

Hirnfarkt und Plastizität im höheren Lebensalter

R. J. Seitz

Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf

Zusammenfassung

Die Behandlungsmöglichkeiten des Hirnfarkts haben sich in den vergangenen Jahren erheblich verbessert. Dieses beruht vornehmlich auf der verbesserten bildgebenden Diagnostik durch die Kernspintomographie und der Möglichkeit zur pharmakologischen Thrombolyse in dazu eingerichteten Spezialstationen. Der Akuttherapie sollte eine neurophysiologisch basierte Rehabilitation folgen, um die Rückbildung der infarktbedingten Funktionseinschränkungen optimal zu fördern. Übungsstrategien, die auf eine willkürliche Aktivitätsentwicklung abzielen, haben sich als effektiv erwiesen. Untersuchungen mit der funktionellen Bildgebung und der transkraniellen Magnetstimulation können die neurophysiologischen Mechanismen der zerebralen Plastizität im Rahmen der postischämischen Funktionserholung darstellen. Die rezente Literatur belegt, dass auch der betagte Patient von der Akuttherapie und Rehabilitation des Hirnfarkts profitiert.

Schlüsselwörter: Hirnfarkt, Kernspintomographie, Thrombolyse, Rehabilitation, Plastizität

Cerebral activity and plasticity in the elderly

R. J. Seitz

Abstract

Therapy of brain infarction has been advanced profoundly in recent years. This was due to improved diagnosis based on magnetic resonance imaging and on systemic thrombolysis performed in dedicated units. Acute stroke therapy should be supplemented with neurophysiologically based rehabilitation to provide an optimal degree of functional restoration. Training strategies aiming at voluntary initiation of action have been shown to be particularly effective. The cerebral mechanisms underlying functional recovery can be studied in the patients with functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. The open literature provides evidence suggesting that even the elderly can benefit from acute stroke therapy and rehabilitation.

Key words: brain infarction, magnetic resonance imaging, thrombolysis, rehabilitation, plasticity

© Hippocampus Verlag 2004

Einleitung

Mit zunehmendem Lebensalter steigen die Inzidenz und Prävalenz von Hirnfarkten beträchtlich an [23]. Es wird geschätzt, dass in der Bundesrepublik ca. 1% der über 75-jährigen jährlich an einem Hirnfarkt erkranken [39]. Zunehmend ist in das Bewusstsein der Bevölkerung eingedrungen, dass die potentiell verheerende Prognose eines Hirnfarkts durch eine rasche Therapieeinleitung verändert werden kann. In den vergangenen Jahren sind spezialisierte Schlaganfallstationen an vielen großen Kliniken eingerichtet worden, die bei verbesserter Hirnfarkt Diagnostik zu einer objektivierbaren Verbesserung der Hirnfarktbehandlung

geführt haben [25]. Hinsichtlich der invasiven Therapieverfahren drängt sich allerdings die Frage auf, ob auch der alte Mensch von diesen mit möglichen Risiken behafteten Behandlungsverfahren profitiert. Außerdem ist von Interesse, inwieweit nach erfolgreicher Akutbehandlung die anschließende Rehabilitationsbehandlung die neurologische Situation des alten Menschen verbessert. Insbesondere ist die Frage von Bedeutung, ob das alte Gehirn die Fähigkeit zur plastischen Reorganisation aufweist, die bei jüngeren Menschen wegen der zum Teil frappierenden Erholungsmöglichkeiten nach einem Hirnfarkt offenbar besteht. Aspekte der Akutbehandlung und der zerebralen Plastizität nach Hirnfarkt sollen hier diskutiert werden.

Bildgebung

In der modernen Schlaganfallbehandlung spielt die Einleitung der Thrombolyse innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn (nicht nach Krankenhauseinlieferung des Patienten) eine zentrale Rolle [77]. Die akute Schlaganfalldiagnostik wird durch die Bildgebung ermöglicht. Während die kraniale Computertomographie (CT) in der Akutdiagnostik den Ausschluss einer zerebralen Blutung oder eines andersartigen intrakraniellen Prozesses zulässt, versagt sie im Allgemeinen beim Nachweis einer akuten Ischämie trotz neuroradiologisch beschriebener Infarktfrühzeichen [61, 80]. In einer großen Zahl von Publikationen ist in den vergangenen Jahren nachgewiesen worden, dass die Kernspintomographie (MRT) strahlungsfrei die Diagnose eines ischämischen Hirninfarkts sogar innerhalb von drei Stun-

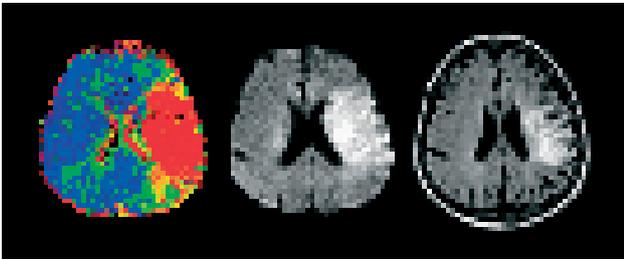


Abb. 1: Hirninfarktentwicklung bei einem 70jährigen Mann in der Kernspintomographie. Zum Zeitpunkt der Aufnahme besteht eine große schwere PWI-Läsion im linken Medialstromgebiet. Fünf Tage nach der Thrombolyse hat sich eine ausgedehnte DWI-Läsion entwickelt, die aber kleiner ist als die ursprüngliche Ischämiezone. Nach 12 Wochen ist die Infarktlesion teilweise zystisch umgebaut und geschrumpft; außerdem ist eine erhebliche perilesionelle Hirnrindentrophie aufgetreten, wie die FLAIR-Sequenz zeigt. Initial hatte der Patient eine hochgradige Hemiparese (European Stroke Scale 14, Barthel-Index 0), die sich 5 Tage nach der Lyse bereits partiell erholt hatte (European Stroke Scale 52, Barthel-Index 20). Nach 14 Wochen und nach erfolgter Rehabilitation war der Barthel-Index 85.



