

Aus der
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

Inaugural-Dissertation

**Kartierung und Modulation prämotorischer
Netzwerke mittels transkranieller
Magnetstimulation**

**zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kuhn, Cornelius Tobias

2020

Dekan: Professor Dr. B. J. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Gharabaghi

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. J. Fallgatter

Tag der Disputation: 09.07.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
1 Einleitung.....	7
1.1 Schlaganfall.....	7
1.2 Neuroplastizität.....	7
1.3 Nicht-primärmotorische Areale – Hinweise und Funktion	8
1.4 Transkranielle Magnetstimulation.....	10
1.4.1 Grundlagen.....	10
1.4.2 Vom Stimulus zum motorisch evozierten Potenzial	11
1.4.3 Einflussfaktoren auf die Latenz motorisch evozierter Potenziale.....	12
1.4.4 Einflussfaktoren auf die Amplitude motorisch evozierter Potenziale	14
1.4.5 Beeinflussung der kortikospinalen Erregbarkeit durch repetitive TMS	15
1.5 Fragestellung.....	17
2 Methoden	19
2.1 Probanden.....	19
2.1.1 Studie 1	19
2.1.2 Studie 2	19
2.2 Datenaufzeichnung.....	19
2.2.1 Elektromyogramm	20
2.2.2 Elektroenzephalogramm.....	20
2.3 Transkranielle Magnetstimulation.....	20
2.3.1 Suche des Hotspots	21
2.3.2 Bestimmung der Motorischen Ruheschwelle	21
2.3.3 Kartierung	22
2.3.4 Input-Output-Kurve.....	22
2.4 Studie 1: Kartierung des Motorischen Kortex unter verschiedenen Stimulationsbedingungen.....	22
2.4.1 Studiendesign.....	22
2.5 Studie 2: TMS-Intervention an anterioren NPMA.....	24
2.5.1 Intervention.....	24
2.5.2 Studiendesign.....	25
2.6 Datenanalyse.....	28
2.6.1 Datenverarbeitung	28
2.6.2 Statistische Analyse	28

3	Ergebnisse.....	30
3.1	Ergebnisse der 1. Studie	30
3.1.1	Festlegung des Stimulationshotspots.....	30
3.1.2	Motorische Ruheschwelle	30
3.1.3	Kartierung	30
3.1.4	Der anteriore Stimulationspunkt	33
3.1.5	Input-Output-Kurven	34
3.2	Ergebnisse der 2. Studie	36
3.2.1	Die drei Cluster der Input-Output-Kurven der rechtshemisphärischen Interventionen	36
3.2.2	Die drei Cluster der Input-Output-Kurven von „MI/TMS rechts“ und „MI/TMS links“	36
3.2.3	Einfluss der rechtshemisphärischen Interventionen auf die Auftretenswahrscheinlichkeit der Cluster	36
3.2.4	Vergleich des Einflusses von „MI/TMS rechts“ und „MI/TMS links“ auf die Auftretenswahrscheinlichkeit der Cluster	37
3.2.5	Ergebnisse der Input-Output-Kurven.....	38
4	Diskussion	44
4.1	Studie 1: Kortikale Kartierung.....	44
4.1.1	Schwierigkeiten bei der Beantwortung der Fragestellung.....	44
4.1.2	Stimulationspunkte	45
4.1.3	Kartierung	46
4.1.4	Input-Output-Kurven	47
4.2	Studie 2: Prämotorische Intervention	49
4.2.1	Fragestellung an die 2. Studie.....	49
4.2.2	Fieldspread	50
4.2.3	Subkortikale Faserbahnen	50
4.2.4	Anteriore kortikospinale Neuronenpopulationen	51
4.2.5	Plastizität	53
5	Zusammenfassung.....	55
6	Referenzen.....	58
7	Erklärung zum Eigenanteil	70

Abkürzungsverzeichnis

Ant	Anteriorster Punkt in der Studie mit motorisch evoziertem Potenzial
cTBS	Kontinuierliche Thetaburst-Stimulation
DIS	Disinhibierende Stimulation
EDC	M. extensor digitorum communis
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EPSP	Exzitatorische postsynaptische Potentiale
ERD	Event-related desynchronisation
ERS	Event-related synchronisation
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
I/O-Kurve	Input/Output-Kurve
IDI	Interdoubletten-Intervall
ISI	Interstimulusintervall
iTBS	Intermittierende Thetaburst-Stimulation
IVP	Interventionspunkt
LCD	Late cortical disinhibition
LICI	Late intracortical inhibition
LTP	Langzeit-Potenzierung
M1	Primärmotorischer Kortex
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
MI	Motorimagery (Bewegungsvorstellung)
NIBS	Nicht-invasive Hirnstimulation
NPMA	Nicht-primärmotorische Areale
PMd	Dorsaler prämotorischer Kortex
PMK	Prämotorischer Kortex
RMT	Resting motor threshold (Motorische Ruheschwelle)
rTMS	Repetitive transkranielle Hirnstimulation
SICF	Short-interval intracortical facilitation
SICI	Short-interval intracortical inhibition
SMA	Supplementär-motorisches Areal
TBS	Thetaburst-Stimulation
TES	Transkranielle Elektrostimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Studie 1.....	23
Abbildung 2: Flussdiagramm Studie 2.....	27
Grafik 1: Permutationsanalyse der Kartierung.....	32
Grafik 2: Lage der anterioren motorisch evozierten Potenziale.....	33
Grafik 3: Input-Output-Kurven.....	35
Grafik 4: Cluster und Änderung in deren Auftretenswahrscheinlichkeit aller rechtshemisphärischen Interventionen.....	39
Grafik 5: Cluster und Änderung in deren Auftretenswahrscheinlichkeit von MI/TMS rechts und MI/TMS links gemeinsam.....	40
Grafik 6: Änderung in der Auftretenswahrscheinlichkeit der Cluster durch einzelne rechtshemisphärische Interventionen.....	41
Grafik 7: Änderung in der Auftretenswahrscheinlichkeit der Cluster durch MI/TMS rechts und MI/TMS links einzeln.....	42
Grafik 8: Absolute Häufigkeit des Auftretens der Cluster.....	43

1 Einleitung

1.1 Schlaganfall

Schlaganfälle sind eine der häufigsten Ursachen, die im Erwachsenenalter zu Behinderung und Einschränkungen im Alltag führen^{1,2}. Insbesondere Lähmungen der oberen Extremität treten häufig auf und können eine starke Belastung für Patienten sein². Wesentlicher Bestandteil der Rehabilitation ist weiterhin die klassische Physiotherapie, welche zwar oft gute frühe Ergebnisse zeigt, allerdings bei chronisch Betroffenen in ihren Möglichkeiten begrenzt bleibt³. Daher wurde in den letzten Jahren viel Fokus auf Interventionsmöglichkeiten mittels Hirnstimulation gelegt, trotzdem ist hier noch weitere Forschung nötig⁴. Neben der Wiederherstellung geschädigter motorischer Bahnen könnten hier vor allem die Stärkung vorhandener, alternativer Bahnen wichtig sein⁵.

1.2 Neuroplastizität

Schlaganfälle, welche die motorischen Areale des Gehirns betreffen, stören das Netzwerk aus kortikalen und subkortikalen Arealen. Die hieraus resultierende Störung in der Kommunikation zwischen den motorischen Kortexarealen ist ein Grund für die diversen neurologischen Ausfälle der Patienten⁶. Das veränderte Muster neuronaler Aktivität und die Reorganisation des Gehirns im Anschluss an einen Schlaganfall scheinen aber auch eine wichtige Rolle für die Genesung zu spielen⁷⁻⁹.

Dies ist am Beispiel des kontraläsionalen primärmotorischen Kortex und dessen ipsilateraler kortikospinaler Bahnen zu sehen, welche im Gegensatz zum Großteil der motorischen Bahnen aus dem primärmotorischen Kortex nicht in den Pyramiden oder dem Rückenmark zur kontralateralen Seite kreuzen¹⁰. Bei Kindern sind diese Bahnen noch mittels Transkranieller Magnetstimulation nachzuweisen, bei gesunden Erwachsenen verliert sich diese Eigenschaft¹¹. Die Schlüsse, die aus dieser Erkenntnis für die Genesung nach Schlaganfällen gezogen werden müssen, werden kontrovers diskutiert. Zum einen existiert das Modell der interhemisphärischen Rivalität, nachdem eine negative Entwicklung der motorischen Funktionen nach Hirnschädigung aus einer Hemmung der

ipsiläsionalen Hemisphäre durch die kontraläsionale Hemisphäre resultiert¹². Daraus entspringt der Vorschlag, die Patienten mit einer Hemmung der kontraläsionalen Hemisphäre mittels nicht-invasiver Hirnstimulation (NIBS) zu behandeln¹³. Auf der anderen Seite wird diskutiert, ob diesen ipsilateralen kortikospinalen Bahnen eine wichtige Rolle bei der Kompensation der untergegangenen kontralateralen Konnektivität zukommen könnte, da sie bei erwachsenen, halbseitig gelähmten Patienten mittels Transkranieller Magnetstimulation wieder nachgewiesen werden können¹⁴. In diesem Fall müsste man über eine Stärkung des kontraläsionalen Kortex nachdenken.

Der Großteil der Verbindung zwischen Kortex und der Muskulatur der kontralateralen Seite über die Motoneuronen des Rückenmarks erfolgt bei gesunden Probanden über den primärmotorischen Kortex, welcher sich anatomisch auf dem präzentralen Gyrus befindet¹⁵.

Zudem gibt es aber auch Hinweise darauf, dass neben den kortikospinalen Fasern, die dem primärmotorischen Kortex entspringen, auch aus anderen, höheren motorischen Zentren, wie den prämotorischen Arealen, kortikospinale Fasern entspringen, welche direkt die Motoneuronen des Rückenmarks innervieren und somit bei Schädigung des primärmotorischen Kortex dessen Funktion zumindest teilweise übernehmen können¹⁶.

1.3 Nicht-primärmotorische Areale – Hinweise und Funktion

Zu den nicht-primärmotorischen Arealen (NPMA) werden der Prämotorische Kortex (PMK) und das Supplementär-motorische Areal (SMA) gerechnet, welche abzugrenzen sind vom primärmotorischen Kortex (M1)¹⁵. Anatomisch werden sie dem Brodmann-Areal 6 zugeschrieben und liegen damit unmittelbar anterior von M1 im Brodmann-Areal 4¹⁵. Über die Funktion der NPMA wurde in der Vergangenheit viel spekuliert. So erscheinen sie mit verantwortlich für die Erstellung, Speicherung und Auswahl von Bewegungsprogrammen auf einen äußeren Reiz hin zu sein^{17,18}. Andere Quellen schlagen zudem vor, dass über Input aus visuellen und sensorischen Arealen eine sensorische Überwachung der Bewegung stattfindet¹⁸. Diese Funktionen werden über kortikokortikale Verbindungen mit M1 ausgeübt¹⁹.

Neben dieser Beeinflussung von M1 durch den PMK, wurden in zahlreichen Studien an Affen auch direkte kortikospinale Projektionen nachgewiesen²⁰⁻²². Auch am Menschen wurden das Vorliegen entsprechender Bahnen in Studien durch nicht-invasiver Hirnstimulation nahe gelegt²³⁻²⁵.

Auch wenn die Existenz dieser Faserbahnen aus dem PMK weitgehend Konsens ist, so besteht, was die Ausprägung und die Funktion dieser Bahnen angeht, weiterhin Unklarheit. So konnten Maier et al. 2002²⁶ an Affen direkte kortikomotoneuronale Verbindungen sowohl aus M1 als auch aus SMA zeigen, die darauf hindeuten können, dass diese parallel zueinander ähnliche Funktionen für die Entstehung und Kontrolle von Bewegung der Gliedmaßen haben. Allerdings wird angezweifelt, dass die im Vergleich zu M1 schwach ausgebildeten Verbindungen in SMA M1 funktionell ersetzen könnten. Die Ergebnisse von Boudrias et al.²¹ Studie an Affen lassen dagegen eher daran zweifeln, dass die kortikospinalen Neurone aus dem PMK eine große Rolle in der direkten Kontrolle der Arme spielen. Zu einem anderen Schluss kommen Vaalto et al.^{23,24} bei ihren Studien an Menschen mittels NIBS. Dort wird vorgeschlagen, dass die monosynaptischen kortikomotoneuronalen Verbindungen aus NPMA zwar im Vergleich zu M1 weniger dicht und organisiert seien, aber eine erhebliche Reserve in der Ansteuerung der Muskulatur der oberen Extremität darstellen und daher eine Rolle beim Erlernen oder Wiedererlangen motorischer Fertigkeiten einnehmen könnte.

In Studien an Patienten mit Schlaganfällen zeigte sich, dass das Wiedererlangen von motorischen Fähigkeiten mit bilateral erhöhter Aktivität in NPMA einhergeht, was auf deren kompensatorische Funktionen hindeutet^{27,28}. An Affen konnte nachgewiesen werden, dass der Grad dieser Kompensation in NPMA proportional zum Grad der Schädigung in M1 ist²⁹. Auch gibt es Hinweise, dass besonders stark betroffene Patienten NPMA wie den PMK zur Kontrolle der gelähmten Gliedmaße verwenden³⁰.

NPMA haben gegenüber M1 eine erhöhte Chance bei Schlaganfällen unversehrt zu bleiben³¹, was sie in Zusammenschau mit den oben erwähnten funktionellen

Eigenschaften zu einem lohnenden Ziel für therapeutische Interventionen machen könnte.

1.4 Transkranielle Magnetstimulation

1.4.1 Grundlagen

Mit der Einführung der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) lieferten Barker et al. 1985³² ein wichtiges, nicht-invasives Instrument zur Erforschung kortikaler Netzwerke und kortikospinaler Bahnen, klinischer Diagnostik³³ und möglicher Therapien bei neurologischen Erkrankungen³⁴. Bei der TMS wird mittels einer Spule ein zeitveränderliches Magnetfeld erzeugt, welches ohne nennenswerte Schwächung den Schädel durchdringen kann und an der Kortexoberfläche ein elektrisches Feld induziert. Dieses kann bei ausreichender Stärke zu einer Depolarisation der Nervenzellen führen³⁵.

TMS erfolgt nicht-invasiv, verursacht eine leichte Sensation auf der Kopfhaut, welche unangenehm sein kann, in der Regel jedoch nicht schmerzhaft ist und ist bei Beachten von Kontraindikationen bei nahezu allen Probanden und Patienten sicher anwendbar³⁶.

Durch den Einsatz von Doppelspulen, die aus zwei einzelnen, sich überlappenden Spulen besteht, kann eine relativ fokale Stimulation erfolgen, die auch die Stimulation eng umschriebener Punkte sowie das Erstellen von kortikalen Karten erlaubt³⁵. Unterstützend kann hierzu eine stereotaktische Navigation der Stimulation stattfinden, welche für eine präzise Ansteuerung und Stimulation bestimmter Punkte sorgt und eine Vergleichbarkeit der erhobenen Daten auch über mehrere Sitzungen ermöglicht³⁷.

Bei der TMS kann man zwischen verschiedenen Pulsformen unterscheiden, also auf welche Weise das Magnetfeld auf- und wieder abgebaut wird und damit in welcher Richtung die elektrische Spannung im Kortex verläuft. Zwei wesentliche kommen hierbei zur Anwendung: die monophasische und die biphasische Pulsform³⁵. Die monophasische Pulsform ist dabei charakterisiert durch einen raschen Aufbau des Magnetfeldes, welcher hauptverantwortlich für die verursachten physiologischen Effekte ist. Anschließend bildet sich das

Magnetfeld über einen längeren Zeitraum von mehreren hundert Millisekunden zurück. Die biphasische Pulsform ist hingegen nahezu sinusförmig mit etwa gleich schnellem Auf- und Abbau des Magnetfeldes. Die erste Phase induziert eine Spannung, die in gleicher Richtung verläuft wie bei der monophasischen Stimulation. Die Zweite ist dieser entgegengesetzt³⁸. Beide Phasen tragen dabei zur Kortexstimulation bei, allerdings ist die zweite stärker und länger anhaltend³⁹. Das Erregungsmuster im Kortex ist dabei für monophasische und biphasische Pulsformen teilweise verschieden. Die Effekte, die durch die Stimulationsrichtung entstehen sind für die biphasische Stimulation weniger ausgeprägt als für die monophasische⁴⁰.

