-Rezeptor-Antagonist selektiv nur den inhibitorischen Effekt unterdrückte (Kawaguchi, 1992).

Aber neben den direkten exzitatorischen und indirekten inhibitorischen transkallosalen Effekten scheint es noch eine kleine Anzahl von transkallosalen Fasern zu geben, die direkte inhibitorische Effekte vermitteln (Hughes and Peters, 1992). Die Existenz dieser Fasern, die den inhibitorischen Neurotransmitter GABA nutzen, wurde in einer neueren Studie belegt (Fabri and Manzoni, 2004).

Beim Menschen können Untersuchungen der inhibitorischen und exzitatorischen Effekte durch TMS in vivo durchgeführt werden.

Besonders die interhemisphärische Inhibition (IHI) der Handareale des M1 kann mittels eines etablierten Doppelreiz-TMS-Protokolls (Di Lazzaro et al., 1999; Ferbert et al., 1992) untersucht und als Maß für die funktionelle Integrität bzw. als Maß für effektive Konnektivität des CCs bei Patienten und gesunden Probanden herangezogen werden.

1.2.4 Corpus Callosum und Verhalten

Die Intaktheit des CC ist ausschlaggebend für bimanuelle Bewegungen (Tuller and Kelso, 1989). Muster der bimanuellen Koordination, bei der homologe Muskeln simultan aktiviert werden, sind stabiler als die, in denen nicht-homologe Muskeln asymmetrisch bewegt werden (Swinnen et al., 1997). Interhemisphärische Inhibition ist bei der bimanuellen Koordination – wie auch bei der Unterdrückung von Spiegelbewegungen – entscheidend (Hübers et al., 2008).

Spiegelaktivitäten im M1 führen zu unwillkürlichen Bewegungen (sog. Spiegelbewegungen) der einen Körperseite, die als gleichartige Mitbewegung bei willkürlicher Bewegung der kontralateralen Körperseite erscheinen. Durch die interhemisphärische Inhibition wird die Bewegung z. B. der ipsilateralen Hand normalerweise unterdrückt (Hübers et al., 2008). Spiegelbewegungen sind in der frühen Kindheit ein normales Phänomen, welches sich nach einigen Jahren, meist in der ersten Lebensdekade (Connolly and Stratton, 1968), mit der Myelinisierung des CCs verliert (Ding et al., 2008; Holland et al., 1986) – ein Indiz dafür, dass die Unterdrückung von Spiegelbewegungen eine Funktion des CCs ist.

1.3. Ziele

Ziel der vorliegenden Arbeit war, in einem integrativen Ansatz das motorische CC auf struktureller sowie funktioneller und behavioraler Ebene bei gesunden Versuchspersonen sowie Multiple Sklerose Patienten zu untersuchen.

1.4. Fragestellung

Folgende Fragen standen dabei im Mittelpunkt:

Kann mit Hilfe der kombinierten fMRT/DTI Bildgebung die interne Organisation des motorischen CCs (Somatotopie) dargestellt werden?

Können mittels FA-Werten mikrostrukturelle Unterschiede des motorischen CCs von Gesunden zu Patienten mit früher MS gefunden werden?

Inwieweit lässt sich ein Unterschied in der IHI zwischen Gesunden und MS-Patienten als Ausdruck einer veränderten effektiven Konnektivität zwischen den M1 der beiden Hemisphären feststellen?

Finden sich bei MS-Patienten im Vergleich zu Gesunden Unterschiede in den behavioralen Leistungstests als Ausdruck einer veränderten Konnektivität zwischen den Motorkortizes?

2. Methoden

2.1. Probanden

Es wurden 12 gesunde Probanden (5 Frauen, 7 Männer, Alter: $32,6 \pm 9,0$ Jahre) und 13 an Multipler Sklerose erkrankte Patienten (9 Frauen, 4 Männer, Alter: $32,0 \pm 6,0$ Jahre, EDSS: $1,3 \pm 0,65$, Krankheitsdauer 17 ± 15 Monate), miteinander verglichen. Alle Patienten wiesen eine normale zentralmotorische Leitungszeit (ZML) auf. Die Teilnahme war freiwillig und unentgeltlich. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme, nachdem sie schriftlich und mündlich über den Ablauf der Untersuchungen sowie alle hiermit verbundenen möglichen Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt worden waren. Das Protokoll wurde von der Ethik-Kommission der Universitätsklinik Frankfurt/Main genehmigt.

Einschlusskriterien waren: Alter ≥ 18 , Rechtshändigkeit, bestimmt nach der Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) und bei Patienten EDSS ≤ 2.0 sowie normale ZML zum M. interosseus dorsalis (IOD I) beider Hände. Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für MRT und TMS.

2.2. Bildgebung

2.2.1. Magnet Resonanz Tomographie (MRT)/ Funktionelle Magnet Resonanz Tomographie (fMRT)

Die Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Gewebestrukturen in frei wählbaren Raumebenen (Abb. 3).



Abbildung 3: MRT-Bildgebung MRT-Scan in drei Ebenen in a) koronarer, b) sagittaler und c) transversaler Schnitfführung (aus: Improvement of the image quality of T1-weighted anatomical brain scans, Howarth et al., NeuroImage 29 (2005), 930)

Bei der MRT wird ein starkes, gleichmäßiges, äußeres Magnetfeld angelegt, um Wasserstoffprotonen, die im menschlichen Körper am häufigsten vorkommenden Protonen, anzuregen. Wasserstoffprotonen besitzen einen Eigendrehimpuls (Kernspin) und induzieren dadurch ihre eigenen Magnetfelder (Amaro and Barker, 2006; Bitar et al., 2006). Diese Magnetfelder liegen normalerweise ungeordnet vor. Durch das äußere Magnetfeld jedoch werden diese Protonen entlang der Feldlinien angeordnet. Ihre Rotationsgeschwindigkeit (Präzession) (Abb. 4) um die Achse des Magnetfeldes wird nach dem britischen Physiker J. Lamor auch Lamor-Frequenz bezeichnet (Bitar et al., 2006). Durch einen kurzen Radiofrequenzimpuls mit Lamor-Frequenz können die Protonen aus ihrer Vorzugsrichtung ausgelenkt werden. (Amaro and Barker, 2006; Bitar et al., 2006).



Abbildung 4: Präzessionsbewegung Darstellung der Präzessionsbewegung eines Wasserstoffprotons (aus Bitar et al., 2006).

Die anschließende Messung der Zeit zur Erreichung des Zustandes vor dem Impuls (Relaxation) wird als schwaches, aber noch gut erkennbares elektromagnetisches Signal durch eine Empfängerspule aufgefangen und

mathematisch in Bilder umgewandelt (Amaro and Barker, 2006; Bitar et al., 2006). Grundlage für den Bildkontrast sind unterschiedliche Relaxationszeiten in verschiedenen Gewebearten und unterschiedliche Gehalte an Wasserstoff-Protonen.

Die MRT bietet eine sehr gute Möglichkeit makroskopische Strukturen im Gehirn zu identifizieren (Abb 3). Mikrostrukturelle Einheiten können nicht gezeigt werden. Da hier aber das CC im besonderen Interesse steht, und die Motorkortices verbindenden funktionellen Einheiten dargestellt werden sollten, ist es nicht genug, das CC mit konventioneller MRT abzubilden.

Weiterentwicklungen des Verfahrens sind die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT bzw. fMRI) und die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI oder DT-MRI) mit Fasertraktographie.

Die fMRT dient zur Detektion von Gebieten neuronaler Aktivität bei bestimmten Aktionen (Abb. 5). In der fMRT werden Signaländerungen dargestellt, die Änderungen in der Blutsauerstoffgehalt-abhängigen (BOLD – Blood Oxygen Level Dependent) Signalintensität anzeigen. Diese wiederum hängen von Änderungen in der transversen Magnetisierungs-Relaxationszeit, durch eine erhöhte Ratio von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin als Resultat gesteigerter neuronaler Aktivität, ab (Ogawa et al., 1990). Diese gesteigerte

neuronalen Aktivität wird durch Aktionen wie z. B. Bewegungen verschiedener Körperteile erreicht. Dadurch wird einerseits unmittelbar Sauerstoff verbraucht, andererseits konsekutiv Blutfluss und -volumen erhöht. Das Zentrum der höchsten neuronalen Aktivität und dadurch des größten Sauerstoffverbrauchs kann bildlich dargestellt werden (Lowe et al., 2000) (Abb. 5). Allerdings besagt die BOLD-Hypothese, dass die stärkste Signaländerung in den Venolen stattfindet, weil sich hier die größte Störung des Magnetfeldes bemerkbar macht. Oxyhämoglobin ist diamagnetisch wie das umliegende Hirngewebe, Desoxyhämoglobin ist paramagnetisch und verursacht die Störungen des Magnetfeldes. Gemessen wird der Desoxygenierungsunterschied zwischen Ruhephasen und Phasen der Aktivität (Ogawa et al., 1990; Otte and Halsband, 2006).

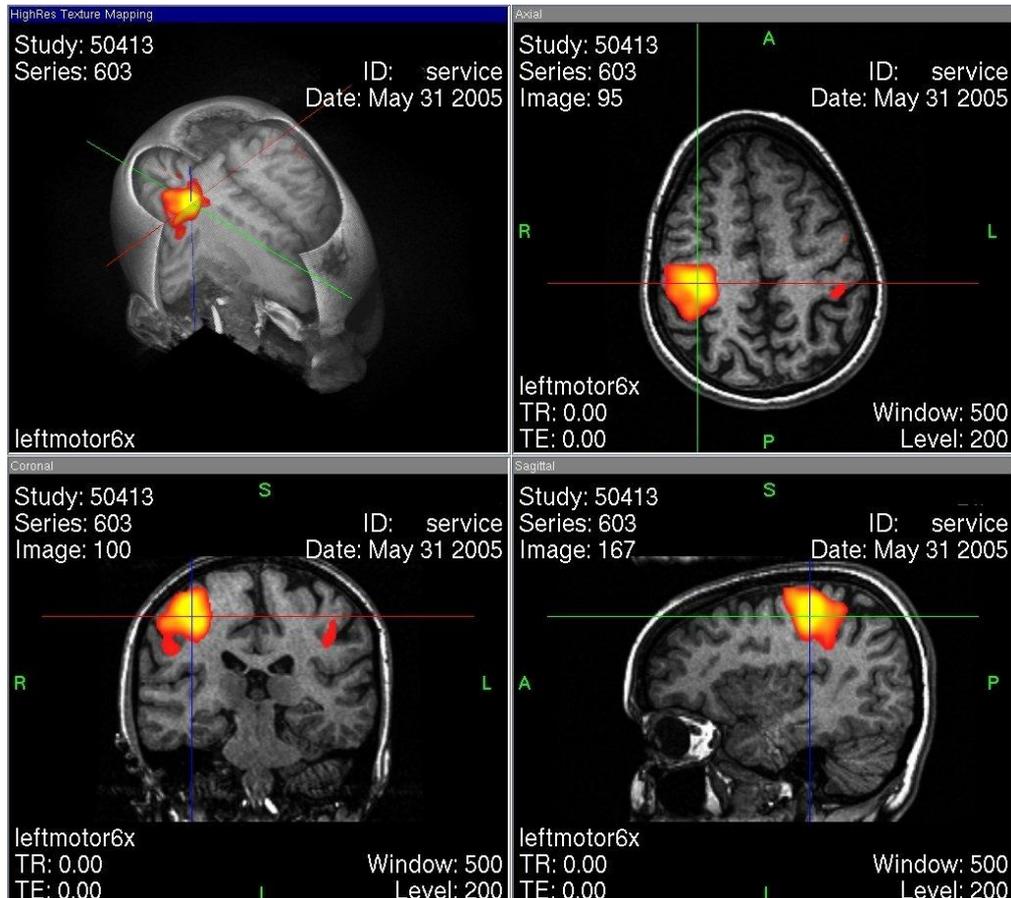


Abbildung 5: Funktionelles MRT (fMRT) Verschiedene Betrachtungsebenen des funktionellen Areals der linken Hand nach linksseitigem „Finger-Tapping“ als 3-D-Darstellung und in transversaler, koronarer und sagittaler Schnitfführung in einer 1,5 Tesla-Aufnahme. Je stärker die Gelbfärbung desto höher der Stoffwechsel und Sauerstoffverbrauch mit konsekutiven Anstieg von Blutfluss und -volumen (aus: de.wikipedia.org, Fotograf/Zeichner: Martin Witte)

Mithilfe eines Trio Magnetoms, ein 3-Tesla Hochfeldscanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland), wurden anatomische T1-gewichtete Daten mit einer MPRAGE-Sequenz (TR 2250 ms, TE 26 ms, TI 900 ms, Anregungswinkel 90°, 192 sagittale Schichten, FOV 256 x 256 mm, Voxelgröße 1x1x1 mm) mit einer 8-Kanal-Kopfspule mit phasengesteuertem Feld (ebenfalls Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) gewonnen.

Die Hand-, Lippen- und Fußareale des M 1 beider Hemisphären wurden durch das fMRT mittels motorischer Aufgaben bestimmt: Über einen Bildschirm am Kopfende der Spule wurde den Probanden signalisiert, wann sie Hände, Füße und Lippen bewegen sollten und wann eine Ruhephase einzuhalten war. Die Probanden wurden instruiert, bei dem Signal „Hand links“ die Finger zu beugen. Ebenso sollte bei dem Signal „Hand rechts“ verfahren werden. Bei dem Signal „Fuß links“ bzw. „Fuß rechts“ sollten die Zehen bewegt werden. Bei dem Signal „Lippe“ sollten die Probanden die Lippen schürzen. Alle Bewegungen sollten zweimal in der Sekunde ausgeführt werden. In der Ruhephase sollten die Patienten bewegungslos auf das nächste Signal warten. Jede Phase dauerte 21 Sekunden. Diese Sequenz wurde viermal durchlaufen bei einer Gesamtzahl von 192 Scans. Dazu wurde in einem Block-Experiment mit einer BOLD-sensitiven Echo Planar Imaging (EPI) Sequenz (TR 2640 ms, TE 30 ms, Anregungswinkel 90°, 36 transversale Schichten, 0.75 mm gap, Voxelgröße 3x3x3 mm, Basisauflösung 64 x 64) verwendet. Für die EPI Sequenz wurde eine Verzerrungskorrektur verwendet (Zaitsev et al., 2004).

Die fMRT-Daten wurden mit dem BrainVoyager-Programm (Brain Innovation, Maastricht, The Netherlands) durch eine Interslice Scan Zeit Korrektur mit Sinc Interpolation und dreidimensionaler (3D) Bewegungskorrektur ausgewertet. Es wurden keine relevanten Bewegungsartefakte festgestellt. Ein Hochpassfilter für drei Datenpunkte

wurde eingesetzt und die neu ausgerichteten Zeitserien wurden temporär gefiltert, dann wurde die lineare Drift der Signale vom Zeitverlauf jedes Pixels entfernt.

Die Datensätze der fMRT und der anatomischen 3D Bilder wurden mittels eines zweistufigen Ko-Registrierungsprozesses mit automatischem Abgleich übereinander projiziert. Eine Feineinstellung erfolgte, wenn nötig, manuell.

Jedem Voxel wurde eine hämodynamische Referenzfunktion für das im Zeitverlauf gemessene BOLD-Signal zugeordnet, aus dem sich der Korrelationskoeffizient r ergab.

Die Daten wurden auf 80 % des maximalen Korrelationskoeffizienten für die Bewegungsaufgaben begrenzt, um einen bestimmten funktionellen Bereich im M1 zu erhalten, der vergleichbare Größen aufweist.

Die anatomischen und fMRT-Daten wurden als DICOM-Datensätze exportiert.

2.2.2. Diffusionsgewichtete MRT/Diffusions-Tensor MRT

(DTI)/Fraktionale Anisotropie (FA)-Werte

Die Molekularbewegung von Wasser, dem am häufigsten im biologischen Gewebe vorliegenden Molekül, kann in vivo als Diffusionskoeffizient in Form einer diffusionsgewichteten MRT gemessen werden. In Flüssigkeiten bewegen sich Moleküle in einem dreidimensionalen Raum frei und ungerichtet und werden unregelmäßig umher gestoßen

(Brownsche Molekularbewegung). So sind alle Bewegungsrichtungen gleich wahrscheinlich und die Diffusion wird als isotrop (richtungsunabhängig) bezeichnet. Anders in biologischem Gewebe. Hier wird die Bewegung von Wassermolekülen durch eine orientierte Mikrostruktur (Zellmembrane und intrazelluläre Strukturen) oft in eine bestimmte Richtung gelenkt, wie z.B. in Axonen. Hier ist die Wahrscheinlichkeit der molekularen Mobilität in Axonrichtung wesentlich höher als quer zum Axon. Diese Diffusion ist richtungsabhängig (anisotrop) (Basser, 1995; Le Bihan, 2003).

Mit einem Tensor (mathematisches Modell zur Errechnung der Hauptrichtung der Diffusion im jeweiligen Voxel) kann die Diffusion sehr viel genauer bestimmt werden. Durch diesen Tensor ist es möglich, die durchschnittliche Diffusivität zu bestimmen, die von Zellgröße und -integrität und fraktionaler Anisotropie, die die strukturelle Integrität und den Grad der strukturellen Anordnung in den Faserbündeln anzeigt, abhängig ist. Die fraktionale Anisotropie, eine Rechengröße ohne Einheit, liegt zwischen 0 (Isotropie, keine gerichtete Diffusion, z. B. Wasser) und 1 (streng gerichtete Diffusion, z. B. Axone) (Le Bihan, 2003).

Die Richtung der größten Diffusion, die durch die DTI gemessen wird, zeigt also die hauptsächliche Richtung des Faserverlaufes eines jeden Voxels an. Aber auch Zahl und Dicke der Fasern haben einen Einfluss auf die FA-Werte (Hofer and Frahm, 2006).

Die diffusionsgewichtete MRT hat einige technische Grenzen (z. B. räumliche Auflösung) und einen limitierten Zugang zu Hirngebieten mit vielen kreuzenden Faserbündeln (Hofer and Frahm, 2006).

Trotz allem kann die diffusionsgewichtete MRT einen guten Überblick über die Gewebsschädigung bei MS geben, da die Durchlässigkeit und Geometrie struktureller Grenzen sich ändern und dies durch die veränderte Diffusion sichtbar gemacht werden kann (Fox, 2008).

Für die DTI wurde ein Single Shot Spinecho-EPI mit der Parallelbildgebungstechnik GRAPPA (generalized auto-calibrating partially parallel acquisition) mit Beschleunigungsfaktor 2 angewendet. Die Sequenz wurde mit 12 Gradientenrichtungen und einem b-Wert von 700 (TR 7200 ms, TE 80 ms, Voxelgröße 1,9 x 2,0 x 1,9 mm, 60 transversale Schichten, Basisauflösung 128 x 128) durchgeführt.

2.2.3. Fasertraktographie

Mithilfe der DTI können die Faserverläufe in jedem Voxel bestimmt werden. Dies ist die Grundlage für die Fasertraktographie (Abb. 6).

Der Verlauf der Faser ist durch die Richtung des Hauptvektors der Maximaldiffusion, den Tensor, definiert. Es wird die Orientierung der höchsten Diffusion im Voxel berechnet, wie auch in den umliegenden Voxeln (Conturo et al., 1999; Le Bihan et al., 2001; Poupon et al., 2000).

Daraus kann der voraussichtliche Verlauf von Fasern, ausgehend von

einem Startpunkt in einer Region of Interest (ROI), errechnet werden. In der ROI liegen eine vorbestimmte Anzahl von Startpunkten, sog. Seeds. Die Diffusionsrichtungen, und damit auch die Faserverläufe, werden farblich kodiert: grün: anterior-posterior, blau: inferior-superior, rot: rechts-links (Pajevic and Pierpaoli, 1999) (Abb. 6).

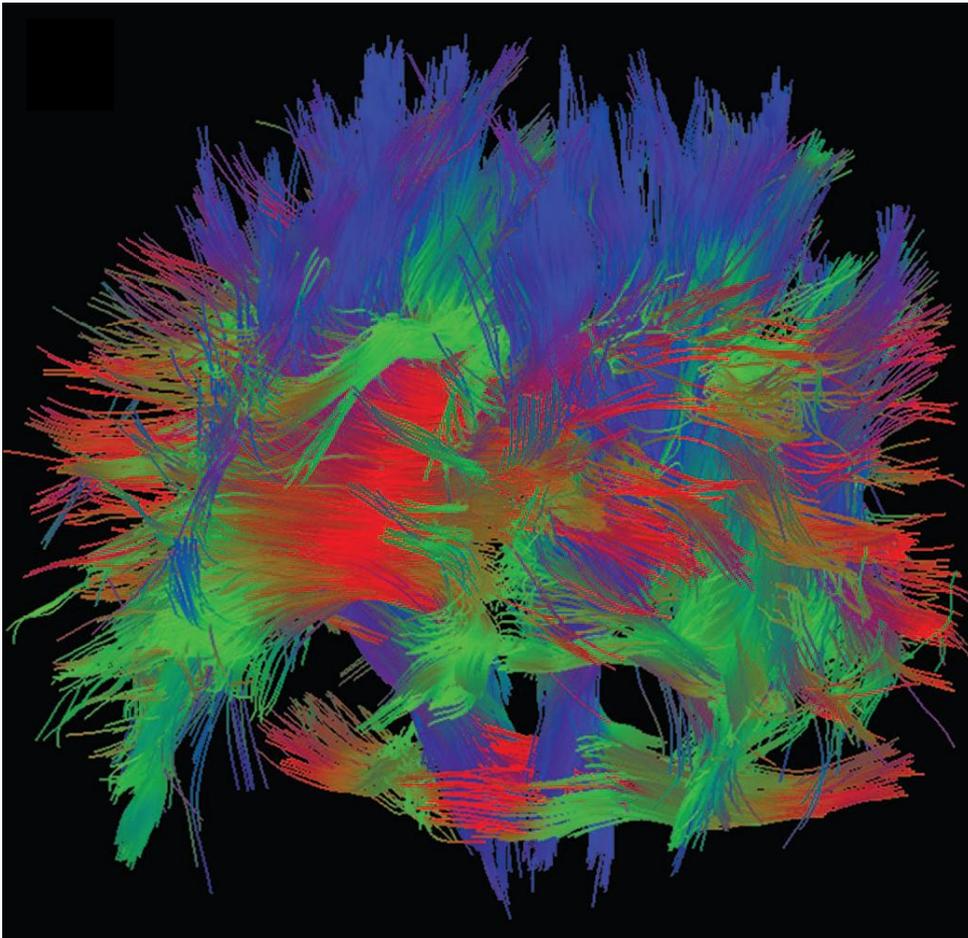


Abbildung 6: Fasertraktographie 3-D-Darstellung der Faserverläufe durch das gesamte Gehirn, nachdem die Region of Interest fast das ganze Gehirn einbezieht (FA-Grenzwert von 0,3 und Faserlänge von minimal 50 mm): grün: anterior-posterior, blau: inferior-superior, rot: rechts-links (aus: Implementation of fiber tract navigation, Nimsky et al. 2006)

Neben der allgemein üblichen grün-blau-rot-Farbgebung können auch andere Aufteilungen benutzt werden, wie z. B. bei Hofer und Frahm, 2006. Da in dieser Veröffentlichung verschiedene Fasertrakte

nebeneinander dargestellt werden sollten, wurde eine andere Farbkodierung gewählt (Abb. 7).

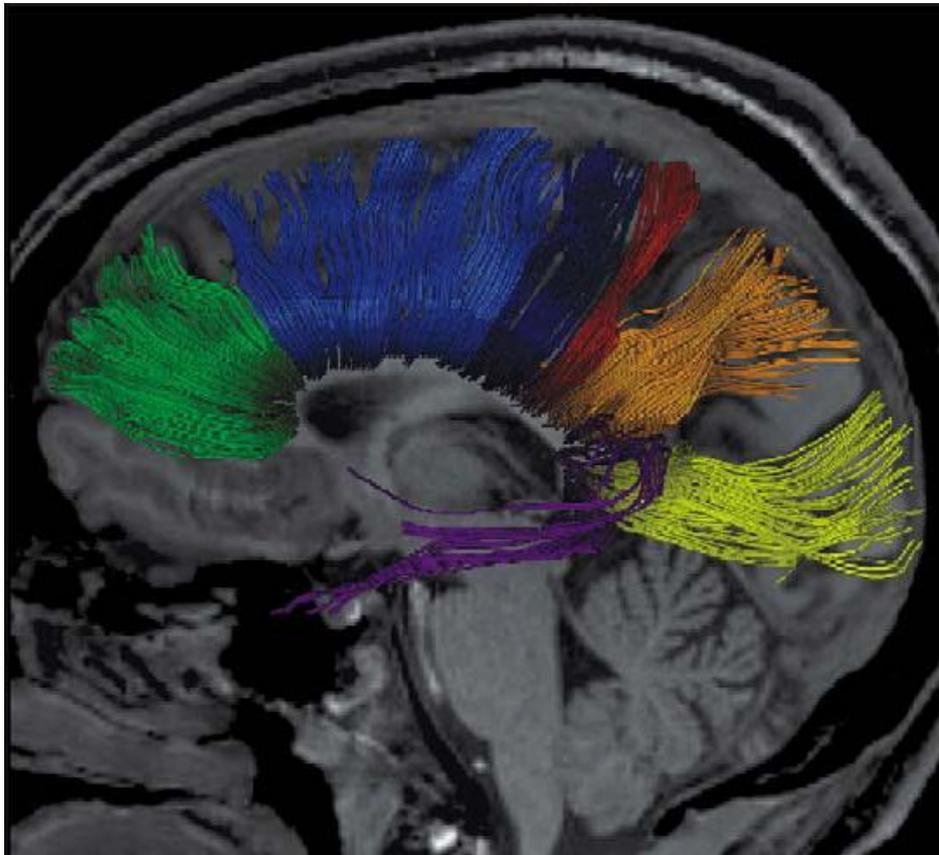


Abbildung 7: Faserverläufe durch das CC Die Farbkodierung hier zeigt die regionale Aufteilung des CC mit den verschiedenen transkallosalen Verbindungen (grün: präfrontaler Kortex, hellblau: prämotorischer und supplementär motorischer Kortex, dunkelblau: primärer Motorkortex, rot: primär sensorischer Kortex, orange: parietaler Kortex, gelb: okzipitaler Kortex, violett: temporaler Kortex (aus Hofer und Frahm, 2006)

Für die Fasertraktographie wurden T1-gewichtete MPRAGE, fMRT und DTI durch eine halbautomatische starre Prozedur auf Grund von intensitätsbasierten Daten (Nimsky et al., 2006) erfasst und fusioniert (PatXfer 5.1, BrainLAB, Image Fusion Software Modul, BrainLAB AG, Feldkirchen, Deutschland).

Die Fasertraktographie wurde durch eine große rechteckige ROI (Region of Interest) gestartet, die über die Lippen-, Hand und Fußareale beider Hemisphären, die durch die fMRT identifiziert wurden, gelegt wurde. (Abb. 8)

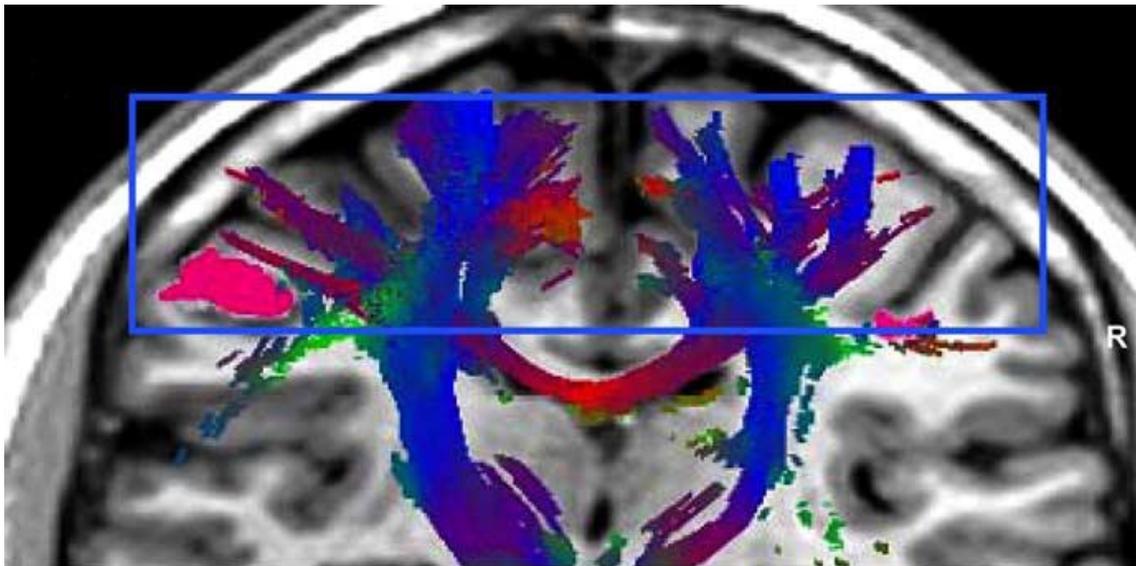


Abbildung 8: Fasertraktographie Lage der ersten ROI (blaues Rechteck) mit den aus dem ersten Tracking erhaltenen Fasern.