Abb. 2: Ursächlicher Gefäßverschluss dargestellt in der MR-Angiographie. Im Seitenvergleich erkennt man den Abbruch des Hauptstammes der A. cerebri media links.

den nach Symptombeginn spezifisch zu stellen vermag [73, 75, 82]. Innerhalb eines Untersuchungsgangs können dabei strukturelle und funktionelle Information dargestellt werden. Hierbei spielt das Perfusionsimaging (PWI) nach intravenöser Applikation eines Gadoliniumbolus neben dem Diffusionsimaging (DWI), mit dem man die Veränderung der Wasserdiffusion durch das Hirngewebe darstellen kann, eine herausragende Rolle (Abb. 1). Außerdem kann durch die sogenannte Time of flight-Technik eine Darstellung der intrakraniellen Hirngefäße vorgenommen werden (Abb. 2). Durch diese Untersuchung ist es möglich, Stenosen und Verschlüsse der intrakraniellen Hirngefäße sowie strömungsrelevante Stenosen der extrakraniellen Hirngefäße nachzuweisen. Aufgrund ihrer kurzen Aufnahme- und Bilddatenberechnungszeiten von wenigen Minuten Dauer stellt die MRT pathogenetisch relevante Information so rasch zur Verfügung, dass akute Hirninfarktpatienten pathophysiologisch orientierten Therapieverfahren zugeführt werden können. Vergleichbare Untersuchungen dürften in Zukunft auch mit den modernen Vielschicht-CTs zur Verfügung stehen, wobei aber die dafür erheblichen Kontrastmittelmengen und die Strahlenbelastung des Patienten zu berücksichtigen sind. Neben den bildgebenden Untersuchungen zur Darstellung der Ätiopathogenese und der Schäden der zerebralen Ischämie ermöglicht die Kernspintomographie auch die Erfassung der pathophysiologischen Folgen einer krankheitsbedingten Hirnschädigung. Mit Untersuchungen hirntätigkeitsbedingter Veränderungen der Blutoxygenisierung in der sogenannten funktionellen Bildgebung (fMRT) kann nämlich menschliche Hirnfunktion erfasst und toporegional dargestellt werden. Untersuchungen am Primaten haben gezeigt, dass die fMRT-Signale einen unmittelbaren Bezug zur neuronalen Aktivität haben [49]. In gleichzeitigen fMRT-Untersuchungen und intrakortikalen Mikroelektrodenableitungen ist es *Logothetis* und Mitarbeitern [49] gelungen nachzuweisen, dass die fMRT-Signale an Lokale Feldpotentiale gekoppelt sind. Da Feldpotentiale synaptische Aktivität und damit den Ort neuronaler Informationsverarbeitung darstellen, dürften auch die fMRT-Signale neuronale Informationsverarbeitung anzeigen und somit eine funktionelle Kartierung von Hirnfunktion ermöglichen. Die fMRT wird daher zunehmend dazu eingesetzt, die bisher kaum verstandenen Mechanismen der zerebralen Reorganisation, die der post-läsionellen Funktionserholung zu Grunde liegen dürfte, zu untersuchen [16, 67].

Thrombolyse

Die akute Thrombolyse mit systemisch verabreichtem rekombinanten Gewebsplasminogenaktivator (rtPA) zielt auf die rasche Rekanalisation thrombembolisch verschlossener Hirnarterien ab. Typischerweise findet sich ein sogenanntes Perfusions/Diffusions-Mismatch, was operational der sogenannten »Penumbra« oder dem »Tissue at Risk« entspricht [53, 66]. Es konnte gezeigt werden, dass die kurzfristige Erholung und die Langzeitprognose von der frühen Rekanalisation, wie man sie mit der transkraniellen Dopplersono-

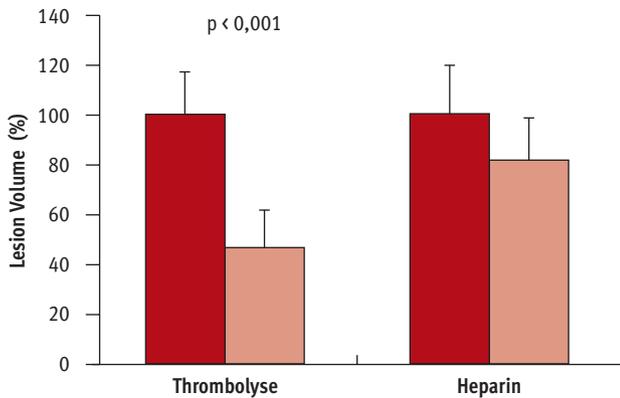


Abb. 3: Reduktion des Läsionsvolumen durch systemische Thrombolyse. Die akute Perfusionsstörung wurde im parametrischen MR-Bild der Mean Transit Time dargestellt, Endpunkt der Untersuchung war das Läsionsvolumen im T2 gewichteten MR-Bild nach einer Woche. Im Vergleich dazu zeigt der Spontanverlauf nur eine geringe, statistisch nicht relevante Läsionsverkleinerung. Daten aus der Schlaganfallereinheit Düsseldorf.

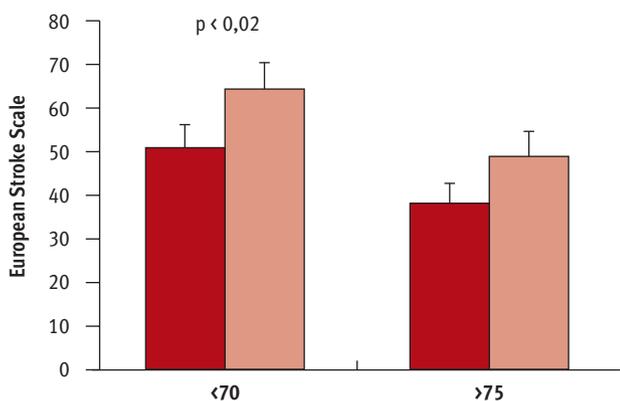


Abb. 4: Neurologische Erholung innerhalb von 7 Tagen nach Thrombolyse bei 63 konsekutiven Patienten, die jünger als 70 Jahre bzw. älter als 75 Jahre sind. Die älteren Patienten sind tendenziell stärker als die jüngeren betroffen ($p < 0,07$), aber erholen sich ebenfalls deutlich. Daten aus der Schlaganfallereinheit Düsseldorf.

graphie verfolgen kann, abhängen [3, 45]. Dabei lassen sich frische Thromben offenbar besser auflösen als fibrinreiche Thromben [56]. Als Folge der Gefäßeröffnung normalisieren sich die Hirndurchblutung und der zerebrale Sauerstoffverbrauch [27, 38, 64], und somit kann das von der Ischämie kritisch bedrohte Hirngewebe gerettet werden (Abb. 3). Dies ist in Abbildung 1 und 2 bei einem betagten Patienten mit einem thrombembolischen Mediainfarkt dargestellt. Man erkennt, dass nach erfolgreicher Thrombolyse der Hirnfarkt im DWI-Bild geringer ausgeprägt ist als die ursprüngliche PWI-Läsion. Parallel dazu hat sich der Patient innerhalb von wenigen Tagen klinisch erheblich erholt.