1.4.2 Vom Stimulus zum motorisch evozierten Potenzial

Die magnetische Stimulation motorischer Areale, insbesondere von M1, kann bei ausreichender Intensität zur Bildung von motorisch evozierten Potenzialen (MEP) in den zum stimulierten Areal korrespondierenden Muskeln führen. Diese können nicht-invasiv über Oberflächen Elektroden abgeleitet werden³⁵. Zur Interpretation der MEPs sind zwei Messwerte besonders relevant: Die Latenz zwischen kortikaler Stimulation und Auftreten des MEP im Muskel, sowie die Größe bzw. Amplitude des MEP, welche beide zahlreichen Einflussfaktoren unterliegen⁴¹.

Das MEP entsteht als Summe der durch die TMS ausgelösten Erregungswellen, die sich über kortikospinale Faserbahnen ausbreiten³⁵. Diese Erregungswellen lassen sich einteilen in D- und I-Wellen. Zurück geht diese Einteilung auf mehrere Studien an Menschen, bei denen mittels epidural implantierten Elektroden die spinale Erregung nach kortikaler NIBS gemessen wurde⁴². Dabei trat zuerst, vor allem bei transkranieller elektrischer Stimulation (TES), eine frühe Welle auf. Diese entsteht mutmaßlich durch direkte Stimulation der Axone kortikospinaler Projektionen und wird daher als Direkte Welle (D-Welle) bezeichnet. Bei höheren Stimulationsintensitäten können mehrere weitere Wellen beobachtet werden, die als Indirekte Wellen (I-Wellen) bezeichnet werden. I-Wellen treten wiederkehrend mit einer Frequenz von etwa 600-700 Hz auf und stellen die Aktivierung kortikospinaler Bahnen über ein oder mehrere exzitatorische Interneurone dar⁴³. Das Muster der Erregungswellen hängt von verschiedenen Parametern der

Stimulation ab, unter anderem von der Intensität, der Flussrichtung des induzierten Stromes im Kortex und der Wellenform der Stimulation (monophasisch/biphasisch)⁴².

Am Motoneuron im Rückenmark lösen die absteigenden Erregungswellen exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) aus, welche im Weiteren zum MEP im Zielmuskel führen. Je nach Muster bzw. Zahl der Erregungswellen im Rückenmark unterscheiden sich die EPSP und damit auch die Parameter des MEP wie Latenz und Amplitude³⁸.

Damit ist das MEP ein wichtiger sowie leicht und nicht-invasiv erhebbarer Parameter für das Erregbarkeitsniveau neuronaler kortikospinaler Verbindungen und dessen plastische Veränderungen. Außerdem bietet es Möglichkeiten zur Kartierung kortikaler motorischer Areale⁴⁴.

1.4.3 Einflussfaktoren auf die Latenz motorisch evozierter Potenziale

Es existieren zahlreiche Faktoren, welche die Latenzzeit des MEP nach der TMS beeinflussen. Ein Teil dieser Faktoren ist abhängig vom Probanden, ein anderer von der Art der Stimulation. Ein wesentlicher probandenabhängiger Faktor ist die bewusste Voraktivierung des Zielmuskels. In diesem Fall ist die Latenz des MEP gegenüber der Stimulation beim entspannten Muskel verkürzt^{42,45}. Zurückgeführt werden kann dies darauf, dass die spinale Erregbarkeit erhöht wird, was zum einen zu einer Steigerung der Größe und Zahl der absteigenden Erregungswellen führt, zum anderen, dass diese schon in geringerer Zahl ein EPSP auslösen können⁴⁶.

Interessant für die Wissenschaft sind aber vor allem auch die stimulationsabhängigen Faktoren. Schon kurz nach Etablierung der TMS konnte gezeigt werden, dass die kortikomuskuläre Überleitungszeit für TMS etwa 2 ms langsamer ist, als die für anodale transkranielle elektrische Stimulation⁴⁷. Erklären lässt sich das durch die bevorzugte interneuronale Aktivierung kortikospinaler Zellen bei der TMS, bei der kaum D-Wellen, sondern überwiegend I-Wellen ausgelöst werden. Dahingegen können bei TES zuverlässig D-Wellen

gemessen werden, was für eine direktere Aktivierung kortikospinaler Neurone spricht⁴⁸.

Ein wesentlicher Faktor zur Beeinflussung der Latenz des MEP bei der TMS ist die Spulenorientierung, also in welcher Richtung die induzierte Spannung im Gehirn verläuft. Werhahn et al. verglichen 1993 in dieser Hinsicht zwei Spulenorientierungen: Mit einem Stromfluss von lateral nach medial sowie von posterior nach anterior jeweils über dem motorischen Kortex. Dabei war die gemessene Latenz bei latero-medialer Stimulation bis zu 3ms geringer als bei der postero-anterioren und entsprach damit annähernd der von anodaler TES⁴⁹. Daraus kann gefolgert werden, dass latero-mediale TMS ebenfalls in der Lage ist, kortikospinale Neuronen direkt zu stimulieren, während diese bei postero-anteriorer TMS eher indirekt durch Interneurone aktiviert werden. Ähnliche Ergebnisse erbrachten Studien von Di Lazzaro et al.^{50,51} und Kaneko et al.⁵².

Auch wesentlich für die Latenz ist der Ort der Stimulation. Je weiter die TMS vom optimalen Stimulationspunkt, also dem zum Zielmuskel korrespondierenden Areal in M1, entfernt liegt, desto größer ist die Latenz des MEP. Fuhr et al. erklären dies mit einer verminderten direkten Aktivierung kortikospinaler Verbindungen, was zu einem überwiegenden Entstehen von späten I-Wellen führt und damit zur höheren Latenzzeit⁵³.

Des Weiteren scheint auch die Stimulationsintensität entscheidend für die Latenz. So kann bei ausreichend hoher Intensität auch ein Stimulus in postero-anteriorer Richtung zur Bildung einer D-Welle und damit zu einer Verkürzung der Latenz führen^{42,50}

Keinen Einfluss auf die Latenz scheint hingegen die Pulsform der Stimulation zu haben. Bei gleicher Richtung des Stromflusses zeigten sich in Studien keine signifikanten Unterschiede in der Latenzzeit zwischen monophasischer und biphasischer Stimulation^{54,55}.

1.4.4 Einflussfaktoren auf die Amplitude motorisch evozierter Potenziale

Neben der Latenz ist auch die Amplitude ein wichtiges Charakteristikum des MEP. Auch sie wird durch verschiedene Parameter beeinflusst.

Ähnlich dem Einfluss auf die Latenz wird auch die Amplitude des MEP durch eine Voraktivierung des Zielmuskels beeinflusst⁴⁴. Durch die Anspannung des Muskels wird die kortikale Erregbarkeit beeinflusst und die absteigenden Erregungswellen steigen in Zahl und Amplitude, was zur verstärkten Stimulationsantwort im Muskel und erhöhter MEP-Amplitude führt⁴⁶.

Der relevanteste stimulationsabhängige Parameter ist hierbei die Stimulationsintensität. Die Amplitude steigt mit steigender Stimulationsintensität bis zu einem Plateau, ab welchem eine stärkere Stimulation keine weitere Amplitudensteigerung mehr bewirkt. Es wird also eine sigmoidale Kurve beschrieben^{41,56}. Diese Eigenschaften lassen sich experimentell mittels einer sogenannten Input-Output-Kurve (I/O-Kurve) quantifizieren. Hierbei wird die MEP-Amplitude für verschiedene definierte Intensitäten bestimmt⁵⁷. Die I/O-Kurve kann mit Motorschwelle, Steilheit und dem Plateau-Level wichtige Informationen zur Erregbarkeit der stimulierten kortikospinalen Neuronen liefern und Hinweise auf Unterschiede im Muster der spinalen Erregungswellen zwischen verschiedenen Stimulationsorten geben⁵⁶.

Ein weiterer wesentlicher Faktor scheint der Stimulationswinkel zu sein. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass das MEP mit der größten Amplitude ausgelöst werden kann, wenn die Spulenorientierung rechtwinklig zum präzentralen Gyrus, also M1, gewählt wird⁵⁸⁻⁶¹. Dies entspricht etwa 45° zum Scheitel mit einem induzierten Stromfluss von postero-lateral nach antero-medial⁶².

Für das Auslösen eines MEP scheint die biphasische Pulsform potenter zu sein als die monophasische^{39,54,63}. Die Gründe hierfür sind nicht gänzlich geklärt. Ein Erklärungsversuch macht die längere Zeit, in der die biphasische Stimulation gegenüber der monophasischen depolarisierend wirkt, also insbesondere die zweite Phase des Pulses, dafür verantwortlich⁶³. Ein zweiter Ansatz sieht die

Erklärung in der Wellenform an sich. Die erste Phase soll zu einer Hyperpolarisation führen, welche über eine Veränderung der Aktivität von Na⁺-Kanälen⁶⁴ während der zweiten Phase des Pulses eine verstärkte Depolarisation ermöglicht⁵⁵.

Mehr als die Latenz unterliegt die MEP-Amplitude größeren intraindividuellen Unterschieden auch innerhalb einer Sitzung^{65,66}. Sie hängt maßgeblich von der Zahl der aktivierten kortikospinalen Neuronen ab und wird daher stark durch deren Erregbarkeitslevel und Stimulationsschwelle beeinflusst⁶⁵. Ein starker Zusammenhang besteht hier zum Level der kortikalen Aktivität des Probanden, welche durch ein Elektroenzephalogramm (EEG) gemessen werden kann. So war in einer Studie von Rossini et al. 1991 die Amplitude sowie die Häufigkeit des Auftretens von MEPs bei denjenigen Probanden, welche während der TMS konzentriert Rechenaufgaben durchführten, signifikant höher als bei denen, die mit geschlossenen Augen während relativer mentaler Inaktivität stimuliert wurden⁶⁷. Ist die durchgeführte mentale Aktivität eine Bewegungsvorstellung, so ist die Verstärkung des MEP auch spezifisch für den Muskel, für den die Bewegung vorgestellt wird⁶⁸.

1.4.5 Beeinflussung der kortikospinalen Erregbarkeit durch repetitive TMS

Mittlerweile sind zahlreiche Möglichkeiten bekannt, bei denen mit Hilfe von zwei oder mehr aufeinander folgenden Stimuli die Amplitude des MEP unmittelbar oder sogar noch über einen längeren Zeitraum verändert werden kann. Die einfachste dieser Möglichkeiten sind gepaarte Pulse. Dabei wird ein erster, konditionierender Stimulus abgegeben, welcher den folgenden Teststimulus beeinflusst³⁵. Je nach gewähltem Zeitabstand zwischen den Stimuli wirken verschiedene Mechanismen, die zur Fazilitation oder Inhibition des Teststimulus führen. So hat ein Interstimulus-Intervall (ISI) von 1-5ms bei unter-schwelliger Intensität eine Inhibition (short-interval intracortical inhibition; SICI) zur Folge, vermutlich vermittelt über GABA_A-Rezeptoren⁶⁹. Überschwellige Stimuli mit ISI von etwa 1,5 ms hingegen führen zu einer Fazilitation (short-interval intracortical

facilitation; SICF)⁷⁰, wohl durch direkte Wirkung über die für I-Wellen verantwortlichen Interneurone⁷¹.

Ein weiterer potenter inhibierender Effekt ist die late intracortical inhibition (LICI), wobei während einer Periode von 60-150 ms nach einem überschwelligem konditionierenden Stimulus die motorische Antwort auf einen zweiten Stimulus deutlich reduziert wird⁷². Ursächlich hierfür sind durch postsynaptische GABA_B-Rezeptoren vermittelte inhibitorische Potenziale⁷³. Daneben konnten jedoch auch disinhibierende Effekte während der Periode gezeigt werden, sichtbar durch eine verringerte SICI während der LICI⁷⁴, welche vermutlich durch eine vermehrte präsynaptische GABA_B-Aktivität zurückzuführen sind⁷³. Diese Effekte überdauern LICI und werden als späte kortikale Disinhibition (LCD) bezeichnet⁷⁴.

Auf Basis der Erkenntnisse von gepaarten Pulsen wurden verschiedene Stimulationsprotokolle entwickelt, um die kortikospinale Erregbarkeit, auch über den Zeitraum der unmittelbaren Intervention zu beeinflussen⁷⁵. Die einfachste Möglichkeit ist hierbei die in fester Frequenz wiederholte Stimulation eines Hirnareals über mehrere Minuten, was als repetitive TMS (rTMS) bezeichnet wird. Bei niedrigen Frequenzen (1 Hz) führt diese zur Inhibition der kortikalen Erregbarkeit und bei Stimulation des Motorkortex zur deutlichen Abnahme der MEP-Amplitude, als Marker für die kortikospinale Erregbarkeit, wobei diese Effekte auch einige Minuten nach der Intervention anhalten⁷⁶. Bei höheren Frequenzen (z.B. 5 Hz) ist hingegen eine Fazilitation der MEPs zu erwarten⁷⁷. Zurückgeführt werden kann dies auf Phänomene ähnlich der Langzeit-Potenzierung (LTP)⁷⁸, also eine langfristige Veränderung in der Zusammensetzung der Glutamat-Rezeptoren auf Ebene der Synapsen⁷⁹.

Erweitert man dieses Konzept um sehr hochfrequente Salven von 3 Stimuli im Theta-Bereich (50 Hz), welche sich in 200ms (5 Hz) Intervallen wiederholen, bezeichnet man dies als Theta-Burst-Stimulation (TBS). Wird dieses Protokoll kontinuierlich (cTBS) angewendet, so führt dies eher zu einer kortikalen Inhibition, während ein intermittierendes Protokoll (iTBS) mit zweisekündiger Stimulation alle zehn Sekunden eine Verstärkung synaptischer Verbindungen

bewirkt⁸⁰. Vorteil dieser Protokolle gegenüber rTMS ist eine längere Wirkung über die Intervention hinaus bei deutlich kürzerer Interventionsdauer⁸¹.

Ein relativ neu erprobtes Interventionsprotokoll, welches von Cash et al. vorgestellt wurde und von diesen als disinhibition stimulation (DIS) bezeichnet wird, soll ebenfalls LTP-ähnliche Effekte hervorrufen und damit anhaltende fasilitierende Effekte auf die kortikale Erregbarkeit haben⁸². Erreicht wird dies mit gepaarten Pulsen mit einem ISI von 1,3-1,5 ms welche in einem Intervall von 200-250 ms wiederholt werden. Hierdurch werden in I-Wellen produzierenden Interneuronen sowohl Effekte in Form von SICF^{83,84} als auch durch GABA_B-vermittelter LCD^{74,85} hervorgerufen. Es konnte so eine Steigerung kortikospinaler Erregbarkeit, nachgewiesen in Form von gesteigerten MEPs, erreicht werden⁸². Das Protokoll ist mit 48 Stimuli, welche in unter einer Minute appliziert werden, ausgesprochen kurz und könnte daher besonders geeignet sein für die klinische Anwendung.