Dieser erste Tracking-Schritt zeigte Fasern, die aus M1 entspringen. Im zweiten Schritt wurde eine rechteckige ROI in das Gebiet des CC gelegt, in dem im ersten Schritt Fasern identifiziert wurden (Abb. 9), und die Fasertraktographie wurde wiederholt.

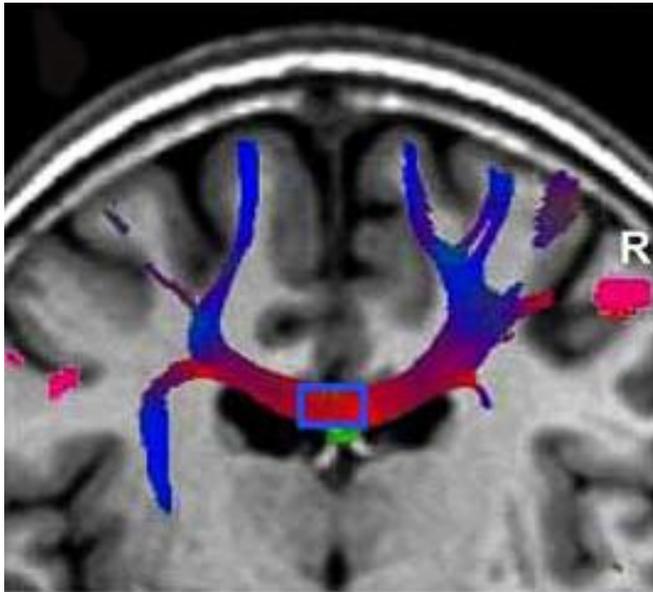


Abbildung 9: Fasertraktographie Lage der zweiten ROI (blaues Rechteck) im CC.

Beide ROIs enthielten 30.000 Startpunkte.

Um nur die in das M1 laufenden Handfasern darzustellen, wurden alle anderen generierten Fasern eliminiert. Da das BOLD-Signal praktisch nur auf die graue Hirnsubstanz beschränkt ist und die venösen Blutgefäße erfasst, wurde mindestens ein Voxel um die Fasern, die in oder nahe an das durch die fMRT bestimmte M1-Areal (den sogenannten „Hand-knob“) liefen, mit einbezogen, um sicherzustellen, dass alle relevanten Fasern erfasst wurden. (Abb. 10 und 11)

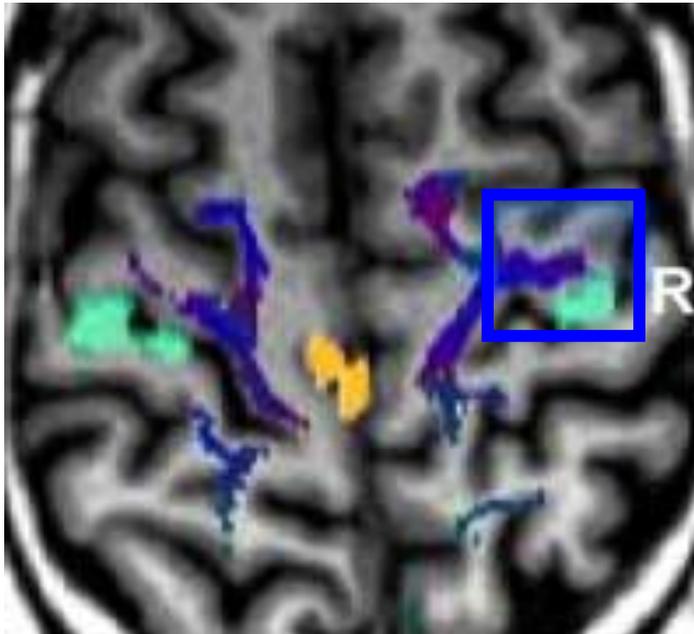


Abbildung 10: Fasertraktographie Lage der ROI (blaues Rechteck), die nur die Fasern erfasst, die in und nahe der im fMRT dargestellten Handregion (grün) enden. Gelb: Fußareal

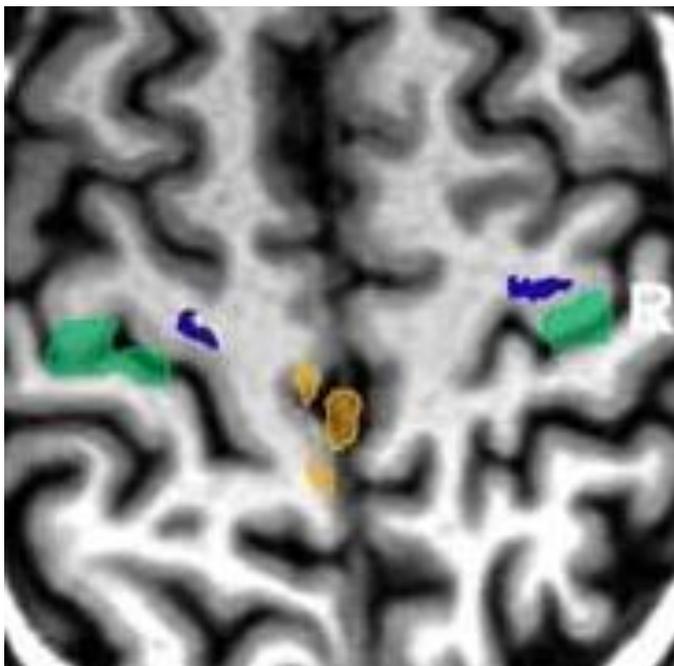


Abbildung 11: Fasertraktographie Fasern, die nach dem Eliminieren der unerwünschten Fasern erhalten bleiben. Gelb: Fußareal

Die Fasertraktographie wurde auf Basis eines Tensorauslenkungsalgorithmus (engl: tensor deflection algorithm), bei

dem die voraussichtliche weiterführende Richtung der gerade generierten Fasern eingerechnet wird, durchgeführt (Lazar et al., 2003; Nimsky et al., 2006).

Der Haupteigenvektor eines jeden Startpunktes wurde wiederholt bidirektional berechnet bis eines der Stopkriterien, $FA < 0.15$, Abweichungswinkel $> 40^\circ$, Faserlänge über 50 mm, erreicht wurde.

Die so erhaltenen Fasern wurden je nach Richtung farblich kodiert: rot: rechts-links, grün: anterior-posterior, blau: kranial-kaudal (Pajevic and Pierpaoli, 1999) und automatisch als 3D-Objekte generiert (BrainLAB). Die Faserdarstellungen wurden für die Fuß- und Lippenareale wiederholt, ebenfalls als 3-D-Objekte generiert und farblich unterschieden (Lippen rot, Hand grün, Fuß orange/gelb) (Abb. 12).

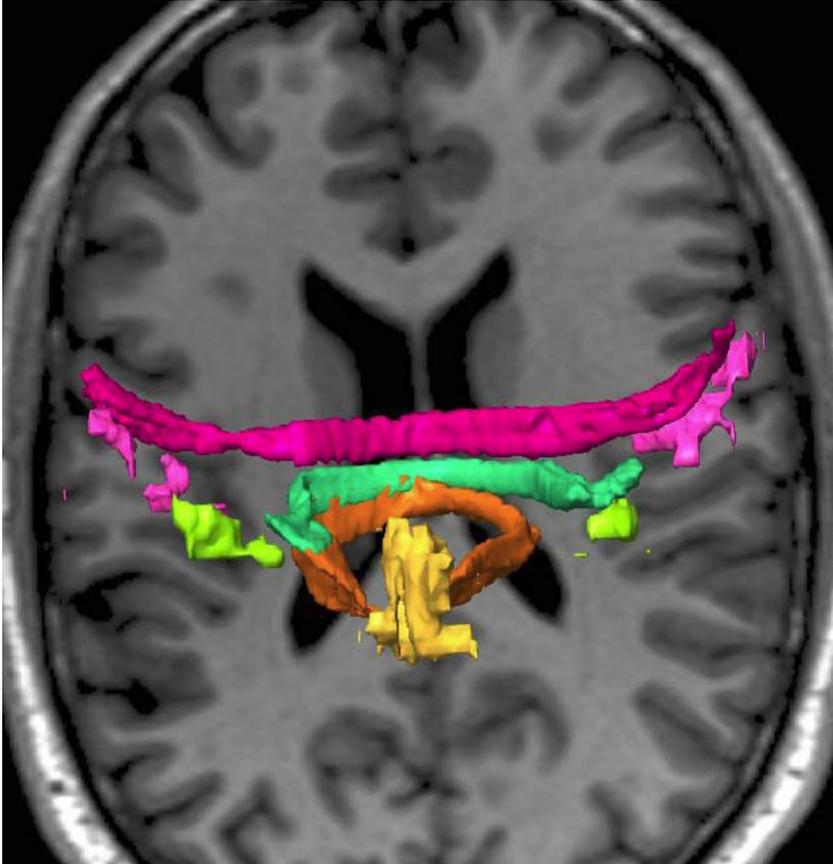


Abbildung 12: Fasertraktographie 3-D-Darstellung der transkallosalen motorischen Verbindungen (Lippen rot, Hand grün, Fuß orange/gelb).

Zur Berechnung der FA-Werte wurden nur die grünen Handfasern dargestellt und die entsprechenden Bilder des CCs in der transversalen Schnittführung zur Auswertung herangezogen (Abb. 13 a und 13 b).

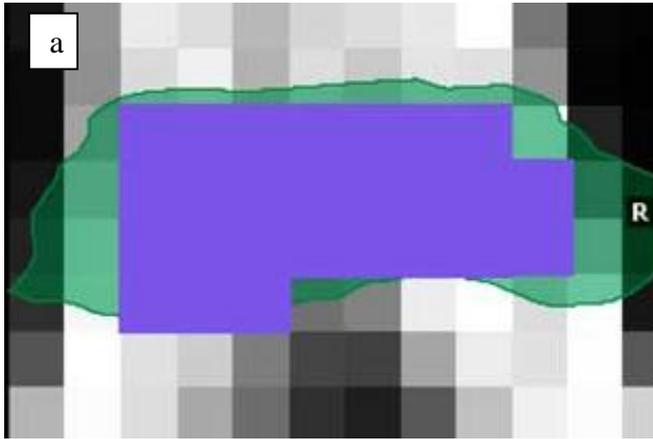


Abbildung 13 a: Handfasern und Areal der FA-Wertbestimmung Bild des CC (transversal) mit Darstellung der mittels Fasertraktographie identifizierten Handfasern (grün), und den darin enthaltenen Voxel (lila), die für die Bestimmung des FA Mittelwertes herangezogen wurden.

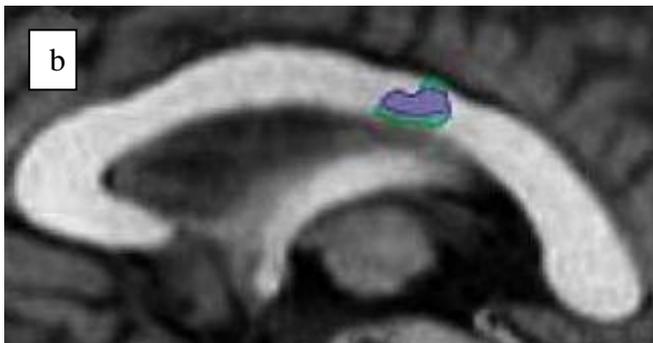


Abbildung 13 b: Handfasern und Areal der FA-Wertbestimmung Bild des CC (mittsagittal) mit Darstellung der mittels Fasertraktographie identifizierten Handfasern (grün), und den darin enthaltenen Voxel (lila), die für die Bestimmung des FA Mittelwertes herangezogen wurden.

Das BrainLAB-Programm stellte Grauwerte in 255 Abstufungen dar. Um zu vermeiden, dass das Partialvolumen des Liquors mitberechnet wurde, wurde ein Voxel Abstand zwischen den motorischen Fasern und dem Liquor und ein Mindestgrauwert von 100 eingehalten. (Abb. 13 a und b)

Die Berechnung der Mittelwerte dieser Grauwerte und die maximalen und minimalen Grauwerte aus den markierten Voxeln erfolgten durch das BrainLAB-Programm automatisch.

Die Umrechnung der FA-Werte aus den Grauwerten erfolgte in einer Excel-Datei.

2.2.4. Bildnormalisierung

Um die verschiedenen CC-Bilder und die Lage der dort generierten Fasern vergleichen zu können, wurden die Bilder von allen Probanden auf der anterior-posterioren Kommissur-Linie angeordnet, im DICOM Format exportiert und auf Basis eines proportionalen Gitterprinzips transformiert. Durch ein selbstprogrammiertes Plug-in für Brain Voyager® (Dr. Steffen Volz, Brain Imaging Center Frankfurt) wurden die individuellen CC-Bilder relativ zu Talairach-Koordinaten auf die CC-Morphologie eines Referenzprobanden verformt (Begrenzungen des CCs, Koordinaten von Genu des CC und Fornix).

Durch das Übereinanderlegen der umgewandelten CC-Bilder konnte die interindividuelle Variabilität der Lage der motorischen CC-Fasern dargestellt werden (Abb. 23).

2.3. Transkranielle Magnetstimulation

Dies ist ein hochentwickeltes Verfahren für die neurowissenschaftliche Forschung.

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nicht-invasive, schmerzlose Methode zur elektrischen Stimulation des humanen Kortex,

der Spinalwurzeln und peripheren Nerven. Sie kann in einzelnen Pulsen, Doppelpulsen mit variierenden Intervallen auf gleiche oder unterschiedliche Hirnregionen oder als repetitive TMS mit vielfachen Pulsen in unterschiedlichen Intervallen angewendet werden. Einzelne Pulse können Neurone depolarisieren und messbare Effekte, z.B. eine Muskelzuckung in einem zum stimulierten M1 kontralateralen Handmuskel durch Aktivierung kortikospinaler Neurone erzeugen (Benecke et al., 1988; Chen, 2000; Rossini and Rossi, 1998).

Die TMS in der heutigen Form wurde von Anthony Barker von der University of Sheffield, UK, 1985 eingeführt (Barker et al., 1985).

TMS beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Sich schnell ändernde magnetische Felder durchdringen die Schädelkalotte und erreichen das Gehirn mit vernachlässigbarer Verminderung. Diese Magnetfelder induzieren einen sekundären Strom im Gehirn. Dadurch wird eine Depolarisation erreicht (Rossini and Rossi, 1998; Roth et al., 1990) (Abb. 14).

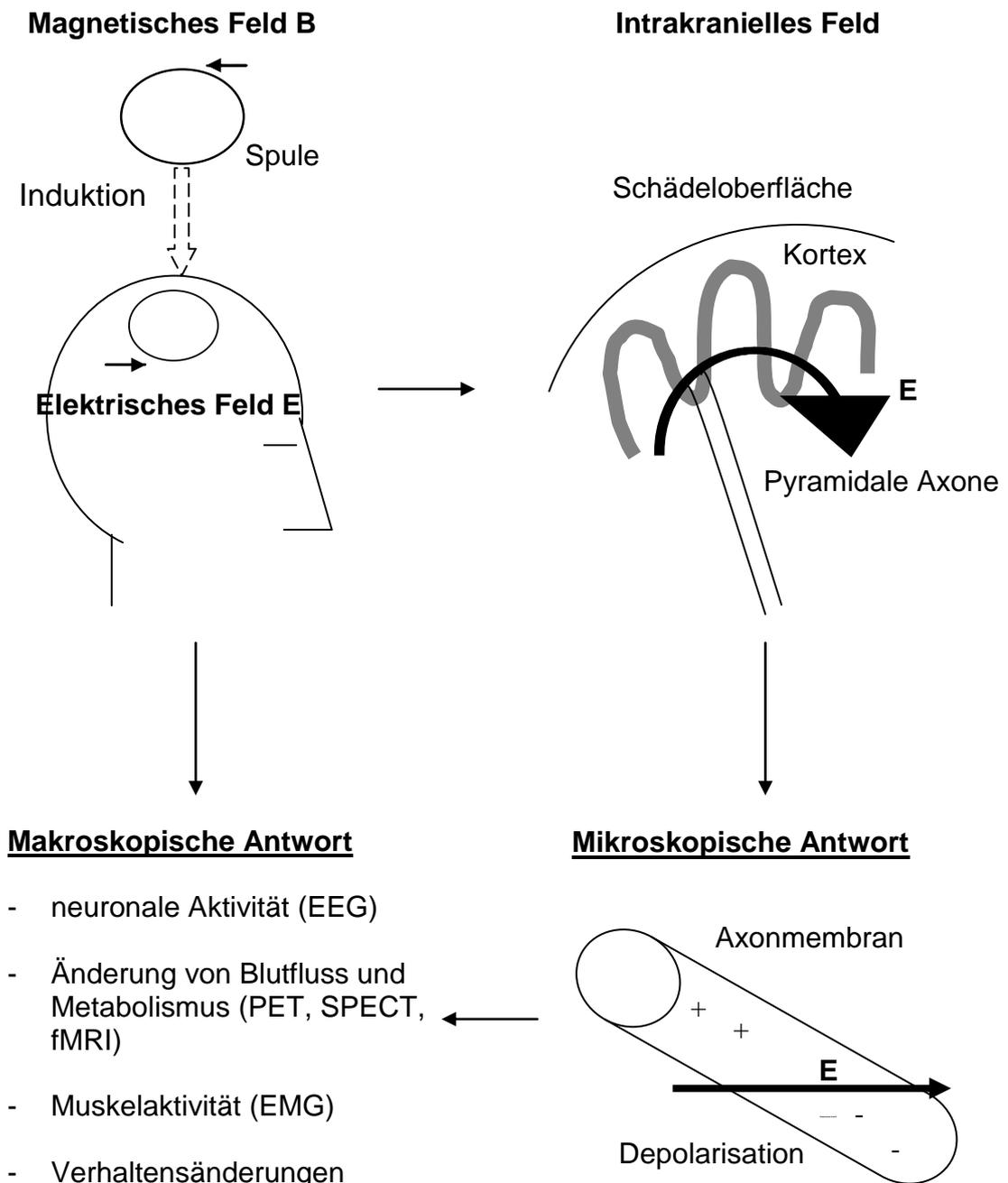


Abbildung 14: Funktionsweise der transkraniellen Magnetstimulation Der Strom in der Spule generiert ein magnetisches Feld B welches durch die Schädelkalotte auf die Axone trifft und ein elektrisches Feld E induziert. Das elektrische Feld beeinflusst das Membranpotential, was zur lokalen Membrandepolarisation führen kann.

Veränderte Interaktionen zwischen kortikalen und subkortikalen Strukturen können durch TMS entdeckt werden (Chen, 2000).

Während der Anwendung von TMS kann der Untersucher die Stärke der Stimuli kontrollieren, indem die Intensität des Stromes in der Spule verändert wird, was eine Änderung der Größe des induzierten magnetischen Feldes und damit des sekundären elektrischen Feldes zur Folge hat. Zusätzlich zur Intensität und zum Fokus der Stimulation ist es die Frequenz der Pulse, die letztendlich das Resultat der Effekte ausmacht (Chen, 2000; Rossini and Rossi, 1998).

TMS wird eingesetzt, um Informationen über die Exzitabilität des Motorkortex, die funktionelle Integrität der intrakortikalen neuronalen Strukturen und die Leitung entlang der kortikospinalen, kortikonukleären und kallosalen Fasern zu erhalten (Chen, 2000; Ziemann et al., 1996).

So kann der Grad der Läsion im Nervensystem bestimmt werden und eine Unterscheidung zwischen demyelinisierenden und axonalen Schädigungen erfolgen.

2.3.1. Interhemisphärische Inhibition (IHI) zwischen den Handarealen von M1

Die IHI zwischen den M1-Handarealen wurde mit einem von Ferbert entwickelten und mittlerweile etablierten Doppelreiz-TMS-Protokoll (Ferbart et al., 1992) gemessen (Abb. 15).

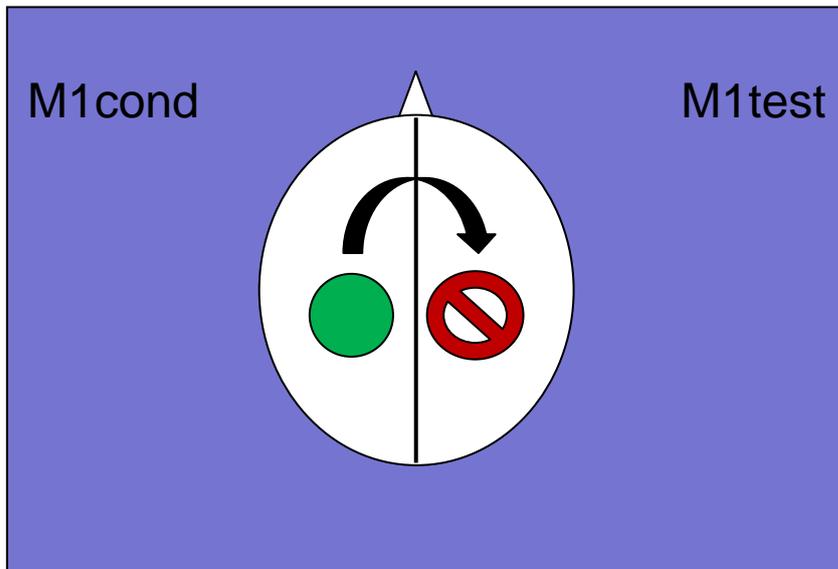


Abbildung 15: Versuchsprinzip der TMS: der konditionierende Stimulus (M1cond) inhibiert die kontralaterale Hemisphäre, über der der Teststimulus (M1test) gegeben wird.

Die Registrierung des Elektromyogramms (EMG) erfolgte über zwei Oberflächenelektrodenpaare aus Ag-AgCl über einen Counterpoint Elektromyograph (Dantec Electronics, Skovlunde, Dänemark). Die differente Elektrode wurde direkt über den Muskelbäuchen des Musculus interosseus dorsalis I (IOD I) beider Hände gesetzt, da auf diese Weise die Reaktion des Muskels bestmöglich aufgezeichnet werden konnte. Die Referenzelektrode befand sich am jeweiligen Zeigefinger über dem Os Metacarpale II in einem Abstand von ca. 4 cm zur differenten Elektrode.

Die beiden bei diesem Versuchsteil verwendeten TMS-Schmetterlingsspulen mit einem Innendurchmesser von 35 mm und einem Außendurchmesser von 95 mm, beide verbunden mit dem Magstim 200 mit monophasischer Pulsconfiguration (Magstim Company, Dyfed, UK), wurden in für diese Untersuchung optimaler Haltung auf die Kopfhaut aufgelegt: die konditionierende Spule tangential über dem

Handareal des linken M1 mit dem Griff nach lateral, so dass hier im Kortex ein lateromedialer Strom induziert wurde, die Testspule über dem Handareal des rechten M1 mit dem Handgriff nach hinten in einem 45°-Winkel zur Mittellinie, so dass hier ein Strom von posterior-lateral nach anterior-medial induziert wurde, um das kortikospinale System im wesentlichen transsynaptisch zu erregen (Brasil-Neto et al., 1992; Mills et al., 1992). (Abb. 16)

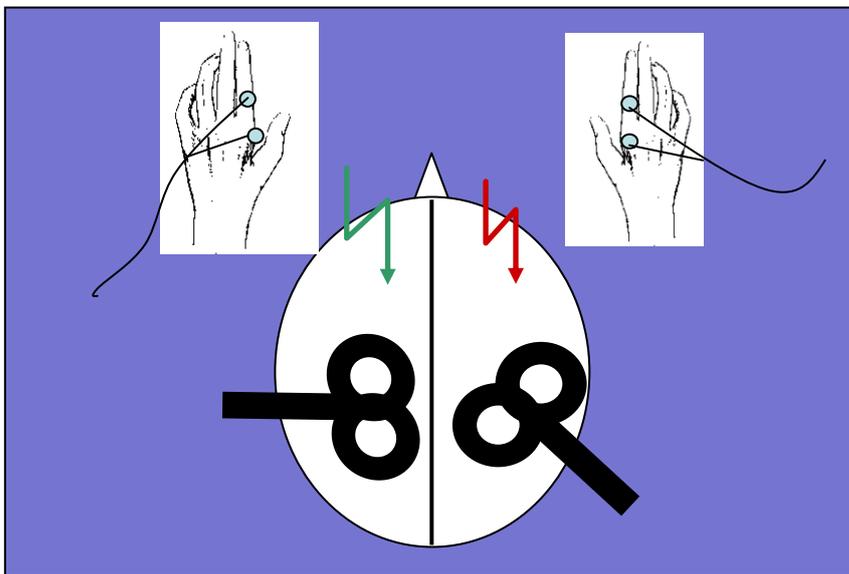


Abbildung 16: Lage der Elektroden an den Händen und der Spulen auf der Schädelkalotte Die konditionierende Spule liegt tangential über dem Handareal des linken M1, die Testspule über dem Handareal des rechten M1 mit dem Handgriff nach hinten in einem 45°-Winkel zur Mittellinie

Als nächstes wurden die sogenannten „Hot Spots“, die optimalen Stimulationspunkte über den Handarealen der M1, bestimmt. Dazu diente bei moderat überschwelliger Reizstärke die Auslösung der größten motorisch evozierten Potentiale (MEPs) durch TMS am IOD I der jeweils

kontralateralen Hand. Die Probanden wurden angewiesen, die Zielmuskeln während der Suche zu entspannen.

Dann wurde zuerst der „Hot Spot“ für die linke Hand, der „Test-Hand“, über dem rechten M1 bestimmt. Anschließend wurde die Intensität der Testspule so eingestellt, dass durchschnittlich ein MEP von 1mV (+/- 0,5mV) ausgelöst wurde.

Dann wurde der „Hot Spot“ der rechten Hand für den konditionierenden Stimulus über dem linken M1 gesucht und die motorische Ruheschwelle (RMT) mit einer Genauigkeit von 1% der maximalen Stimulatorleistung bestimmt. Die RMT wurde als die minimale Stimulusintensität definiert, die kleine MEPs von >50 μ V in wenigstens 5 von 10 Durchläufen auslöste.

Die Intensität des konditionierenden Stimulus wurde von 100 % – 150 % des RMT in 10-%-Schritten (also sechs verschiedene Intensitäten) variiert – im Folgenden als IHI 100 – IHI 150 bezeichnet.

Das Interstimulusintervall (ISI) zwischen konditionierendem Puls (S1) und S2 wurde auf 12 ms (sogenannte IHI bei kurzem Interstimulusintervall, engl. short-interval interhemispheric inhibition, abgekürzt SIHI) eingestellt, da frühere Studien eine verlässliche IHI bei diesem Intervall gezeigt haben (Ferber et al., 1992; Hanajima et al., 2001). Als zweiter Versuchsteil wurde der ISI auf 40 ms (sogenannte IHI bei langem Interstimulusintervall, engl. long-interval IHI, abgekürzt LIHI) eingestellt. Chen (Chen et al., 2003) konnte zeigen, dass die IHI bei einem ISI von

40 ms durch andere Mechanismen ausgelöst wird als bei einem ISI von 12 ms.

Es wurden acht Wiederholungen pro Bedingung (also 48 Durchläufe pro ISI) in randomisierter Reihenfolge und im zufälligen Abstand zwischen 4 s – 6 s durchgeführt und die konditionalen Mittelwerte der einzelnen MEP Amplituden berechnet. Als Vergleichswert wurden acht randomisiert zwischengeschaltete, unkonditionierte Teststimuli gegeben.

Die IHI für jede Intensität des S1 wurde wie folgt berechnet:

$100 - (\text{mittleres konditionierendes MEP} / \text{mittleres unkonditionierendes MEP}) \times 100$.

So bedeutet also eine IHI von 0 % keine und eine IHI von 100 % komplette Inhibition. Außerdem wurde der IHI-Schwellenwert jedes Probanden erhoben. Dazu wurde eine lineare binominale Funktion oder eine Funktion zweiter Ordnung der individuellen IHI-Intensitätskurve angepasst und diese Intensitäten auf den konditionierenden Stimulus, ausgedrückt als Prozentsatz der maximalen Stimulatorleistung, extrapoliert, der in 25% oder 50% IHI resultierte (Orth et al., 2003).

Das EMG für den IOD I beider Hände wurde Bandpass gefiltert (20 Hz – 2000 Hz) und verstärkt (Counterpoint Mk2 Electromyograph, Dantec, 2740 Skovlunde, Denmark), bei einer Datenaufnahmefrequenz von 4 kHz digitalisiert (Micro 1401 Event Processor, Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, UK) und auf einem Computer für offline-Analyse gespeichert. Die Registrierung von Muskelaktivität erfolgte zeitgleich am IOD I beider Hände. Eine individuell angepasste Spike2 Software

(Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) wurde für die Datenerhebung und –analyse verwendet.