Da die Thrombolyse aber eine Thrombozytenaktivierung und damit Hyperkoagulabilität des Blutes induziert [1, 18], haben wir in einer offenen Studie die rtPA-Gabe mit dem GPIIb/IIIa-Thrombozyten-Rezeptorantagonisten Tirofiban

kombiniert. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass Patienten, die dieser Kombinationsbehandlung unterzogen wurden, einen besseren neurologischen Zustand zum Zeitpunkt der Entlassung von der Schlaganfallspezialstation hatten als die Patienten, die lediglich mit rtPA behandelt worden waren [69]. Diese Kombinationsbehandlung ist nicht nur im A. carotis abhängigen Stromgebiet effektiv, sondern auch bei thrombembolischem Verschluss der A. basilaris [33]. Außerdem hat die rtPA-Tirofiban-Kombinationsbehandlung den Vorteil, dass die Menge von rtPA um mehr als die Hälfte reduziert werden kann, wodurch das Blutungsrisiko, das der Thrombolyse anhaftet, reduziert wird. Ob mit dieser Kombinationstherapie aber das therapeutische Fenster von 3 auf 6 Stunden verlängert werden kann, was gerade auch für das geriatrische Patientengut ein großer Vorteil wäre, ist künftigen Studien vorbehalten. Hirnfarkte mit einer Dauer von vier Stunden seit Symptombeginn zeigen aber bereits voll entwickelte DWI-Läsionen, die die verbleibende Strukturlesion vorhersagen [86], womit der therapeutische Hub einer Thrombolyse begrenzt sein dürfte.

Klinisch ist die Erholung nach einem Hirnfarkt bei alten wie bei jungen Infarktpatienten relevant [23, 39]. Dies ist in Abbildung 4 für die in unserer Schlaganfallspezialstation von 1999 bis 2001 behandelten Patienten dargestellt. Auffällig ist allerdings, dass das akute neurologische Defizit nach einem Hirnfarkt bei den älteren Patienten schwerer als bei jüngeren ist. Demnach sind die älteren Patienten nach Thrombolyse auch schwerer betroffen als die jüngeren, wenngleich vermutlich auf Grund der relativ geringen Fallzahl der Unterschied zwischen den jüngeren und älteren Patienten in unserer retrospektiven Analyse nur tendenziell erkennbar ist (Abb. 4). Ursächlich für die schwereren Infarkte bei den älteren Patienten kann der hohe Anteil kardial embolischer Infarkte auf Grundlage einer im höheren Lebensalter häufiger auftretenden absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern sein [17].

Carotis-Operation

Strömungsrelevante Carotisstenosen werden klinisch häufig durch transitorisch ischämische Attacken (TIA) symptomatisch. Transitorisch ischämische Attacken von länger als 1 Stunde Dauer werden aber zu ca. 85% durch Hirninfarkte hervorgerufen, die mit der diffusionsgewichteten Bildgebung dargestellt werden können (Abb. 5). Dabei entstehen die kleinen DWI-Läsionen, die überwiegend klinisch asymptomatisch sind, durch sogenannte Mikroembolieereignisse, die mit der transkraniellen Dopplersonographie erfasst werden können. Aus diesen Gründen werden heutzutage TIAs als ein neurologischer Notfall – auch bei alten Menschen – betrachtet, was in der rezenten Literatur wiederholt betont wird [2]. Es hat sich gezeigt, dass eine Mikroembolierate von ca. 10/Stunde mit einem deutlich erhöhten thrombembolisch bedingten Hirninfarktrisiko einhergeht [71]. Da viele dieser Mikroembolien bei extrakraniellen Gefäßprozessen klinisch asymptomatisch verlaufen, weisen einerseits zahlreiche Patienten mit erstem Hirnfarkt bereits

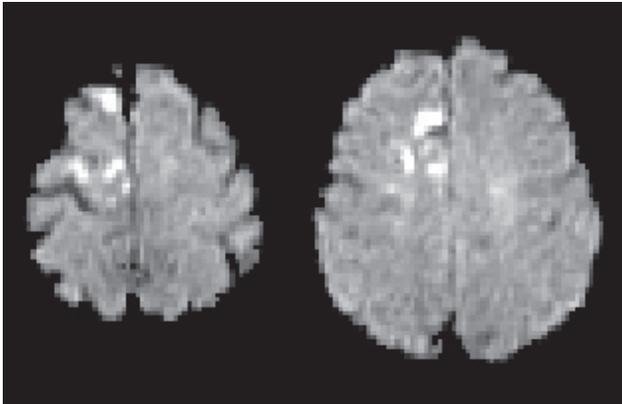


Abb. 5: Kleine rechtshemisphärische Infarktläsionen im DWI-Bild als Ausdruck rezidivierend abgelaufener Mikroembolien mit jeweils mehrstündiger Parese von Arm und Bein bei mittelgradiger Stenose der A. carotis interna rechts.

stattgehabte Infarktläsionen auf, und andererseits können nach einem Hirninfarkt noch zusätzlich weitere kleine Infarktläsionen auftreten [35, 36, 42]. Diese zusätzlichen Hirninfarktläsionen bestimmen die gesamte Hirnläsionslast, die die Möglichkeit zur klinischen Erholung negativ beeinflusst bzw. Ausdruck einer sich im weiteren Verlauf entwickelnden vaskulären Enzephalopathie sein kann [78].