Neben TMS-induzierten Veränderungen hat auch die im vorherigen Abschnitt erwähnte Bewegungsvorstellung einen erheblichen Einfluss auf die kortikospinale Erregbarkeit^{68,86}. Die Bewegungsvorstellung führt zu einer motorkortikalen event-related desynchronization (ERD) als Zeichen veränderter Synchronität von Neuronenpopulationen⁸⁷. ERD ist assoziiert mit erhöhter MEP-Amplitude und verringerter SICI, was für eine Disinhibition I-Wellen generierender Neurone durch die Bewegungsvorstellung spricht⁸⁸. Neurophysiologische Grundlagen hierfür sind eine Modulation von GABA_A-⁸⁹ sowie präsynaptischer GABA_B-Rezeptor-Aktivität⁹⁰.

1.5 Fragestellung

In der Vergangenheit gab es zahlreiche Studien und Mutmaßungen zum Einfluss der prämotorischen kortikospinalen Bahnen, welche häufig zum Ergebnis kamen, dass deren Einfluss nicht groß genug sei, um einen bedeutsamen Einfluss auf die Genesung nach Hirnschäden zu haben. Die vorliegende Arbeit möchte mit einem systematischen Ansatz und neueren Interventionsprotokollen versuchen mittels NIBS weitere Erkenntnisse zur Ausprägung kortikospinaler Faserbahnen

im prämotorischen Kortex zu finden und darlegen in wie weit diese durch neuartige I-Wellen-Interventionen in Kombination mit Bewegungsvorstellung durch die Probanden plastisch beeinflussbar sind. Dabei soll auch untersucht werden, wie sich das Muster der Muskelantworten durch verschiedene Interventionsmodalitäten unterscheidet und wo Unterschiede zum primärmotorischen Kortex liegen könnten.

Hierzu wurde in einer ersten Studie mit gesunden Probanden der Motorkortex kartiert, mit Hilfe von TMS und der Aufzeichnung von MEPs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen. Zudem wurden Erregbarkeit und kortikospinale Konnektivität von M1 und NPMA durch Input-Output-Kurven und Latenz untersucht und verglichen.

In einer folgenden Studie wurden TMS-Interventionen mit und ohne Bewegungsvorstellung über dem prämotorischen Kortex angewendet und deren Einfluss auf die kortikospinale Erregbarkeit mittels Input-Output-Kurven getestet. So konnte die plastische Beeinflussbarkeit der kortikospinalen Projektionen getestet werden.

2 Methoden

2.1 Probanden

Alle Probanden, die an den Studien teilnahmen, waren gesunde Rechtshänder, welche aus einem von der Arbeitsgruppe erstellten Probandenpool oder über soziale Netzwerke rekrutiert wurden. Die Rechtshändigkeit wurde mittels des Edinburgh Handedness Inventory⁹¹ ermittelt, zum Ausschluss von Kontraindikationen für TMS oder die Qualität der erhobenen Daten beeinflussende Faktoren wie Epilepsie in der Vor- und Familiengeschichte, metallische Implantate oder Neuropharmaka wurden vor der Messung schriftlich abgefragt³⁵.

Die Teilnahme an den Versuchen wurde mit 10 Euro/Stunde (nur TMS/Studie 1) bzw. 12 Euro/Stunde (TMS+EEG/ Studie 2) vergütet. Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Universität Tübingen genehmigt.

2.1.1 Studie 1

In Studie 1 zum Zwecke der Kartierung des motorischen und sensorischen Kortex nahmen 13 Probanden teil, davon 6 weiblich. Das mittlere Alter betrug 25,7 Jahre (Standardabweichung 7,2 Jahre). Alle Versuchsteilnehmer konnten die Studie abschließen.

2.1.2 Studie 2

An Studie 2 zur Untersuchung des Einflusses einer prämotorischen Intervention nahmen 20 Probanden teil, davon 14 weiblich. Das mittlere Alter betrug 26,1 Jahre (Standardabweichung 3,7 Jahre). Alle Versuchsteilnehmer konnten die Studie abschließen. Alle Teilnehmer waren Nichtraucher.

2.2 Datenaufzeichnung

Das Elektromyogramm (EMG) und das Elektroenzephalogramm (EEG) wurde mit einem BrainAmp-Verstärker (Brain Products GmbH, Deutschland) mit einer Sample-Rate von 5 kHz aufgenommen, wobei ein anti-aliasing Breitbandfilter für Frequenzen zwischen 0,16 Hz und 1 kHz verwendet wurde. Der Widerstand der verwendeten Elektroden wurde durch Reinigung der Haut mit herkömmlichem

Desinfektionsmittel auf Ethanolbasis sowie einem abrasivem Hautvorbereitungsgel (Nuprep® Skin Prep Gel, Weaver and company, USA) auf unter 10 kΩ gesenkt.

2.2.1 Elektromyogramm

Die Ableitung der Elektromyogramme erfolgte während der ersten Studie mittels Silber-Silberchlorid-Elektroden (Ambu® Neuroline® Nassgel-Elektroden, Ambu GmbH, Deutschland). Es wurde die Aktivität des rechten M. extensor digitorum communis (EDC) aufgezeichnet. Der Muskel wurde durch anatomische Landmarken und Palpation während aktiver Extension der Hand lokalisiert.

Für die zweite Studie wurden Silber-Silberchlorid-Elektroden (Ambu® Neuroline® Nassgel-Elektroden, Ambu GmbH, Deutschland) verwendet. Es wurden am linken Unterarm der M. extensor digitorum communis (EDC), M. extensor carpi ulnaris, M. extensor carpi radialis, M. flexor digitorum communis, M. interosseus dorsalis sowie am rechten Unterarm der M. extensor digitorum communis aufgezeichnet. Fand die Untersuchung an der linken Hemisphäre statt, so wurde dieser Aufbau gespiegelt.

2.2.2 Elektroenzephalogramm

In der zweiten Studie wurde zusätzlich zum EMG ein 64-Kanal-Elektroenzephalogramm aufgezeichnet. Die Ableitung des EEG erfolgte mittels Ag/AgCL-Elektroden (BrainCap TMS, Brain Products GmbH, Deutschland) nach dem internationalen 10-20-System mit FCz als Referenz und AFz als Erdung.

2.3 Transkranielle Magnetstimulation

Für die erste Studie wurde zur transkraniellen Magnetstimulation ein MagPro X100 (incl. MagOption) und einer MCF-B70 Schmetterlingsspule (Durchmesser je 97mm) (Magventure®, Dänemark) verwendet. Der Stimulator wurde im sogenannten Powermodus verwendet, welcher die Stimulationsstärke um 40% erhöht.

Für die zweite Studie wurde ein MagPro R30 (incl. MagOption) (Magventure®, Dänemark) mit der gleichen Spule eingesetzt.

Die Navigation wurde mithilfe des Localite TMS Navigator (Localite, Deutschland) durchgeführt.

Während der gesamten Messung saßen die Probanden in einem bequemen Lehnstuhl und wurden dazu angehalten, eine entspannte Haltung einzunehmen und insbesondere die Hände ruhig zu halten.

2.3.1 Suche des Hotspots

In einem ersten Schritt wurde jener Stimulationsort gesucht, der den EDC der kontralateralen Seite am besten stimulierte (in der ersten Studie wurde nur linkshemisphärisch stimuliert, in der zweiten je nach Bedingung rechts oder links). Dafür wurden 40-50 Stimuli über dem jeweiligen motorischen Kortex appliziert³⁵. Bei der ersten Studie wurde dies mit der zuvor festgelegten Stimulationsbedingung vollführt, bei der zweiten Studie standardmäßig mit biphasischer Stimulation mit posterior-anteriorer Spulenorientierung relativ zum präzentralen Gyrus.

Sollte die Ausgangsintensität des Stimulators nicht ausreichend gewesen sein, um zuverlässig MEPs auszulösen, so wurde sie in 5%-Schritten erhöht. Am Ende wurde aus diesen Stimuli jener Punkt ausgewählt, der das höchste MEP bei möglichst isolierter Extension ausgelöst hat. Sollten mehrere Punkte zur Wahl stehen, wurde an jedem noch einmal 5 Stimuli appliziert. Der geeignetste Punkt wurde als M1-Hotspot definiert.

2.3.2 Bestimmung der Motorischen Ruheschwelle

An dem zuvor bestimmten M1-Hotspot wurde die motorische Ruheschwelle (resting motor threshold, RMT) bestimmt. Hierfür wurde die geringste Stimulationsintensität gesucht, welche bei mindestens 5 aus 10 Versuchen ein MEP mit mindestens 50 μ V (Spitze-zu-Tal, peak-to-peak) erzeugt. Zur Suche wurde ein etabliertes Verfahren (relativ frequency method)^{92,41} verwendet. Die einzelnen Stimuli erfolgten mit einem Abstand von $5s \pm 1.25s$.

2.3.3 Kartierung

Für die Kartierung wurde mit dem Localite TMS Navigator um einen Punkt 1cm anterior des zuvor definierten M1-Hotspots ein 7x15 Punkte großes Raster mit 5mm Abständen zwischen den Punkten erstellt, so dass 2,5cm posterior und 4,5cm anterior des Hotspots auf einer Breite von 3cm abgedeckt waren. An jedem dieser Punkte wurden nun mit den zuvor festgelegten Stimulationsmodalitäten 3 Stimuli mit 110% des RMT appliziert und dem jeweiligen Punkt der Mittelwert aus den erfassten MEPs zugeordnet.

Am Ende der Kartierung wurde der anteriorste Punkt, an welchem ein MEP verursacht werden konnte identifiziert („Ant“); sollten mehrere Punkte gleich weit anterior liegen, so wurde derjenige ausgewählt, an welchem das größte MEP ausgelöst wurde.

2.3.4 Input-Output-Kurve

Zur Erstellung von Input-Output-Kurven wurden über dem jeweiligen Stimulationsort in zufälliger Reihenfolge je 10 Stimuli mit 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140% und 150% des RMT appliziert und die ausgelösten MEPs aufgezeichnet.

2.4 Studie 1: Kartierung des Motorischen Kortex unter verschiedenen Stimulationsbedingungen

2.4.1 Studiendesign

Die Studie bestand aus vier separaten Messungen, welche in zwei Sitzungen durchgeführt wurden. Die Stimulationsbedingungen galten jeweils für die linke Hemisphäre und wurden für die einzelnen Messungen variiert:

1. Biphasische Stimulation mit posterior-anteriorer Spulenorientierung relativ zum präzentralen Gyrus (45°)
2. Biphasische Stimulation mit medial-lateraler Spulenorientierung relativ zum Scheitel (90°)

3. Monophasische Stimulation mit posterior-anteriorer Spulenorientierung relativ zum präzentralen Gyrus (45°)
4. Monophasische Stimulation mit medial-lateraler Spulenorientierung relativ zum Scheitel (90°)

Die jeweilige Bedingung wurde im Vorfeld der Sitzung zufällig zugewiesen und während der kompletten Messung beibehalten.

Nach Vorbereitung des EMGs, Hotspot-Suche und Bestimmung des RMT wurde wie beschrieben eine Kartierung durchgeführt.

Im Anschluss wurde ‚Ant‘ identifiziert sowie ein neuer Hotspot festgelegt, an dem Punkt der Karte, an dem das größte MEP ausgelöst werden konnte.

An beiden Punkten wurde mit dem jeweiligen RMT eine Input-Output-Kurve erstellt.

Zwischen den beiden Messungen während einer Sitzung fand eine kurze Pause statt, in der der Proband angewiesen wurde, aufzustehen und motorische Übungen (Öffnen und Schließen der rechten Hand) durchzuführen, im Versuch, den Einfluss der Versuchsteile aufeinander zu minimieren.

In jeder Sitzung wurden auf diese Weise ca. 1100 Stimuli appliziert.

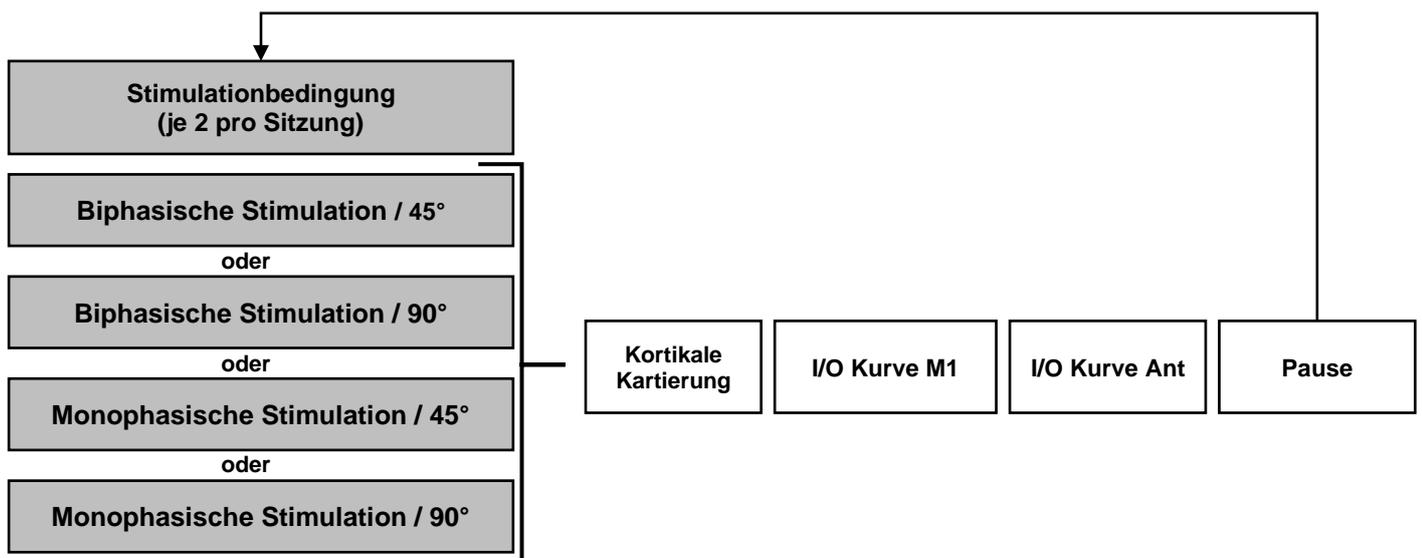


Abbildung 1: Flussdiagramm Studie 1

2.5 Studie 2: TMS-Intervention an anterioren NPMA

2.5.1 Intervention

In dieser Studie wurden am prämotorischen Kortex 5 verschiedene Interventionsmodalitäten angewandt, je eine pro Sitzung.

Eine beinhaltete nur eine Bewegungseinstellung (Motor imagery, MI) und zwar die Vorstellung der Extension der linken Hand im Handgelenk. Eine Kondition bestand nur aus dem unten beschriebenen TMS-Interventionsprotokoll rechtshemisphärisch.

Die drei weiteren stellten jeweils eine Kombination aus TMS-Intervention und Bewegungsvorstellung dar: TMS während der Bewegungsvorstellung (bei mutmaßlichem Vorliegen von event-related desynchronisation; ERD) sowohl rechtshemisphärisch als auch linkshemisphärisch sowie TMS zwischen den Phasen der Bewegungsvorstellung (kein Vorliegen von ERD; evtl. Vorliegen von event-related synchronisation; ERS) rechtshemisphärisch.

Die Intervention bestand bei allen Bedingungen aus 6 Durchgängen, eingeteilt in eine Vorbereitungsphase (2s), Bewegungsvorstellungsphase (6s) und Entspannungsphase (6s). Die Phasen wurden sowohl akustisch („Linke Hand“, „Los!“, „Entspannen!“) als auch visuell („Linke Hand“, „Bewegungsvorstellung“, „Entspannen“) auf einem Monitor angekündigt.

Die 5 Interventionsmodalitäten im Detail:

TMS: Jeder Durchgang dieser Intervention bestand aus 4 Stimulus-Doubletten mit einem Interstimulus-Intervall (ISI) von 1,3ms und einem Interdoubletten-Intervall (IDI) von 220ms. Bei sechs Durchgängen entsprach dies insgesamt 48 Stimuli. Diese Form der Stimulation entspricht einem in der Literatur vorbeschriebenen Protokoll⁸². Der Proband wurde explizit dazu aufgefordert, keine Bewegungsvorstellung vorzunehmen.