2.3.2. IHI bei verschiedenen Interstimulus Intervallen (ISIs)

Der Versuchsaufbau entsprach dem der Messung der IHI.

Zur Bestimmung der IHI bei verschiedenen ISIs wurde die Intensität des Test-Stimulus für die rechte Hand beibehalten (eingestellt auf die Auslösung einer durchschnittlichen MEP Amplitude von 1 mV im rechten IOD-1) und für die linke Hand der konditionierende Stimulus auf 140 % der RMT festgesetzt. Die ISIs betragen 10, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 40 und 50 ms und zum Vergleich wurde ein unkonditionierter Teststimulus gegeben. Jede Bedingung wurde achtmal durchgeführt.

2.4. Behaviorale Tests

Die genaue und fehlerfreie Ausführung beidhändiger Bewegungen ist für nahezu jede Arbeitstätigkeit von Bedeutung. Läsionen können die Teile des zentralen Nervensystems, die die Bewegungsvorbereitung und –ausführung kontrollieren, stören.

Durch verschiedene Tests und Aufgaben kann die Koordination untersucht werden.

2.4.1. 9-hole-peg-Test

Einer der am häufigsten verwendeten Tests ist der 9-hole-peg-Test (Abb. 17). Bei diesem Test wird einhändig (unimanuell) die Schnelligkeit und Koordinationsfähigkeit getestet.

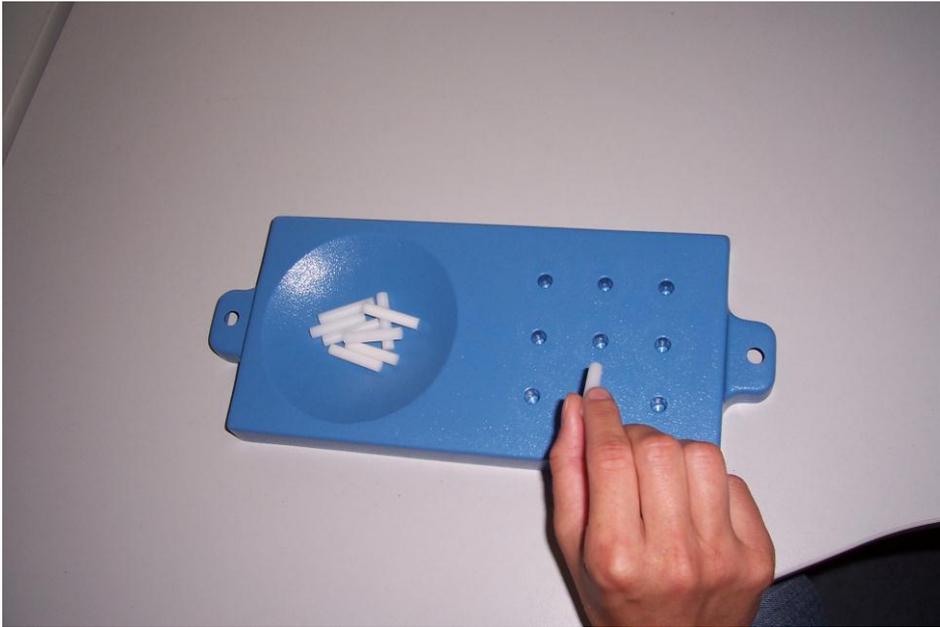


Abbildung 17: 9-hole-peg-Test Steckbrett und Stifte für den 9-hole-peg-Test. Die Stifte wurden jeweils mit der rechten Hand einzeln aus der Ablage genommen und in die vorgesehenen Löcher gesteckt, danach einzeln wieder in die Ablage zurück gelegt. Die benötigte Zeit wurde gestoppt. Der Mittelwert zweier Versuche wurde berechnet. Dann wurde der Test mit der linken Hand wiederholt.

Dieser Test besteht aus einem Steckbrett mit neun Löchern und neun Steckern. Die Probanden sollten schnellstmöglich die Stecker nacheinander aus der Ablageschale nehmen und in die Löcher stecken und danach nacheinander wieder herausnehmen und in die Ablageschale zurück legen.

Dieser Versuch wurde zweimal wiederholt und die Zeiten jeweils notiert. Der unimanuelle 9-hole-peg-Test diente als Kontrolle für die Verhaltensleistung in den u. g. bimanuellen Tests.

2.4.2. Spiegelaktivitäten

Spiegelaktivitäten können zu Bewegungen, sog. Spiegelbewegungen, führen. Dies sind unwillkürliche Bewegungen, die gleichzeitig mit einer unilateralen, willkürlichen Bewegung des kontralateralen Körperteils am homologen Muskel auftreten. Sie kommen vor allem bei Bewegungen der oberen distalen Extremitäten vor.

Bei Neugeborenen und Kindern bis zum 10. Lebensjahr sind diese Spiegelbewegungen physiologisch, da erst dann das CC soweit myelinisiert ist, dass sie deutlich abnehmen (Connolly and Stratton, 1968; Wolff et al., 1983). Mit zunehmendem Alter verschwinden diese Bewegungen dann praktisch ganz, können aber auch bei gesunden Erwachsenen elektromyographisch als Spiegelaktivitäten nachgewiesen werden. Allerdings sind die Aktivitäten sehr gering. Werden die Spiegelaktivitäten stärker, sind sie als pathologisch zu betrachten. Man findet sie gehäuft bei Patienten mit Morbus Parkinson (Cincotta et al., 2006; Espay et al., 2005), und bei chromosomalen Aberrationen, wie Klippel-Feil-Syndrom (Farmer et al., 1990) und Kallmann-Syndrom

(Danek et al., 1992; Mayston et al., 1997), sowie bei einigen Fällen von kongenitaler Hemiplegie (Nass, 1985).

Da die Intaktheit des CC ausschlaggebend für bimanuelle Bewegungen ist (Tuller and Kelso, 1989), wird hier untersucht, ob auch die MS sich in die obige Aufzählung der Erkrankungen einreihen lässt, denn auch bei dieser Erkrankung ist das CC frühzeitig durch Läsionen betroffen (Simon et al., 2001).

Zur Messung der Spiegelaktivitäten saßen die Probanden auf einem bequemen Sessel. Hier wurden wieder die schon benannten Elektroden mit demselben o. g. Aufbau verwendet. Die linke Hand wurde in Höhe des Zeigefingers fixiert, um ein Widerlager zu geben, die rechte Hand wurde am Handgelenk fixiert, um ausladende Handbewegungen zu vermeiden. Die Unterarme sollten während des Experiments ruhig auf der Lehne liegen (Abb. 18).

Dann wurden die Probanden angewiesen, mit dem linken Zeigefinger kontinuierlich mit ca. 5 % der maximalen Kraft während des ganzen Versuchsteils einen möglichst gleichmäßigen tonischen Druck gegen das fixierende Band zu halten, um eine Aktivierung des IOD I zu bewirken (Mayston et al., 1999). Diese Aktivität wurde zur besseren Kontrolle akustisch dargestellt.

Mit dem rechten Zeigefinger sollte 50mal auf Aufforderung, ca. alle 5 Sekunden, eine schnelle, ballistische Abduktionsbewegung ausgeführt werden.

Das EMG des IOD I der Spiegelhand wurde rektifiziert, zeitlich auf den Beginn der willkürlichen EMG Aktivität in der Aufgabenhand bezogen und gemittelt. Dieser Schritt der Auswertung erfolgte mit Hilfe der schon vorbenannten Spike2 Software. Spiegelaktivitäten wurden als maximale EMG Aktivität in einem Zeitfenster von 50 ms quantifiziert und über einen Bereich von 0-400 ms nach Beginn des EMG Anstieges in der Aufgabenhand ausgewertet. Der Wert wurde auf eine Baseline der mittleren EMG Aktivität 400ms vor Beginn der Spiegelaktivität bezogen.

Die Analyse erfolgte automatisiert durch eine selbst geschriebene MatLab Software (MatLab Version 6.1.0.450) [Prof. Ziemann].

Die EMG Aktivität der Spiegelhand wurde auf den Zeitpunkt Null in einem Zeitfenster von -400 ms vor bis +400 ms nach Bewegung der Aufgabenhand festgelegt. Der Zeitpunkt des Beginns von Spiegelaktivität und damit das o.g. Auswertzeitfenster konnte bei visuell erkennbarem Anstieg im EMG manuell verändert werden.

Die EMG Ableitung erfolgte wie bei der IHI über dem IOD I beider Hände.



Abbildung 18: Aufbau für die Untersuchung auf Spiegelaktivitäten Die linke Hand wurde in Höhe des Zeigefingers fixiert, um ein Widerlager zu geben, die rechte Hand wurde am Handgelenk fixiert, um ausladende Handbewegungen zu vermeiden.

2.4.3. Koordinationstests

2.4.3.1. Bimanuelle temporale Koordination (BTK)

Bei der BTK, basierend auf den Versuchen von Tuller (Tuller and Kelso, 1989), sollten die Probanden abwechselnd mit den Zeigefingern in verschiedenen Phasenrelationen, getriggert durch entsprechend aufleuchtende LEDs, tappen (Abb. 19). Auch hierdurch wurde die bimanuelle Koordination geprüft.



Abbildung 19: Aufbau der BTK und des schnellen Tappens Die LEDs für die BTK befanden sich in Augenhöhe des Probanden und in einem Abstand zu den Augen von 100 cm. Uni-axiale Akzelerometer für die genaue zeitliche Erfassung des Fingertappings wurden an den Rückseiten der proximalen Phalangen beider Zeigefinger angebracht.

Zwei LEDs eines modifizierten Interface (CED Micro 1401 Event Processor, Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, UK) wurden für einen visuellen Stimulus so programmiert (Prof. Ziemann, Spike2-Software, Version 3.0.1., Cambridge Electronic Design Ltd.), dass sie abwechselnd in zeitlich verschiedenen Abständen mit dem linken Lämpchen beginnend aufleuchteten. Die Abstände des Aufleuchtens (Phasenrelation) bewegten sich zwischen 0,1 – 0,9 Sekunden, bzw. die Lichter leuchteten gleichzeitig.

Eine Phasenrelation wurde 24mal gezeigt (ein Durchgang). In der Auswertung wurden die ersten sechs Tapps einer Phasenrelation nicht berücksichtigt, da diese Zeit zur Rhythmusfindung benötigt wurde.

Pro Durchgang wurde ein Rhythmus beibehalten. Die Reihenfolge der Phasenrelationen wurde durch das Programm zufällig bestimmt. Je zehn Durchgänge (entspricht 10 Phasenrelationen) bildeten einen Block. Es wurden vier Blöcke durchgeführt. Die Aufgabe bestand darin, den Rhythmus der LEDs möglichst genau mit den Zeigefingern beider Hände nach zu klopfen.

Für den Versuch saßen die Probanden in einem bequemen Sessel, die Schultern adduziert, Ellbogen ca. 90° flektiert, Unterarme und Hände in Pronation auf den Armlehnen liegend. Der Raum wurde abgedunkelt, um bestmögliche Sichtbarkeit der LEDs und geringstmögliche Ablenkung der Probanden zu gewährleisten.

Die LEDs des Interface hatten einen Abstand von 7 cm zu einem zentralen Fixierpunkt und wurden so aufgestellt, dass sie sich in Augenhöhe und in einem Abstand zu den Augen von 100 cm befanden. Uni-axiale Akzelerometer (Model 2256A-100; voltage sensitivity, 100 mV/g; Endevco Corp., USA) wurden an den Rückseiten der proximalen Phalangen beider Zeigefinger angebracht (Abb. 20).



Abbildung 20: Zeigefinger mit Akzelerometer in Grundposition Uni-axiale Akzelerometer für die genaue zeitliche Erfassung des Fingertappings wurden an den Rückseiten der proximalen Phalangen beider Zeigefinger angebracht. Die Zeigefinger wurden in Grundposition angehoben.

Die Zeigefinger wurden in Grundposition angehoben und bei Aufleuchten des rechten LEDs sollte mit dem rechten Finger, beim linken LED mit dem linken Finger aufgeklopft werden. Die Probanden sollten sich bei jedem Durchgang auf einen Fixationspunkt in der Mitte zwischen den LEDs konzentrieren. Am Anfang von jedem Durchgang stand eine 16-sekündige Pause, dann erfolgte ein akustisches Signal und das Blinken der LEDs begann. Die Dauer des Aufleuchtens jedes LEDs betrug 20 ms. Jeder Klopfzyklus dauerte 1 Sekunde. Die Bewegungen der Finger wurden getrennt aufgezeichnet. Bei jedem Aufklopfen des Fingers auf die Armlehne zeigte sich ein Akzelerometer-Artefakt. Dieses Artefakt diente

einer individuell angepassten Spike2 Software zur Analyse, um die Zeiten zwischen den Fingertapps zu messen.

Die Differenz dieser Zeit zur tatsächlichen Zeit der Phasenrelation wurde als Ausführungszeit notiert.

Dieser Versuchsteil wurde auf einem Computer für off-line-Analyse gespeichert. Auch hier wurde angepasste Spike2 Software (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) für die Datenerhebung und –analyse verwendet [Prof. Ziemann].

2.4.3.2. Labyrinth-Test

Des Weiteren wurden bimanuelles Koordinationsvermögen und Schnelligkeit in einem Labyrinth-Versuch getestet (Abb. 21 a und b).



Abbildung 21a: Aufbau für den Labyrinth-Test Die Abbildung zeigt die Position der Hände während des Versuches. Die rechte Hand bewegte das Rädchen, das der Kippung des Brettes nach vorn und nach hinten dient, die linke Hand dasjenige zur Kippung nach links und nach rechts.



Abbildungen 21b: Aufbau für den Labyrinth-Test Während des Versuches waren die Hände von den Tüchern bedeckt, um Sichtkorrektur zu vermeiden. Die Kugel sollte schnellstmöglich von der Anfangsposition (←) zum Ziel (*) bewegt werden. Die schwarze Linie zeigte den richtigen Weg. Die Zeit wurde gestoppt und der Mittelwert dreier Durchgänge berechnet.

Bei diesem Versuch sollte eine Kugel durch ein auf einem Brett aufgebrachtes Labyrinth, welches in zwei Raumrichtungen gekippt werden konnte, bewegt werden. Dazu sollten die Probanden mit der rechten Hand an einem Rädchen für die Vor- und Rück- und mit der linken Hand an einem für die Links- und Rechtskipfung drehen. Die Hände wurden während des Versuchs mit Tüchern abgedeckt, um eine Sichtkorrektur zu vermeiden (Abbildung 21 a und b).

Dieser Versuch wurde dreimal wiederholt und die Zeiten jeweils notiert.

2.4.3.3. Schnellstmögliches Fingertappen

Schließlich wurde durch schnellstmögliches Tappen mit dem rechten, linken und simultan mit beiden Zeigefingern sowohl uni- als auch bimanuelle Koordination und Schnelligkeit überprüft.

Der Versuchsaufbau entsprach dem der BTK, allerdings ohne den visuellen Stimulus durch die LEDs. Die Probanden mussten nacheinander je zehn Sekunden lang schnellstmöglich mit dem rechten, dem linken und beiden Zeigefingern gleichzeitig klopfen. Die Anzahl der Taps wurde off-line analysiert und notiert.

Auch dieser Versuchsteil wurde auf einem Computer für off-line-Analyse gespeichert und eine angepasste Spike2 Software (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) für die Datenerhebung und –analyse verwendet (Professor Ziemann).

2.5. Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statview-Programm (Statview for Windows, SAS Institute Inc., North Carolina, USA, Version 5.0.1) vorgenommen.

Gruppenunterschiede wurden bei SIHI und LIHI mittels ANOVA für Wiederholungsmessungen mit GRUPPE (gesunde Kontrollen und MS-Patienten) als Gruppenfaktor und S1-INTENSITÄT (sechs Intensitäten, 100 % - 150 % RMT in 10 %-Schritten) als Wiederholungsfaktor untersucht.

Gruppenunterschiede wurden bei den verschiedenen ISIs mittels ANOVA mit Wiederholungsmessungen mit GRUPPE (gesunde Kontrollen und MS-Patienten) als Gruppenfaktor und den INTERSTIMULUSINTERVALLEN (10 ms, 12 ms, 15 ms, 18 ms, 21 ms, 24 ms, 27 ms, 30 ms, 40 ms, 50ms) als Wiederholungsfaktor untersucht.

Gruppenunterschiede wurden bei der BTK mittels ANOVA mit Wiederholungsmessungen mit GRUPPE (gesunde Kontrollen und MS-Patienten) als Gruppenfaktor und GETRIGGERTES INTER-HAND-INTERVALL (10 Levels, 0 – 900 ms in 100 ms-Schritten) als Wiederholungsfaktor untersucht.

Post hoc-Tests wurden bei signifikanten Effekten oder deren Interaktionen mit t-Tests durchgeführt.

Zur Analyse von Gruppenunterschieden bei Topographie/Somatotopie der kallosalen motorischen Fasern, Spiegelbewegungen, schnellem Tappen, Labyrinth-Test und 9-Hole-Peg-Test wurde für den

Gruppenvergleich jeweils ein zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben angewendet.

Um Mikrostruktur zu effektiver Konnektivität in Beziehung zu setzen, wurden individuelle mittlere FA-Werte der Hand-TMVs mit der IHI (interhemisphärische Inhibition zwischen den Handarealen des M1) mittels linearer Regressionsanalyse korreliert.

Um die topographische Spezifität einer solchen Struktur-Funktionsbeziehung zu belegen, wurden auch die FA-Werte der Fuß-TMVs mit den IHI-Daten zwischen den M1 Handarealen korreliert.

Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ angenommen.

Die Abweichungen vom Mittelwert sind als Standardfehler (SEM) angegeben.

3. Resultate

3.1. Bildgebung

3.1.1. Topographie und Somatotopie der kallosalen motorischen Fasern bei Gesunden

Durch die Fasertraktographie konnten bei den Kontrollen die Fasern, die die beiden M1 der Hände und Füße verbinden, sichtbar gemacht werden. Die Lippenfasern waren nur bei einem Probanden (Abb. 24; Proband 11, Abb. 22) darstellbar.

Die Abbildungen 23 a, b und c zeigen die interindividuelle Variabilität der Lage der motorischen Hand-TMVs im CC (grün) in der midsagittalen Ebene im Vergleich zu den Fuß-TMVs (orange) als überlagerte Darstellung für alle 12 gesunden Probanden. Die Fasern befanden sich durchweg im posterioren Truncus und/oder dem Isthmus des CCs. Dabei lagen die Hand-TMVs etwas mehr ventral und anterior von den Fuß-TMVs. In Abbildung 22 wird die Lage der Hand- im Vergleich zu den Fuß-TMVs jedes einzelnen Probanden dargestellt. Allerdings zeigte einer der Probanden eine veränderte Somatotopie. Hier war die Lage der Fasern vertauscht: Die Fuß-TMVs lagen minimal anterior der Hand-TMVs. (Abb. 22, Proband Nr. 9).

Insgesamt lagen alle übereinander gelegten Hand-TMVs ventro-anterior der Fuß-TMVs mit Überschneidung (Abb. 23 c).

Bei dem Probanden, bei dem die Lippenfasern dargestellt werden konnten, lagen diese Fasern am weitesten anterior bis in den anterioren Truncus (Abb. 22, Proband 11). Somit sind die Fasern, die die beiden M1 verbinden, somatotopisch geordnet (Abb. 24).

Beim Übereinanderlegen der einzelnen Hand- (Abb. 23 a) und Fuß-TMVs (Abb. 23 b) zeigte sich in der Intensität der jeweiligen Faserfarbe die Übereinstimmung der Lage: je dunkler die Farbe, desto größer die Übereinstimmung der Lage bei den verschiedenen Probanden. Auch das arithmetische Mittel der Koordinaten der Hand-TMVs ($y = -14,3 \pm 3,2$ mm und $z = 17,6 \pm 0,8$ mm) und das der Fuß-TMVs ($y = -17,1 \pm 2,8$ mm und $z = 18,8 \pm 0,9$ mm) zeigte einen für beide Achsen signifikanten Unterschied ($y: p=0,049$; $z: p=0,0005$) und bestätigte ebenfalls eine weiter anteriore und ventrale Lage der Hand-TMVs im Vergleich zu den Fuß-TMVs.

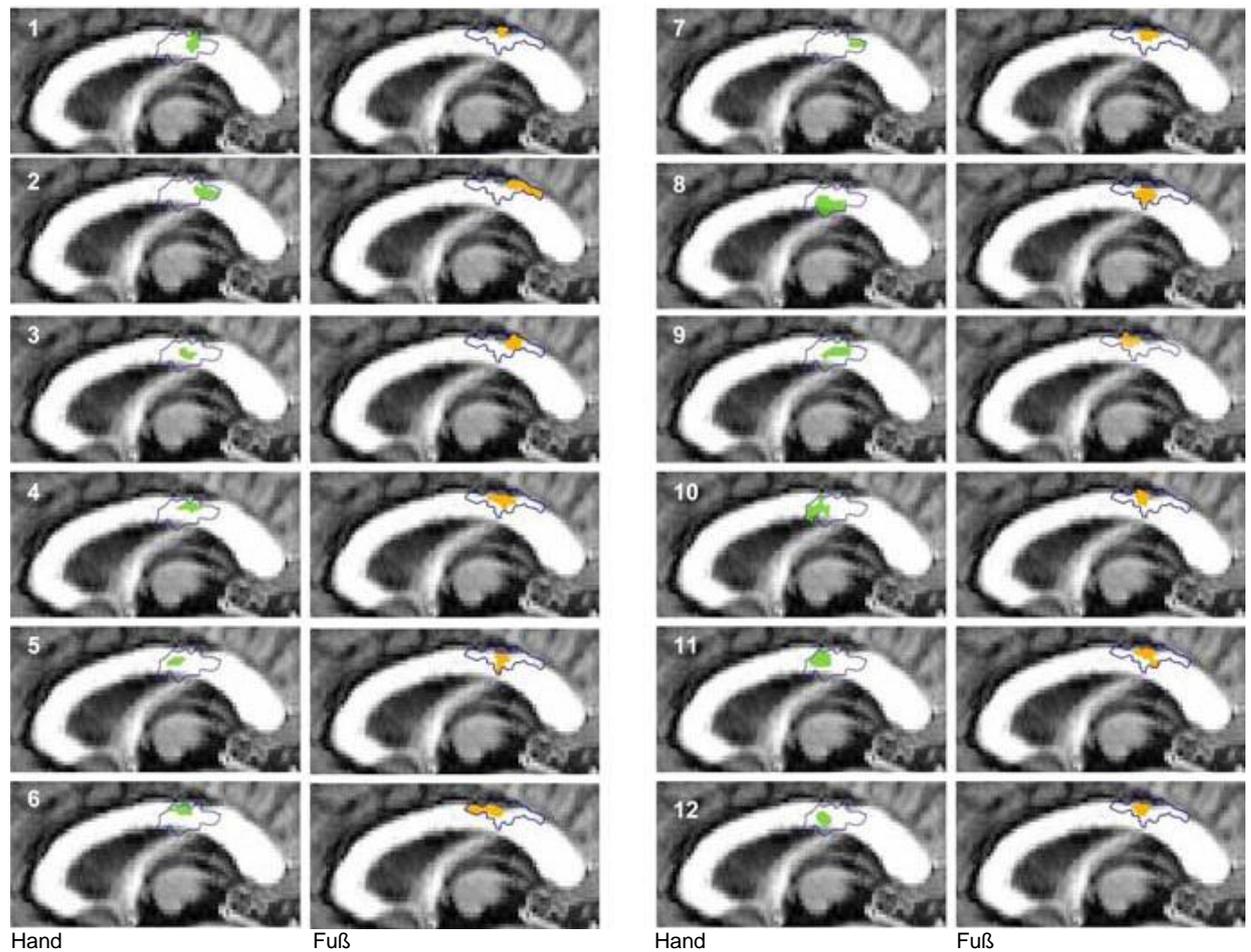


Abbildung 22: Lage der motorischen Hand- (grün) und Fuß-TMVs (orange) aller 12 gesunden Probanden TMVs befanden sich durchweg im posterioren Truncus und/oder dem Isthmus des CCs. Bei 11 von 12 Probanden waren die Hand-TMVs leicht ventral und anterior der Fuß-TMVs lokalisiert, lediglich bei Proband 9 lagen die Fuß-TMVs minimal anterior der Hand-TMVs.

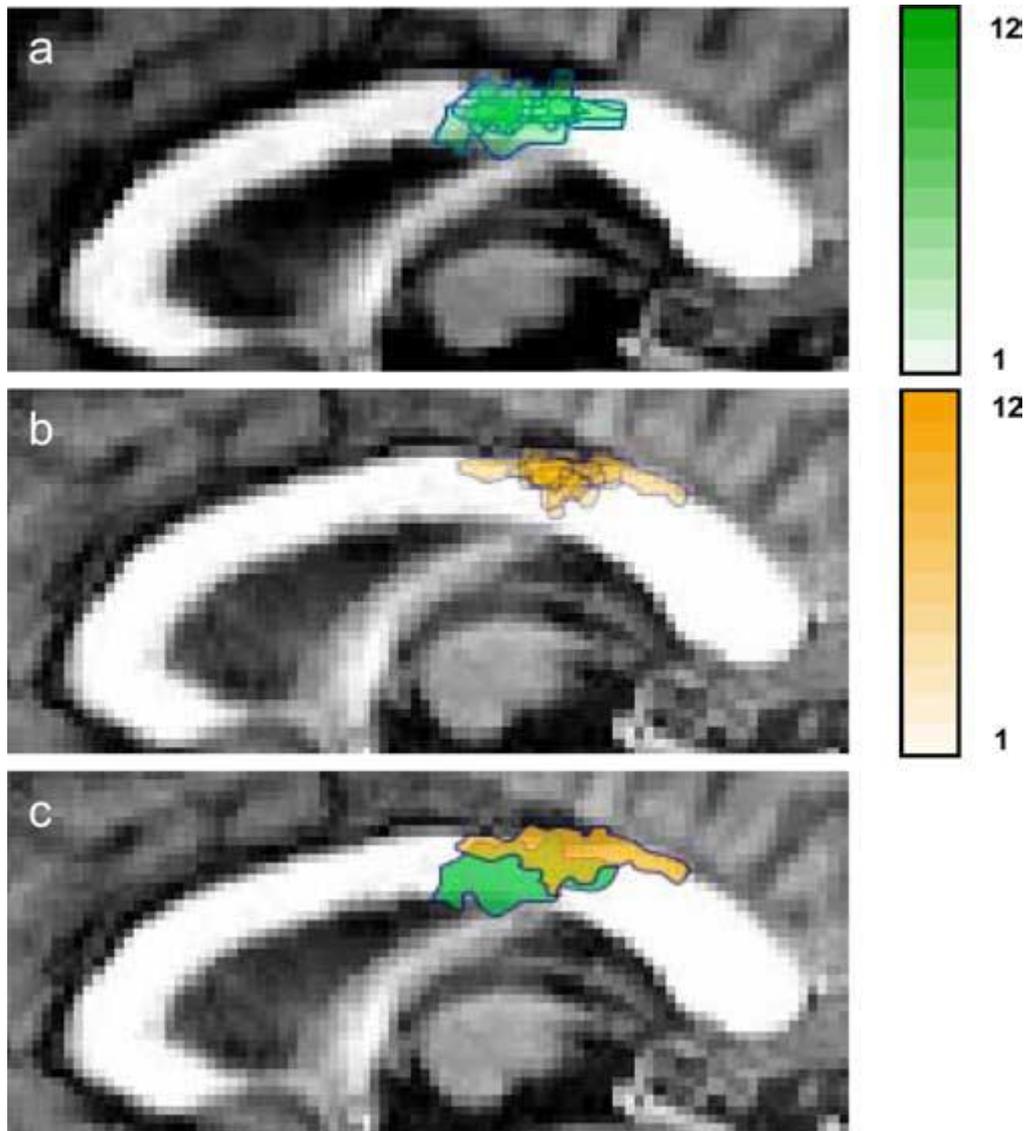


Abbildung 23: Interindividuelle Variabilität Die einzelnen Hand- (a) und Fußfaserareale (b) wurden übereinandergelegt. Je dunkler die Farben, desto mehr Übereinstimmungen der Lage zwischen den Probanden (entsprechend des seitlich der Abbildungen dargestellten Farbbalkens). Abbildung 23 c zeigt die gesamte Ausdehnung aller übereinandergelegten Faserbündel der 12 Probanden für Hand- (grün) und Fuß-TMV (orange).