Hämodynamisch relevante, symptomatische Stenosen der A. carotis sind operationswürdig [24, 57]. Nach jüngeren Studien profitieren auch Patienten, die älter als 80 Jahre sind, von einer elektiven Carotis-Operation [30]. Die zunehmende Erfahrung mit der Carotis-Stent-Einlage lässt allerdings dieses Verfahren gerade auch bei kritisch kranken und betagten Patienten eine alternative Option sein [48]. Bei hämodynamisch nicht relevanten Stenosen ist eine medikamentöse Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern oder GPIIb/IIIa-Antagonisten erforderlich. Hier gab es kürzlich eine Reihe von großen Studien und Metaanalysen, die die Wirksamkeit der modernen Thrombozytenrezeptorantagonisten dargestellt haben [4]. Interessant ist aber, dass bei akuter Symptomatik auf Grundlage kleiner Infarkte der GPIIb/IIIa-Thrombozytenrezeptor-Antagonist Tirofiban die ursächlichen Mikroembolien beseitigen kann [34]. Damit kann auch beim alten, kritisch kranken Menschen durch eine Thrombozytenrezeptorblockade die steigende Läsionslast ohne nennenswerte Gefährdung durch eine Blutungskomplikation begrenzt werden.

Bei einem akuten Carotisverschluss oder einer hochgradigen Carotisstenose entsteht eine Minderperfusion der abhängigen Großhirnhemisphäre [54]. Diese Minderperfusion nimmt ein kritisches Ausmaß an, wenn der Circulus arteriosus Willisii inkomplett ist, und lässt die Patienten aus hämodynamischen Gründen symptomatisch werden. Es können aber auch arterio-arterielle Embolien aus der betroffenen A. carotis interna in die abhängige A. cerebri media auftreten, die dann die Patienten ebenfalls akut symptomatisch werden lassen. Typischerweise zeigen solche Patienten ein großes PWI/DWI-Mismatch und ein schwaches Flusssignal in der zugehörigen A. cerebri media. Bei solchen Patienten kann

entgegen der landläufigen Meinung innerhalb der ersten 48 Stunden eine Notfall-Carotis-Thrombendarteriektomie erfolgreich durchgeführt werden [22, 31]. Dabei wird die Reperfusion im A. carotis abhängigen Stromgebiet wieder hergestellt und das kritisch hypoperfundierte Hirngewebe vor dem ischämischen Untergang bewahrt. Dadurch können die betroffenen Patienten neurologisch stabilisiert und außerdem ein möglicher weiterer thromboembolischer Hirninfarkt verhindert werden.

Chronischer Hirninfarktverlauf

Unabhängig von der Ursache führt die Manifestation eines Hirninfarktes innerhalb weniger Stunden zu DWI-Läsionen, die prädiktiv für die nach ca. acht Tagen erkennbare strukturelle Hirnläsion sind [5, 60, 86]. Dennoch haben volumetrische Untersuchungen gezeigt, dass die Läsionsentwicklung dynamisch weitergeht [7, 40]. Vermutlich entsteht durch sekundäre resorptive Vorgänge nach Verlauf mehrerer Monate eine Schrumpfung der ursprünglichen Infarktläsion (Abb. 1). Darüber hinaus führt der Infarkt typischerweise zu einer Atrophie der umgebenden Hirnstrukturen mit sekundärer Aufweitung des angrenzenden Ventrikelsystems und der angrenzenden Hirnsulci (Abb. 1). Aber auch absteigende Bahnsysteme sowie entfernt liegende Kerngebiete, wie beispielsweise der Thalamus oder das kontraläsionelle Kleinhirn, werden im Sinne der retrograden oder anterograden Degeneration atrophisch [8, 51, 72, 83]. Dieses zeigt, dass ein fokaler Hirninfarkt neben den lokalen Läsionen zu ausgedehnten strukturellen Hirnveränderungen führt, die wahrscheinlich durch neurodegenerative Prozesse der betroffenen Faserbahnen bedingt sind. Dennoch können sich die Patienten progredient weiter von den akuten Hirninfarktsymptomen erholen. Dies lässt die Hypothese zu, dass das vom Hirninfarkt verschonte Hirngewebe in der Lage ist, sich plastisch zu reorganisieren und verloren gegangene Funktionen wieder zu bewerkstelligen. Dies wird weiter unten diskutiert. Dennoch erklärt die den Hirninfarkt übersteigende Atrophie des Gehirns, dass wiederholte Hirninfarkte die Läsionslast im Gehirn vergrößern und schließlich durch zunehmenden Hirnsubstanzverlust zu einer im höheren Lebensalter häufig vorkommenden vaskulären Demenz führen können. Es ist eine interessante Perspektive, dass eine Neuroneogenese auch im erwachsenen und alten Gehirn stattfindet und möglicherweise bis zu einem jetzt noch nicht verstandenen Endpunkt die Kompensation eines krankheitsbedingten Nervenzellverlustes ermöglicht [37].

Sekundärprophylaxe

Schließlich muss erwähnt werden, dass unabhängig von der Strategie der akuten Hirninfarktbehandlung eine konsequente Sekundärprophylaxe gerade auch beim Patienten höheren Lebensalter betrieben werden muss. Fest etabliert sind dabei die Thrombozytenaggregationshemmung bei extrakraniellen arteriellen Gefäßprozessen [4]. Eine Marcumarisierung wird bei schweren intrakraniellen Gefäßstenosen und bei

kardial embolischen Hirnfarkten empfohlen [4, 47]. Nur schwerwiegende Begleitumstände wie ein nicht therapierbarer Hypertonus, ein Tumorleiden oder eine erhebliche Sturzneigung sollten diesbezüglich bei den älteren Patienten Zurückhaltung rechtfertigen. In jedem Fall ist bei der Sekundärprophylaxe des alten Menschen auch eine effektive arterielle Hypertonus-Behandlung zu betreiben, wie sie in großen Studien und Metaanalysen als wirksam und neuerdings auch bei geringeren Blutdruckwerten als erforderlich angezeigt wird [28, 80].