MI/TMS: Die ITMS setzte hier während der Bewegungsvorstellungsphase (3s nach der Anweisung zur Bewegungsvorstellung) ein. Hier wurde in vorangehenden Studien der Arbeitsgruppe eine maximale ERD gezeigt⁹³⁻⁹⁵.

Diese Intervention wurde als die vermutlich potenteste an beiden Hemisphären angewandt.

MI+TMS: Hier erfolgte die ITMS während der Entspannungsphase (3s nach der Anweisung zur Entspannung).

MI: Während dieser Intervention erfolgte ausschließlich die Bewegungsvorstellung ohne TMS.

2.5.2 Studiendesign

Alle Messungen dieser Studie wurden mit biphasischer Stimulation mit posterior-anteriorer Spulenorientierung relativ zum präzentralen Gyrus (45°) durchgeführt.

Nach Vorbereitung des EMG, EEG, der Hotspot-Suche und der Bestimmung des RMT wurde eine Karte („pre“) erstellt.

„Ant“ wurde identifiziert und ein Punkt 2cm anterior hierzu als Interventionspunkt (IVP) definiert. Input-Output-Kurven von „Ant“ und dem M1-Hotspot wurden in zufälliger Reihenfolge erhoben.

Es folgte eines der 5 Interventionsprotokolle, welches vor Beginn der Sitzung zufällig ausgewählt und über dem Interventionspunkt angewendet wurden.

Anschließend wurden zu zwei Zeitpunkten („post1“ und „post2“) erneut an beiden Punkten jeweils eine Input-Output-Kurven erhoben und eine weitere Karte erstellt.

„post1“ fand dabei direkt nach der Intervention statt (ab 5 min nach Intervention), „post2“ direkt im Anschluss (ab 50 min nach Intervention).

3-minütige Ruhe-EEGs mit geöffneten Augen wurden aufgezeichnet:

1. Nach der EEG-Vorbereitung
2. Vor der Intervention
3. Nach der Intervention
4. Nach „post1“ Karte
5. Nach „post2“ Karte

In jeder Sitzung wurden auf diese Weise ca. 1500-1600 Stimuli appliziert.

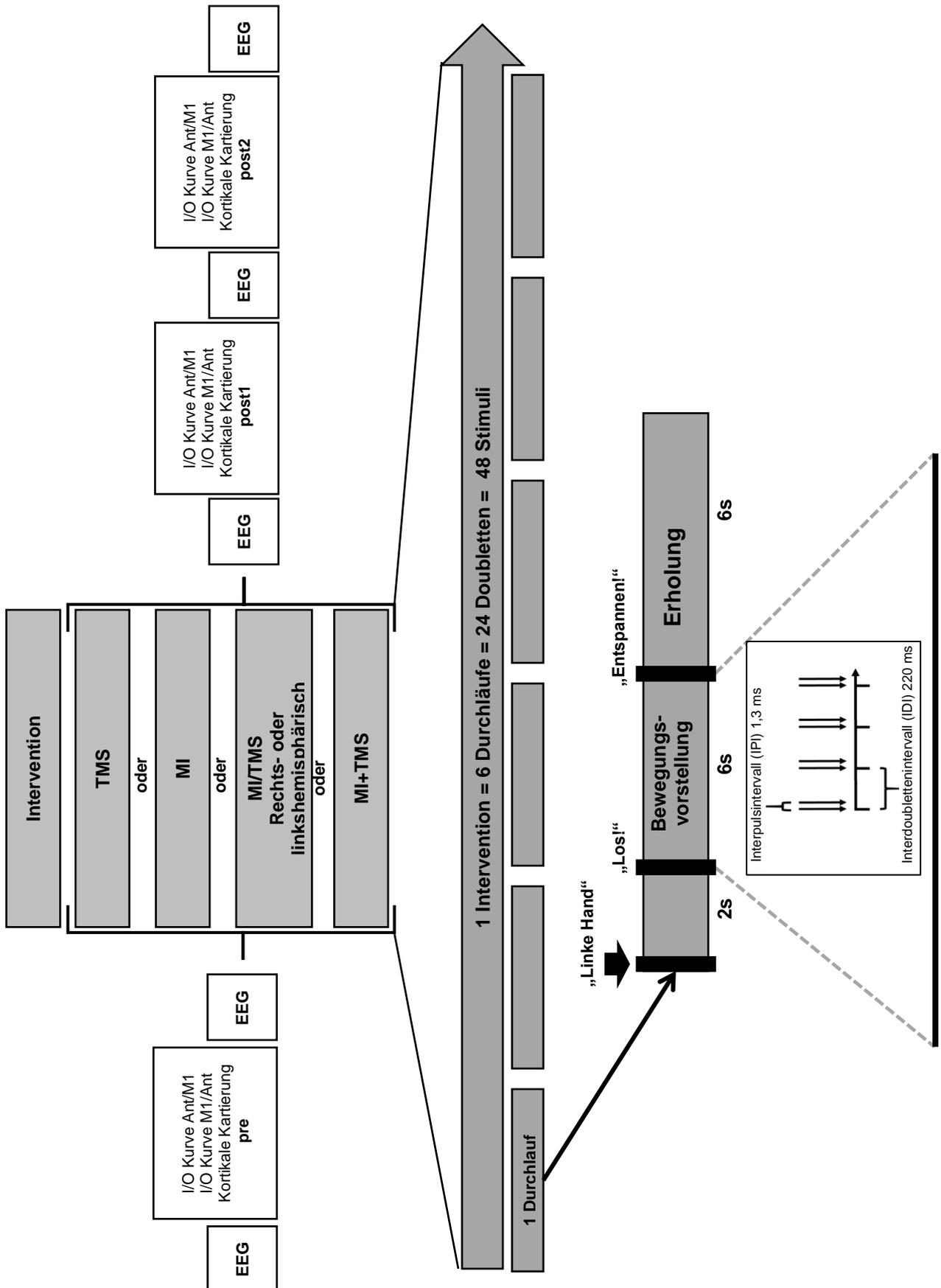


Abbildung 2: Flussdiagramm Studie 2

2.6 Datenanalyse

2.6.1 Datenverarbeitung

Studie 1: Mit einer angepassten MatLab-Anwendung wurden die Latenzen und Amplituden der MEPs automatisch geschätzt. Zusätzlich wurden alle MEPs visuell inspiziert, um die Korrektheit der Schätzungen von MatLab zu überprüfen. Falsche Schätzungen wurden korrigiert und Artefakte aus der Auswertung ausgeschlossen. Für die Karten wurden für jeden Punkt der Mittelwert für Latenz und Amplitude der jeweiligen MEPs gebildet.

Für die Input-Output-Kurven wurde zusätzlich der zeitliche Verlauf der MEPs zwischen 5 bis 60ms nach der Stimulation verarbeitet. Diese Rohdaten wurden trendbereinigt und normalisiert in Referenz zum Intervall zwischen 5ms und 17ms.

Studie 2: Die EMG-Daten aller Stimuli wurden visuell auf Präaktivierung des Muskels überprüft und solche mit Präaktivierung wurden von der Analyse ausgeschlossen. Außerdem wurden alle MEPs unter $50\mu\text{V}$ visuell überprüft sofern sie entweder einen peak-to-peak-Wert von $>20\mu\text{V}$ hatten oder dieser 6 Standardabweichungen von der Baseline-Aktivität übertraf. Artefakte wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die Input-Output-Kurven wurde zusätzlich der zeitliche Verlauf der MEPs zwischen 10ms bis 100ms nach der Stimulation verarbeitet.

2.6.2 Statistische Analyse

Studie 1: Für die Input-Output-Kurven wurde der Einfluss der kategoriellen Faktoren SPULENORIENTIERUNG (90° – 45°) sowie WELLENFORM (biphasisch–monophasisch) und STIMULATIONSPUNKT (M1–NPMA) auf die Latenz und Amplitude der MEPs mittels ANOVA untersucht, wobei auch die Interaktionen der Faktoren berücksichtigt wurden. Der PROBAND fungierte dabei als zufällige Variable. Der Test wurde für jede Stimulationsintensität durchgeführt. Zudem wurde die Analyse für jeden Zeitpunkt während des MEP durchgeführt.

Für die Karten wurde der Einfluss der kategoriellen Faktoren SPULENORIENTIERUNG (90°–45°) sowie WELLENFORM (biphasisch–monophasisch) auf den RMT, die Latenz und Amplitude der MEPs, wobei auch die Interaktionen der beiden Faktoren berücksichtigt wurden. Der PROBAND fungierte dabei wieder als zufällige Variable. Der Test wurde für jeden Punkt der Karte durchgeführt. Die statistische Signifikanz des Einflusses der Faktoren auf die Latenz und Amplitude der MEPs wurde zusätzlich ermittelt, indem die Faktoren einander in einer Permutationsanalyse mit 1000 Wiederholungen gegenübergestellt wurden. Um die Topologie einschätzen zu können, wurde eine clusterbasierte Permutationsanalyse durchgeführt, basierend auf der Summe der Koeffizienten benachbarter signifikanter Punkte der Karte. Für alle statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau auf 5% festgelegt.

Studie 2¹: Für die Input-Output-Kurven der zweiten Studie wurden mit einer k-means-Analyse Cluster gebildet. Hierfür wurden alle MEPs normalisiert und die Polarität so angepasst, dass der negative Ausschlag des MEP immer vor dem positiven erfolgte. Es wurde eine Analyse für zwei Cluster und eine für drei Cluster durchgeführt.

Für jedes Cluster wurde nun die Wahrscheinlichkeit des Auftretens unter den verschiedenen Bedingungen ZEITPUNKT (pre, post1, post2), INTENSITÄT und INTERVENTION (MI/TMS, MI+TMS, TMS, MI, MI/TMS links) bestimmt.

Um zu bestimmen, wie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Clusters durch die Bedingungen STIMULATIONSPUNKT (M1, Ant) und INTERVENTION beeinflusst wird, wurde die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Clusters nach der Intervention mit der Wahrscheinlichkeit vor der Intervention verglichen. Der Effekt der INTERVENTION und des STIMULATIONSPUNKTES sowie deren Interaktion wurde mittels ANOVA überprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

¹ Die Auswertung zu den erhobenen Karten- und EEG-Daten lag zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit noch nicht vor und wird voraussichtlich separat veröffentlicht werden.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der 1. Studie

3.1.1 Festlegung des Stimulationshotspots

Die durchschnittliche Position des Stimulationshotspots über alle Probanden hinweg, über die das zweidimensionale Raster für die Kartierung ausgerichtet wurde, war auf $X = -36.9$, $Y = -18.6$ zentriert. Dieser Punkt unterscheidet sich nicht von der Position des handmotorischen Bereichs von M1, wie er in der Literatur beschrieben wird⁹⁶, denn es konnte hier kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($t(12) = [0.2, 0.39]$, $p = [0.85, 0.70]$). Wie im Voraus definiert lag also der Ursprung des Rasters für die Kartierung 1cm anterior zu M1.

3.1.2 Motorische Ruheschwelle

Bei Betrachtung der durchschnittlichen motorischen Ruheschwelle, ausgedrückt in % des maximalen Stimulator-Outputs (%MSO), für biphasische Stimulation bei 90° ($M = 38.3$, $SD = 7.7$) und 45° ($M = 36.7$, $SD = 10.7$), sowie für monophasische Stimulation bei 90° ($M = 65.9$, $SD = 12.1$) und 45° ($M = 61.7$, $SD = 13.0$), zeigt sich eine verringerte Ruheschwelle für die biphasische Stimulation. Tatsächlich bestand kein signifikanter Unterschied in der Ruheschwelle für die Spulenorientierung ($F(1, 28) = 1.9$, $p=0.18$), sondern nur für die Wellenform ($F(1, 28) = 116.4$, $p>0.001$). Eine signifikante Interaktion zwischen den Parametern konnte nicht gezeigt werden ($F(1, 28) = 0.1$, $p=0.73$).

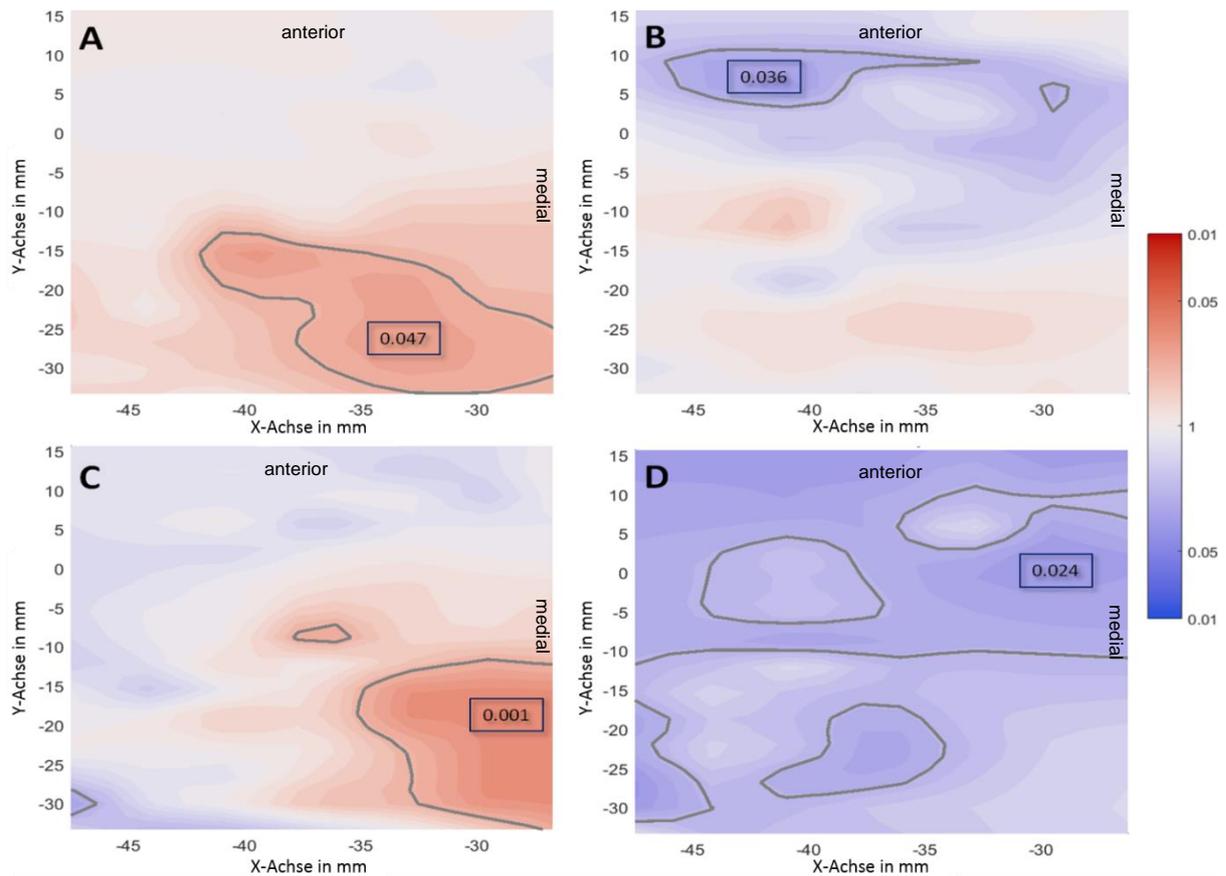
3.1.3 Kartierung

In der Karte konnten Areale gefunden werden, welche einen signifikanten Einfluss von WELLENFORM und SPULENORIENTIERUNG auf die MEP-Parameter Amplitude und Latenz zeigten (s. Grafik 1). Der cluster-basierte Permutationstest zeigte eine signifikant erhöhte Amplitude bei biphasischer gegenüber monophasischer Stimulation ($p = 0.047$, s. Grafik 1A), welche besonders über den primärmotorischen Arealen ausgeprägt ist (Zentrum bei $X = -33.8$, $Y = -23.4$). Dagegen wird die Amplitude des MEP durch Stimulation mit 90°

Spulenorientierung gegenüber 45° in anterioren Arealen (Zentrum bei X = -36.6, Y = 3.2) verringert ($p = 0.024$, s. Grafik 1D).