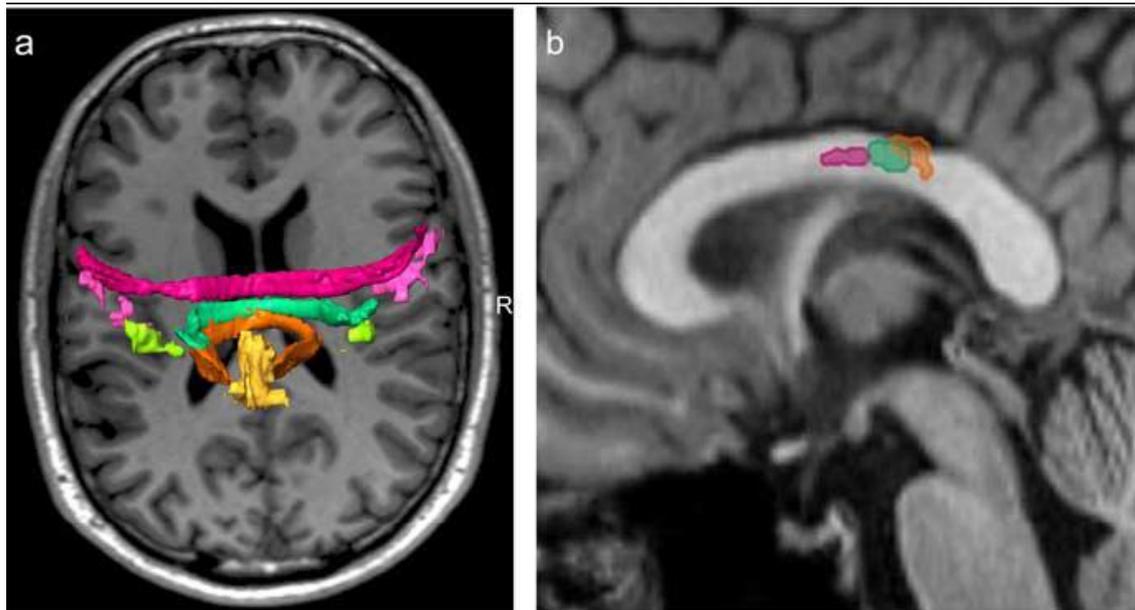


Abbildung 24: Faserbündel der Hand-, Fuß- und Lippenareale Darstellung der M1 Hand-, Fuß- und Lippenareale (hellere Farben) und der dazugehörigen TMVs (dunklere Farben) (a) des Probanden 11 als 3-D-Objekte (Lippen rot, Hände grün, Füße gelb/orange) und in der midsagittalen Ebene im CC (b).

3.1.2. FA-Werte

Bei der Analyse der FA-Werte der Hand-TMVs konnte festgestellt werden, dass die Werte der Patienten durchschnittlich signifikant niedriger lagen als bei den Kontrollen (Kontrollen $0,852 \pm 0,007$, Patienten $0,812 \pm 0,016$, $p=0,0327$)(Abb. 25). Die FA-Werte der Fuß-TMVs im CC wurden nur bei den Kontrollen ermittelt.

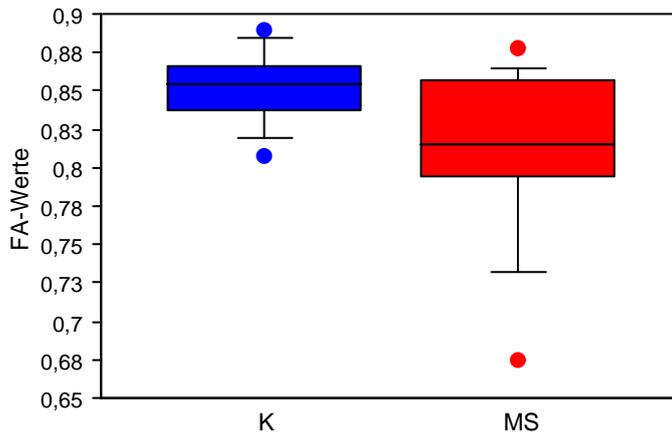


Abbildung 25: FA-Werte in den TMVs (Handfasern) der Kontrollen (blau) und Patienten (rot) Die Werte der Patienten (n=12) waren durchschnittlich signifikant niedriger als bei den Kontrollen (n=12) ($p=0,0327$). Außerdem war die Streuung bei den Patienten größer (Kontrollen $0,852 \pm 0,024$ (StD), Patienten $0,812 \pm 0,056$ (StD)).

3.2. Transkranielle Magnetstimulation

3.2.1. IHI bei ISI 12 ms (SIHI)

Die ANOVA bei SIHI zeigte signifikante Effekte von GRUPPE ($F=4,93$, $p=0,037$) und S1-INTENSITÄT ($F=36,0$, $p<0,0001$), während die Interaktion von GRUPPE und S1-INTENSITÄT nicht signifikant war ($F=1,68$, $p=0,15$) (Abb. 26).

Post hoc t-Tests waren bei IHI 130, IHI 140 und IHI 150 signifikant unterschiedlich (IHI130: Kontrollen $59,7\% \pm 6,877\%$, Patienten $35,9\% \pm 6,819\%$, $p=0,0223$; IHI140: Kontrollen $64,2\% \pm 7,228\%$, Patienten $38,1\% \pm 9,141\%$, $p=0,0368$; IHI150: Kontrollen $75,6\% \pm 4,998\%$, Patienten $51,0\% \pm 5,721\%$, $p=0,0038$), wobei bei IHI 130 bei einem Patienten und

bei IHI 140 bei zwei Patienten sogar eine interhemisphärische Fazilitierung stattfand. Bei IHI 100, IHI 110 und IHI 120 lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor (IHI100: Kontrollen $14,5\% \pm 7,512\%$, Patienten $10,1\% \pm 6,349\%$, $p=0,6619$; IHI110: Kontrollen $29,3\% \pm 8,014\%$, Patienten $8,8\% \pm 8,099\%$, $p=0,0856$; IHI120: Kontrollen $43,3\% \pm 9,091\%$, Patienten $30,4\% \pm 6,532\%$, $p=0,2572$).

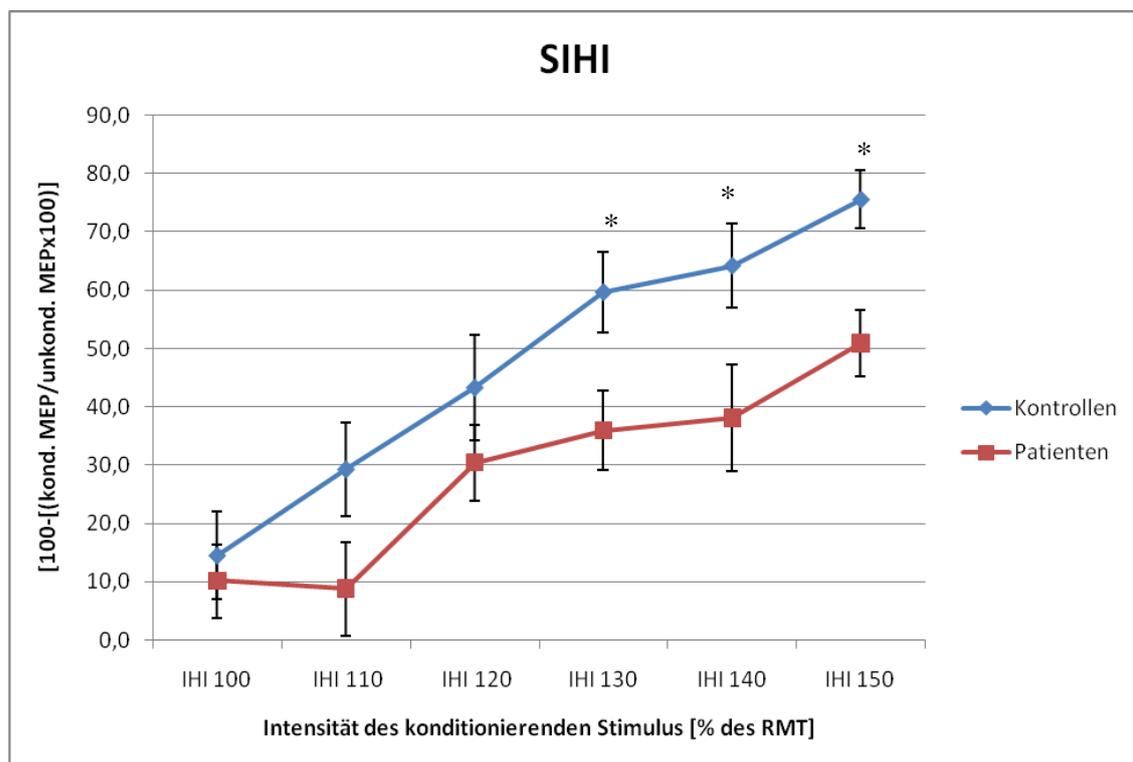


Abbildung 26: SIHI der Kontrollen (blau) und Patienten (rot) Die ANOVA bei SIHI zeigte signifikante Effekte von GRUPPE ($F=4,93$, $p=0,037$) und S1-INTENSITÄT ($F=36,0$, $p<0,0001$), während die Interaktion von GRUPPE und S1-INTENSITÄT nicht signifikant war ($F=1,68$, $p=0,15$). Das heißt, die IHI-Werte beider Gruppen erhöhten sich bei steigender Stimulusintensität, waren aber bei Patienten ($n=13$) insgesamt signifikant niedriger als bei den Kontrollen ($n=12$). Bei IHI 130, IHI 140 und IHI 150 waren Werte signifikant unterschiedlich ($p=0,0223$, $p=0,0368$, $p=0,0038$). Bei IHI 100, IHI 110 und IHI 120 lagen keine signifikanten Unterschiede vor. * $p < 0,05$

3.2.2. IHI bei ISI 40 ms (LIHI)

Die ANOVA bei LIHI zeigte signifikante Effekte der S1-INTENSITÄT ($F=14,3$, $p<0,0001$) und der Interaktion von GRUPPE und S1-INTENSITÄT ($F=4,74$, $p=0,0006$), während der Effekt von GRUPPE nicht signifikant war ($F=0,003$, $p=0,95$) (Abb. 27).

Wie in Abbildung 27 zu sehen, stieg die Inhibition bei den Kontrollen nur leicht, während sie bei den Patienten bei IHI 100, IHI 110 und IHI 120 unter den Werten der Kontrollen lag, zwischen IHI 110 und IHI 130 aber einen starken Anstieg zeigte und dann, ab IHI 130, die Werte der Kontrollen überstieg.

Im Unterschied zur Untersuchung mit ISI 12 ms, zeigte sich hier nur bei IHI 110 ein signifikanter Unterschied im Ausmaß der IHI zwischen den Gruppen (Kontrollen $28,6\% \pm 6,873\%$, Patienten $11,0\% \pm 4,848\%$, $p=0,0456$). Interhemisphärische Fazilitierungen zeigten sich bei einer Kontrolle und 4 Patienten.

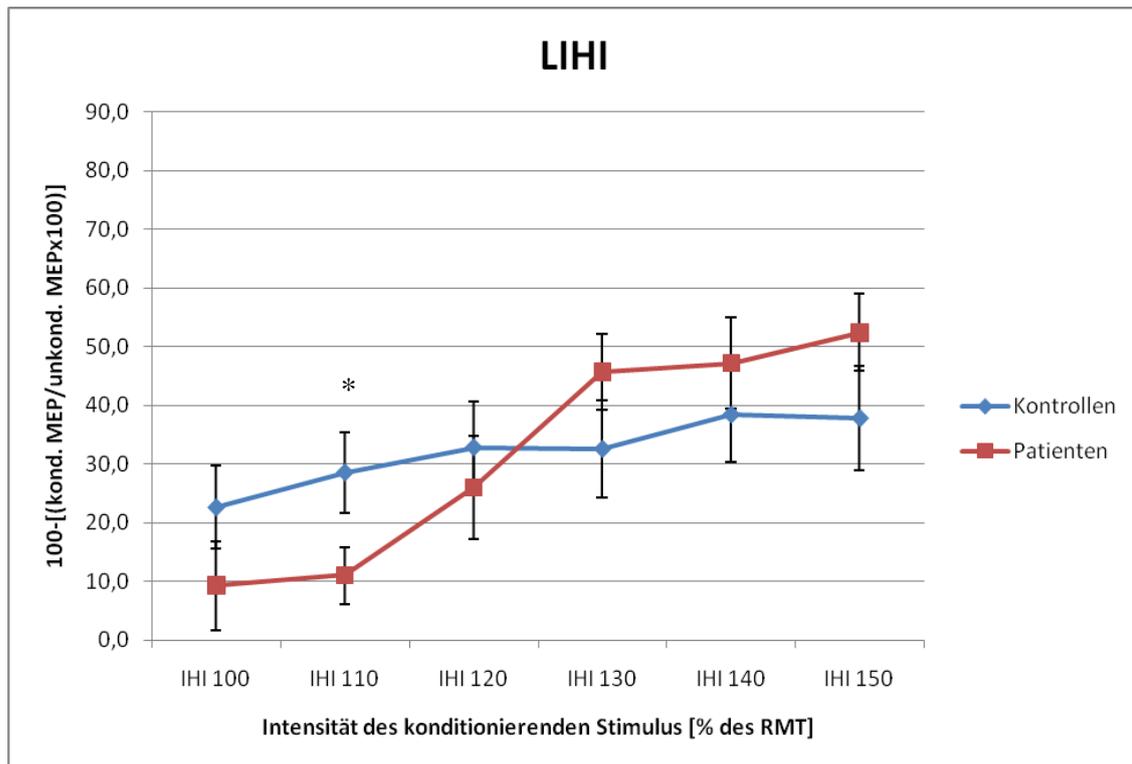


Abbildung 27: LIHI der Kontrollen (blau) und Patienten (rot) Die ANOVA bei LIHI zeigte signifikante Effekte der S1-INTENSITÄT ($F=14,3$, $p<0,0001$) und der Interaktion von GRUPPE und S1-INTENSITÄT ($F=4,74$, $p=0,0006$), während der Effekt von GRUPPE nicht signifikant war ($F=0,003$, $p=0,95$). Die IHI bei 110 % RMT war bei den Patienten ($n=13$) signifikant niedriger als bei den Kontrollen ($n=12$) ($p=0,0456$) * $p<0,05$.

3.2.3. IHI bei verschiedenen ISIs

Repeated Measures ANOVA zeigte beim Gruppen- und Wiederholungsfaktor keine signifikanten Unterschiede ($F=0,069$, $p=0,7955$) zwischen den Kontrollen ($n=12$) und den Patienten ($n=13$) (Abb. 28).

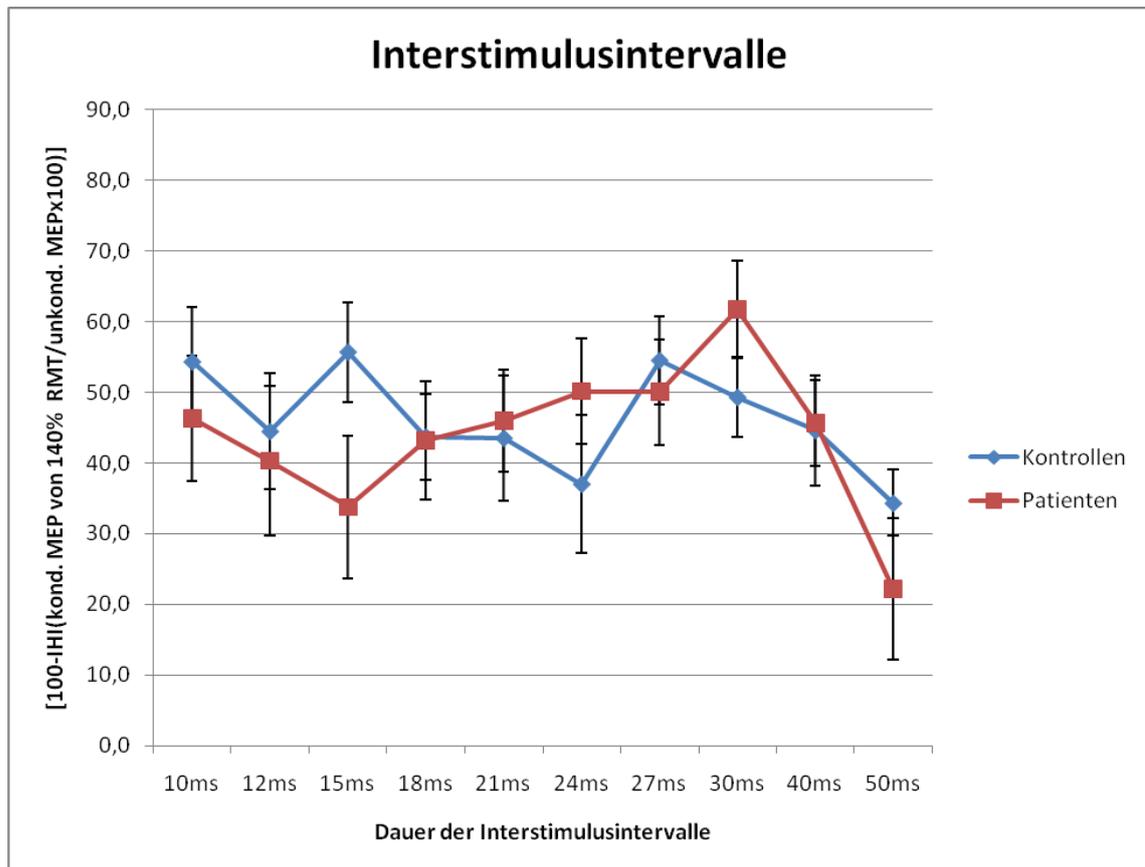


Abbildung 28: IHI bei verschiedenen ISIs der Kontrollen (blau) und Patienten (rot) Repeated Measures ANOVA zeigte beim Gruppen- und Wiederholungsfaktor keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kontrollen (n=12) und den Patienten (n=13).

3.3. Behaviorale Tests

3.3.1. 9-hole-Peg Test

Bei dieser Untersuchung wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Gruppen gefunden (Peg rechts: Kontrollen 17,8 s \pm 0,451 s, Patienten 19,0 s \pm 0,925 s, $p=0,2869$; Peg links: Kontrollen 18,0 s \pm 0,609 s, Patienten 20,3 s \pm 1,036 s, $p=0,0876$) (Abb. 29 und 30).

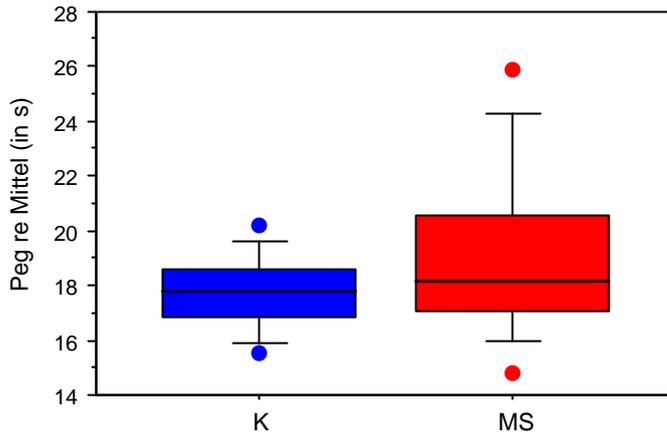


Abbildung 29: 9-hole-Peg Test rechts der Kontrollen (blau) und Patienten (rot) Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,2869$).

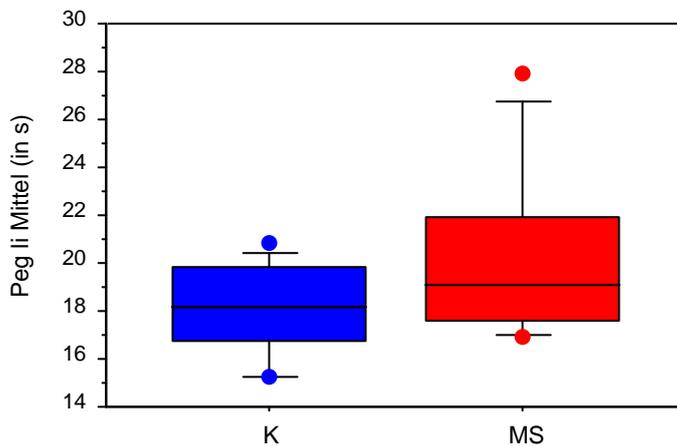


Abbildung 30: 9-hole-Peg Test links der Kontrollen (blau) und Patienten (rot) Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,0876$).

3.3.2. Spiegelaktivitäten

Bei den Spiegelaktivitäten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,0811$) sondern lediglich eine Tendenz hin zu höheren Spiegelaktivitäten bei den Kontrollen (Abb. 31). Die Werte der

Kontrollen lagen zwischen 2,711% – 126,566%, Mittelwert: 45,28% ± 9,97%, die Werte der Patienten zwischen 2,972% – 57,886%, Mittelwert: 26,09% ± 4,18%.

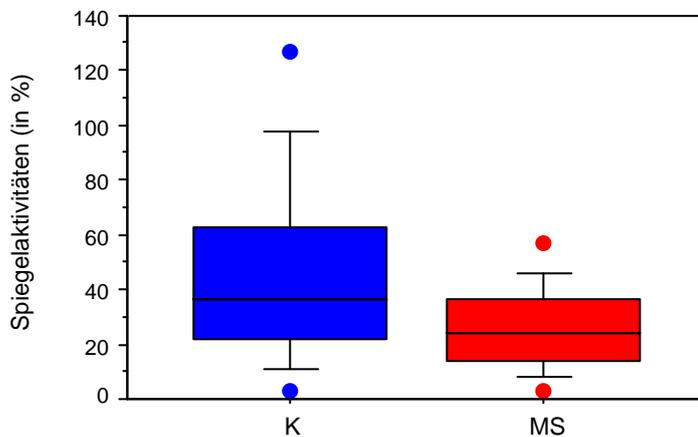


Abbildung 31: Spiegelaktivitäten der Kontrollen (blau) und Patienten (rot) Bei den Spiegelaktivitäten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,0811$). Es zeigte sich ein Trend hin zu höherer EMG-Spiegelaktivität bei den Kontrollen.

3.3.3. Koordinationstests

3.3.3.1. Bimanuelle temporale Koordination (BTK)

Bei dieser Untersuchung stellte sich heraus, dass die Patienten die Phasenrelationen genauer einhielten mit einer geringeren Streuung als die Kontrollen. Die größten Abweichungen vom „Soll“ wurden bei 100 ms (Kontrollen +113,1 ms, Patienten +81,1 ms) und 900 ms (Kontrollen -124,5 ms, Patienten - 65,2 ms) bei beiden Gruppen produziert (Abb. 32).

Die ANOVA zeigte keinen signifikanten Unterschied für Gruppe ($F=1,38$, $p=0,25$), aber signifikante Effekte der Phase ($F=18,9$, $p<0,0001$) und der Interaktion von Gruppe mit Phase ($F=3,07$, $p=0,018$).

Bei der Teilung der Phasenrelationen in zwei verschiedene Bereiche, in in-Phase (0 ms) bis 400 ms (der linke Zeigefinger war der führende Finger) und anti-Phase (500 ms) bis 900 ms (der rechte Zeigefinger war der führende Finger), ergaben sich signifikante Unterschiede bei dem Bereich „500 ms – 900 ms zwischen Probanden und Patienten: Im Bereich „0 ms – 400 ms“ zeigte sich ein signifikanter Effekt bei Phase ($F=14,65$, $p<0,0001$). Keine signifikanten Effekte zeigten sich bei Gruppe ($F=2,31$, $p=0,14$) und bei der Interaktion von Gruppe und Phase ($F=0,8$, $p=0,53$). Im Bereich „500 ms – 900 ms“ zeigten sich signifikante Effekte sowohl für Gruppe ($F=5,9$, $p=0,024$) als auch für Phase ($F=30,5$, $p=<0,0001$) und für Interaktion zwischen Gruppe und Phase ($F=2,6$, $p=0,03$) (Abb. 32).

Auch hier zeigte sich, dass die Patienten sich genauer an die Phasenrelationen hielten, als die Kontrollen und auch weniger Streuung zeigten als die Kontrollen.

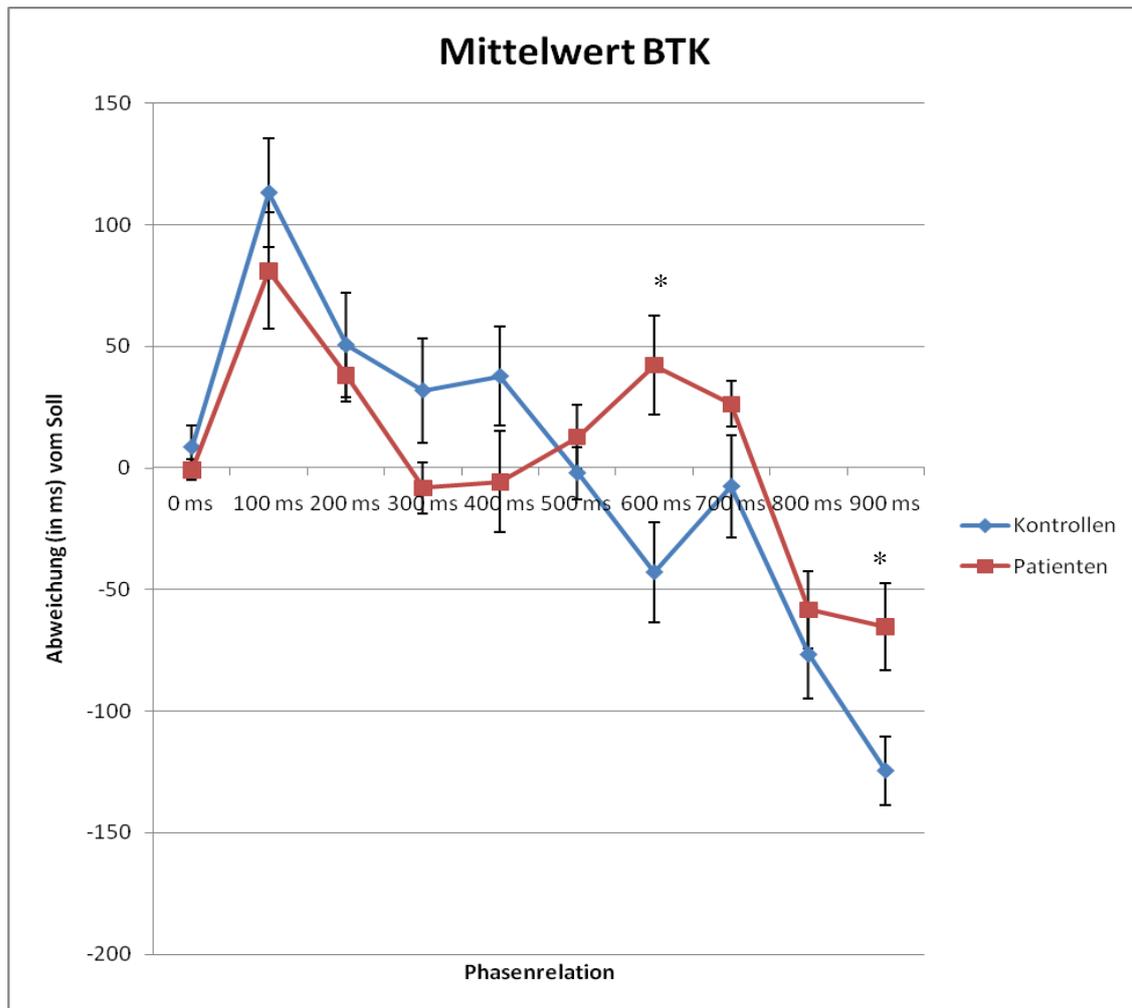


Abbildung 32: BTK der Kontrollen (blau) und Patienten (rot) Die Patienten (n=12) hielten die Phasenrelationen genauer ein, als die Kontrollen (n=12). Die größten Abweichungen vom „Soll“ wurden bei 100 ms und 900 ms bei beiden Gruppen produziert. Ein post hoc t-Test zeigte bei den Phasenrelationen 600 ms und 900 ms (*) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,0076$, Kontrollen $\pm 20,462$, Patienten $\pm 20,469$ bei 600 ms und $p=0,0164$, Kontrollen $\pm 14,034$, Patienten $\pm 17,989$ bei 900 ms).

3.3.3.2. Labyrinth-Test

Bei dieser Untersuchung zeigten sich in der ANOVA keine signifikanten Unterschiede beim Gruppenfaktor in der mittleren Dauer des Tests (Mittelwert der Kontrollen $42,9 \text{ s} \pm 3,9 \text{ s}$, Mittelwert der Patienten $55,6 \text{ s} \pm$

5,5 s, $p=0,082$), sondern nur eine Tendenz hin zu einer besseren Testleistung bei den Kontrollen (Abb. 33).