Zerebrale Reorganisation

Klinische Verlaufsuntersuchungen haben ergeben, dass die neurologische Erholung in den ersten vier Wochen nach einem Hirnfarkt am ausgeprägtesten ist [21, 44, 67]. Ein wichtiger negativer Einflussfaktor ist das zunehmende Lebensalter, wobei besonders eine vorbestehende Institutionalisation in einer Pflegeeinrichtung ungünstig ist [43, 48, 59]. Möglicherweise ist die plastische Kapazität des menschlichen Gehirns im höheren Lebensalter vermindert, wie kürzlich berichtet wurde [65]. Dennoch zeigen klinische Beobachtungen, dass auch alte Patienten sich in relevantem Ausmaß von einem Hirnfarkt erholen können [41] (Abb. 4). Die Erholung erfolgt zunächst spontan durch Rückbildung primär ischämischer Störungen und sekundär ablaufender Begleitphänomene einschließlich verschiedener intrazellulärer Signalkaskaden und einer intrakortikalen, vermutlich GABA-vermittelten Hemmung [6, 19]. Von grundlegender Bedeutung für die Erholung ist der Erhalt des ehemals funktionstragenden Hirngewebsanteils [8, 29, 62, 83]. Dabei kann sich die klinische Erholung durch Unterstützung durch physiotherapeutische Behandlungsverfahren unter Ausnutzung der plastischen Kapazität des Gehirns weit in das chronische Infarktstadium fortsetzen (Abb. 6). Repetitive Übungsstrategien können die Erholung der betroffenen Funktion maßgeblich fördern [12]. Besondere Bedeutung hat auch das Konzept des sogenannten »Constraint induced forced use«, bei dem den betroffenen Patienten der gesunde Arm zeitweilig, aber wiederholt bandagiert wird, damit sie den betroffenen benutzen [52, 76]. Dieses Verfahren ist effektiv und geht mit einer Veränderung der sensorischen Funktionsrepräsentation in der Hirnrinde einher, wie mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) und bildgebenden Verfahren nachgewiesen wurde [46, 85]. Letztlich dürfte dieses Behandlungsverfahren aber ebenfalls auf eine gesteigerte (repetitive) Tätigkeit der betroffenen Hand hinauslaufen. Die voluntarisch intendierte Ausführung der jeweiligen Aktion in Zusammenhang mit der verstärkten Einbindung der supplementär motorischen Area in das Aktivierungsmuster bei Patienten mit guter Erholung weist auf die Bedeutung der Willküraktivität für den Trainingserfolg hin [14, 20, 29].

Untersuchungen mit der funktionellen Bildgebung haben nachweisen können, dass der postischämischen Erholung abnorme Aktivierungen im Hirn zugrunde liegen, die den aus Tierexperimenten bekannten Grundlagen der zerebralen

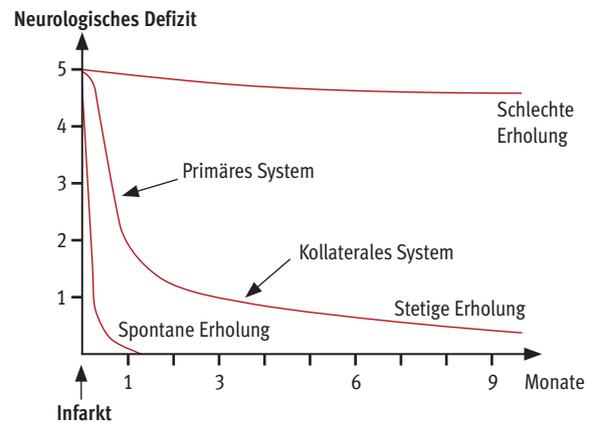


Abb. 6: Schematischer Zeitverlauf und Mechanismen der Erholung nach einem Hirnfarkt. Die zugrundeliegenden Daten aus der Zeit vor Einführung der Thrombolyse zeigen die natürlichen Verlaufsscharakteristika von Hirnfarktpatienten (Details bei Binkofski et al. [10]).

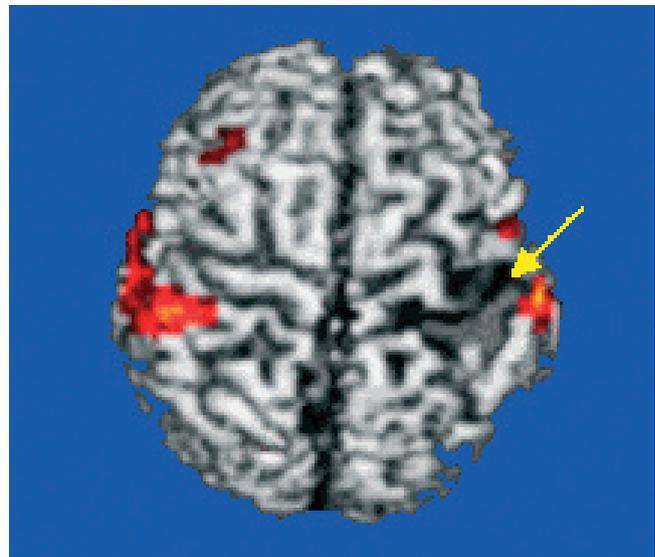


Abb. 7: Zerebrale Reorganisation bei abgelaufenem Hirnfarkt in der linken Präzentralregion (Pfeil) bei einem 78-jährigen Mann. Angrenzend an die Infarktläsion tritt bei Aktion mit der kontralateralen, erholten Hand eine periläsionelle Aktivierung in abnormer Lage auf. Diese ist als funktionstragend aufzufassen, da von der betroffenen Hand nach transkranieller Magnetstimulation motorisch evozierte Potentiale von regelrechter Amplitude und Latenz abgeleitet werden konnten. Außerdem finden sich abnorme kontraläsionelle Aktivierungsareale im kollateralen motorisch-prämotorischen Cortex, der bei der Erholung von einem Hirnfarkt vorübergehend vermindert gehemmt ist (Bütefisch et al. [13]).