Der cluster-basierte Permutationstest zeigte ebenso, dass die Latenz des MEP, hauptsächlich in anterioren Arealen (Zentrum bei X = -41.1, Y = 7.7), durch Stimulation mit 90° Spulenorientierung gegenüber 45° verringert ist° ($p = 0.036$, s. Grafik 1B).

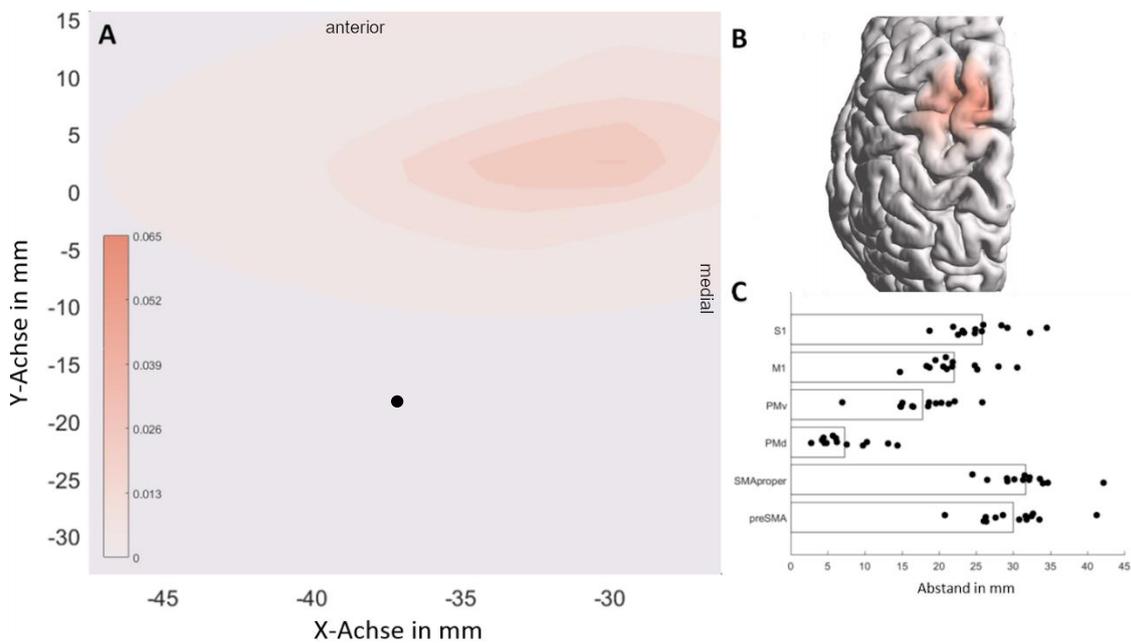
Ebenso konnte Evidenz für eine Interaktion zwischen WELLENFORM und SPULENORIENTIERUNG gefunden werden, welche darauf hindeutet, dass biphasische Stimulation mit 45° sowie monophasische Stimulation mit 90° die Latenz des MEP gegenüber biphasische Stimulation mit 90° sowie monophasische Stimulation mit 45° verringert ($p = 0.001$, s. Grafik 1C), vor allem über primärmotorischen Arealen (Zentrum bei X = -28.8, Y = -22.0).



Grafik 1: Es wird die Topographie der Signifikanz der beiden Faktoren WELLENFORM und SPULENORIENTIERUNG auf die MEP-Latenz und MEP-Amplitude an den 105 Rasterpunkten gezeigt. Die Karten wurden interpoliert, das Signifikanzlevel wird durch die Farben verdeutlicht (rot erhöht, blau verringert). Die grauen Linien zeigen die Schwelle zur Signifikanz ($p < 0.05$) an. Zusätzlich wird in jedem signifikanten Cluster der geschätzte p-Wert aus dem Cluster-Permutationstest angegeben. Oben in der Karte entspricht anterioren Arealen, rechts in der Karte entspricht medialen Arealen. **A** zeigt den Einfluss der WELLENFORM auf die MEP-Amplitude, mit erhöhter Amplitude bei biphasischer gegenüber monophasischer Stimulation. **B** zeigt den Einfluss der SPULENORIENTIERUNG auf die MEP-Latenz, mit verringerter Latenz bei Stimulation bei 90° gegenüber 45° . **C** zeigt den Einfluss der Interaktion WELLENFORM x SPULENORIENTIERUNG auf die Latenz, wobei die Latenz bei biphasischer Stimulation mit 90° sowie monophasischer Stimulation mit 45° gegenüber biphasischer Stimulation mit 45° sowie monophasischer Stimulation mit 90° erhöht war. **D** zeigt den Einfluss der SPULENORIENTIERUNG auf die MEP-Amplitude, mit verringerter Amplitude bei Stimulation mit 90° gegenüber 45° .

3.1.4 Der anteriore Stimulationspunkt

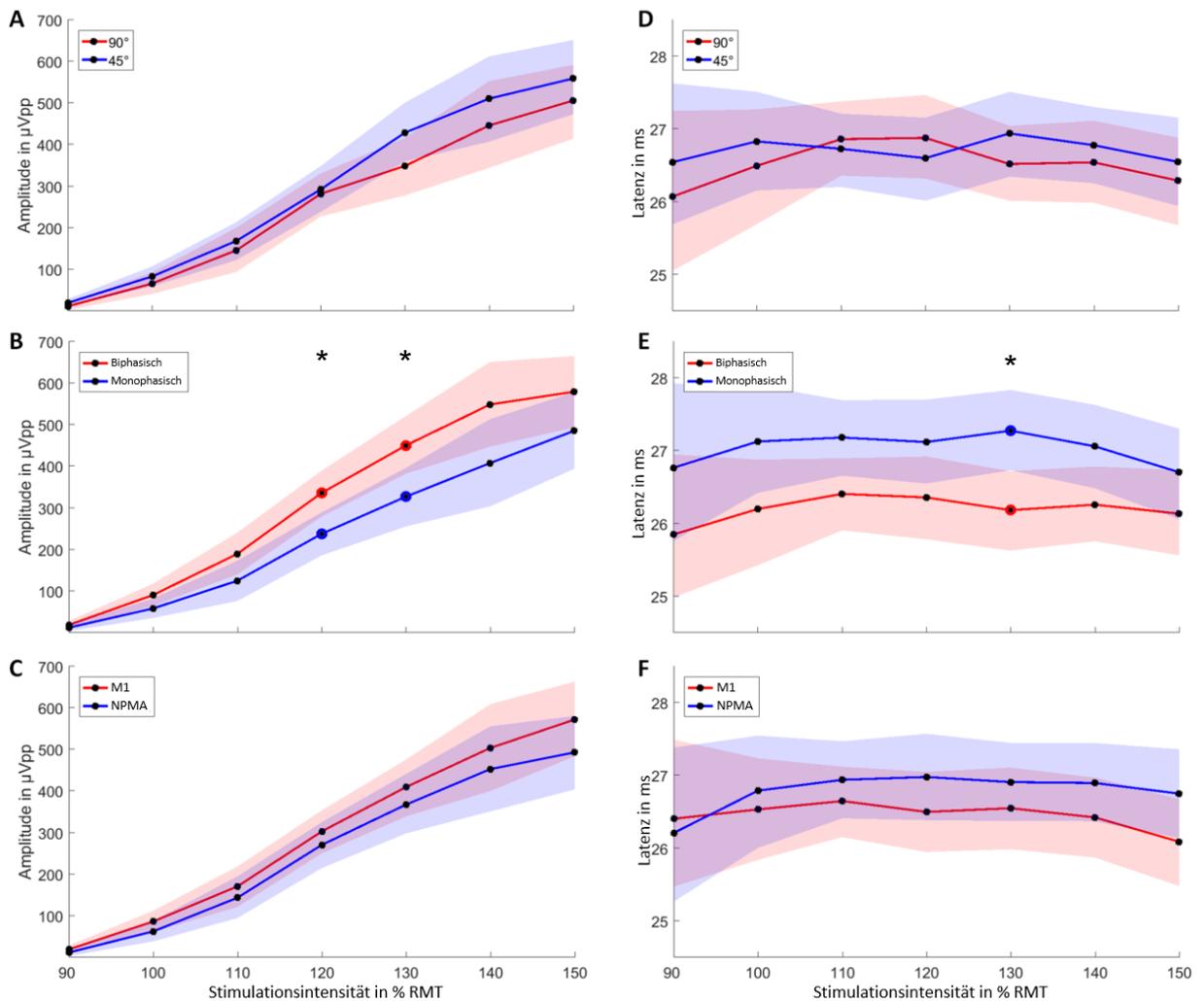
Die Verteilung der anterioren Stimulationspunkte ist über die Probanden hinweg um antero-mediale Rasterpunkte verteilt (s. Grafik 2A). Die Position wurde zur Veranschaulichung auf eine Vorlage der Kortexoberfläche projiziert (s. Grafik 2B). Im Durchschnitt lag der Punkt 21.1 mm anterior (CI95% = 18.8 - 23.5 mm) und 4.3 mm medial (CI95% = 1.4 - 7.2 mm) zu M1⁹⁶. Das motorische Areal, das diesem Kortextbereich am nächsten liegt, ist der dorsale prämotorische Kortex (PMd)⁹⁶ (s. Grafik 2C), dessen Zentrum 4,7mm anterior (CI95% = 2.3 - 7.0 mm) liegt.



Grafik 2: Gezeigt wird die räumliche Verteilung der anterioren Stimulationspunkte im Raster **A** (schwarz markiert ist die mittlere Position des Hotspots) sowie auf ein Modell der Kortexoberfläche projiziert **B**. Die Farbe verdeutlicht die geschätzte Wahrscheinlichkeitsdichte. **C** zeigt mittels einer Punktwolke die Entfernung des anterioren Stimulationspunktes eines jeden Probanden zu verschiedenen motorischen Hirnarealen, wobei der Mittelwert durch einen Balken repräsentiert wird.

3.1.5 Input-Output-Kurven

Der Permutationstest ergab kein Anzeichen für eine signifikante Interaktion zwischen SPULENORIENTIERUNG, WELLENFORM und STIMULATIONSPUNKT bei irgendeiner Stimulationsintensität (bei allen $p > 0.062$), sodass auf ähnliche Antwortmuster am Stimulationspunkt anterior und an M1 geschlossen werden kann. Zwar konnten lokal bei einem α -Fehler-Level von 5% signifikante Einflüsse für die Faktoren SPULENORIENTIERUNG, WELLENFORM und STIMULATIONSPUNKT gefunden werden, nach einer Bonferonni-Korrektur blieben nur noch Effekte bei der Wellenform. Hierbei zeigte biphasische Stimulation eine erhöhte Amplitude (s. Grafik 3B) und verminderte Latenz (s. Grafik 3E) bei moderaten Stimulationsintensitäten (um 120 – 130 % RMT).



Grafik 3: Gezeigt wird der Einfluss der Parameter SPULENORIENTIERUNG, WELLENFORM und STIMULATIONSPUNKT auf Latenz und Amplitude der MEPs bei verschiedenen Stimulationsintensitäten. Links (A-C) steht die Amplitude (in μV peak-to-peak) auf der y-Achse, rechts (D-F) die Latenz (in ms), jeweils für die verschiedenen Stimulatorintensitäten auf der x-Achse (in % RMT). Die vergrößerten, mit * markierten Punkte zeigen signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Parametern bei dieser Stimulatorintensität, welche sich durch den Permutationstest ergeben haben (Bonferroni-Korrektur für 7x6 multipler Vergleiche). Die farbigen Streifen zeigen das jeweilige 95%-Konfidenzintervall.

3.2 Ergebnisse der 2. Studie

3.2.1 Die drei Cluster der Input-Output-Kurven der rechtshemisphärischen Interventionen

Die k-means-Clusteranalyse der Interventionsbedingungen „MI/TMS rechts“, „MI+TMS“, „MI“ und „TMS“ ergab die in Grafik 4A gezeigten Clustermittelwerte. Cluster 1 entspricht dabei am ehesten den Stimuli, die kein MEP auslösen konnten („kein MEP“). Cluster 2 entspricht MEPs mit kürzerer Latenz (Mittelwert M1: 25,6ms, Mittelwert IVP: 24,9ms) („frühe MEPs“), während Cluster 3 die MEPs mit längeren Latenzen vereint (Mittelwert M1: 28,4ms, Mittelwert IVP: 28,6ms) („späte MEPs“). Die mittlere Latenz von Cluster 2 und 3 unterscheidet sich dabei signifikant (M1 $p < 0,001$, IVP $p < 0,001$). Die Latenzen von M1 und IVP sind für Cluster 2 signifikant verschieden ($p < 0,001$), jedoch nicht für Cluster 3 ($p = 0,28$). Die Latenz war für diese Analyse definiert als der Nulldurchgang zwischen den beiden Gipfeln.

3.2.2 Die drei Cluster der Input-Output-Kurven von „MI/TMS rechts“ und „MI/TMS links“

Die k-means-Clusteranalyse der Interventionsbedingungen „MI/TMS rechts“ und „MI/TMS links“ ergab die in Grafik 5A gezeigten Clustermittelwerte. Die Cluster zeigen sich dabei ähnlich wie unter 3.2.1 beschrieben. Als mittlere Latenz ergibt sich für Cluster 2 M1 25,5ms und IVP 25,1ms sowie für Cluster 3 M1 28,2ms und IVP 28,5ms. Wieder unterscheiden sich die Latenz von Cluster 2 und 3 signifikant (M1 $p < 0,001$, IVP $p < 0,001$). Die Latenzen von M1 und IVP sind für Cluster 2 signifikant verschieden ($p < 0,001$), jedoch nicht für Cluster 3 ($p = 0,22$).

3.2.3 Einfluss der rechtshemisphärischen Interventionen auf die Auftretenswahrscheinlichkeit der Cluster

Alle rechtshemisphärischen Interventionen zusammengenommen ergaben eine signifikante Abnahme der absoluten Auftretenswahrscheinlichkeit von Cluster 1 („kein MEP“) nach 60min, sowohl für IVP (-0,027, $p = 0,003$) als auch M1 (-0,023, $p = 0,01$) (s. Grafik 4B). Zugenommen hat die Auftretenswahrscheinlichkeit von Cluster 3 („späte MEPs“) nach 60 min für beide Punkte (IVP (-0,025, $p = 0,008$),

M1 (-0,038, $p < 0,001$) sowie für M1 bereits nach 15 min (-0,013, $p = 0,001$) (s. Grafik 4D). Cluster 2 („frühe MEPs“) zeigte sich an keinem Punkt signifikant verändert (s. Grafik 4C).

Bei Betrachtung der einzelnen Interventionen zeigte sich der größte Effekt auf Cluster 1 in einer Abnahme der Auftretenswahrscheinlichkeit für „MI/TMS“ allerdings nur für M1 (-0,077, $p < 0,001$). Auch „MI+TMS“ führt zu einer Wahrscheinlichkeitsabnahme, hier für beide Punkte (IVP (-0,025, $p = 0,039$), M1 (-0,037, $p = 0,002$)) (s. Grafik 6A). „TMS“ und „MI“ alleine scheinen keine Wahrscheinlichkeitsabnahme zu bewirken.

„MI+TMS“ führt zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von MEPs aus Cluster 2 am Motorcortex (0,037, $p = 0,007$) nicht jedoch für den IVP. „TMS“ alleine führt zu einer Abnahme „früher MEPs“ am Motorcortex (-0,058, $p < 0,001$) (s. Grafik 6B).