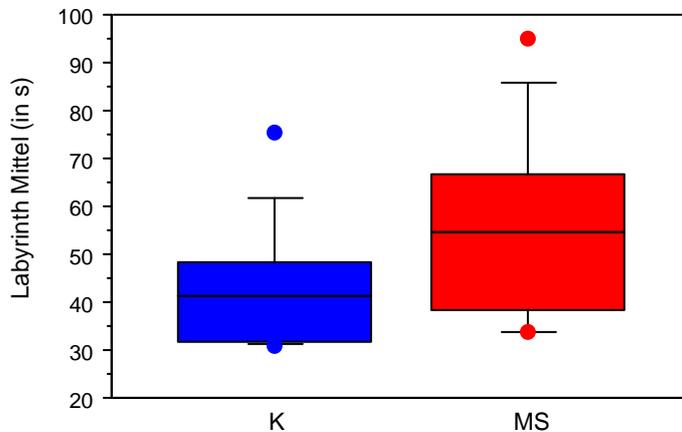


Abbildung 33: Labyrinth-Test der Kontrollen (blau) und Patienten (rot) Beim Mittelwert der drei Labyrinthversuche zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,082$). Die Patienten ($n=12$) waren im Mittel tendenziell langsamer als die Kontrollen ($n=11$): 55,6 s vs. 42,9 s.

3.3.3.3. Schnellstmögliches Fingertappen

Bei allen drei Untersuchungen zum schnellen Tappen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die mittlere Anzahl der Tapps in einer 10-Sekunden-Periode betrug bei den Kontrollen rechts: $57,27 \pm 6,1$ Taps, links: $54,18 \pm 8,1$ Taps, bimanuell: $51,82 \pm 7,7$ Taps, bei den Patienten rechts: $55,27 \pm 7,6$ Taps, links: $50,73 \pm 6,1$ Taps, bimanuell: $49,36 \pm 6,8$ Taps (alle $p > 0,25$).

3.4. Korrelationen der verschiedenen Versuchteile bei Kontrollen und Patienten

3.4.1. Korrelation von Hand- und Fuß-TMVs

Die lineare Regressionsanalyse zeigte keine signifikante Korrelation der FA-Werte zwischen Hand- und Fuß-TMVs im CC ($r=0,269$, $p=0,40$)(Abb. 34).

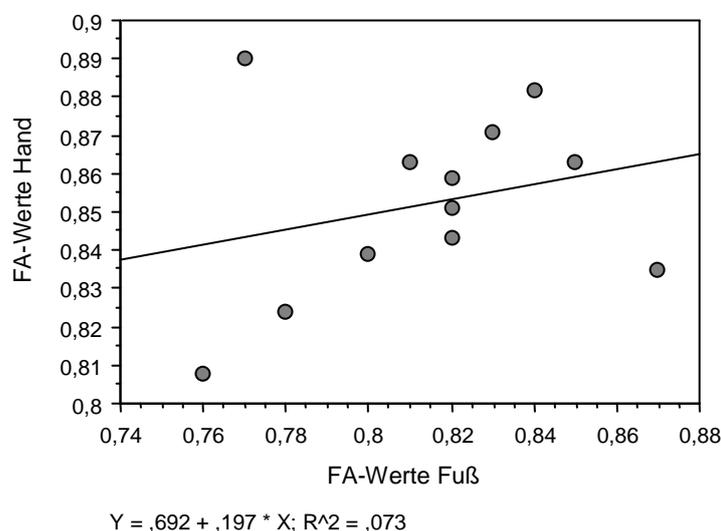


Abbildung 34: Lineare Regressionsanalyse von Hand- und Fuß-TMVs Die Werte der Hand- und Fuß-TMVs der Kontrollen ($n=12$) korrelieren nicht miteinander ($r=0,269$, $p=0,3972$).

3.4.2. FA-Werte und IHI

Die lineare Regressionsanalyse zeigte bei den Kontrollen eine signifikante Korrelation zwischen den mittleren FA-Werten der Hand-

TMVs bei SIHI für IHI 130 ($r=0,592$; $p=0,0428$), IHI 140 ($r=0,654$; $p=0,0212$) und IHI 150 ($r=0,593$; $p=0,0422$) (Abb. 35, 36 und 37).

Die Schwellenwerte für 25 % und 50 % IHI korrelierten negativ mit den FA-Werten der Hand ($r =0,60$; $p=0,04$ resp. $r=0,64$; $p=0,02$) (Abb. 41a).

Die ebenfalls bei den Kontrollen erhobenen mittleren FA-Werte der Fuß-TMV korrelieren weder mit der IHI und noch mit den Schwellenwerten (alle p -Werte $>0,6$) (Abb. 38, 39, 40 und 41b).

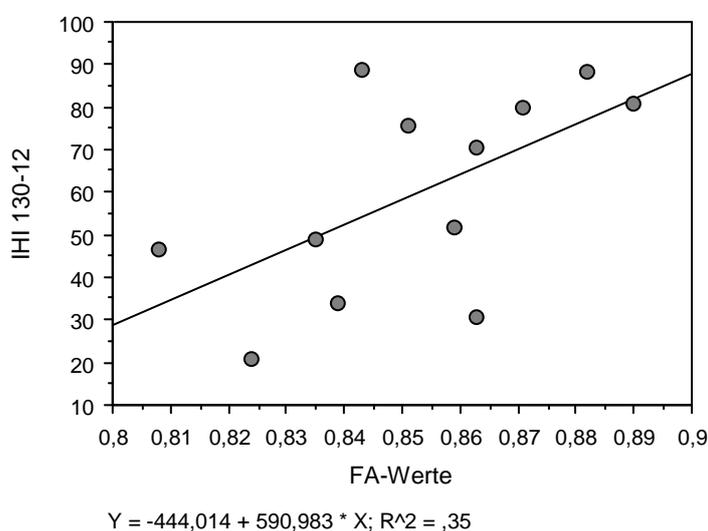


Abbildung 35: Lineare Regressionsanalyse von SIHI 130 und FA-Werten der Hand Die Regressionsanalyse zeigte eine signifikante Korrelation zwischen FA-Werten und einer S1 Stimulusintensität von 130% bei SIHI ($r=0,592$ und $p=0,0428$) ($n=12$).

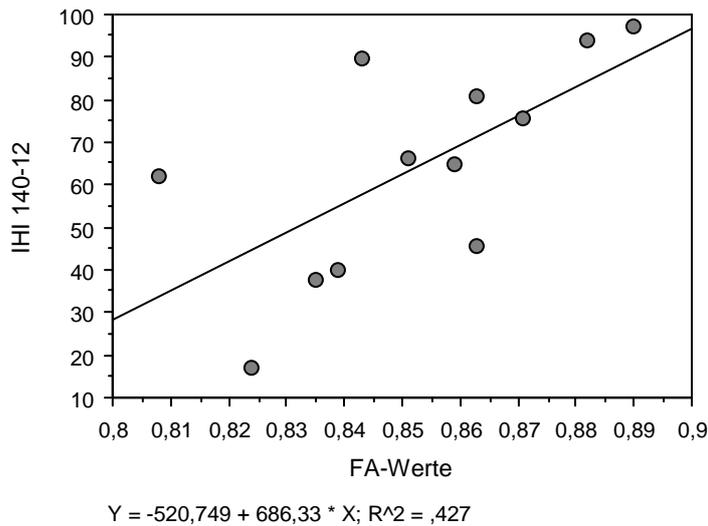


Abbildung 36: Lineare Regressionsanalyse von SIHI 140 und FA-Werten der Hand Die Regressionsanalyse zeigte eine signifikante Korrelation zwischen FA-Werten und einer S1 Stimulusintensität von 140% bei SIHI ($r=0,654$ und $p= 0,0212$) ($n=12$).

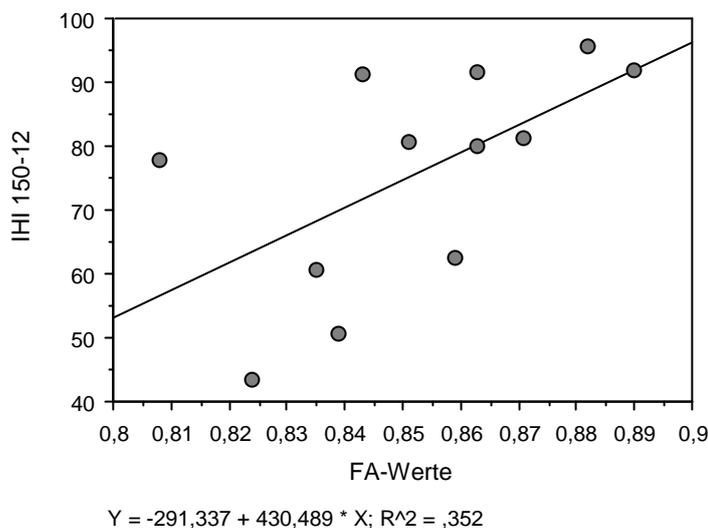
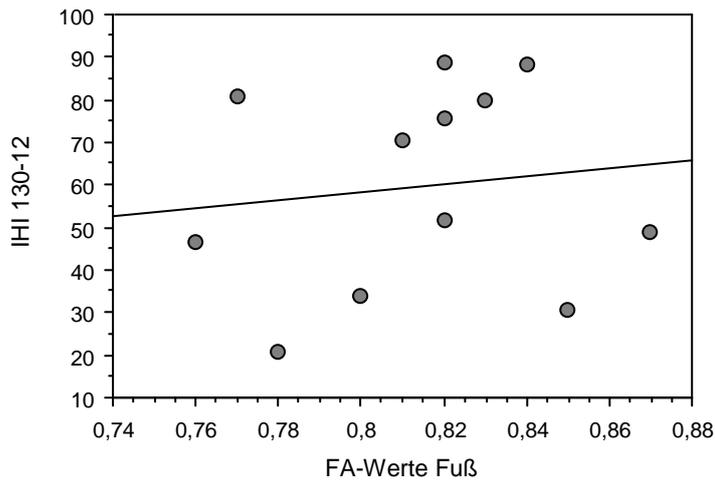
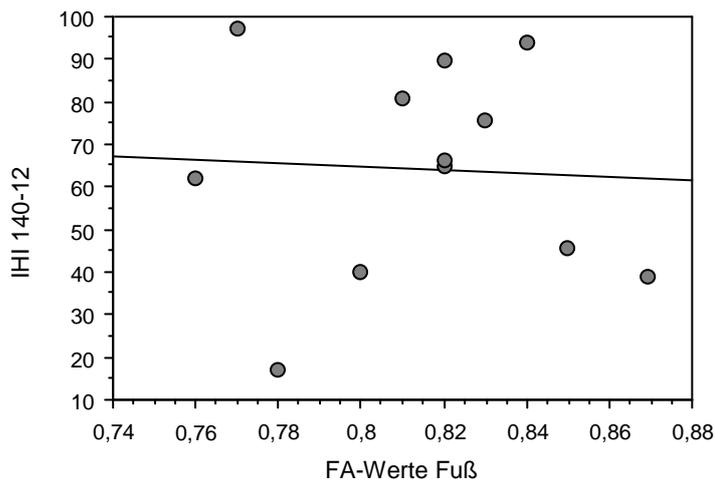


Abbildung 37: Lineare Regressionsanalyse von SIHI 150 und FA-Werten der Hand Die Regressionsanalyse zeigte eine signifikante Korrelation zwischen FA-Werten und einer S1 Stimulusintensität von 150% SIHI ($r=0,593$ und $p=0,0422$) ($n=12$).



$Y = -15,09 + 91,86 * X; R^2 = ,016$

Abbildung 38: Lineare Regressionsanalyse von SIHI 130 und FA-Werten des Fußes Die FA-Werte der Fuß-TMVs der Kontrollen (n=12) korrelierten nicht mit IHI 130 bei SIHI (p=0,6971).



$Y = 97,496 - 40,855 * X; R^2 = ,003$

Abbildung 39: Lineare Regressionsanalyse von SIHI 140 und FA-Werten des Fußes Die FA-Werte der Fuß-TMVs der Kontrollen (n=12) korrelierten nicht mit IHI 140 bei SIHI (p=0,8696).

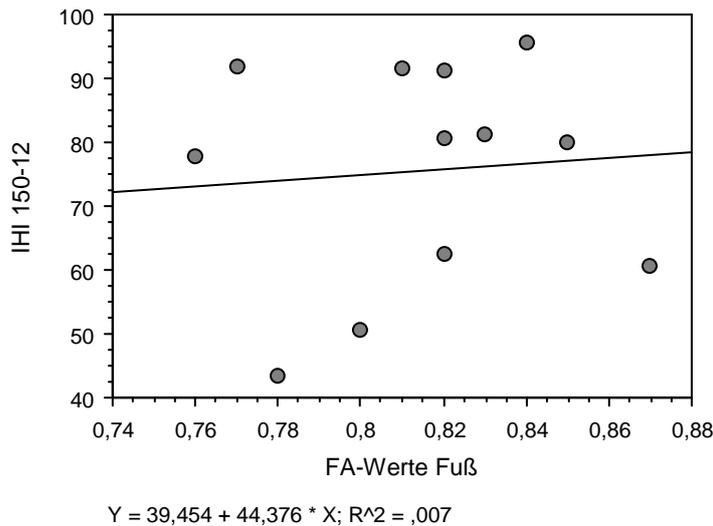


Abbildung 40: Lineare Regressionsanalyse von SIHI 150 und FA-Werten des Fußes Die FA-Werte der Fuß-TMV's der Kontrollen (n=12) korrelierten nicht mit IHI 150 bei SIHI (p=0,7962).

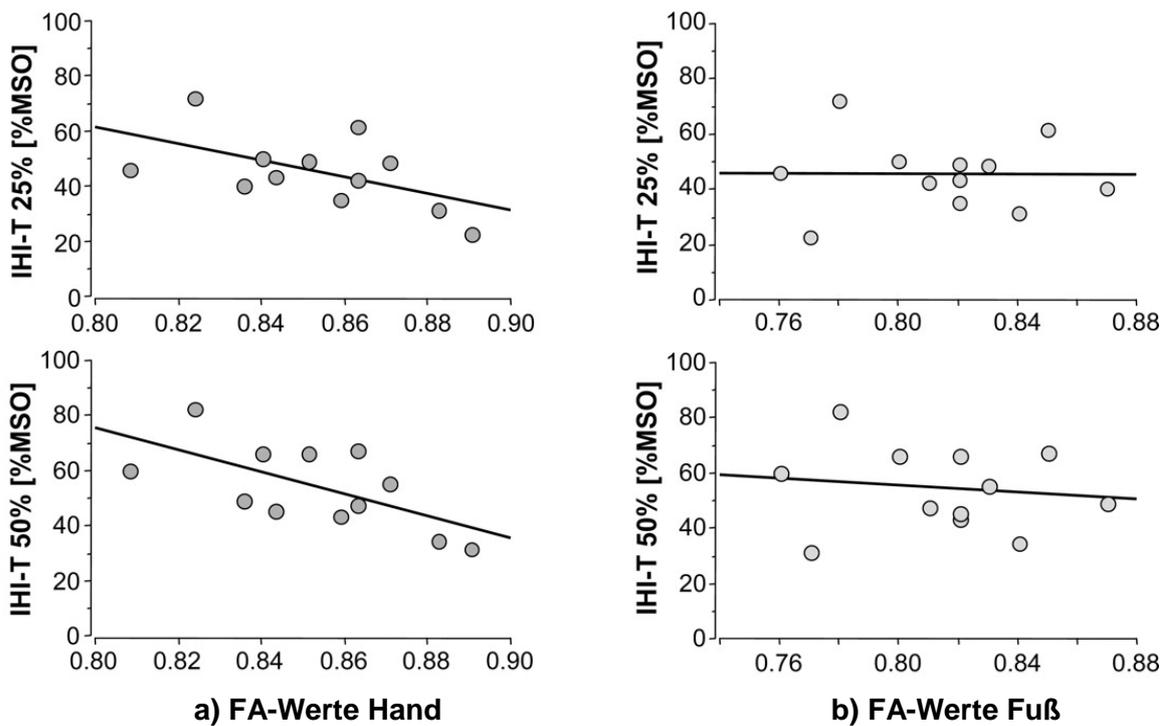


Abbildung 41: Lineare Regressionsanalyse der Intensität von Schwellenwerten der FA-Werte von Hand und Fuß Eine negative Korrelation mit der Intensität des Schwellenwertes (IHI-T) des konditionierenden Pulses (in Prozent des maximalen Stimulatoroutputs (%MSO)), um 25 % IHI ($r = -0,60$; $p = 0,04$) und 50% IHI ($r = -0,64$; $p = 0,02$) zu produzieren, lag vor. Diese Korrelation war bei den Fuß-TMV's nicht gegeben.

In der Patientengruppe zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den FA-Werten und SIHI (alle $p > 0,2$).

3.4.3. IHI - Spiegelaktivitäten

Zwischen IHI und Spiegelaktivitäten konnte bei den Kontrollen eine inverse Korrelation bei ISI 12 ms bei IHI 120 ($r = -0,839$; $p = 0,0006$) gefunden werden (Abb. 42). Bei ISI 40 ms zeigten sich signifikante Zusammenhänge bei IHI 130 ($r = -0,757$; $p = 0,0043$), IHI 140 ($r = -0,651$; $p = 0,0219$) und IHI 150 ($r = -0,792$; $p = 0,0021$) (Abb. 43, 44 und 45). Bei IHI 120 war die inverse Korrelation zwar nicht signifikant, aber eine deutliche Tendenz erkennbar ($r = -0,573$; $p = 0,0513$) (Abb. 46).

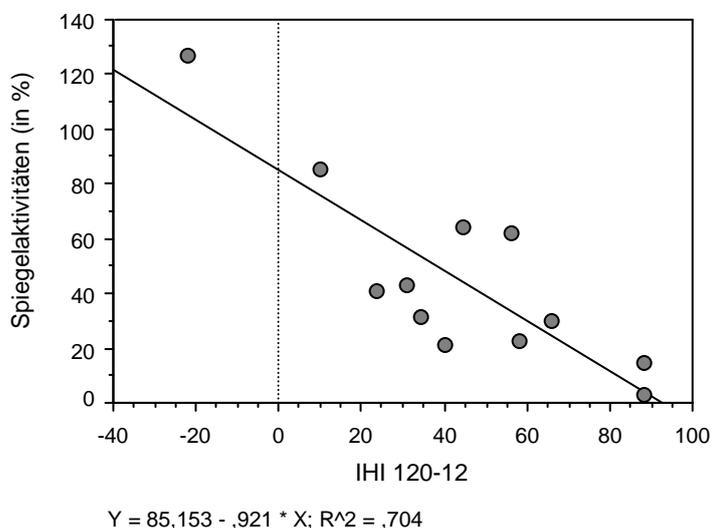


Abbildung 42: Lineare Regressionsanalyse von Spiegelaktivitäten und SIHI 120

Bei den Kontrollen ($n=12$) ergab sich eine signifikante negative Korrelation bei SIHI zwischen IHI 120 und Spiegelaktivitäten ($r = -0,839$; $p = 0,0006$).

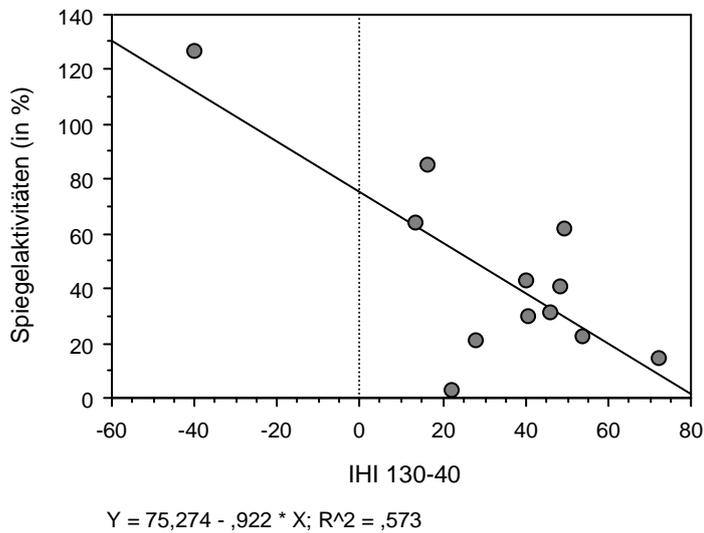


Abbildung 43: Lineare Regressionsanalyse von Spiegelaktivitäten und LIHI 130

Bei den Kontrollen (n=12) ergab sich eine signifikante negative Korrelation bei LIHI zwischen IHI 130 und Spiegelaktivitäten (r=-0,757; p=0,0043).

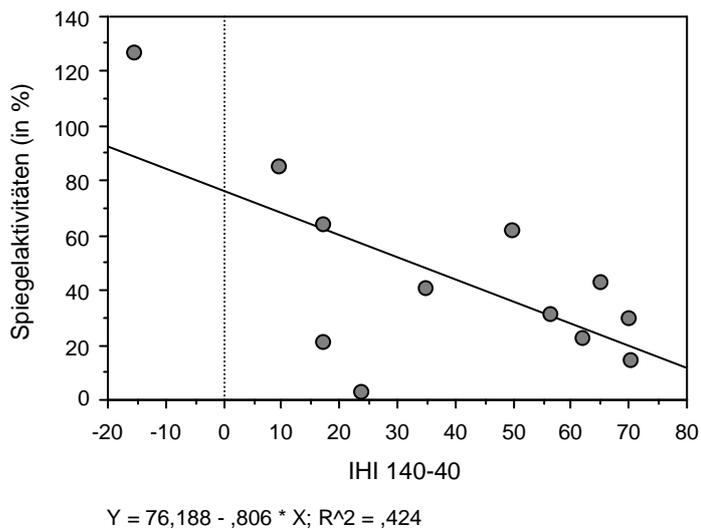


Abbildung 44: Lineare Regressionsanalyse von Spiegelaktivitäten und LIHI 140

Bei den Kontrollen (n=12) ergab sich eine signifikante negative Korrelation bei LIHI zwischen IHI 140 und Spiegelaktivitäten (r=-0,651; p=0,0219).

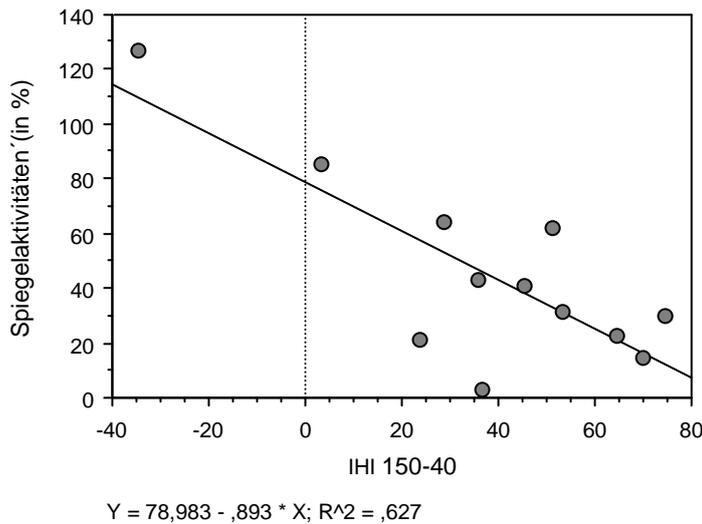


Abbildung 45: Lineare Regressionsanalyse von Spiegelaktivitäten und LIHI 150
 Bei den Kontrollen (n=12) ergab sich eine signifikante negative Korrelation bei LIHI zwischen IHI 150 und Spiegelaktivitäten (r=-0,792; p=0,0021).

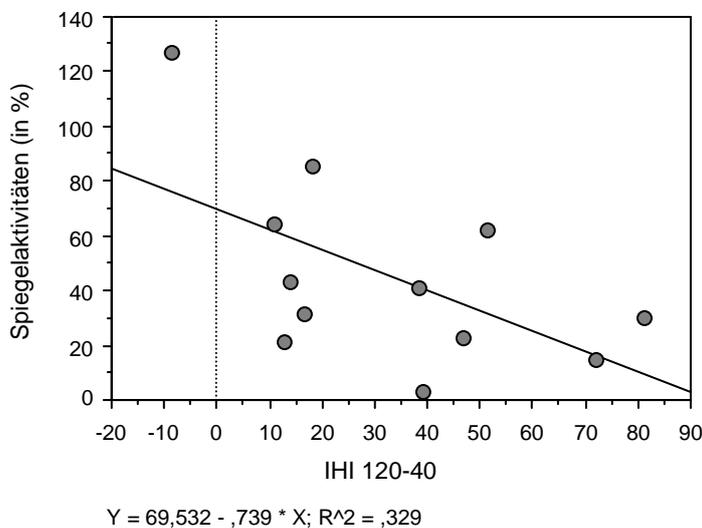


Abbildung 46: Lineare Regressionsanalyse von Spiegelaktivitäten und LIHI 120
 Bei LIHI zwischen IHI 120 und Spiegelaktivitäten war die Korrelation bei den Kontrollen (n=12) zwar nicht signifikant, aber eine deutliche Tendenz erkennbar (r=-0,573; p=0,0513)

In der Patientengruppe zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen IHI und Spiegelaktivitäten.

3.4.4. Weitere vergleichende Untersuchungen

Es wurden alle bildgebenden und elektrophysiologischen Daten mit den behavioralen Daten verglichen. Es gab keine weiteren Korrelationen als die vorher beschriebenen.

3.5. Fallbeispiele

Die folgenden Indexfälle zeigen, dass anhand von makrostrukturellen, mikrostrukturellen und funktionellen Daten wichtige Informationen gewonnen werden können.

3.5.1 Indexpatient 1

Wie in Abbildungen 47 a und b deutlich zu sehen ist, lag bei dem Indexpatienten 1 eine Läsion im CC im posterioren Anteil der Hand-TMVs, in der diese abbrechen. Entsprechend dieser Läsion konnte ein stark erniedrigter FA-Wert (0,675) im Vergleich zu anderen Patienten festgestellt werden (Abb. 48, eingekreist).

Auch bei den IHIs zeigte dieser Patient Auffälligkeiten. Sowohl bei den IHIs bei SIHI, als auch bei LIHI waren die Werte sehr niedrig, d. h.

indikativ für nur wenig Inhibition und stiegen bei höheren Intensitäten nur leicht. Bei LIHI zeigte er sogar Fazilitierungen bei IHI 110, IHI 130 und IHI 140 (Abb. 49 und 50).

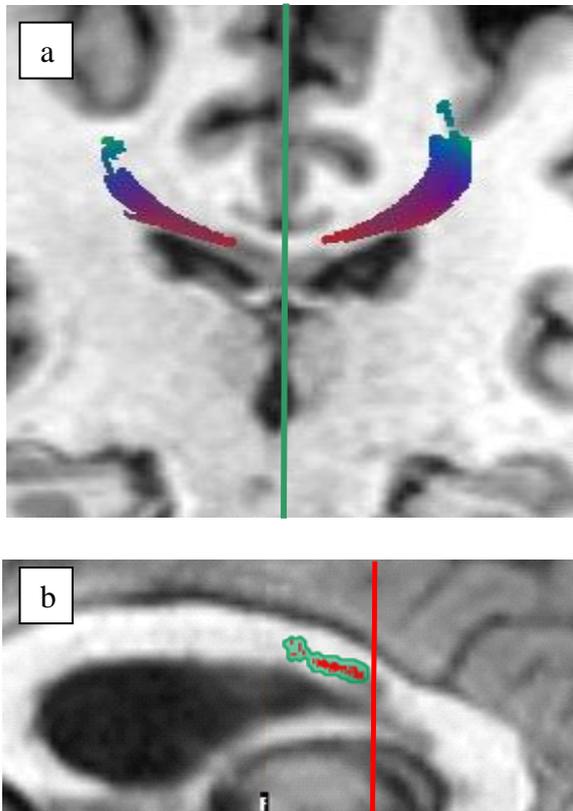


Abbildung 47a und b: Bilder des CC von Indexpatient 1 Im CC-Handareal abbrechende Fasern bei Indexpatient 1 im Koronalschnitt (a) und im Sagittalschnitt (b).

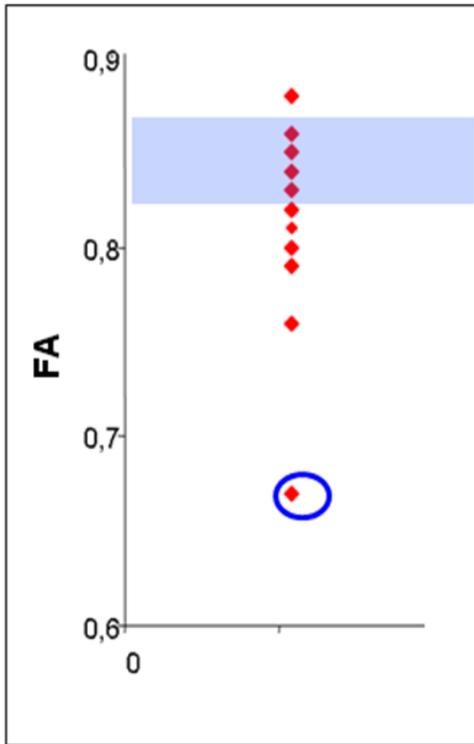


Abbildung 48: FA-Werte der Patienten Der FA-Wert des Indexpatienten 1 (0,675). Blau unterlegt: Bereich der Kontrollen. Weitere rote Rauten: FA-Werte aller anderen Patienten.