Plastizität ähneln (Abb. 7). Hierbei handelt es sich einerseits um die lokale Reorganisation von Funktionsrepräsentationen in unmittelbarer Umgebung der erlittenen Hirnläsion [16, 58]. Andererseits handelt es sich um Reorganisationsphänomene im Bereich von bihemisphärischen Funktionskreisen, die schädigungsspezifisch und aufgabenspezifisch erfolgen [67, 68]. Zur Zeit ist unklar, inwieweit den Erholungsmechanismen eine Generalisierungstendenz auch zugunsten nicht geübter Funktionen innewohnt. Derartige Untersuchungen zur funktionellen Reorganisation des Gehirns sind gegenwärtig noch Inhalt der klinisch-neurophysiologi-

schen Forschung. Es hat sich jedoch erwiesen, dass die Interpretation der beobachteten Aktivierungen konvergierende Untersuchungsbefunde aus dem Bereich der klinischen Neurophysiologie beinhalten muss. Kritische Fragen sind hierbei ein mögliches Reaktivieren vorbestehender Systeme, das bereits im normalen Alterungsprozess auftreten kann [15]. Möglicherweise ist nicht nur das neurale Substrat des alten Menschen anders als beim jungen [65], sondern auch die Vasoreaktivität kann altersabhängig unterschiedlich sein und damit abgeschwächte Aktivierungssignale beim alten Menschen beinhalten [55, 63]. Schließlich dürfte ein Strategiewechsel, wie er nach umschriebenen Hirnläsionen beim Primaten beobachtet wurde [26], die Aktivierungsmuster beeinflussen, da bereits beim Gesunden Strategie und Aufmerksamkeit das kortikale Aktivierungsmuster bei motorischen Aktionen beträchtlich beeinflussen [9, 11]. Auch läSIONSABHÄNGIGE Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit dürften von Bedeutung sein [13, 19].

Die Kombination von funktioneller Bildgebung und TMS erlaubt, die Relevanz der beobachteten Aktivierungen im Hinblick auf betroffene Bahnsysteme und Hemmungsmechanismen zu untersuchen. Durch gezielte transiente virtuelle Läsionen mit Hilfe der repetitiven TMS kann die Spezifität kortikaler Aktivierungen dargestellt werden. Beispielsweise konnten *Johansen-Berg* und Mitarbeiter [32] zeigen, dass die abnorme Aktivierung des prämotorischen Cortex in der gesunden Hemisphäre bei der Erholung von einer Hirninfarkt bedingten Hemiparese von funktioneller Relevanz ist, denn die Interferenz mit dieser Struktur führte zu einer reversiblen Verlangsamung von Fingerbewegungen der erholten Hand. Insgesamt führt die funktionelle Erholung, wie durch Verlaufuntersuchungen erkennbar ist, zu einer intermittierenden Rekrutierung der nicht-betroffenen Hemisphäre und nach der Erholung zu einem Aktivierungsmuster, das dem normalen Muster wieder sehr ähnlich ist [16]. Hierbei dürfte die intrakortikale Desinhibition im Bereich der kontraläsionellen Hemisphäre eine grundlegende Rolle spielen [13, 70]. Sie tritt nur während der Erholung vom Hirninfarkt auf und ist wahrscheinlich durch eine Hemmung der GABAergen Interneurone bedingt [13, 84]. Die kontraläsionellen Aktivierungen treten bei alten Patienten in ähnlicher Weise wie bei kindlichen Patienten mit früh im Leben erworbenen Hirnschäden auf und stellen damit ein wichtiges Prinzip im Reorganisationsprozess dar [74].

Es kann erwartet werden, dass künftig ein Monitoring des Rehabilitationserfolges mit Hilfe der funktionellen Bildgebung möglich wird. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass die Hämodynamik, die den funktionellen Aktivierungen in der Kernspintomographie zu Grunde liegt, im Vergleich zu der Dynamik der neuronalen Aktivität außerordentlich langsam ist. Der Zeitgang der neuronalen Aktivitätsänderungen kann deshalb nur mit elektrophysiologischen Verfahren erfasst werden. In der Tat konnte kürzlich durch ereigniskorrelierte elektroenzephalographische Analysen gezeigt werden, dass bei Patienten, die sich von einer Hemiparese erholen, während Tätigkeit mit der betroffenen Hand die Aktivität im kontraläsionellen später als im ipsiläsionellen sensomotori-

schen Cortex einsetzt [79]. Insofern ist die in der funktionellen Bildgebung erkennbare Topographie von Aktivierungen durch zeitkritische Information zu ergänzen. Nichtdestoweniger ist es möglich, pharmakologische Behandlungsansätze zur Neurorehabilitation in ihrer zerebralen Wirksamkeit durch die Bildgebung zu erfassen [50]. Dieses ist gerade auch für ältere Patienten, die im Allgemeinen mehrere Medikamente einnehmen müssen, für das Behandlungsmonitoring sehr vielversprechend.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Rüdiger J. Seitz
Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
E-Mail: seitz@neurologie.uni-duesseldorf.de