Eine Zunahme der Auftretenswahrscheinlichkeit von Cluster 3 zeigt sich für „MI/TMS“ an M1 (0,075, $p < 0,001$) sowie durch „TMS“ alleine für beide Punkte (IVP (0,028, $p = 0,001$), M1 (0,051, $p = 0,001$)) (s. Grafik 6C).

3.2.4 Vergleich des Einflusses von „MI/TMS rechts“ und „MI/TMS links“ auf die Auftretenswahrscheinlichkeit der Cluster

Für die beiden Interventionen „MI/TMS rechts“ und „MI/TMS links“ zusammengenommen zeigt sich sowohl für M1 als auch den IVP eine Abnahme der Auftretenswahrscheinlichkeit von Cluster 1 („kein MEP“) nach 60 min (IVP (-0,048, $p < 0,001$), M1 (-0,066, $p < 0,001$)) (s. Grafik 5B). Nach 15 min sind für keines der Cluster Veränderungen zu sehen.

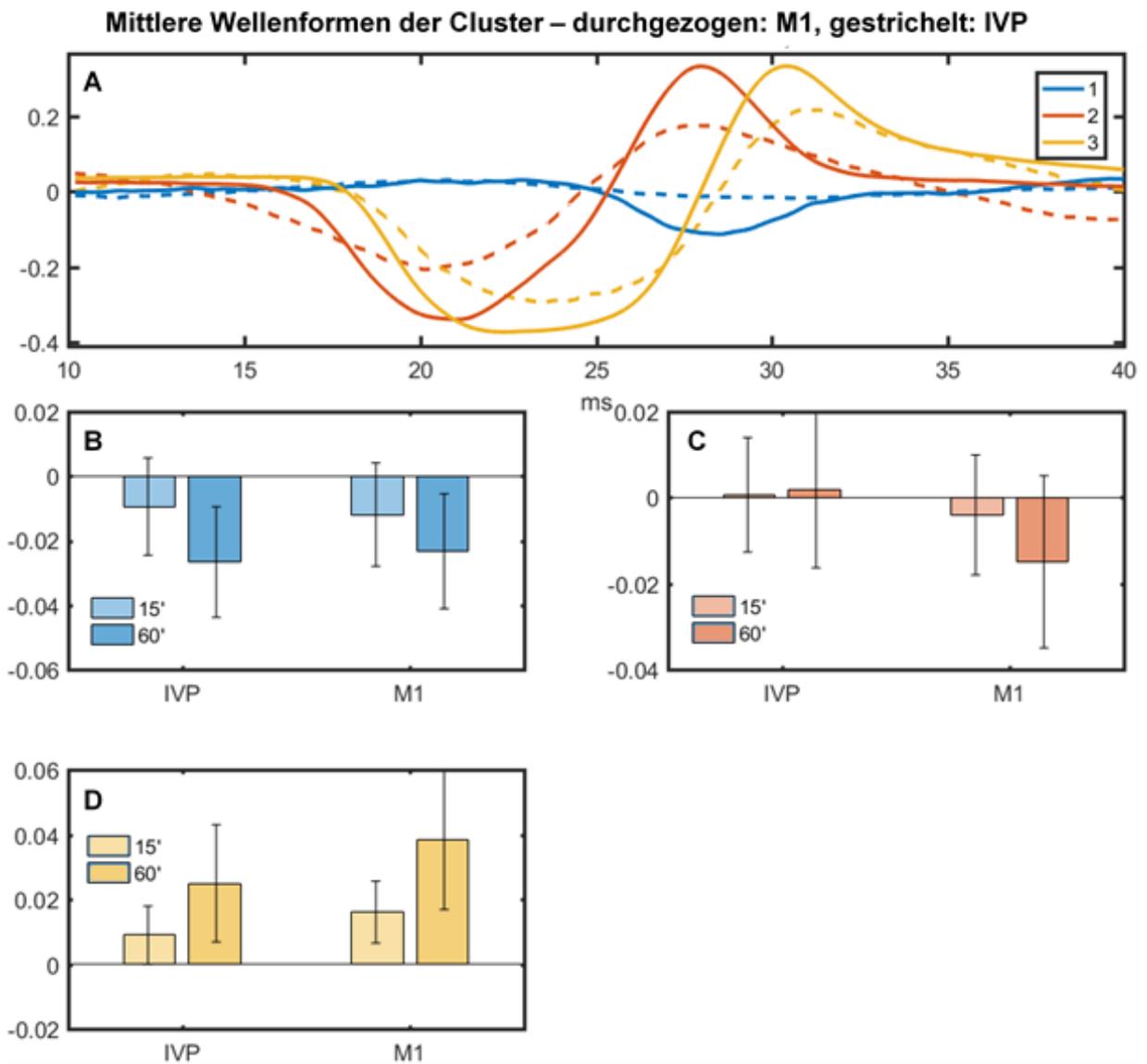
Die Abnahme für Cluster 1 nach 60 min ist zugunsten einer signifikanten Zunahme der Auftretenswahrscheinlichkeit von Cluster 2 für M1 (0,032, $p = 0,03$) (s. Grafik 5C) und Cluster 3 für M1 und IVP (IVP (0,032, $p = 0,008$), M1 (-0,034, $p = 0,02$)) (s. Grafik 5D).

Bei getrennter Betrachtung der beiden Bedingungen scheint die Zunahme in der Auftretenswahrscheinlichkeit von Cluster 2 für M1 vor allem durch die linkshemisphärische Intervention bedingt zu sein (0,045, $p < 0,001$) (s. Grafik 7B),

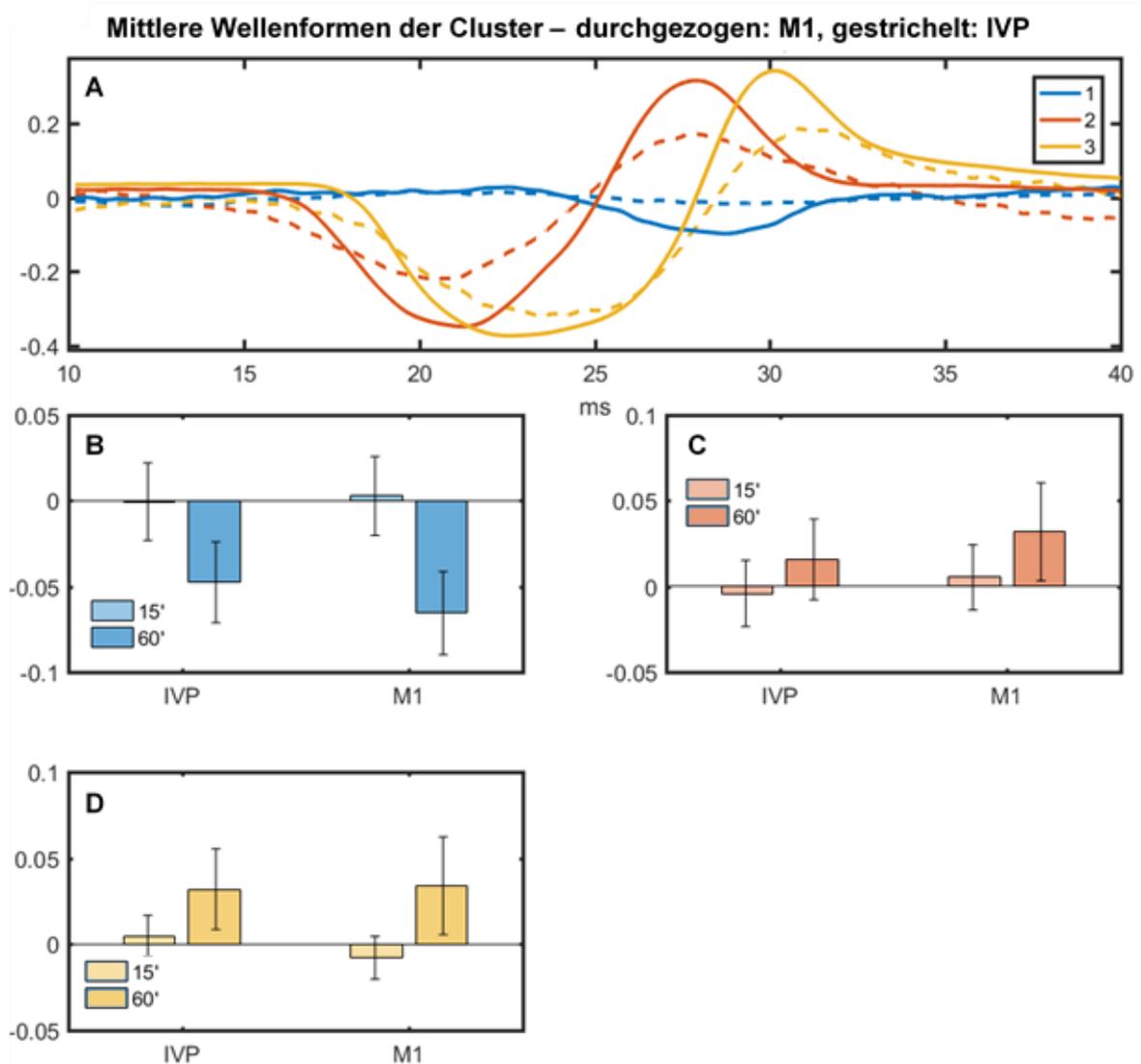
die von Cluster 3 durch die rechtshemisphärische (0,075, $p < 0,001$) (s.Grafik 7C). Die in Grafik 5 zu sehenden Effekte auf den IVP können keiner der Interventionen direkt zugeordnet werden (s.Grafik 7A-C).

3.2.5 Ergebnisse der Input-Output-Kurven

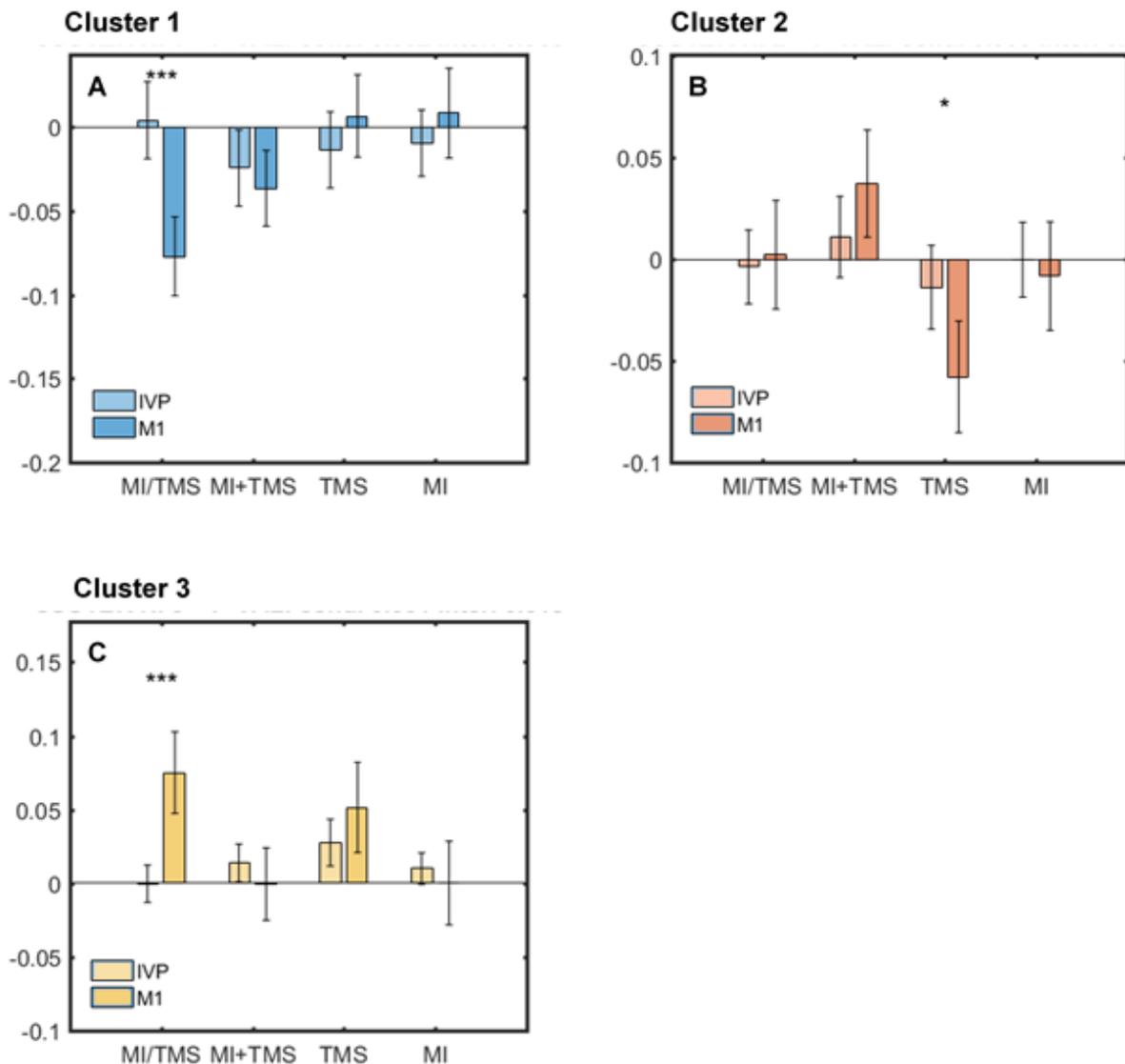
Die absolute Anzahl der MEPs aus den einzelnen Clustern abhängig von Intervention, Stimulationsort, Intensität und Zeitpunkt ist in Grafik 8 dargestellt.