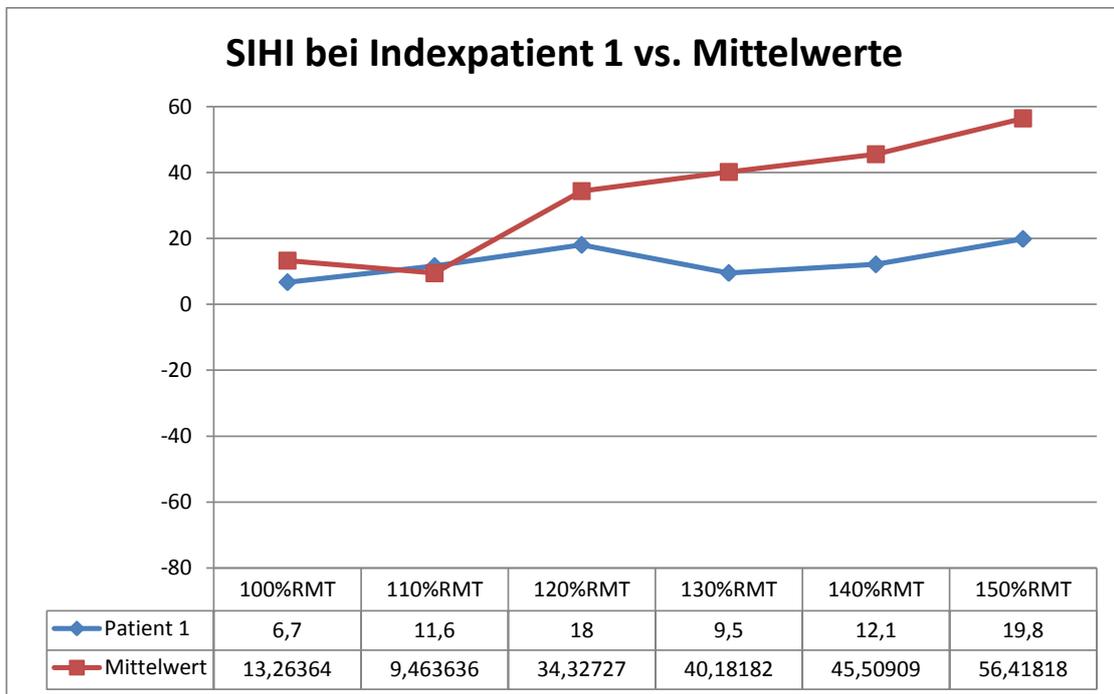


Abbildung 49: SIHI von Indexpatient 1 im Vergleich zu den Mittelwerten SIHI des Indexpatienten 1 (blau) im Vergleich zum Mittelwert aller Patienten ohne Indexpatient 1 (rot).

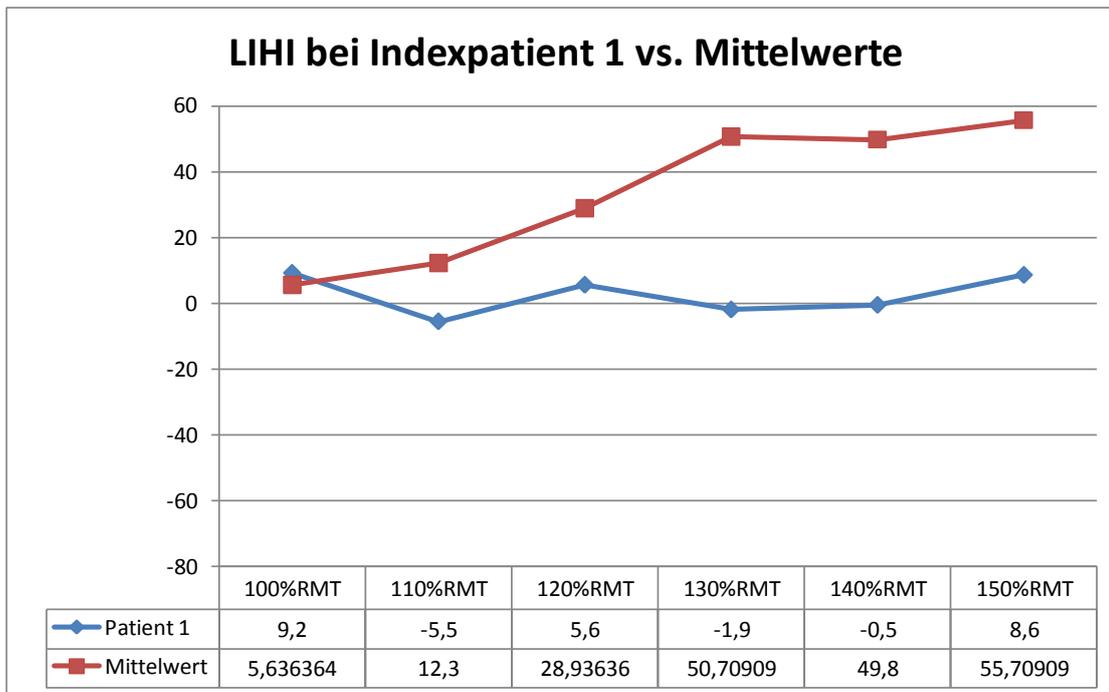


Abbildung 50: LIHI von Indexpatient 1 im Vergleich zu den Mittelwerten IHI des Indexpatienten 1 (blau) im Vergleich zum Mittelwert aller Patienten ohne Indexpatient 1 (rot). Negative LIHI Werte zeigen interhemisphärische Fazilitierung an.

3.5.2. Indexpatient 2

Bei diesem Patienten lagen ebenfalls vergleichsweise erniedrigte FA-Werte (0,792) vor (Abb. 52, eingekreist). Auch die IHI fiel im Vergleich mit dem Mittelwert der anderen Patienten niedriger bis hin zu Fazilitierungen aus (Abb. 53 und 54). Da aber, wie in der Abbildung 51 a und b gezeigt, keine makroskopische Läsion im Faserverlauf zu sehen war, zeigen der verminderte FA-Wert und die erniedrigte IHI Störungen der Mikrostruktur und der effektiven Konnektivität ohne Anhalt für makrostrukturelle Schädigung.

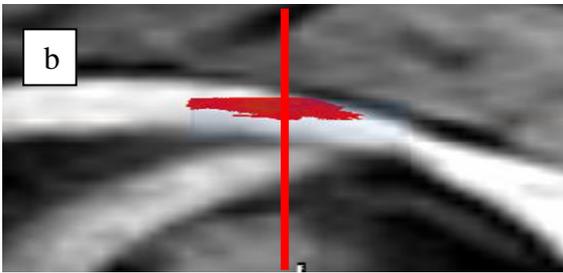
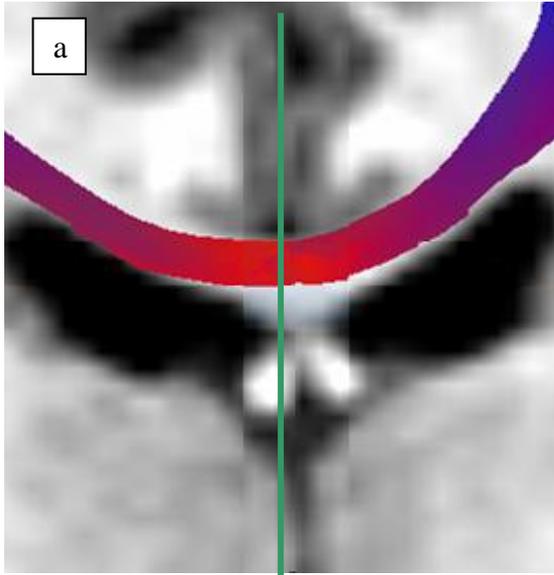


Abbildung 51a und b: Bilder des CC von Indexpatient 2 Im CC-Handareal gab es keine makroskopische Läsion bei Indexpatient 2 im Koronalschnitt (a) und im Sagittalschnitt (b).

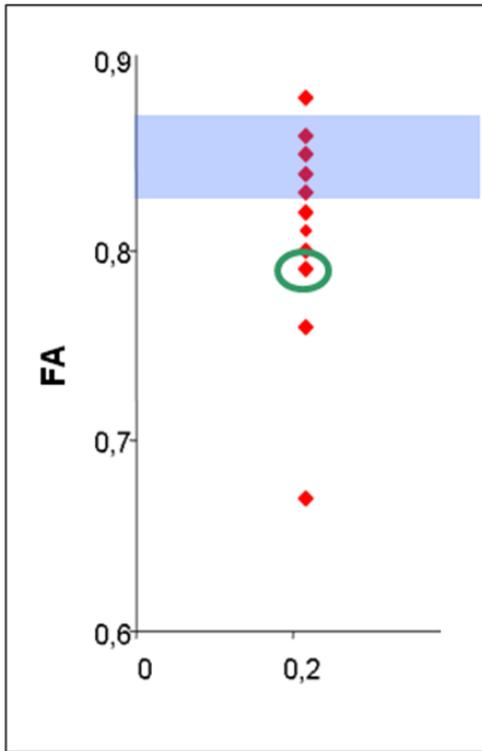


Abbildung 52: FA-Werte der Patienten Der FA-Wert des Indexpatienten 2 grün eingekreist (0,792). Blau unterlegt: Bereich der Kontrollen. Die anderen roten Rauten zeigen die FA-Werte aller anderen Patienten.

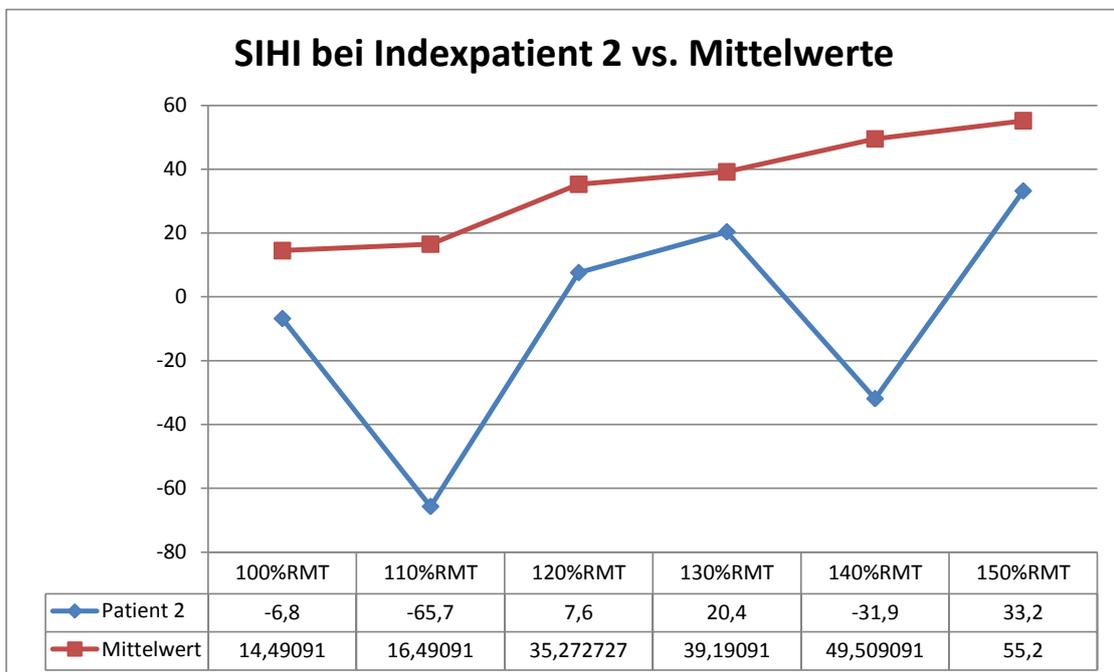


Abbildung 53: SIHI von Indexpatient 2 im Vergleich zu den Mittelwerten SIHI des Indexpatienten 2 (blau) im Vergleich zum Mittelwert aller Patienten ohne Indexpatient 2 (rot). Negative SIHI Werte zeigen interhemisphärische Fazilitierung an.

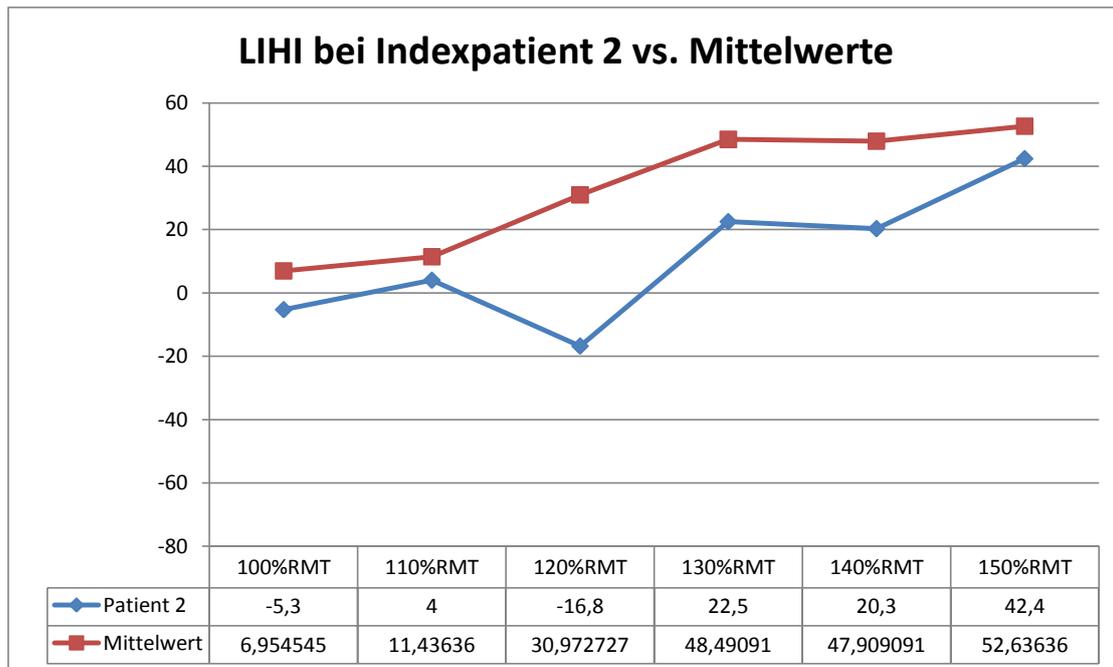


Abbildung 54: LIHI von Indexpatient 2 im Vergleich zu den Mittelwerten LIHI des Indexpatienten 2 (blau) im Vergleich zum Mittelwert aller Patienten ohne Indexpatient 2 (rot). Negative LIHI Werte zeigen interhemisphärische Fazilitierung an.

4. Diskussion

Der Verlauf der MS ist schwer vorhersehbar, zeigt aber bekanntlich in den ersten Jahren der Krankheit größere Aktivität als in späteren Jahren (Fisniku et al., 2008). In dieser Arbeit wurde mittels eines multimodalen Ansatzes untersucht, in wie weit sich das CC, das bei der MS schon früh betroffen ist (Simon et al., 2001), als Surrogatmarker einer frühen Schädigung eignet.

In der Bildgebung wurde gezeigt, dass transkallosale motorische Verbindungen (TMVs) in einer umschriebenen Region des posterioren Truncus und Isthmus des menschlichen CC liegen und somatotop geordnet sind. Dadurch war es auch möglich mikrostrukturelle Informationen (fraktionelle Anisotropie) zu erhalten, die den Grad der Myelinisierung und der Axondichte wiedergeben, der, wie Vorarbeiten zeigen, bei MS-Patienten herabgesetzt ist (Dhib-Jalbut, 2007; Lassmann, 1998; Martin and McFarland, 1995).

Durch die transkranielle Magnetstimulation kann die interhemisphärische Inhibition gemessen werden (Meyer et al., 1998). Sie dient zur Unterdrückung unwillkürlicher Bewegungen einer Hand bei willkürlicher Bewegung der kontralateralen Hand und wird durch das CC vermittelt (Mayston et al., 1997; Hübers et al., 2008).

Die interhemisphärische Inhibition und die Spiegelaktivitäten wurden in dieser Arbeit in einem weiteren Experiment untersucht.

Andere Tests zur bimanuellen Koordination sollten weiteren Aufschluss über die Intaktheit und die Wirkweise des CC zeigen. Dazu wurde ein Klopf-Versuch nach einem Experiment von Tuller und Kelso (Tuller and Kelso, 1989) gewählt, der zeigte, dass es deutliche Unterschiede in der Einhaltung der Phasenrelationen zwischen Gesunden und MS-Patienten zu Gunsten der Patienten gibt. Ein weiterer Versuchsteil war das schnelle Tappen mit nur dem rechten, nur dem linken, und mit beiden Zeigefingern gleichzeitig, bei dem sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten zeigten. Der Labyrinthversuch war eine praktisch ausgeführte und von Triggern unbeeinflusste Variante von bimanuellen willkürlichen Bewegungen. Der Nine-hole-Peg-Test diente als unimanueller Referenztest zur Überprüfung der kortikospinalen Motorik und erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit MS.

Diese einzelnen Versuchsteile wurden miteinander korreliert und so konnte nachgewiesen werden, dass die mikrostrukturelle Information (fraktionale Anisotropie) und die effektive Konnektivität (interhemisphärische Inhibition (IHI)) bei Gesunden in Zusammenhang stehen. Ebenso konnte gezeigt werden, dass bei Gesunden die Spiegelaktivitäten mit SIHI und LIHI invers korrelieren.

4.1. Einzelne Versuchsteile

4.1.1. Topographie und Somatotopie der transkallosalen motorischen Verbindungen (TMVs)

4.1.1.1. Topographie

Die vorliegende Arbeit zeigt die Lage der TMVs im posterioren Truncus und Isthmus. Um noch genauere Angaben machen zu können, wurde, um die Zielregionen im M1 bestimmen zu können, eine fMRT durchgeführt, und, auf der Grundlage der zusätzlich erhobenen DTI-Daten, eine Traktographie durchgeführt. Die Überlagerung von T1-gewichteten anatomischen Bildern, fMRT-Bildern und der DTI-Traktographie erlaubten eine genaue und individuelle Darstellung der TMVs im CC und auch deren Ursprung in M1, u. a. dem sogenannten „Hand-knob“. Allerdings zeigte diese Arbeit auch, dass topographisch bemerkenswerte interindividuelle Abweichungen im CC auf der anterior-posterior-Achse vorliegen (Abb. 23).

Lange Zeit wurde vermutet, dass die Fasern, die die motorischen Areale beider Hemisphären verbinden, im vorderen Truncus des menschlichen CC (Witelson, 1989) liegen. Allerdings stützte sich diese Ansicht hauptsächlich auf Arbeiten an Affen (Pandya et al., 1971; Pandya and Seltzer, 1986). Anatomische Studien an Menschen (van Valkenburg,

1913; de Lacoste et al., 1985) änderten diese Ansicht zunächst nicht. Erst spätere Studien, eine TMS Studie (Meyer et al., 1998) und zwei DTI/Traktographie Studien (Hofer and Frahm, 2006; Zarei et al., 2006), ließen Zweifel an dieser Ansicht aufkommen. Diese neueren Studien gaben deutliche Hinweise darauf, dass die TMVs weiter hinten im CC, im posterioren Truncus, verlaufen.

Eine Erklärung für die Verschiebung der kallosalen M1 Fasern beim Menschen nach hinten verglichen mit den Affen ist die signifikante Zunahme des präfrontalen Kortextvolumens und der präfrontalen weißen Substanz (Eccles, 1989; Schoenemann et al., 2005), die auf eine Zunahme der Faserverbindungen schließen lässt. Tatsächlich werden die präfrontalen Kortizes beider Hemisphären sehr stark über Fasern, die die ganze vordere Hälfte des humanen CCs beanspruchen, verbunden (Zarei et al., 2006).

Nachdem sich nunmehr drei Arbeiten mit der Lage der TMV mittels DTI/Traktographie beschäftigt haben und zum selben Resultat kamen, sollte die bisher populäre geometrische Aufteilung des CC (de Lacoste et al., 1985; Jancke et al., 1997; Witelson, 1989) zu Gunsten einer Segmentation auf der Basis individueller anatomischer Verbindungen aufgegeben werden.

4.1.1.2. Somatotopie

Nachdem bei den früheren DTI/Traktographie-Studien die Topographie der TMVs beim Menschen untersucht wurde (Hofer and Frahm, 2006; Zarei et al., 2006), wurde in der hier vorgelegten Arbeit deren Somatotopie untersucht. Diese zeigte, dass Hand-TMV's in der Regel anterior und ventral der Fuß-TMV's angeordnet sind (Abb. 22). Die Lippenfasern konnten nur bei einem Probanden dargestellt werden (Abb. 24). Die Gründe, diese Fasern nicht darstellen zu können, schienen technischer Natur zu sein. Insbesondere das Problem kreuzender Faserbündel (Basser et al., 2000; Behrens et al., 2007; Wiegell et al., 2000) könnte hier eine Rolle gespielt haben. Es ist allgemein bekannt, dass Fasern zwischen CC und lateralen Kortexregionen traktographisch schwer darzustellen sind (Basser et al., 2000; Hofer and Frahm, 2006; Johansen-Berg et al., 2007). Es gelang aber in früheren anatomischen Tracer-Studien durch intrakortikale Mikrostimulation beim Nachtaffen (Gould et al., 1986) und beim Makaken (Rouiller et al., 1994), die Fasern nachzuweisen, die das M1 Gesichtsareal über das CC mit dem homologen Areal der anderen Hemisphäre verbinden. Auch Schmahmann und Pandya (Schmahmann and Pandya, 2006) zeigten mit anterograden Trakt-Tracer-Autoradiographie-Experimenten beim Rhesusaffen eine somatotopie Organisation der TMVs. Sie lagen für das Gesicht am weitesten anterior, gefolgt von denen der Hand und schließlich am weitesten posterior die Fußfasern. Dies zeigt deutlich,

dass die vorliegenden Fasertraktographie-Ergebnisse durch verlässliche anatomische Techniken belegt werden können.

4.1.2. FA-Werte

Die in der vorliegenden Arbeit bei den Kontrollen und Patienten durchgeführten FA-Wert-Bestimmungen der kallosalen Handfaserareale zeigten einen signifikant niedrigeren FA-Wert bei den Patienten gegenüber den Kontrollen. Es fanden sich bis auf den Indexpatienten 1 keine makroskopischen Läsionen bei den Probanden. So lassen verminderte FA-Werte bei den Patienten auf mikrostrukturelle Veränderungen schließen, die schon früh im Verlauf der MS auftreten. Dies stimmt mit Ergebnissen anderer Studien überein, die besagen, dass Veränderungen der Diffusion schon in frühesten Stadien der MS auftreten können, noch bevor Atrophie oder makroskopische Läsionen im CC (Ranjeva et al., 2003) oder anderswo in der normal erscheinenden weißen Substanz (NAWM) (Gee et al., 2004) in der konventionellen MRT sichtbar sind.

Die biologische Grundlage der FA-Werte ist z. Z. noch nicht vollständig geklärt. Der FA-Wert wird einerseits vermutlich vom Grad der Myelinisierung und der Axondichte, aber andererseits auch von der Geometrie der Faserverläufe und den kreuzenden Fasern auf eine komplexe Weise beeinflusst (Beaulieu, 2002; Le Bihan, 2003; Moseley et

al., 1990). Im Truncus des CCs verlaufen die Fasern allerdings gerade und kreuzende Fasern kommen nicht vor, sodass diese Aspekte hier keine Rolle spielten.

Außerdem haben licht- und elektronenmikroskopische Analysen der Faserzusammensetzung im humanen CC gezeigt, dass es eindeutige regionale Unterschiede gibt (Aboitiz et al., 1992b): dünne, weitgehend nicht-myelinisierte und dichtgepackte Fasern befinden sich vorwiegend im Genu und Splenium des CCs, dickere, myelinisierte und weniger dicht gepackte Fasern im posterioren Truncus des CCs (in der Region der TMVs). Diese Unterschiede der Fasertypen und –dichte korrelieren mit der fraktionalen Anisotropie mit höheren Werten in den Regionen der dünnen, dichter gepackten CC Fasern (Hofer and Frahm, 2006). Das lässt vermuten, dass die FA im CC hauptsächlich die Faserdichte denn den Grad der Myelinisierung oder den Axondurchmesser widerspiegelt. Außerdem ist das CC durch seine hoch organisierte und dicht gepackte Faserstruktur durch höhere FA-Werte charakterisiert als andere Regionen im Gehirn (Alexander et al., 2000). Daher scheinen die FA-Werte des CCs sehr viel sensitiver auf mikrostrukturelle Veränderungen zu reagieren als die der anderen Gehirnregionen.

Da die biologische Grundlage der FA nicht exakt bekannt ist, ist auch die Pathologie, die einer Verminderung der FA zugrunde liegt, entsprechend unklar. Entsprechend den histopathologischen Charakteristika der MS-

Läsionen sind Ödem, inflammatorische zelluläre Infiltration, Gliose, Demyelinisierung und Axonschäden mögliche Einflussfaktoren. Axonschädigung und Axonverlust in der NAWM des CCs, wie bei MS-Patienten schon früh im Verlauf der Erkrankung beschrieben (Evangelou et al., 2000), scheinen auf den Grund der in dieser Arbeit gefundenen erniedrigten FA-Werte hinzuweisen. In früheren Arbeiten wurde schon eine direkte Korrelation zwischen FA und CC-Größe (Cader et al., 2007) gezeigt. Weiterhin wurde in post mortem Analysen an MS-Patienten eine direkte Korrelation zwischen Axondichte und CC-Größe (Evangelou et al., 2000) gefunden, was den Befund des signifikanten Einflusses der Axondichte auf die FA-Werte im CC unterstützt.

Weiterhin könnte eine Abnahme der FA-Werte nicht nur auf einer direkten Schädigung des CC durch fokale Entzündung sondern auch auf einer Pathologie in entfernteren, aber in Verbindung stehenden, Hirnarealen mit der Konsequenz einer Waller-Degeneration von transkallosalen Fasern beruhen (Ciccarelli et al., 2003).

4.1.3.TMS

4.1.3.1. Interhemisphärische Inhibition

Die Daten dieser Arbeit zeigten, dass die IHI bereits bei sehr früher RRMS defizient ist. Da die Dicke der Myelinschicht und der Axondurchmesser entscheidend für die Geschwindigkeit der

Signalübertragung ist, könnte die herabgesetzte SIHI einerseits durch die Demyelinisierung des motorischen CC und somit durch die Reduktion der kallosalen Leitungsgeschwindigkeit und andererseits durch eine verminderte Faserdichte erklärt werden. LIHI dagegen erreichte ähnliche Werte wie bei Gesunden.

Diese Resultate stehen im Einklang mit früheren Studien, die eine abnormal verlängerte Latenz und/oder eine verlängerte Dauer der ipsilateralen Silent Period, einem weiteren TMS-Kennwert für kallosale Leitungsfunktion zeigten (Boroojerdi et al., 1998; Höppner et al., 1999; Schmierer et al., 2000), und damit Hinweise auf ein Defizit der TMVs gaben, aber dieses nicht spezifisch testeten (Jung et al., 2006).

Es ist anzunehmen, dass die IHI durch exzitatorische Fasern vermittelt wird, die vom Handareal des konditionierenden M1 ausgehen und in lokale inhibitorische Interneurone des Handareals des kontralateralen M1, dem Test-M1, ziehen (Di Lazzaro et al., 1999; Ferbert et al., 1992; Hanajima et al., 2001, Müller-Dahlhaus, 2008). Dadurch scheint die IHI eine Rolle bei der Unterdrückung unerwünschter Spiegelaktivitäten bei willkürlichen unimanuellen Bewegungen durch die Inhibition des "Spiegel M1" (Duque et al., 2007; Hubers et al., 2008) und der Fazilitierung unimanueller Bewegungen durch Disinhibition des „aktiven M1“ (Duque et al., 2007) zu spielen. In TMS-Studien wurde festgestellt, dass die IHI über eine größere Spanne von ISIs (zwischen 6 und 50 ms) zuverlässig gemessen werden konnte (Daskalakis et al., 2002; Ferbert et al., 1992).

So ist die IHI z. B. bei erworbenen Spiegelaktivitäten (Li et al., 2007) und bei paretischen Händen bei Schlaganfallpatienten (Duque et al., 2005; Murase et al., 2004) sowohl in Ruhe als auch bei Handbewegungen verändert.

SIHI scheint von einem anderen neuronalen Netzwerk vermittelt zu werden als LIHI, da die Schwelle von SIHI höher liegt und von einer kleineren Anzahl kortikaler Areale in der konditionierenden Hemisphäre erregt werden kann als LIHI (Ni et al., 2008), SIHI aber nicht LIHI nimmt bei willkürlicher Kontraktion des Zielmuskels ab (Chen et al., 2003) und SIHI und LIHI zeigen unterschiedliches Ansprechen auf die pharmakologische Modulation von Neurotransmittern über den GABA-B-Rezeptor (Irlbacher et al., 2007).