Literaturverzeichnis

1. Abumiya T, FitrIDGE R, Mazur C et al.: Integrin alpha (IIb) beta (3) inhibitor preserves microvascular patency in experimental acute focal cerebral ischemia. *Stroke* 2000; 31: 1402-1409
2. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG; TIA Working Group: Transient ischemic attack-proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713-1716
3. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El Mitwalli A, Grotta JC: Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001; 103: 2897-2902
4. Antithrombotic trialists' collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-81
5. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, Jolley D, Donnan GA, Tress BM, Davis SM: Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998; 51: 418-426
6. Barone FC, Feuerstein GZ: Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 819-834
7. Beaulieu C, de Crespigny A, Tong DC, Moseley ME, Albers GW, Marks MP: Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study of Perfusion and Diffusion in Stroke: Evolution of Lesion Volume and Correlation with Clinical Outcome. *Ann Neurol* 1999; 46: 568-578
8. Binkofski F, Seitz RJ, Arnold S, Claßen J, Benecke R, Freund H-J: Thalamic metabolism and integrity of the pyramidal tract determine motor recovery in stroke. *Ann Neurol* 1996; 39: 460-470
9. Binkofski F, Amunts K, Stephan KM et al: Broca's area subserves imagery of motion: a combined cytoarchitectonic and MRI study. *Hum Brain Mapp* 2000; 11: 273-285
10. Binkofski F, Seitz RJ, Hackländer T, Pawelec D, Mau J, Freund H-J: The recovery of motor functions following hemiparetic stroke: a clinical and MR-morphometric study. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 273-281
11. Binkofski F, Fink GR, Geyer S, Buccino G, Gruber O, Shah NJ, Taylor JG, Seitz RJ, Zilles K, Freund HJ: Neural activity in human primary motor cortex areas 4a and 4p is modulated differentially by attention to action. *J Neurophysiol.* 2002; 88: 514-519
12. Bütefisch CM, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH: Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci* 1995; 130: 59-68
13. Bütefisch CM, Netz J, Weßling M, Seitz RJ, Hömberg V: Remote changes in excitability after stroke. *Brain* 2003; 126: 470-481
14. Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM et al.: Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain* 2002; 125: 773-788
15. Calautti C, Serrati C, Baron JC: Effects of age on brain activation during auditory-cued thumb-to-index opposition: A positron emission tomography study. *Stroke* 2001c; 32: 139-146
16. Calautti C, Baron JC: Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 2003; 34: 1553-1566
17. Chen J, Rich MW: Atrial fibrillation in the elderly. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2003; 5: 355-367
18. Choudhri TF, Hoh BL, Zerwes HG et al.: Reduced microvascular thrombosis and improved outcome in acute murine stroke by inhibiting GP IIb/IIIa receptor-mediated platelet aggregation. *J Clin Invest* 1998; 102: 1301-1310
19. Classen J, Schnitzler A, Binkofski F et al.: The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic stroke. *Brain* 1997; 120: 605-619
20. Cramer SC, Nelles G, Schaechter JD, Kaplan JD, Finklestein SP, Rosen BR: A functional MRI study of three motor tasks in the evaluation of stroke recovery. *Neurorehabil Neural Repair* 2001; 15: 1-8
21. Di Carlo A, Lamassa M, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Wolfe CD, Tilling K, Ebrahim S, Inzitari D: Stroke in the very old: clinical presentation and determinants of 3-month functional outcome: A European perspective. *European BIOMED Study of Stroke Care Group.* *Stroke* 1999; 30: 2313-2319
22. Eckstein HH, Schumacher H, Klemm K, Laubach H, Kraus T, Ringleb P, Dorfler A, Weigand M, Bardenheuer H, Allenberg JR: Emergency carotid endarterectomy. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 270-281
23. Elkind MSV: Stroke in the elderly. *Mount Sinai J Med* 2003; 70: 27-37
24. European Carotid Surgery Trialists' Collaboratory Group: MRC European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-90%) or mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-1243
25. Evans A, Harraff F, Donaldson N, Kalra L: Randomized controlled study of stroke unit care versus stroke team care in different stroke subtypes. *Stroke* 2002; 33: 449-455
26. Friel KM, Nudo RJ: Recovery of motor function after focal cortical injury in primates: compensatory movement patterns used during rehabilitative training. *Somatosens Mot Res* 1998; 15: 173-189
27. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC: Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra [see comments]. *Ann Neurol* 1996; 40 (2): 216-226
28. Gorelick PB: New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol* 2002; 1: 149-156
29. Heiss WD, Kessler J, Thiel A, Ghaemi M, Karbe H: Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Ann Neurol* 1999; 45: 430-438
30. Hoballah JJ, Nazzal MM, Jacobovicz C, Sharp WJ, Kresowik TF, Corson JD: Entering the ninth decade is not a contraindication for carotid endarterectomy. *Angiology* 1998; 49: 275-278
31. Huber R, Müller BT, Seitz RJ, Siebler M, Mödler U, Sandmann W: Carotid surgery in acute symptomatic patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 60-67
32. Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM: The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 14518-14523
33. Junghans U, Seitz RJ, Wittsack H-J, Aulich A, Siebler M: Treatment of acute basilar artery thrombosis with a combination of systemic alteplase and tirofiban, a nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor: report of four cases. *Radiology* 2001; 221: 795-801
34. Junghans U, Siebler M: Cerebral microembolism is blocked by tirofiban, a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. *Circulation* 2003; 107: 2717-2721
35. Kang DW, Latour LL, Chalela JA, Dambrosia J, Warach S: Early ischemic lesion recurrence within a week after acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2003; 54: 66-74
36. Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, Zacker HB, Kelly-Hayes M, Kannel WB, D'Agostino RB, Scampini L: Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1989; 20: 850-852
37. Kempermann G, Gast D, Gage FH: Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Ann Neurol* 2002; 52: 135-143
38. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J et al.: Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000; 47: 462-469
39. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR: A prospective community-based study of stroke in Germany – the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998; 29: 2501-2506
40. Kraemer M, Schormann T, Bi P, Hagemann G, Zilles K, Freund H-J, Seitz RJ, Witte OW: Delayed differential alterations in human brain volume in affected and remote brain areas after cerebral infarction measured intracranially in vivo by 3D-MRI volumetry. *Neuroimage* 2001; 13: 804
41. Kugler C, Altenhoner T, Lochner P, Ferbert A; Hessian Stroke Data Bank Study Group ASH: Does age influence early recovery from ischemic stroke? A study from the Hessian Stroke Data Bank. *J Neurol* 2003; 250: 676-681
42. Kwa VI, Franke CL, Verbeeten B Jr, Stam J: Silent intracerebral microhemorrhages in patients with ischemic stroke. *Amsterdam Vascular Medicine Group.* *Ann Neurol* 1998; 44: 372-377
43. Kwakkel G, Wagenaar RC, Kollen BJ, Lankhorst GJ: Predicting disability in stroke – a critical review of the literature. *Age Ageing* 1996; 25: 479-489
44. Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ: Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 2181-2186
45. Labiche LA, Al-Senani F, Wojner AW, Grotta JC, Malkoff M, Alexandrov AV: Is the benefit of early recanalization sustained at 3 months? A prospective cohort study. *Stroke* 2003; 34: 695-698
46. Liepert J, Miltner WH, Bauder H et al.: Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett* 1998; 250: 5-8