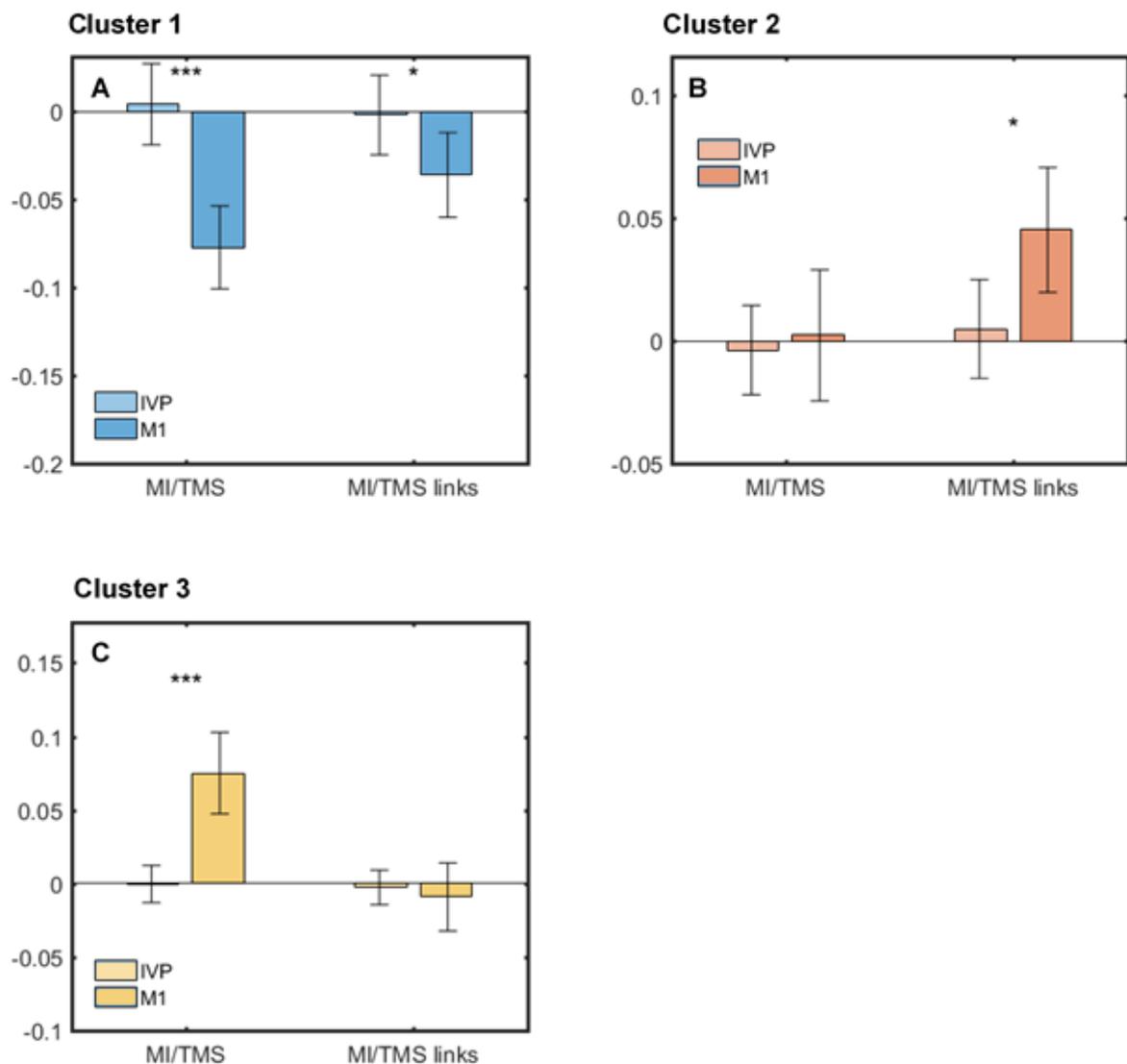
Grafik 4: Es wird die Auswertung der rechtshemisphärischen Interventionen gezeigt. **A** zeigt die mittleren Wellenformen der einzelnen Cluster aus der k-means-Clusteranalyse (Cluster 1: Blau, 2: rot, 3: gelb). Gestrichelte Linien stehen für IVP, durchgezogene für M1. Auf der x-Achse ist die Verzögerung nach Stimulus in ms angegeben. Die y-Achse ist bei normalisierten Daten dimensionslos. **B-D** zeigen die Veränderung der absoluten Auftretenswahrscheinlichkeiten der Cluster nach allen rechtshemisphärischen Interventionen. Links jeweils für den IVP, rechts M1. Die blassen Balken zeigen die Veränderung 15 min nach Intervention, die dunklen Balken die Veränderung 60 min nach Intervention. Die y-Achse gibt die absolute Änderung der Auftretenswahrscheinlichkeit an. Die eingezeichneten schwarzen Balken entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall.



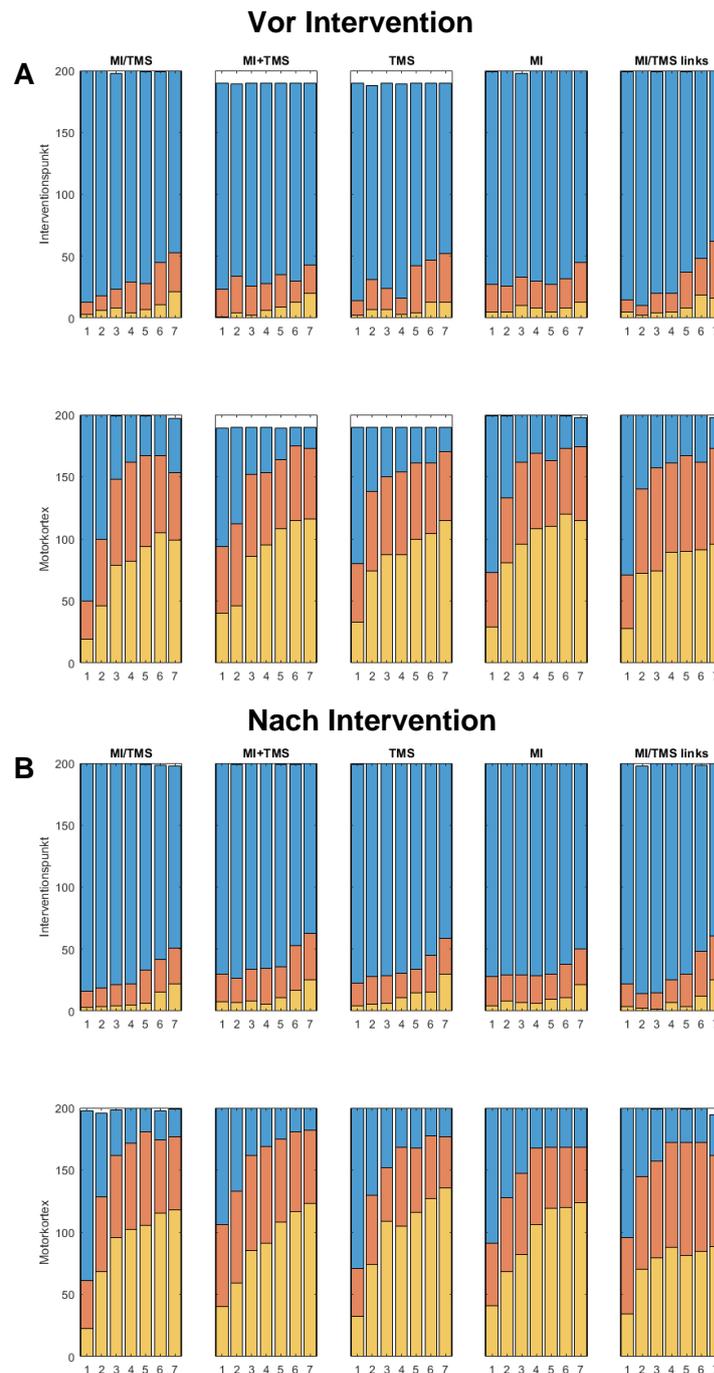
Grafik 5: Es wird die Auswertung der Interventionen „MI/TMS rechts“ und „MI/TMS links“ gezeigt. **A** zeigt die mittleren Wellenformen der einzelnen Cluster aus der k-means-Clusteranalyse (Cluster 1: Blau, 2: rot, 3: gelb). Gestrichelte Linien stehen für IVP, durchgezogene für M1. Auf der x-Achse ist die Verzögerung nach Stimulus in ms angegeben. Die y-Achse ist bei normalisierten Daten dimensionslos. **B-D** zeigen die Veränderung der absoluten Auftretenswahrscheinlichkeiten der Cluster nach den Interventionen „MI/TMS“ und „MI/TMS links“. Links jeweils für den IVP, rechts M1. Die blassen Balken zeigen die Veränderung 15 min nach Intervention, die dunklen Balken die Veränderung 60 min nach Intervention. Die y-Achse gibt die absolute Änderung der Auftretenswahrscheinlichkeit an. Die eingezeichneten schwarzen Balken entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall.



Grafik 6: Es wird die Veränderung der absoluten Auftretenswahrscheinlichkeiten der Cluster nach den rechtshemisphärischen Interventionen gezeigt. **A-C** zeigen die Veränderung der absoluten Auftretenswahrscheinlichkeiten der Cluster für die einzelnen Interventionen. Dabei sind die beiden Messzeitpunkte nach der jeweiligen Intervention kombiniert. Die blassen Balken zeigen die Veränderung am IVP nach Intervention, die dunklen Balken die Veränderung von M1 nach Intervention. Die y-Achse gibt die absolute Änderung der Auftretenswahrscheinlichkeit an. Die eingezeichneten schwarzen Balken entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall. Mit Sternchen markierte Balken zeigen signifikante Unterschiede zwischen IVP und M1 (*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$).



Grafik 7: Es wird die Veränderung der absoluten Auftretenswahrscheinlichkeiten der Cluster nach den Interventionen „MI/TMS“ und „MI/TMS links“ gezeigt. **A-C** zeigen die Veränderung der absoluten Auftretenswahrscheinlichkeiten der Cluster für die einzelnen Interventionen. Dabei sind die beiden Messzeitpunkte nach der jeweiligen Intervention kombiniert. Die blassen Balken zeigen die Veränderung am IVP nach Intervention, die dunklen Balken die Veränderung von M1 nach Intervention. Die y-Achse gibt die absolute Änderung der Auftretenswahrscheinlichkeit an. Die eingezeichneten schwarzen Balken entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall. Mit Sternchen markierte Balken zeigen signifikante Unterschiede zwischen IVP und M1 (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$).



Grafik 8: Es werden die absolute Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Cluster abhängig von Intervention, Intensität und Lokalisation gezeigt. **A** zeigt dabei die Situation vor der jeweiligen Intervention, **B** nach Intervention. Jeweils in der oberen Reihe ist der IVP gezeigt, unten M1. Auf der x-Achse sind die einzelnen Intensitäten der I/O-Kurve aufgetragen (von 1=90% RMT bis 7=150% RMT). Auf der y-Achse findet sich die absolute Häufigkeit der Cluster. (Blau: Cluster 1, rot: Cluster 2, gelb: Cluster 3)

4 Diskussion

4.1 Studie 1: Kortikale Kartierung

4.1.1 Schwierigkeiten bei der Beantwortung der Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, Hinweise auf eine neuronale Population mit kortikospinalen Projektionen in NPMA zu finden, welche distinkt sind von jenen in M1. Dass solche Projektionen existieren scheint in Hinblick auf die zahlreichen Studien an Primaten, bei denen solche gezeigt werden konnten, sehr wahrscheinlich²⁰⁻²². Der Nachweis beim Menschen allein mit Hilfe von NIBS durch TMS gestaltet sich allerdings vor allem aus einem Grund als schwierig. Die Fokalität der TMS ist durch die Entwicklung der Doppelspulen und der navigierten Stimulation zwar besser geworden, stellt aber weiterhin eine Limitierung in der Bewertung der Daten dar⁹⁷. Insbesondere bei Intensitäten deutlich über dem RMT wächst die stimulierte Kortexoberfläche stark. Auch andere Faktoren, wie der Abstand von der Spule zum Kortex sowie die Größe des stimulierten Kopfes verändern die Fokalität und schränken die Vergleichbarkeit zwischen den Probanden ein⁹⁸. Aus diesen Gründen scheint es nicht ausreichend, Aussagen über den Ursprung eines MEP alleine auf Grund des vermeintlich stimulierten Hirnareales zu machen, da es denkbar wäre, dass es auch bei einer Stimulation, die einige Millimeter oder gar Zentimeter entfernt vom M1-Hotspot stattfindet, zu einer direkten oder indirekten Erregung von absteigenden Neuronen in M1 kommt, welche zu den gemessenen MEPs führen könnte. Teitti et al. versuchten diesem Problem zu begegnen, indem sie die induzierten elektrischen Felder berechneten und so zeigten, dass in ihrem Experiment bei Stimulation des NPMA die Feldstärke über M1 nicht den zuvor bestimmten Schwellenwert erreicht. Außerdem solle die geringere MEP-Latenz für NPMA-Stimulation beweisen, dass direkte Projektionen aus NPMA stimuliert wurden und keine interneuronale Verbindung zu M1²³. Allerdings schließen beide Punkte nicht aus, dass anstelle von Kortexneuronen subkortikale Faserbahnen aus M1 stimuliert wurden.

In der hier vorliegenden Studie wurde daher ein systematischer Ansatz gewählt, bei dem mit unterschiedlichen Stimulationsbedingungen Karten und I/O-Kurven

erstellt wurden. Laut Hypothese sollten sich in der Karte MEPs zeigen, welche durch Stimulation deutlich anterior zu M1 ausgelöst wurden. Die Annahme war, dass sich durch die Auswertung der Amplituden und Latenzen bei verschiedenen Stimulationsbedingungen verschiedene Erregungsmuster zwischen M1 und NPMA zeigen würden und damit ein Hinweis auf distinkte Ursprungsregionen für die gemessenen MEPs. Dabei wurde die linke Hemisphäre als Ziel der Studie gewählt, da dem linken PMK bei Bewegungen der Hand eine besondere Wichtigkeit zugeschrieben wird^{99,100}.

4.1.2 Stimulationspunkte

Mittlerweile haben einige Studien Ergebnisse erbracht, die in der Zusammenschau nahelegen, dass die Bestimmung des motorischen Hotspots mittels einer Kartierung um die vermutete Lage des M1 relativ robust ist^{101,102}, auch über mehrere Sitzungen hinweg¹⁰³ und insbesondere bei gleichbleibendem Versuchsleiter¹⁰⁴. In der vorliegenden Studie unterschied sich dieser Hotspot im Durchschnitt nicht signifikant von dem von Mayka et al. vorgeschlagenen Koordinaten von M1⁹⁶. Es kann also davon ausgegangen werden, dass der definierte Hotspot in der Studie im Bereich der Handrepräsentation von M1 lag und somit die Kartierung wie zuvor definiert ihr Zentrum 1cm anterior von dieser hat.

Der durch das Mapping definierte anteriore Stimulationspunkt lag etwa 20mm anterior und 4mm medial vom M1-Hotspot und liegt damit am ehesten im Bereich des PMd⁹⁶. Mit 21,1mm gegenüber 4,7mm ist der Abstand des Punktes zu M1 um den Faktor 4-5 größer im Vergleich zu PMd (s. auch Grafik 2). Viele Studien, welche aus verschiedenen Anlässen den PMd als Ziel hatten, haben diesen definiert, als 20mm anterior und etwa 10mm medial vom M1-Hotspot¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Der in der Studie verwendete anteriore Stimulationspunkt lag demnach also im Bereich des prämotorischen Kortex.

4.1.3 Kartierung

Die motorische Ruheschwelle zeigte zwar keine Unterschiede zwischen den getesteten Spulenorientierungen, dafür aber für die Wellenformen, wobei sie bei biphasischer Stimulation verringert war. Dieses Ergebnis ist in Einklang mit der bisherigen Literatur^{39,54,63}.

Die Kartierung wurde mit 110% des RMT durchgeführt, da sich diese Intensität nicht nur für das Akquirieren von Karten bewährt hat³⁵, sondern auch für die Stimulation von PMd effektiv ist¹⁰⁹, und in Studien zur Untersuchung des PMd Verwendung findet^{110,111}.

In der Karte (s. Grafik 1A) zeigt sich der Einfluss der biphasischen Stimulation wie erwartet durch eine Erhöhung der MEP-Amplitude. Allerdings gilt dies fast ausschließlich für M1. Denkbar wäre, dass die in 1.4.4 beschriebenen Mechanismen, welche die potentere Stimulation von M1 durch biphasische gegenüber monophasischer Stimulation bewirken, durch die weniger dichte Population der Neuronen mit kortikospinalen Projektionen in NPMA^{19,20}, gar keinen oder einen weniger ausgeprägten Effekt auf NPMA haben.

Eine veränderte MEP-Latenz des PMd, wie sie von Teitti et al.²³ gezeigt wurde, können durch die vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt werden. Allerdings taucht in der Karte (s. Grafik 1B) ein Areal lateral vom anterioren Stimulationspunkt auf, in welchem die Latenz für die Spulenorientierung mit 90° gegenüber 45° signifikant verringert war. Dieser Effekt konnte für M1 nicht gezeigt werden. Gegen die zuvor geäußerte These, dass in anterioren Arealen von M1 ausgehende subkortikale Faserbahnen stimuliert wurden spricht, dass keinerlei Latenzunterschied zwischen M1 und NPMA offenbar wurde und die von der Spulenorientierung bedingten Latenzunterschiede anterior nur über lateralen Bereichen, nicht jedoch über dem anterioren Stimulationspunkt gefunden wurden. Erwartbar wären kürzere Latenzen anterior gewesen, bedingt durch eine axonale anstelle von neuronaler Stimulation. Zudem wären in diesem Fall die Unterschiede in der Latenz abhängig von der Spulenorientierung auch für M1 erwartbar gewesen⁴⁹. Da die Auslösung von D-Wellen bei Stimulation mit 90° aber auch intensitätsabhängig ist⁴², ist es möglich, dass die nötige Intensität zur

Auslösung von D-Wellen mit 110% des RMT über M1 nicht erreicht wurde, während sie über den NPMA ausreichend war.