Diese Daten bestätigen die Annahme, dass die IHI effektive Konnektivität, die bei uni- und bimanueller motorischer Kontrolle wichtig ist, reflektiert. Dabei könnte SIHI als Marker für früheste Hand-TMV-Diskonnektion bei MS-Patienten dienen. Über die geringere Sensitivität von LIHI kann nur spekuliert werden. LIHI hat eine niedrigere Schwelle und kann über eine größere Anzahl von Intensitäten und kortikalen Arealen der konditionierten Hemisphäre erregt werden als SIHI (Ni et al., 2008). Dies könnte zu einer funktionellen Reserve zur Kompensation führen, die LIHI bei fokalen makro- und mikrostrukturellen Veränderungen der Hand-TMVs unverändert erscheinen lässt. Außerdem beeinträchtigt die Verlangsamung der Übertragungsgeschwindigkeit der

TMVs die IHI bei kurzen ISIs mit größerer Wahrscheinlichkeit als bei langen ISIs.

4.1.4. Behaviorale Tests

Die Bewegungsmöglichkeiten des Menschen sind vielfältig und lassen sich mit höchster Präzision und Geschwindigkeit koordiniert ausführen sowohl was das zeitliche als auch das räumliche Element betrifft. Dabei war das zeitliche Element von besonderem Interesse für diese Arbeit. Zwei Bewegungsmuster werden bevorzugt. Diese Muster werden als in-phase Muster und anti-phase Muster bezeichnet. In anderen Studien wurden homologe, homolaterale oder diagonale Gliedmaßen geprüft und auch räumlich unterschiedliche Bewegungen (Swinen et al., 1997). Dabei zeigte sich eine besonders hohe Stabilität der Bewegungen bei homologen Extremitäten (Kelso and Jeka, 1992; Swinnen et al., 1995) und bei der Bewegung in gleicher räumlicher Ebene. Auch die temporale Ebene wurde in mehreren Studien untersucht (Grossberg et al., 1997; Schmidt et al., 1988; Yamanishi et al., 1980).

In dieser Arbeit war das in-phase Muster (0 ms) die gleichzeitige Bewegung der Zeigefinger nach unten, während das anti-phase Muster (500 ms) das abwechselnde Bewegen der Zeigefinger nach unten war. Andere Phasenrelationen wurden als intermediär bezeichnet.

Es wurde gezeigt, dass diese Rhythmen sich ändern, wenn die Frequenz der Bewegungen erhöht wird (Banerjee and Jirsa, 2007). So wurde in

mehreren Studien die Beobachtung gemacht, dass bei schneller werdenden Bewegungen auch die relativ stabilen anti-phase Bewegungen instabil werden und ein Übergang zu in-phase Bewegungen stattfindet, während ein umgekehrter Phasenwechsel nicht eintritt (Kelso, 1984; Swinnen et al., 1998; Swinnen et al., 1997; Yamanishi et al., 1980). Es scheint, dass dieser neu gewählte Rhythmus nicht nur stabiler, sondern möglicherweise auch effizienter als der ursprüngliche ist (Kelso, 1984) und weniger selektive Aufmerksamkeit erfordert als bei Bewegungen im anti-phase Rhythmus (Temprado and Laurent, 2004).

So kann man zusammenfassend sagen, dass Bewegungen homologer Extremitäten, ausgeführt in einer Ebene, in einem regelmäßigen Rhythmus die stabilsten Bewegungsmuster des Menschen darstellen, was auf eine engere funktionelle Verbindung zwischen homologen Muskelgruppen schließen lässt (Kelso and Jeka, 1992; Swinnen et al., 1995).

4.1.4.1. Spiegelaktivitäten

Die signifikante inverse Korrelation zwischen SIHI bzw. LIHI und Spiegelaktivitäten bei den Kontrollen zeigt, dass das Ausmaß von Spiegelaktivität von der Stärke der interhemisphärischen Inhibition zwischen den beiden M1 bestimmt wird.

Entsprechend könnte die Tendenz zu niedrigerer Spiegelaktivität bei den Patienten auf der verstärkten Rekrutierung der LIHI im Sinne eines Kompensationsmechanismus beruhen (s. Abb 27).

Spiegelaktivitäten sind, wie schon ausgeführt, unwillkürliche Bewegungen einer Hand bei willkürlicher Bewegung der kontralateralen Hand. Sie sind bei gesunden Erwachsenen praktisch nicht vorhanden, jedoch bei einigen neurologischen Erkrankungen (Cincotta et al., 2006; Danek et al., 1992; Espay et al., 2005; Mayston et al., 1997; Nass, 1985) sowie bei Kindern vor der kompletten Ausreifung des ZNS (Connolly and Stratton, 1968). Um diese Bewegungen im gesunden Erwachsenen zu unterdrücken, muss ein wirkungsvoller Mechanismus vorhanden sein. Die Ergebnisse suggerieren, dass SIHI und LIHI einen solchen Mechanismus darstellen.

4.1.4.2. Bimanuelle temporale Koordination

In dieser Arbeit zeigte sich, dass die an MS erkrankten Probanden die Phasenrelationen genauer einzuhalten vermochten, als die gesunden Probanden. Es zeigte sich, dass gesunde Probanden die kurzen Intervalle (0 – 400 ms) über- und die langen Intervalle (500 – 900 ms) unterschätzten.

Patienten mit CC Läsionen zeigen typischerweise Defizite in der Ausführung von räumlich und temporal bimanuell koordinierten

Bewegungen. Dies zeigt, wie außerordentlich wichtig der transkallosale interhemisphärische Informationsaustausch für bimanuelle motorische Aufgaben ist (Caille et al., 2005; Kennerley et al., 2002; Preilowski, 1972; Serrien et al., 2001; Tuller and Kelso, 1989).

In zahlreichen Studien mit Split-Brain-Patienten und Patienten mit kallosaler Agenesie wurde ein verändertes uni- und bimanuelles Verhalten beobachtet (Eliassen et al., 1999; Eliassen et al., 2000; Serrien et al., 2001; Sternad et al., 2007 Gazzaniga, 2000), das auch bei MS-Patienten gefunden wurde (Bonzano et al., 2008; Larson et al., 2002). Andererseits wurde aber auch festgestellt, dass trotz eines geschädigten CCs eine Kopplung bimanueller Bewegungen stattfindet (Krishnan et al., 2008; Sternad et al., 2007).

Tuller und Kelso (Tuller and Kelso, 1989), auf deren Versuch die BTK basierte, fanden bei einem Experiment mit 10 Gesunden und zwei Split-Brain-Patienten heraus, dass die Patienten bei allen Phasenrelationen, also auch bei den intermediären Phasenrelationen, eher zum in-Phase-oder – etwas weniger – zum anti-Phase-Klopfen tendierten. Auch bei den Gesunden war dieses Verhalten zu beobachten, aber mit weniger Abweichung.

Um einen Überblick über die Hirnareale zu bekommen, die bei der Ausführung von Bewegungen involviert sind, wurden ebenfalls zahlreiche Studien durchgeführt (Jancke et al., 2000; Jantzen et al., 2008; Jirsa et al., 1998). Dabei wurde gezeigt, dass ein Netzwerk verschiedener Areale

für die Planung und Ausführung von Bewegungen benötigt wird. Es wurde gezeigt, dass vor allem der dorsolaterale prämotorische Kortex, die Basalganglien, das Cerebellum und das supplementärmotorische Areal in dieses Netzwerk eingebunden sind (Jancke et al., 2000; Jantzen et al., 2008; Jirsa et al., 1998).

Die Bewegungen der beiden Zeigefinger wurden in dieser Arbeit durch einen visuellen Stimulus getriggert.

Bei einer Studie mit gesunden Probanden, in der die Reaktionszeiten auf visuelle Stimuli gemessen wurden (Lutz et al., 2000), zeigte sich, dass die Probanden bei regelmäßigen visuellen Stimuli nicht auf das Signal achteten, sondern die Bewegung generiert wurde, bevor das Signal erschien. Das heißt laut Lutz, dass eine gleichmäßige rhythmische Bewegung vorab auf Basis eines inneren Zeitgebers relativ genau zu einem äußeren Stimulus ausgeführt werden kann, wobei die Phasenrelationen jedoch kürzer getappt werden als vorgegeben.

Jäncke (Jancke et al., 2000) fand bei seiner Untersuchung an gesunden Probanden, dass visuell getriggerte Stimuli insgesamt eine größere Variabilität zeigten, als auditive Stimuli. Nach Meinung dieser Autoren beruht diese Variabilität auf Interferenzen, die durch die Aktivierung der dorsalen Leitungsbahnen beider Hemisphären durch die bilaterale Verarbeitung visueller Reize hervorgerufen werden. Diese Interferenzen könnten über Leitungsbahnen im posterioren CC, das für die zeitliche

bimanuelle Koordination wichtig erscheint (Eliassen et al., 2000) und in dem die TMVs verlaufen, vermittelt werden.

Auf Grund dieser Studien könnte die Erklärung dieser o. g. Diskrepanz auf eben der Schädigung des CCs bei den Patienten beruhen. Gesunde Probanden zeigten eine hohe Abweichung vom vorgegebenen Intervall beim Tappen bei visuellen Stimuli, die durch kallosal übertragene Reize Interferenzen ausgelöst haben könnten. Bei den Patienten waren die Leitungsbahnen des CC geschädigt, aber nicht – wie bei Split-Brain-Patienten oder bei Patienten mit Kallosotomie – vollkommen ausgeschaltet. Das heißt, es fand noch eine Kommunikation zwischen beiden Hemisphären statt, sie war aber gestört und abgeschwächt. Diese Störung wurde, wie in dieser Arbeit gezeigt, durch erniedrigte FA-Werte bedingt. Gleichzeitig schienen auch die Leitungsbahnen, die die SIHI vermitteln, stärker betroffen zu sein als die Bahnen, die die LIHI vermitteln, da die SIHI durchweg erniedrigt war, während die LIHI ähnliche Werte erreichte wie bei gesunden Probanden. SIHI und LIHI werden über verschiedene Leitungsbahnen vermittelt (Chen et al., 2003). Dies wirft die Frage auf, ob SIHI-vermittelnde Bahnen auch einen Einfluss auf die Übermittlung von Informationen zur bimanuellen Koordination haben.

Die Ergebnisse belegen, dass die Integrität des CC essentiell für eine normale BTK ist. Außerdem bestätigen und erweitern die Ergebnisse frühere Belege für Defizite der bimanuellen motorischen Koordination in

weiter fortgeschrittenen Stadien der MS (Bonzano et al., 2008; Larson et al., 2002).

4.2. Korrelationen

4.2.1. Korrelation zwischen fraktionaler Anisotropie und IHI

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass mikrostrukturelle Informationen der TMVs der Hand, die durch die FA-Werte wiedergegeben wurden, mit der effektiven Konnektivität, dargestellt durch die IHI der M1 Handareale beider Hemisphären, signifikant positiv korrelierten (Abb. 35, 36, 37 und 41a).

Eine andere, neuere Studie hatte ebenfalls die Mikrostruktur (FA) und Doppelreiz-TMS als Maß für die funktionelle kortikale Konnektivität gewählt, hier wurden aber die Projektion vom dorsalen prämotorischen Kortex zum kontralateralen M1 erforscht (Boorman et al., 2007), ein Netzwerk, das in extern getriggerte Bewegungen involviert ist. Individuelle Unterschiede in der FA der weißen Substanz der verbundenen Regionen, inklusive des dorsalen prämotorischen Kortex und M1 korrelierten hochspezifisch mit den in der TMS gezeigten funktionellen Konnektivität zwischen diesen beiden Regionen bei der Messung während einer Bewegung.

Schließlich wurden auch Korrelationen zwischen FA und TMS Messungen der funktionellen Konnektivität entlang eines anderen wichtigen Faserbündels der weißen Substanz, dem kortikospinalen Trakt, gefunden. Patienten mit diffuser traumatischer axonaler Hirnverletzung zeigten eine positive Korrelation von FA mit der MEP-Amplitude (Yasokawa et al., 2007) und Patienten mit amyotropher Lateralsklerose, einer neurodegenerativen Erkrankung des oberen und unteren Motoneurons, zeigten eine negative Korrelation von FA mit der zentralmotorischen Leitungszeit (Sach et al., 2004).

Die oben genannten Resultate und die Resultate dieser Arbeit weisen sehr stark darauf hin, dass mit der Erhebung von FA-Werten bedeutende mikrostrukturelle Informationen gesammelt werden können, die mit elektrophysiologischen Messungen der effektiven Konnektivität einhergehen, weil dichter gepackte TMVs in einer stärkeren IHI und einer niedrigeren IHI-Schwelle resultieren.

Schließlich muss noch darauf hingewiesen werden, dass die Korrelation zwischen FA der TMVs der Hand und der Amplitude der Schwelle der IHI topographisch spezifisch war, da die FA der benachbarten und sogar überlappenden Fußfasern nicht mit der IHI zwischen den Handarealen des M1 korrelierten (Abb. 38, 39, 40 und 41b).

Diese Resultate führen zur Annahme einer hohen Reliabilität der hier verwendeten Techniken und zu der Feststellung, dass Korrelationen zwischen Messungen der mikrostrukturellen Information und funktionellen Konnektivität nicht global sondern spezifisch für das untersuchte System sind.

4.2.2. Korrelation zwischen IHI und Spiegelaktivitäten

In dieser Arbeit wurden im ersten TMS-Experiment zwei Interstimulusintervalle gewählt, da ISI 12 ms und 40 ms verschiedene Systeme ansprechen (Chen et al., 2003).

Hier zeigte sich, dass die Spiegelaktivitäten der Kontrollen mit den Ergebnissen der SIHI bei IHI 120 und bei LIHI bei mehreren der höheren Stimulusintensitäten, nämlich bei IHI 130, IHI 140 und IHI 150 negativ korrelierten.

Bei den Patienten zeigten sich keine Korrelationen.

Die Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchungen in dieser Arbeit zeigten, dass bei MS-Patienten durch eine strukturelle Schädigung des CCs die Inhibition der kontralateralen Hand bei SIHI über alle Stimulusintensitäten erniedrigt war, während bei LIHI das System bei hohen Stimulusintensitäten durchaus voll rekrutierbar war. Allerdings zeigten die Patienten weniger Spiegelaktivitäten als die Kontrollen und es gab keine Korrelationen bei beiden ISIs.

Dieses Ergebnis legt nahe, dass die Spiegelaktivitäten überwiegend durch das eine System, zuständig für LIHI, unterdrückt werden, bei den Patienten aber anscheinend eine gewisse Überkompensation stattfindet. So sind einerseits die weniger vorhandenen Spiegelaktivitäten und andererseits in diesem System stärker rekrutierbare Nervenfasern zu erklären.

Verschiedene alternative Modelle zur Erklärung der Ursachen für Spiegelaktivitäten wurden in früheren Studien beschrieben: einerseits die Vermittlung über ipsilaterale kortikospinale Bahnen der aktiven Hemisphäre (Nass, 1985) (Abb. 55a), andererseits durch ipsilaterale Neurone, die sowohl ipsilaterale wie auch kontralaterale Bahnen gleichzeitig anregen (Mayston et al., 1997) (Abb. 55b), oder ipsilaterale Neurone, deren Axone zu beiden Seiten des Rückenmarkes verzweigen (Carr et al., 1993; Farmer et al., 1990) (Abb. 55c), oder schließlich entsprechend der Hypothese in der vorliegenden Arbeit mangelnde transkallosale Inhibition von Neuronen im „Spiegelkortex“ (Danek et al., 1992; Leinsinger et al., 1997) (Abb. 55d).

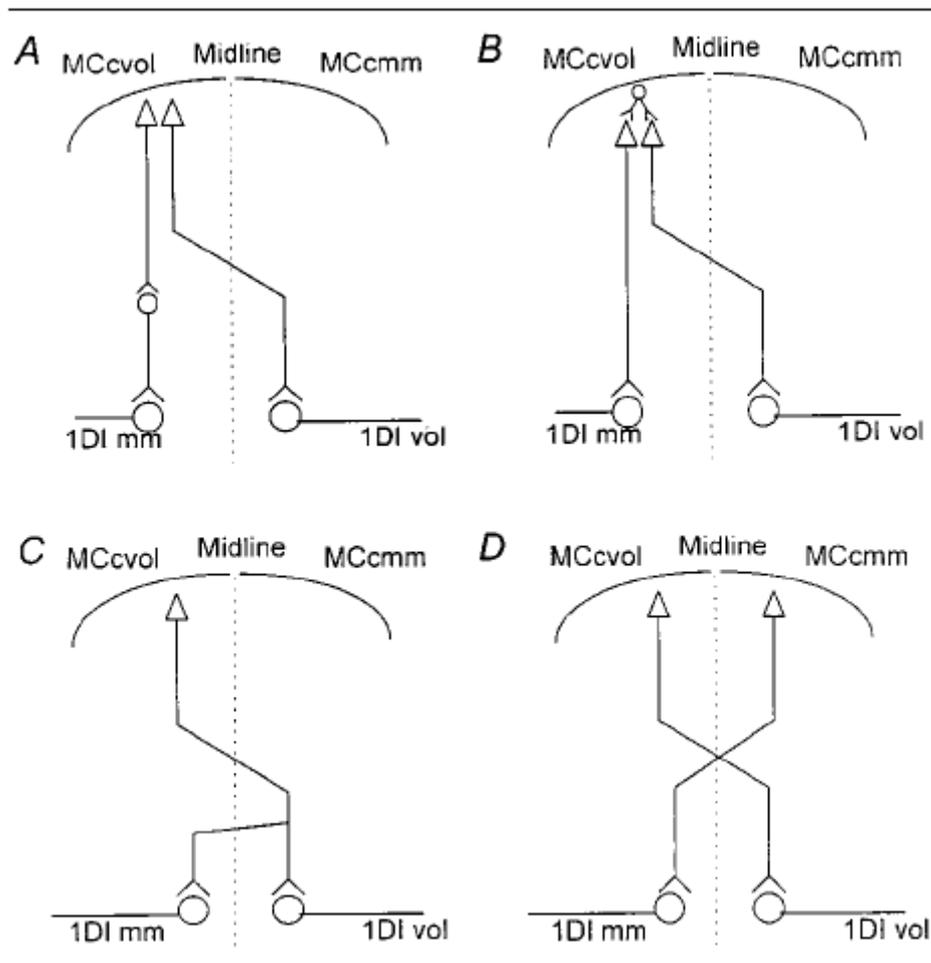


Abbildung 55: Mögliche Mechanismen der Spiegelaktivitäten: A: Vermittlung über ipsilaterale kortikospinale Bahnen der aktiven Hemisphäre, B: ipsilaterale Neurone, die sowohl ipsilaterale wie auch kontralaterale Bahnen gleichzeitig anregen (Mayston et al 1997), C: ipsilaterale Neurone, deren Axone zu beiden Seiten des Rückenmarkes verzweigen („branching“), D: mangelnde transkallosale Inhibition von Neuronen im „Spiegelkortex“. MCcvol: Motorkortex kontralateral der willkürlich bewegten Hand, MCcmm: Motorkortex kontralateral der Hand mit Spiegelaktivitäten, 1DI mm: M. interosseus dorsalis I der Hand mit Spiegelaktivitäten, 1DI vol: M. interosseus dorsalis I der willkürlich bewegten Hand. (Aus: Mayston et al., 1999)

Da sich aber Spiegelbewegungen bei Kindern zu der Zeit verlieren, zu der das CC vollständig myelinisiert ist, also im Alter von ca. 10 Jahren (Yakovlev & LeCours, 1967) und das CC die Motorkortizes der beiden Hemisphären verbindet (Gould et al., 1986; Jenny, 1979; Rouiller et al.,

1994), kann daraus gefolgert werden, dass das CC für die Vermittlung inhibitorischer Interaktionen zwischen den Hemisphären notwendig ist (Dennis, 1976). Bei Hübers et al, 2008 wurde ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass bei gesunden Probanden die Stärke der Spiegelaktivitäten signifikant negativ mit der SIHI korrelierte: je stärker die SIHI, desto geringer war das Ausmaß an Spiegelaktivität und umgekehrt (Hübers et al. 2008).

4.3. Zusammenfassung

1. Es konnte durch Fasertraktographie nachgewiesen werden, dass transkallosale motorische Fasern im posterioren Truncus des Corpus callosum (CC) liegen.
2. Diese motorischen Fasern sind somatotop geordnet: am weitesten rostral liegen die Lippenfasern und am weitesten posterior die Fußfasern. Dazwischen befinden sich die Handfasern.
3. Schon bei früher schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ohne Anhalt für eine makrostrukturelle Schädigung des CC in der konventionellen Magnetresonanztomographie sind die transkallosalen motorischen Verbindungen (TMVs) mikrostrukturell geschädigt, belegt durch eine signifikante Erniedrigung der fraktionalen Anisotropie (FA).
4. Die interhemisphärische Inhibition (IHI) bei einem Interstimulus-Intervall (ISI) von 12 ms ist bei Patienten mit früher RRMS erniedrigt. Bei einem ISI von 40 ms konnte die IHI bei den Patienten durch hohe Stimulusintensitäten voll rekrutiert werden.
5. Die FA-Werte der gesunden Probanden korrelierten signifikant mit der IHI. Dies weist darauf hin, dass mit der Erhebung von FA-Werten mikrostrukturelle Informationen gesammelt werden können, die direkt mit elektrophysiologischen Messungen der effektiven Konnektivität korrelieren.

6. Diese Struktur-Funktionsbeziehung ist bei den Patienten in der Frühphase der RRMS nicht nachweisbar.

7. Bei den Gesunden findet sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen IHI und Spiegelaktivität, d.h. je stärker die IHI, desto geringer die Ausprägung der Spiegelaktivität. Dieser Zusammenhang weist auf die funktionelle Bedeutung der interhemisphärischen Hemmung hin.

8. Diese Korrelation ist bei den Patienten in der Frühphase der RRMS nicht mehr nachweisbar.

9. Bei der bimanuellen temporalen Koordination konnten die Patienten dem visuellen Reiz genauer folgen als die gesunden Probanden, was ebenfalls mit der mikrostrukturellen Schädigung des CCs im Sinne einer geringeren Kopplung der beiden Hemisphären zu erklären ist.

4.4. Schlussfolgerung

Durch die Kombination der verschiedenen Untersuchungsmethoden (Bildgebung, bifokale TMS, bimanuelle Leistungstests) konnte die frühzeitige Schädigung des CCs bei MS auf verschiedenen Ebenen nachgewiesen und gleichzeitig die Möglichkeit einer nicht-invasiven Verlaufskontrolle geschaffen werden, die eine frühe Abschätzung des weiteren Verlaufes der MS ermöglichen könnte.

A Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
BOLD	Blood Oxygenising Level Dependent
BTK	bimanuelle temporale Koordination
CC	Corpus Callosum
DTI	Diffusions-Tensor Magnet Resonanz Tomographie (Diffusion Tensor Imaging)
DT-MRI	Diffusions-Tensor Magnet Resonanz Tomographie (Diffusion Tensor Imaging)
EMG	Elektromyogramm
EPI	Echo Planar Imaging
FA	fraktionale Anisotropie
fMRI	funktionelle Magnet Resonanz Tomographie
fMRT	funktionelle Magnet Resonanz Tomographie
FOV	Field of view
GRAPPA	Generalized auto-Calibrating Partially Parallel Acquisition
IHI	interhemisphärische Inhibition
IOD I	Musculus interosseus dorsalis I
ISI	Interstimulusintervall
K	Kontrollen
LIHI	interhemisphärische Inhibition bei einem langen Interstimulusintervall von 40 ms
M1	primärer Motorkortex
MEP	motorisch evoziertes Potential
mm	Millimeter
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
ms	Millisekunden
MS	Multiple Sklerose
PPMS	Multiple Sklerose mit primär progredientem Verlauf
PRMS	Multiple Sklerose mit schubförmigem Verlauf ohne vollständige Remission

RMT	motorische Ruheschwelle (resting motor threshold)
ROI	Region of Interest
RRMS	Multiple Sklerose mit schubförmigen Verlauf und vollständiger Remission
s	Sekunde
S1	konditionierender Stimulus
S2	Teststimulus
SIHI	interhemisphärische Inhibition bei einem kurzen Interstimulusintervall von 12 ms
SPMS	Multiple Sklerose mit sekundär progredientem Verlauf
TE	Anregungszeit
TI	Intervallzeit
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TMVs	transkallosale motorische Fasern
TR	Relaxationszeit
ZML	zentralmotorische Leitungszeit
ZNS	Zentralnervensystem

B Anhang

„Expanded Disability Status Scale“, nach Kurtzke, 1983:

- 0 normaler neurologischer Befund
- 1 keine Behinderung, aber minimale abnorme Untersuchungsbefunde
- 2 eine minimale Behinderung
- 3 ohne Hilfe gehfähig, aber eine mäßiggradige Behinderung
- 4 ohne Hilfe über mindestens 500 m gehfähig, aber eine schwere Behinderung
- 5 ohne Hilfe über mindestens 200 m gehfähig, aber eine schwere Behinderung, arbeitsunfähig
- 6 mit Gehhilfe 100 m gehfähig
- 7 höchstens 5 m gehfähig mit Hilfe, Rollstuhlfahren und Transfer ohne Hilfe aktiv möglich
- 8 an Rollstuhl gebunden, Transfer nur mit Hilfe, Arme funktionell einsetzbar
- 9 hilflos, weitgehend bettlägerig, Arme nicht mehr einsetzbar
- 10 Tod infolge MS

C Literatur

- Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res.* Vol 598, 1992b: 143-53.
- Alexander AL, Hasan K, Kindlmann G, Parker DL, Tsuruda JS. A geometric analysis of diffusion tensor measurements of the human brain. *Magn Reson Med* 2000; 44: 283-91.
- Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71: 129-35.
- Amaro E, Jr., Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn* 2006; 60: 220-32.
- Banerjee A, Jirsa VK. How do neural connectivity and time delays influence bimanual coordination? *Biol Cybern* 2007; 96: 265-78.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.
- Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed* 1995; 8: 333-44.
- Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 2000; 44: 625-32.
- Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 435-55.
- Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage* 2007; 34: 144-55.
- Benecke R, Meyer BU, Schonle P, Conrad B. Transcranial magnetic stimulation of the human brain: responses in muscles supplied by cranial nerves. *Exp Brain Res* 1988; 71: 623-32.
- Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, et al. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics* 2006; 26: 513-37.

- Bonzano L, Tacchino A, Roccatagliata L, Abbruzzese G, Mancardi GL, Bove M. Callosal contributions to simultaneous bimanual finger movements. *J Neurosci* 2008; 28: 3227-33.
- Boorman ED, O'Shea J, Sebastian C, Rushworth MF, Johansen-Berg H. Individual differences in white-matter microstructure reflect variation in functional connectivity during choice. *Curr Biol* 2007; 17: 1426-31.
- Borojerdi B, Hungs M, Mull M, Topper R, Noth J. Interhemispheric inhibition in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 109: 230-7.
- Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 132-6.
- Cader S, Johansen-Berg H, Wylezinska M, Palace J, Behrens TE, Smith S, et al. Discordant white matter N-acetylaspartate and diffusion MRI measures suggest that chronic metabolic dysfunction contributes to axonal pathology in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007; 36: 19-27.
- Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, Stephens JA. Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain* 1993; 116 (Pt 5): 1223-47.
- Chen R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve Suppl* 2000; 9: S26-32.
- Chen R, Yung D, Li JY. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003; 89: 1256-64.
- Ciccarelli O, Werring DJ, Barker GJ, Griffin CM, Wheeler-Kingshott CA, Miller DH, et al. A study of the mechanisms of normal-appearing white matter damage in multiple sclerosis using diffusion tensor imaging--evidence of Wallerian degeneration. *J Neurol* 2003; 250: 287-92.