47. Lin PH, Busch RL, Lumsden AB: Carotid artery stenting: current status and future directions. *Vasc Endovascular Surg* 2003; 37: 315-322
48. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A; SCOPE Study Group: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-886
49. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A: Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001; 412: 150-157
50. Loubinoux I, Boulanouar K, Ranjeva JP, Carel C, Berry I, Rascol O, Celis P, Chollet F: Cerebral functional magnetic resonance imaging activation modulated by a single dose of the monoamine neurotransmission enhancers fluoxetine and fenozolone during hand sensorimotor tasks. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 1365-1375
51. Meguro K, Constans JM, Courtheoux P, Theron J, Viader F, Yamadori A: Atrophy of the corpus callosum correlates with white matter lesions in patients with cerebral ischaemia. *Neuroradiology* 2000; 42: 413-419
52. Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E: Effects of constraint-induced movement therapy on patients with chronic motor deficits after stroke: a replication. *Stroke* 1999; 30: 586-592
53. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F et al.: Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke* 1999; 30: 1591-1597
54. Neumann-Haefelin T, Wittsack H-J, Wenserski F, Li TQ, Siebler M, Seitz RJ, Mödder U, Freund H-J: Diffusion- and perfusion-weighted MRI: influence of severe carotid artery stenosis on the DWI/PWI mismatch in acute stroke. *Stroke* 2000; 31: 1311-1317
55. Newton J, Sunderland A, Butterworth SE, Peters AM, Peck KK, Gowland PA: A pilot study of event-related functional magnetic resonance imaging of monitored wrist movements in patients with partial recovery. *Stroke* 2002; 33: 2881-2887
56. Niessen F, Hilger T, Hoehn M, Hossmann KA: Differences in clot preparation determine outcome of recombinant tissue plasminogen activator treatment in experimental thromboembolic stroke. *Stroke* 2003; 34: 2019-2024
57. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators Group: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-453
58. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes FS, Milliken GW: Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996; 272: 1791-1794
59. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Trabalesi M, Lubich S, Grasso MG: Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 228-234
60. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM et al.: Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002; 52: 20-28
61. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC Jr, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001; 286: 2830-2838
62. Portera-Cailliau C, Doherty CP, Buonanno FS, Feske SK: Middle cerebral artery territory infarction sparing the precentral gyrus: report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 510-512
63. Riecker A, Grodd W, Klose U, Schulz JB, Groschel K, Erb M, Ackermann H, Kastrup A: Relation between regional functional MRI activation and vascular reactivity to carbon dioxide during normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 565-573
64. Röther J, Schellinger PD, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebach JB, Fiehler J, Jansen O, Kucinski T, Schoder V, Szabo K, Junge-Hulsing GJ, Hennerici M, Zeumer H, Sartor K, Weiller C, Hacke W; Kompetenznetzwerk Schlaganfall Study Group: Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke* 2002; 33: 2438-2445
65. Sawaki L, Yaseen Z, Kopylev L, Cohen LG: Age-dependent changes in the ability to encode a novel elementary motor memory. *Ann Neurol* 2003; 53: 521-524
66. Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W: Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke. Present status. *Stroke* 2003; 34: 575-583
67. Seitz RJ, Azari NP, Knorr U, Binkofski F, Herzog H, Freund HJ: The role of diaschisis in stroke recovery. *Stroke* 1999; 30: 1844-1850
68. Seitz RJ, Binkofski F, Freund H-J: Prognosis after stroke. In: Long-term effects of stroke. Bogousslavsky J (ed), Marcel Dekker, New York, Basel 2002, pp 105-147
69. Seitz RJ, Hamzavi M, Junghans U, Ringleb PA, Schranz C, Siebler M: Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in stroke. Preliminary observations. *Stroke* 2003; 34: 1932-1935
70. Shimizu T, Hosaki A, Hino T et al.: Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* 2002; 125: 1896-1907
71. Sitzer M, Muller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer HW, Jancke L, Steinmetz H: Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1995; 28: 1231-1233
72. Skriver EB, Olsen TS, McNair P: Mass effect and atrophy after stroke. *Acta Radiol* 1990; 31: 431-438
73. Sorensen AG, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH, Lev MH, Huang-Hellinger FR, Reese TG, Weisskoff RM, Davis TL, Suwanwala N, Can U, Moreira LA, Copen WA, Look RB, Finklestein SP, Rosen BR, Koroshetz WJ: Hyperacute Stroke: Evaluation with Combined Multisection Diffusion-Weighted and Hemodynamically Weighted Echo-Planar MR Imaging. *Radiology* 1996; 199: 391-401
74. Staudt M, Grodd W, Gerloff C, Erb M, Stitz J, Krageloh-Mann I: Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. *Brain* 2002; 125: 2222-2237
75. Sunshine JL, Tarr RW, Lanzieri CF, Landis DMD, Selman WR, Lewin JS: Hyperacute Stroke: Ultrafast MR Imaging to Triage Patients Prior to Therapy. *Radiology* 1999; 212: 325-332
76. Taub E, Uswatte G, Pidikitii R: Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation – a clinical review [see comments]. *J Rehabil Res Dev* 1999; 36: 237-251
77. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587
78. Tzourio C: Vascular factors and cognition: toward a prevention of dementia? *J Hypertens Suppl* 2003; 21 (Suppl 5): S15-19
79. Verleger R, Adam S, Rose M, Vollmer C, Wauschkunn B, Kompf D: Control of hand movements after striatocapsular stroke: high-resolution temporal analysis of the function of ipsilateral activation. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1468-1476
80. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W: Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 205: 327-333
81. Waerber B: Trials in isolated systolic hypertension: an update. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 329-336
82. Warach S, Dashe JF, Edelman RR: Clinical Outcome in Ischemic Stroke Predicted by Early Diffusion-Weighted and Perfusion Magnetic Resonance Imaging: Preliminary Analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 53-59
83. Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, Miller DH, Parker GJ, Brammer MJ, Bullmore ET, Giampietro VP, Thompson AJ: The structural and functional mechanisms of motor recovery: complementary use of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging in a traumatic injury of the internal capsule. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 863-869
84. Witte OW, Bidmon H-J, Schiene K, Redecker C, Hagemann G: Functional differentiation of multiple perilesional zones after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 1149-1165
85. Wittenberg GF, Chen R, Ishii K, Bushara KO, Taub E, Gerber LH, Hallett M, Cohen LG: Constraint-induced therapy in stroke: Magnetic-stimulation motor maps and cerebral activation. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2003; 16: 1-10
86. Wittsack HJ, Ritzl A, Fink GR, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Modder U, Freund HJ: MR Imaging in Acute Stroke: Diffusion-weighted and Perfusion Imaging Parameters for Predicting Infarct Size. *Radiology* 2002; 222: 397-403