- Cincotta M, Borgheresi A, Balestrieri F, Giovannelli F, Ragazzoni A, Vanni P, et al. Mechanisms underlying mirror movements in Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Mov Disord* 2006; 21: 1019-25.
- Clarke S, Kraftsik R, Van der Loos H, Innocenti GM. Forms and measures of adult and developing human corpus callosum: is there sexual dimorphism? *J Comp Neurol* 1989; 280: 213-30.
- Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980; 103: 281-300.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430-8.
- Connolly K, Stratton P. Developmental changes in associated movements. *Dev Med Child Neurol* 1968; 10: 49-56.
- Conti F, Manzoni T. The neurotransmitters and postsynaptic actions of callosally projecting neurons. *Behav Brain Res* 1994; 64: 37-53.
- Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 10422-7.
- Danek A, Heye B, Schroedter R. Cortically evoked motor responses in patients with Xp22.3-linked Kallmann's syndrome and in female gene carriers. *Ann Neurol* 1992; 31: 299-304.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 2002; 543: 317-26.
- de Lacoste MC, Kirkpatrick JB, Ross ED. Topography of the human corpus callosum. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985; 44: 578-91.
- de la Peyronie M. Observations par lesquelles on taches de découvrir la partie du cerveau où l'ame excerce ses fonctions. Paris: 199-218, 1741

- Dennis M. Impaired sensory and motor differentiation with corpus callosum agenesis: a lack of callosal inhibition during ontogeny? *Neuropsychologia* 1976; 14: 455-69.
- Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68: S13-21; discussion S43-54.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, et al. Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999; 124: 520-4.
- Ding XQ, Sun Y, Braass H, Illies T, Zeumer H, Lanfermann H, et al. Evidence of rapid ongoing brain development beyond 2 years of age detected by fiber tracking. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1261-5.
- Dougherty RF, Ben-Shachar M, Bammer R, Brewer AA, Wandell BA. Functional organization of human occipital-callosal fiber tracts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 7350-5.
- Duque J, Hummel F, Celnik P, Murase N, Mazzocchio R, Cohen LG. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *Neuroimage* 2005; 28: 940-6.
- Duque J, Murase N, Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, Mazzocchio R, et al. Intermanual Differences in movement-related interhemispheric inhibition. *J Cogn Neurosci* 2007; 19: 204-13.
- Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68: S22-31; discussion S43-54.
- Eccles JC (1989) *Evolution of the brain: creation of the self*. London: Routledge.
- Eliassen JC, Baynes K, Gazzaniga MS. Direction information coordinated via the posterior third of the corpus callosum during bimanual movements. *Exp Brain Res* 1999; 128: 573-7.
- Eliassen JC, Baynes K, Gazzaniga MS. Anterior and posterior callosal contributions to simultaneous bimanual movements of the hands and fingers. *Brain* 2000; 123 Pt 12: 2501-11.

- Espay AJ, Li JY, Johnston L, Chen R, Lang AE. Mirror movements in parkinsonism: evaluation of a new clinical sign. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1355-8.
- Evangelou N, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM. Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47: 391-5.
- Fabri M, Manzoni T. Glutamic acid decarboxylase immunoreactivity in callosal projecting neurons of cat and rat somatic sensory areas. *Neuroscience* 2004; 123: 557-66.
- Farmer SF, Ingram DA, Stephens JA. Mirror movements studied in a patient with Klippel-Feil syndrome. *J Physiol* 1990; 428: 467-84.
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992; 453: 525-46.
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131 (Pt 3): 808-17
- Flachenecker P. Epidemiology of neuroimmunological diseases. *J Neurol* 2006; 253 Suppl 5: V2-8.
- Fox RJ. Picturing multiple sclerosis: conventional and diffusion tensor imaging. *Semin Neurol* 2008; 28: 453-66.
- Gazzaniga MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition? *Brain* 2000; 123 (Pt 7): 1293-326.
- Ge Y, Law M, Johnson G, Herbert J, Babb JS, Mannon LJ, et al. Preferential occult injury of corpus callosum in multiple sclerosis measured by diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 1-7.
- Gould HJ, 3rd, Cusick CG, Pons TP, Kaas JH. The relationship of corpus callosum connections to electrical stimulation maps of motor,

- supplementary motor, and the frontal eye fields in owl monkeys. *J Comp Neurol* 1986; 247: 297-325.
- Grossberg S, Pribe C, Cohen MA. Neural control of interlimb oscillations. I. Human bimanual coordination. *Biol Cybern* 1997; 77: 131-40.
- Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, et al. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 2001; 531: 849-59.
- Hein T, Hopfenmuller W. [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Nervenarzt* 2000; 71: 288-94.
- Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2006; 32: 989-94.
- Holland BA, Haas DK, Norman D, Brant-Zawadzki M, Newton TH. MRI of normal brain maturation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986; 7: 201-8.
- Hoppner J, Kunesch E, Buchmann J, Hess A, Grossmann A, Benecke R. Demyelination and axonal degeneration in corpus callosum assessed by analysis of transcallosally mediated inhibition in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 748-56.
- Hubers A, Orekhov Y, Ziemann U. Interhemispheric motor inhibition: its role in controlling electromyographic mirror activity. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 364-71.
- Hughes CM, Peters A. Symmetric synapses formed by callosal afferents in rat visual cortex. *Brain Res* 1992; 583: 271-8.
- Innocenti GM. Some new trends in the study of the corpus callosum. *Behav Brain Res* 1994; 64: 1-8.
- Irlbacher K, Brocke J, Mechow JV, Brandt SA. Effects of GABA(A) and GABA(B) agonists on interhemispheric inhibition in man. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 308-16.
- Jancke L, Loose R, Lutz K, Specht K, Shah NJ. Cortical activations during paced finger-tapping applying visual and auditory pacing stimuli. *Brain Res Cogn Brain Res* 2000; 10: 51-66.

- Jancke L, Staiger JF, Schlaug G, Huang Y, Steinmetz H. The relationship between corpus callosum size and forebrain volume. *Cereb Cortex* 1997; 7: 48-56.
- Jantzen KJ, Steinberg FL, Kelso JA. Coordination Dynamics of Large-scale Neural Circuitry Underlying Rhythmic Sensorimotor Behavior. *J Cogn Neurosci* 2008.
- Jenny AB. Commissural projections of the cortical hand motor area in monkeys. *J Comp Neurol* 1979; 188: 137-45.
- Jirsa VK, Fuchs A, Kelso JA. Connecting cortical and behavioral dynamics: bimanual coordination. *Neural Comput* 1998; 10: 2019-45.
- Johansen-Berg H, Della-Maggiore V, Behrens TE, Smith SM, Paus T. Integrity of white matter in the corpus callosum correlates with bimanual co-ordination skills. *Neuroimage* 2007; 36 Suppl 2: T16-21.
- Jung P, Beyerle A, Humpich M, Neumann-Haefelin T, Lanfermann H, Ziemann U. Ipsilateral silent period: a marker of callosal conduction abnormality in early relapsing-remitting multiple sclerosis? *J Neurol Sci* 2006; 250: 133-9.
- Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Morita H, Ofuji A. The effect of current direction induced by transcranial magnetic stimulation on the corticospinal excitability in human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 478-82.
- Kawaguchi Y. Receptor subtypes involved in callosally-induced postsynaptic potentials in rat frontal agranular cortex in vitro. *Exp Brain Res* 1992; 88: 33-40.
- Kelso JA. Phase transitions and critical behavior in human bimanual coordination. *Am J Physiol* 1984; 246: R1000-4.
- Kelso JA, Jeka JJ. Symmetry breaking dynamics of human multilimb coordination. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1992; 18: 645-68.

- Kennerley SW, Diedrichsen J, Hazeltine E, Semjen A, Ivry RB. Callosotomy patients exhibit temporal uncoupling during continuous bimanual movements. *Nat Neurosci* 2002; 5: 376-81.
- Krishnan V, de Freitas PB, Jaric S. Impaired object manipulation in mildly involved individuals with multiple sclerosis. *Motor Control* 2008; 12: 3-20.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
- Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Kurland LT, Auth TL. Studies on the natural history of multiple sclerosis--8. Early prognostic features of the later course of the illness. *J Chronic Dis* 1977; 30: 819-30.
- Laman JD, Thompson EJ, Kappos L. Balancing the Th1/Th2 concept in multiple sclerosis. *Immunol Today* 1998; 19: 489-90.
- Lancisi M. *Dissertatio altera de sede cogitantis animae. opera varia* 1739; 2: 104-110.
- Larson EB, Burnison DS, Brown WS. Callosal function in multiple sclerosis: bimanual motor coordination. *Cortex* 2002; 38: 201-14.
- Lassmann H. Neuropathology in multiple sclerosis: new concepts. *Mult Scler* 1998; 4: 93-8.
- Lauer K, Firnhaber W, Reining R, Leuchtweis B. Epidemiological investigations into multiple sclerosis in southern Hesse. I. Methodological problems and basic epidemiologic characteristics. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 257-65.
- Lazar M, Weinstein DM, Tsuruda JS, Hasan KM, Arfanakis K, Meyerand ME, et al. White matter tractography using diffusion tensor deflection. *Hum Brain Mapp* 2003; 18: 306-21.
- Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 469-80.
- Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 534-46.

- Lee MA, Smith S, Palace J, Narayanan S, Silver N, Minicucci L, et al. Spatial mapping of T2 and gadolinium-enhancing T1 lesion volumes in multiple sclerosis: evidence for distinct mechanisms of lesion genesis? *Brain* 1999; 122 (Pt 7): 1261-70.
- Leinsinger GL, Heiss DT, Jassoy AG, Pfluger T, Hahn K, Danek A. Persistent mirror movements: functional MR imaging of the hand motor cortex. *Radiology* 1997; 203: 545-52.
- Li JY, Espay AJ, Gunraj CA, Pal PK, Cunic DI, Lang AE, et al. Interhemispheric and ipsilateral connections in Parkinson's disease: relation to mirror movements. *Mov Disord* 2007; 22: 813-21.
- Lowe MJ, Lurito JT, Mathews VP, Phillips MD, Hutchins GD. Quantitative comparison of functional contrast from BOLD-weighted spin-echo and gradient-echo echoplanar imaging at 1.5 Tesla and H2 15O PET in the whole brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 1331-40.
- Lutz K, Specht K, Shah NJ, Jancke L. Tapping movements according to regular and irregular visual timing signals investigated with fMRI. *Neuroreport* 2000; 11: 1301-6.
- Manson SC, Palace J, Frank JA, Matthews PM. Loss of interhemispheric inhibition in patients with multiple sclerosis is related to corpus callosum atrophy. *Exp Brain Res* 2006; 174: 728-33.
- Martin R, McFarland HF. Immunological aspects of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1995; 32: 121-82.
- Mayston MJ, Harrison LM, Quinton R, Stephens JA, Krams M, Bouloux PM. Mirror movements in X-linked Kallmann's syndrome. I. A neurophysiological study. *Brain* 1997; 120 (Pt 7): 1199-216.
- Mayston MJ, Harrison LM, Stephens JA. A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Ann Neurol* 1999; 45: 583-94.

- Meyer BU, Roricht S, Woiciechowsky C. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol* 1998; 43: 360-9.
- Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 17-21.
- Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990; 176: 439-45.
- Muller-Dahlhaus JF, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U. Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res* 2008; 187: 467-75.
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; 55: 400-9.
- Myers RE, Sperry RW. Interhemispheric communication through the corpus callosum: mnemonic carry-over between the hemispheres. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1958; 80: 298-303.
- Nass R. Mirror movement asymmetries in congenital hemiparesis: the inhibition hypothesis revisited. *Neurology* 1985; 35: 1059-62.
- Ni Z, Gunraj C, Nelson AJ, Yeh IJ, Castillo G, Hoque T, et al. Two Phases of Interhemispheric Inhibition between Motor Related Cortical Areas and the Primary Motor Cortex in Human. *Cereb Cortex* 2008.
- Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R. Implementation of fiber tract navigation. *Neurosurgery* 2006; 58: ONS-292-303; discussion ONS-303-4.
- Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990; 14: 68-78.

- Orth M, Snijders AH, Rothwell JC. The variability of intracortical inhibition and facilitation. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2362-9.
- Otte A, Halsband U. Brain imaging tools in neurosciences. *J Physiol Paris* 2006; 99: 281-92.
- Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med* 1999; 42: 526-40.
- Pandya DN, Karol EA, Heilbronn D. The topographical distribution of interhemispheric projections in the corpus callosum of the rhesus monkey. *Brain Res* 1971; 32: 31-43.
- Pandya DN, Seltzer B. The topography of commissural fibers. In: Lepore F, Ptito M and Jasper HH, editors. *Two hemispheres - one brain: functions of the corpus callosum*. New York: Alan Liss, Inc., 1986: 47-73.
- Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Replicability of diffusion tensor imaging measurements of fractional anisotropy and trace in brain. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18: 427-33.
- Poupon C, Clark CA, Frouin V, Regis J, Bloch I, Le Bihan D, et al. Regularization of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles. *Neuroimage* 2000; 12: 184-95.
- Ranjeva JP, Pelletier J, Confort-Gouny S, Ibarrola D, Audoin B, Le Fur Y, et al. MRI/MRS of corpus callosum in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 554-65.
- Regenold WT, Phatak P, Makley MJ, Stone RD, Kling MA. Cerebrospinal fluid evidence of increased extra-mitochondrial glucose metabolism implicates mitochondrial dysfunction in multiple sclerosis disease progression. *J Neurol Sci* 2008; 275: 106-12.
- Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 180-94.

- Roth BJ, Cohen LG, Hallett M, Friauf W, Basser PJ. A theoretical calculation of the electric field induced by magnetic stimulation of a peripheral nerve. *Muscle Nerve* 1990; 13: 734-41.
- Rouiller EM, Babalian A, Kazennikov O, Moret V, Yu XH, Wiesendanger M. Transcallosal connections of the distal forelimb representations of the primary and supplementary motor cortical areas in macaque monkeys. *Exp Brain Res* 1994; 102: 227-43.
- Sach M, Winkler G, Glauche V, Liepert J, Heimbach B, Koch MA, et al. Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2004; 127: 340-50.
- Schmahmann JD, Pandya DN. Corpus callosum. In: Schmahmann JD and Pandya DN, editors. *Fiber pathways of the brain*. New York: Oxford University Press, 2006: 485-496.
- Schmidt RA, Sherwood DE, Walter CB. Rapid movements with reversals in direction. I. The control of movement time. *Exp Brain Res* 1988; 69: 344-54.
- Schmierer K, Niehaus L, Roricht S, Meyer BU. Conduction deficits of callosal fibres in early multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 633-8.
- Schoenemann PT, Sheehan MJ, Glotzer LD. Prefrontal white matter volume is disproportionately larger in humans than in other primates. *Nat Neurosci* 2005; 8: 242-52.
- Seltzer B, Pandya DN. Posterior parietal projections to the intraparietal sulcus of the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 1986; 62: 459-69.
- Serrien DJ, Nirkko AC, Wiesendanger M. Role of the corpus callosum in bimanual coordination: a comparison of patients with congenital and acquired callosal damage. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1897-905.
- Simon JH, Jacobs L, Kinkel RP. Transcallosal bands: a sign of neuronal tract degeneration in early MS? *Neurology* 2001; 57: 1888-90
- Steinmetz H, Jäncke L, Kleinschmidt A, Schlaug G, Volkman J, Huang Y. Sex but no hand difference in the isthmus of the corpus callosum. *Neurology* 1992; 42: 749-52.

- Sternad D, Wei K, Diedrichsen J, Ivry RB. Intermanual interactions during initiation and production of rhythmic and discrete movements in individuals lacking a corpus callosum. *Exp Brain Res* 2007; 176: 559-74.
- Swinnen SP, Jardin K, Verschueren S, Meulenbroek R, Franz L, Dounskaia N, et al. Exploring interlimb constraints during bimanual graphic performance: effects of muscle grouping and direction. *Behav Brain Res* 1998; 90: 79-87.
- Swinnen SP, Serrien DJ, Walter CB, Philippaerts R. The organization of patterns of multilimb coordination as revealed through reaction time measures. *Exp Brain Res* 1995; 104: 153-62.
- Swinnen SP, Van Langendonk L, Verschueren S, Peeters G, Dom R, De Weerdt W. Interlimb coordination deficits in patients with Parkinson's disease during the production of two-joint oscillations in the sagittal plane. *Mov Disord* 1997; 12: 958-68.
- Taxt T, Lundervold A. Multispectral analysis of the brain using magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 1994; 13: 470-81.
- Temprado JJ, Laurent M. Attentional load associated with performing and stabilizing a between-persons coordination of rhythmic limb movements. *Acta Psychol (Amst)* 2004; 115: 1-16.
- Tuller B, Kelso JA. Environmentally-specified patterns of movement coordination in normal and split-brain subjects. *Exp Brain Res* 1989; 75: 306-16.
- van Valkenburg CT (1913) Experimental and pathologico-anatomical researches on the corpus callosum. *Brain* 36:119 –165.
- Vesalius A. *De Humani Corporis Fabrica*. Vol book 7, chap 5. Berkeley: University of California Press, 1543.
- Voigt T, LeVay S, Stamnes MA. Morphological and immunocytochemical observations on the visual callosal projections in the cat. *J Comp Neurol* 1988; 272: 450-60.
- Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 269-74.

- Wiegell MR, Larsson HB, Wedeen VJ. Fiber crossing in human brain depicted with diffusion tensor MR imaging. *Radiology* 2000; 217: 897-903.
- Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain* 1989; 112: 799-835.
- Wolff PH, Gunnoe CE, Cohen C. Associated movements as a measure of developmental age. *Dev Med Child Neurol* 1983; 25: 417-29.
- Yakovlev PI, Lecours AR (1967) The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: *Regional development of the brain in early life* (Minowski A, ed). Oxford: Blackwell Scientific.
- Yamanishi J, Kawato M, Suzuki R. Two coupled oscillators as a model for the coordinated finger tapping by both hands. *Biol Cybern* 1980; 37: 219-25.
- Yasokawa YT, Shinoda J, Okumura A, Nakayama N, Miwa K, Iwama T. Correlation between diffusion-tensor magnetic resonance imaging and motor-evoked potential in chronic severe diffuse axonal injury. *J Neurotrauma* 2007; 24: 163-73.
- Zaitsev M, Hennig J, Speck O. Point spread function mapping with parallel imaging techniques and high acceleration factors: fast, robust, and flexible method for echo-planar imaging distortion correction. *Magn Reson Med* 2004; 52: 1156-66.
- Zarei M, Johansen-Berg H, Smith S, Ciccarelli O, Thompson AJ, Matthews PM. Functional anatomy of interhemispheric cortical connections in the human brain. *J Anat* 2006; 209: 311-20.
- Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996; 496 (Pt 3): 873-81.

D Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung: Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit einem klinisch sehr heterogenen Erscheinungsbild. Sie ist durch zeitlich und örtlich disseminiert auftretende Entmarkungsherde hauptsächlich in der weißen Substanz gekennzeichnet. Obwohl die Läsionen im gesamten ZNS auftreten, ist u. a. das Corpus Callosum (CC) frühzeitig und häufig betroffen. Oft ist es erst nach vielen Jahren möglich, den weiteren Verlauf der Erkrankung abzuschätzen. Allerdings ist die Entzündungsaktivität im Frühstadium der MS stärker als im späteren Verlauf. Daher ist es wichtig, gerade zu Anfang der MS einen Frühmarker zu haben, um schon entsprechend früh mit einer krankheitsmodifizierenden Behandlung beginnen zu können, um Behinderungen möglichst gering zu halten. Die vorliegende Arbeit fokussiert auf jene Fasern des CCs, die die beiden motorischen Areale (M1) verbinden, denn die Intaktheit des motorischen CCs ist ausschlaggebend für bimanuelle Bewegungen. Diese transkallosalen motorischen Verbindungen (TMVs) im humanen CC liegen weiter kaudal als beim Rhesusaffen. Unbeantwortet blieb bisher die Frage, ob auch beim Menschen die TMVs, ähnlich wie beim Rhesusaffen, eine somatotopische Organisation im CC aufweisen. Ziel der vorliegenden Arbeit war, in einem multimodalen integrativen Ansatz das motorische CC auf struktureller sowie funktioneller und behavioraler Ebene bei gesunden Probanden sowie Multiple Sklerose Patienten zu untersuchen.

Methoden: 12 gesunde Probanden und 13 Patienten mit Multipler Sklerose wurden untersucht. Die Untersuchungen umfassten Bildgebung mit Magnet Resonanz Tomographie (MRT) und funktioneller MRT (fMRT) zur Identifizierung der funktionellen Areale von Händen, Füßen und Lippen im M1 und diffusionsgewichtete MRT/Diffusions-Tensor MRT (DTI) zur Feststellung der fraktionalen Anisotropie (FA)-Werte und der Hauptdiffusionsrichtung von Wasser. Mithilfe der DTI konnten die Faserverläufe in jedem Voxel bestimmt werden. Dies war die Grundlage für die ebenfalls durchgeführte Fasertraktographie. In mehreren Traktographieschritten wurden die Fasern, die über das CC die Areale der Hände, Füße und Lippen im M1 verbinden, sichtbar gemacht. So konnten gezielt die FA-Werte im CC gemessen und die Lage der Faserbündel bestimmt werden. Desweiteren wurde die interhemisphärische Inhibition (IHI) zwischen den Handarealen von M1 als Maß für die effektive Konnektivität des CC mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) in einem etablierten Doppelpuls-TMS-Protokoll untersucht. In einem weiteren Versuchsteil wurden behaviorale Tests durchgeführt. Elektromyographische Spiegelaktivität wurde bei einer unimanuellen Aufgabe im homonymen Muskel der „Spiegelhand“ als Maß für interhemisphärische motorische Hemmung untersucht. Koordinationstests umfassten die bimanuelle temporale Koordination (BTK) mittels bimanuellem Fingertapping und Labyrinth-Test. Durch schnellstmögliches Fingertappen mit dem rechten, dem linken und simultan mit beiden Zeigefingern wurde sowohl uni- als auch bimanuelle

Koordination und Schnelligkeit überprüft. **Resultate:** Die Hand- und Fuß-TMVs befanden sich durchweg im posterioren Truncus und/oder dem Isthmus des CC mit den Hand-TMVs etwas mehr ventral und anterior der Fuß-TMVs. Bei einem Probanden konnten die Lippenfasern dargestellt werden, die am weitesten anterior lagen und bis in den anterioren Truncus reichten. Bei der Analyse der FA-Werte der Hand-TMVs lagen die Werte der Patienten durchschnittlich signifikant niedriger als die der Kontrollen. Die IHI bei kurzem Interstimulus-Intervall (SIHI) war bei Patienten signifikant erniedrigt im Vergleich zu den Kontrollen, die IHI bei langem Interstimulus-Intervall (LIHI) war dagegen zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich. Bei der elektromyographischen Spiegelaktivität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen sondern lediglich ein Trend zu höheren Werten bei den Gesunden. Bei der BTK hielten die Patienten die Phasenrelationen genauer ein mit einer geringeren Streuung als die Kontrollen. Beim Labyrinth-Versuch und beim schnellstmöglichen Fingertappen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die lineare Regressionsanalyse zeigte bei den Kontrollen eine signifikante Korrelation zwischen den mittleren FA-Werten der Hand-TMVs und der Stärke der SIHI. Bei den Patienten zeigte sich keine solche Korrelation. Zwischen SIHI bzw. LIHI und elektromyographischer Spiegelaktivität wurden bei den Kontrollen nicht aber bei den Patienten inverse Korrelationen gefunden.

Schlussfolgerung: Durch die Kombination der verschiedenen Untersuchungsmethoden konnte die frühzeitige Schädigung des CCs bei

MS auf verschiedenen Ebenen nachgewiesen und gleichzeitig die Möglichkeit einer nicht-invasiven Verlaufskontrolle geschaffen werden, die eine frühe Abschätzung des weiteren Verlaufes der MS ermöglichen kann. Dies wird aktuell in einem longitudinalen Versuchsdesign weiter untersucht.

E Summary

Background and purpose: Multiple Sclerosis (MS) is the most prevalent chronic-inflammatory disease of the central nervous system (CNS) with a clinically very heterogeneous appearance. The disease is characterized by demyelination spots appearing disseminated in time and location mainly in the white matter. Although the lesions are found throughout the whole CNS, the Corpus Callosum (CC) is early and frequently affected. Often, the course of the disease can be estimated only after several years. Therefore, it is important to develop early biomarkers in the initial phase of MS for support the decision process on early commencement of disease modifying treatment. As the integrity of the motor CC is crucial for bimanual movement, this trial focused on those fibers of the CC that connect primary motor cortices (M1) of both hemispheres. These transcallosal motor fibers (TMFs) in the human CC are situated more caudal than in the rhesus monkey. Until now there was no knowledge whether the TMFs are somatotopically organized in the human CC as had been found in the rhesus monkey. The objective of the trial was to investigate the motor CC on structural, functional and behavioral aspects in a multimodal integrative approach in healthy and MS subjects.

Methods: 12 healthy subjects and 13 subjects with MS were compared. The trial consisted of magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI (fMRI) to identify the functional areas of hands, feet and lips in M1 and diffusion weighted MRI/diffusion tensor MRI (DTI) to measure fractional anisotropy (FA) values and main diffusion direction of water.

DTI provides information of the fiber directionality in each voxel. This was the basis for fiber tracking which was carried out, too. In several tractographic steps, fibers were visualized that connect the M1-areas of hands, feet and lips via CC. This way the FA-values in the relevant CC area were quantified and the position of the fiber tracts specified. Then effective connectivity of the CC was characterized by measuring interhemispheric inhibition (IHI) between the hand areas of M1 with transcranial magnetic stimulation (TMS) using an established bifocal paired pulse TMS protocol. In the behavioral trials, one test measured the electromyographic mirror activity in an unimanual task in the homonymous muscle of the „mirror hand“. The other coordination tests examined the bimanual temporal coordination (BTC) by bimanual finger tapping and by a labyrinth-test. Unimanual as well as bimanual coordination and speed was tested by quickest possible finger tapping with the left index finger, the right index finger and both index fingers together. **Results:** The TMFs of the hands and feet were all situated in the posterior trunc and/or isthmus of the CC. The hand TMFs were situated slightly more ventro-anterior of the feet TMFs. In one subject the lip fiber were identified. These TMFs were situated the furthest anterior, reaching into the anterior trunc. Analyzing the FA values of the Hand TMFs, the values of the patients were on average significantly lower than the values of the healthy subjects. The IHI at the short interstimulus interval (SIHI) was significantly lower in MS subjects compared to healthy subjects, the IHI at the long interstimulus interval (LIHI) did not show any

difference between groups. The electromyographic mirror activity showed a directional trend towards higher values in healthy subjects, but was not significantly different. Performing the BTC, the patients were able to follow the phase relations more accurately with less variance than the healthy subjects. The labyrinth-test and the quickest possible finger tapping did not show any significant difference comparing the groups. The linear regression analysis showed a significant correlation between mean FA values of the hand TMFs and the magnitude of SIHI in healthy subjects. MS patients did not show this structure-function-relationship. Between SIHI and electromyographic mirror activity as well as between LIHI and electromyographic mirror activity inverse correlations were found in healthy subjects but not in the patients. **Conclusion:** By combining multimodal techniques (magnetic resonance imaging, bifocal transcranial magnetic stimulation, behavioral motor tests) the early damage of the CC in MS patients could be proven on different levels. This could provide an opportunity of non-invasive monitoring of disease progression to estimate future course of disease in early stages of MS. This possibility is currently tested in a longitudinal study design.

G Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel "Bedeutung des motorischen Corpus Callosum für interhemisphärische funktionelle Konnektivität und bimanuelle Koordination bei Gesunden und Patienten mit früher Multipler Sklerose" im Labor der Neurologischen Klinik der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Herrn Professor Dr. U. Ziemann mit Unterstützung durch Herrn Dr. M. Wahl ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde in Teilen in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Wahl M, Lauterbach-Soon B, Hattingen E, Jung P, Singer O, Volz S, Klein JC, Steinmetz H, Ziemann U.: Human Motor Corpus Callosum: Topography, Somatotopy, and Link between Microstructure and Function. *J Neurosci* 27: 12132–12138

Wahl M, Hübers A, Lauterbach-Soon B, Hattingen E, Jung P, Cohen L, Ziemann U.: Motor Callosal Disconnection in Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Human Brain Mapping*. Im Druck.

Frankfurt am Main, den 30.03.2010

(Birgit Lauterbach-Soon)

H Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Ulf Ziemann, für die Bereitstellung dieser sehr interessanten und vielseitigen Doktorarbeit und die Hilfe und Betreuung bedanken.

Mein Dank geht besonders an Dr. Mathias Wahl, der mir bei dieser Arbeit stets mit Rat und Unterstützung zur Seite stand.

Ebenso geht mein Dank an George OGREZEAU von BrainLAB für die hervorragende Zusammenarbeit und an Frau PD Dr. Elke Hattingen für die Hilfestellung bei der Bildgebung.

Bei allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Motorcortex der Klinik für Neurologie bedanke ich mich für die angenehme Zusammenarbeit in sehr guter Atmosphäre, die große Hilfsbereitschaft bei aller Art von Fragen und technischen Schwierigkeiten.

Mein Dank gilt auch allen Probanden, welche sich mir zur Verfügung gestellt haben.

Den Menschen, die dies alles erst ermöglicht haben, möchte ich meinen allergrößten Dank aussprechen: ohne meine gute Freundin Gabriele Sievert, die mir häufig ein offenes Ohr geliehen hat, wäre ich so manches Mal in große organisatorische Bedrängnis gekommen, meine Eltern Marga und Hans Lauterbach haben mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden, mein Mann See Aun Soon hat mich stets in höchstem Maße unterstützt und meine wunderbaren Kinder Daniel, Christopher und Christina haben mich immer wieder auf ihre Art motiviert und mir auf vielerlei Weise geholfen.