Die Spulenorientierung zeigte in der Karte (Grafik 1D) wie erwartet einen Effekt auf die Amplitude der MEPs mit niedrigerer Amplitude für die Stimulation mit 90° zum Scheitel. Dieser Effekt scheint zwar anterior ausgeprägter, ist aber über nahezu die gesamte Karte zu beobachten und lässt sich gut mit den Ergebnissen früherer Studien vereinbaren⁵⁹⁻⁶¹. Dieses Ergebnis lässt zudem darauf schließen bzw. bestätigt, dass auch anterior stimulierte Areale ebenso wie M1 im Winkel von 45° besser erregt werden können als mit 90°⁶².

Obwohl die Abhängigkeit der Erregbarkeit von M1 und NPMA von der Spulenorientierung ähnlich zu sein scheint, konnte der in Grafik 1C gezeigte Einfluss der Interaktion Wellenform/Spulenorientierung nur für M1 festgestellt werden. Die geringe Latenz für monophasische Stimulation mit 90° gegenüber 45° lässt sich vereinbaren mit der in 1.4.3 beschriebenen bevorzugten Auslösung von D-Wellen⁴⁹⁻⁵². Biphasische Stimulation zeigt insgesamt eine geringer ausgeprägte Richtungsabhängigkeit⁴¹. Die Latenzunterschiede könnten hier von der effektiveren Stimulation mit 45° erklärt werden⁵⁰. Dass dieser Einfluss der Interaktion Wellenform/Spulenorientierung nur für M1-Stimulation zu sehen ist während anteriore Areale davon nicht betroffen sind, kann als erster Hinweis auf Unterschiede in der Organisation von M1 und den anterior stimulierten Neuronenpopulationen sein, welche zu verschiedenen Mustern in den absteigenden Erregungswellen führen. Allerdings konnten hierfür in den Input-Output-Kurven keine Anzeichen gefunden werden.

4.1.4 Input-Output-Kurven

Die Input-Output-Kurven, aufgeteilt nach den verschiedenen Faktoren zeigen fast keine signifikanten Unterschiede. Insbesondere der Vergleich zwischen M1 und dem anterioren Stimulationspunkt zeigen sowohl für die Amplitude als auch die Latenz einen ähnlichen Verlauf. Eine Verkürzung der MEP-Latenz bei Stimulation von NPMA wie beschrieben bei gesunden Probanden von Teitti et al.²³ und bei Schlaganfallpatienten von Fridman et al.²⁵ konnte nicht festgestellt werden. Viel

mehr kann ein Trend gesehen werden, der längere Latenzen für NPMA zeigt, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Die bei höheren Intensitäten zu findenden Unterschiede in der Amplitude (s. Grafik 3B) zwischen bi- und monophasischer Stimulation sind in der Literatur beschrieben und konnten hier bestätigt werden^{54,63}.

Die Tatsache, dass sich NPMA und M1 bei den Input-Output-Kurven weder in der Latenz (s. Grafik 3F) noch in der Amplitude (s. Grafik 3C) unterscheiden, lässt mehrere Schlüsse zu:

1. Es ist unwahrscheinlich, dass bei der anterioren Stimulation ausschließlich Neurone stimuliert wurden, welche nach M1 projizieren und dort für die Auslösung der absteigenden Erregungswellen sorgen. In diesem Fall müsste die Latenz durch die zwischengeschalteten Interneuronen signifikant länger sein als bei Stimulation von M1⁴⁰. Wahrscheinlicher ist daher eine Stimulation von direkten kortikospinalen Projektionen in NPMA, die zu einer ähnlichen MEP-Latenz führt wie eine M1-Stimulation.
2. Ebenso ist es unwahrscheinlich, dass M1 direkt über eine Ausbreitung des Magnetfeldes der Spule stimuliert wurde. Da der anteriore Stimulationspunkt einen relativ großen Abstand zu M1 hatte und die Intensität des Magnetfeldes mit zunehmender Entfernung zum Zentrum der Doppelspule schwächer wird¹¹², müssten dann die MEP-Amplituden signifikant geringer sein als bei Stimulation unmittelbar über M1⁴¹. Auch das ergibt sich aus den erhobenen Daten nicht.
3. Da sich M1 und NPMA in ihren Input-Output-Kurven weder in Latenz noch Amplitude unterscheiden, liegt der Schluss nahe, dass die kortikale Organisation der beiden kortikospinalen Neuronenpopulationen ähnlich ist⁵⁶.

4.2 Studie 2: Prämotorische Intervention

4.2.1 Fragestellung an die 2. Studie

Aufbauend auf den Erkenntnissen der ersten Studie wurde eine weitere Studie konzipiert. In dieser sollte mittels einer auf Cash et al.⁸² basierenden TMS-Intervention kombiniert mit Bewegungsvorstellung durch die Probanden die Plastizität der vorgeschlagenen anterioren kortikospinalen Neuronenpopulationen getestet werden. Zudem sollten durch die Untersuchung ihres plastischen Verhaltens und ihre potenzielle Demaskierung durch die Intervention weitere Hinweise für ihre Existenz gesammelt werden. Die Hürden des nicht-invasiven Ansatzes bleiben die gleichen wie für die ersten Studie.

Mit Blick auf die Ergebnisse der zweiten Studie (s. Grafik 8) ist unstrittig, dass durch die Magnetstimulation des Interventionspunktes MEPs an der kontralateralen Hand ausgelöst werden konnten. Diese waren zwar sowohl vor den Interventionen als auch danach deutlich seltener als über M1, was jedoch leicht erklärt werden kann. Zum einen ist M1 die Stelle im menschlichen Hirn mit der höchsten Dichte kortikospinaler motorischer Neurone¹¹³. Die Stimulationsintensität für die Input-Output-Kurven wurde auf Basis des RMT von M1 festgesetzt. Eine eigene Motorschwelle für den IVP wurde nicht bestimmt, sodass die Stimulation nicht auf die dortige Motorschwelle abgestimmt war⁴¹. Nicht zuletzt erfolgte die Stimulation am IVP bewusst weiter anterior als in der ersten Studie, um keine direkte Aktivierung von M1 oder kortikospinaler Bahnen von M1 zu induzieren. Mit Blick auf die Kartierungsdaten der ersten Studie muss davon ausgegangen werden, dass der Interventionspunkt über 40mm anterior zu M1 lag und damit deutlich vor PMC⁹⁶. Währenddessen erfolgte die M1-Stimulation direkt am Hotspot.

Als entscheidende Frage verbleibt, wo die aufgezeichneten anterioren MEPs ihren Ursprung nahmen. Ähnlich zur ersten Studie scheinen diese durch drei mögliche Theorien erklärbar zu sein:

1. Eine Ausbreitung des induzierten elektrischen Feldes bis M1 (sog. Fieldspread). Durch die nicht optimale Fokalität der TMS-Spulen⁹⁷ ist es

nicht völlig ausgeschlossen, dass M1 auch bei deutlich anteriorer Stimulation direkt stimuliert wurde.

2. Es ist theoretisch auch möglich, dass statt Neuronen in NPMA subkortikale Faserbahnen mit Ursprung in M1 stimuliert, welche dem Interventionspunkt näher sind als M1.
3. Durch die Stimulation am Interventionspunkt wurden anteriore NPMA stimuliert, welche zwischen M1 und dem Interventionspunkt liegen. Kortikospinale und/oder kortikokortikale Verbindungen führen letztlich zu den beobachteten anterioren MEPs.

4.2.2 Fieldspread

Moderne Stimulationsspulen sind in der Lage, Kortexareale relativ präzise und zuverlässig zu stimulieren¹⁰¹. Unter Hinzuziehen eines Navigationssystems für die Stimulation ist zudem eine hohe Intra- und Inter-Untersucher-Reliabilität zu erreichen¹⁰⁴.

Allerdings ist die Fokalität weiterhin eine der wesentlichen Einschränkungen der TMS und hängt maßgeblich von der verwendeten Spule ab¹¹⁴. In einer Arbeit haben Deng et al. die induzierten elektrischen Felder von 50 verschiedenen Spulen simuliert, unter anderem die ungekühlte Variante der hier verwendeten Magventure MCF-B70. Die Ergebnisse dieser Simulation legen nahe, dass der Halbwertsradius um das Zentrum der Stimulation etwa 2cm beträgt. Unter Hinzuziehen der Kartierungsdaten aus der ersten Studie muss davon ausgegangen werden, dass der Abstand zwischen M1 und IVP über 4cm betrug. Damit erreichte M1 selbst bei Stimulationsintensitäten von 150% des RMT nur unter 37,5% des RMT von M1, also der Stimulationsintensität, die nötig wäre, um, MEPs von M1 aus auszulösen. Damit ist nicht damit zu rechnen, dass M1 bei IVP-Stimulation effektiv mitstimuliert wurde. Ähnliche Erkenntnisse liefert die Simulation des maximalen Magnetfeldes der Spule, welche von Magventure selbst bereitgestellt wird.

4.2.3 Subkortikale Faserbahnen

Grundsätzlich können durch NIBS Axone in der weißen Substanz direkt stimuliert werden. Diese Stimulation und die daraus resultierenden D-Wellen sind

allerdings typischer für TES als für TMS^{48,115}. Denkbar wäre, dass durch die anteriore Spulenposition bei Stimulation vom IVP solche subkortikalen Faserbahnen, ausgehend von M1, in Reichweite des Magnetfeldes waren, auch wenn M1 selbst nicht effektiv mitstimuliert wurde (s. 4.2.2).

Vereinbar wäre das mit der Beobachtung aus Grafik 8, dass am IVP nach der Intervention der Anteil an Cluster 2 gegenüber Cluster 3 deutlich größer ist als bei M1-Stimulation (Verhältnis Cluster 2 zu 3: M1 41/59, IVP 70/30), was für eine eher niedrigere Latenz von MEPs spricht, welche durch IVP-Stimulation ausgelöst wurden. Die gemessene Latenz von Cluster 2 entspricht allerdings wahrscheinlicher der von frühen I-Wellen und müssen daher kortikalen Ursprungs sein.

Die verwendete TMS-Intervention basiert in erster Linie auf kortikalen interneuronalen Interaktionen⁸², vermutlich durch die synergistischen Effekte von SICF^{83,84} und LCD^{74,85}. In Studie 2 konnte durch den Einsatz dieses Interventions-Protokolls eine Veränderung des Stimulationsverhaltens auch für den IVP erreicht werden (s. Grafik 4B, 5B, 6C).

Auch diese Beobachtung lässt den Ursprung der MEPs im Kortex vermuten und lässt sich nicht mit der Stimulation subkortikaler Leitungsbahnen erklären.

4.2.4 Anteriore kortikospinale Neuronenpopulationen

Die Ausgangshypothese dieser Arbeit, für die sich auch Hinweise in der ersten Studie zeigten, war die Existenz, Stimulierbarkeit und plastische Beeinflussbarkeit von direkten kortikospinalen Projektionen aus NPMA. Solche Bahnen wurden zuvor in Primatenstudien direkt nachgewiesen²⁰⁻²² und Hinweise haben sich auch bei direkter elektrischer Stimulation des PMC beim Menschen gezeigt¹¹⁶. Die Auslösung von motorischen Antworten durch Stimulation der betreffenden Neurone scheint schwieriger als durch M1-Stimulation und erfordert eventuell höhere Stimulationsintensitäten^{117,118}. Das könnte eine weitere Erklärung sein für die seltenere und höherschwelligere Auslösung von MEPs am IVP. Forna et al. zeigten für die durch direkte kortikale elektrische Stimulation

ausgelösten MEPs über anteriore absteigende Fasern eine verlängerte Latenz, was mit den Ergebnissen dieser Studie nicht konsistent ist¹¹⁶.

Kortikokortikale Verbindungen von prämotorischen Arealen zu M1, welche in M1 zu absteigenden Erregungen und zu den MEPs führten sind denkbar und beschrieben^{116,119,120}, aber erscheinen beim Vergleich der Verteilung der Cluster für M1 und IVP (s. Grafik 8) als Erklärung für die MEPs nicht plausibel.

Di Lazzaro konnte in mehreren Versuchen an Patienten intraoperativ im Zervikalbereich epidurale Potenziale aufzeichnen. Hierbei konnten die spinalen Antworten auf eine kortikale Stimulation gezeigt werden. Es zeigten sich die zuvor erwähnten D-Wellen als Korrelat zu einer direkten Stimulation von Pyramidenzellen, auf die in einem Abstand von jeweils 1,4ms mehrere I-Wellen folgen. Diese werden durch exzitatorische Interneurone verursacht, welche auf die kortikospinalen Neurone projizieren.⁴²

Durch die zusätzliche kortikokortikale interneuronale Verschaltung wäre also durch die Verzögerung an den Synapsen ein Überwiegen von MEPs mit längeren Latenzen zu erwarten gewesen⁴³. Die Verteilung zeigt jedoch eher einen höheren Anteil von Cluster 2 am IVP im Vergleich zu M1 (Verhältnis Cluster 2 zu 3 nach Intervention: M1 41/59, IVP 70/30). Zudem ist die mittlere Latenz von Cluster 2 für den IVP signifikant kürzer als die für M1.

Vielmehr könnten solche kortikokortikalen Verbindungen jedoch die Effekte der Intervention auf M1 erklären (s. 4.2.5)

Über die Funktion der kortikospinalen Projektionen aus NPMA wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt. Eine Rolle beim Erlernen und Wiedererlangen von motorischen Fertigkeiten scheint wahrscheinlich^{23,24}, auch angesichts von beobachteter erhöhter Aktivität von NPMA bei Schlaganfallpatienten mit motorischen Behinderungen^{27,28}. Die in dieser Studie gezeigte Stimulierbarkeit der kortikospinalen Bahnen aus NPMA könnte Hoffnung machen für zukünftige Interventionsmöglichkeiten bei Schädigungen des primär-motorischen Kortex. Entscheidend hierfür wäre eine plastische Beeinflussbarkeit der anterioren kortikospinalen Neuronenpopulationen.

4.2.5 Plastizität

Ob plastische Mechanismen, wie sie beispielsweise auch bei Patienten nach Schlaganfällen im Heilungsprozess stattfinden¹²¹, bei gesunden Probanden mittels TMS-Interventionen an NPMA gekoppelt mit Bewegungsvorstellung induziert werden können, war weiterer Gegenstand dieser Studie.

Dass die verwendete TMS-Intervention zu erhöhter kortikospinaler Erregbarkeit führt, wenn sie über M1 angewendet wird, zeigten die Experimente von Cash et al.⁸² sowie in Kombination mit Bewegungsvorstellung Ziegler et al.¹²².

In dieser Studie wurden diese Erkenntnisse auf die Stimulation von anterioren NPMA übertragen.

Dabei zeigten sich zwar Effekte im Sinne einer Zunahme vor allem später MEPs bei Stimulation des IVP (s. Grafik 4D+5D), allerdings sind diese bei Betrachtung der einzelnen Interventionen nicht mehr ersichtlich (s. Grafik 6+7). Obwohl die wichtige Rolle prämotorischer Areal bei der Bewegungsvorstellung bei gesunden Probanden^{123,124} wie auch Schlaganfallpatienten¹²⁵ belegt ist, scheint der Einfluss der Bewegungsvorstellung, auch in Kombination mit TMS auf die absteigenden Bahnen aus NPMA nicht ausgeprägt zu sein.

Die TMS-Intervention allein führte zu einer Zunahme später MEPs am IVP (s. Grafik 6C). Dies kann als Zeichen einer Interneuronen-Disinhibition gedeutet werden, welche über die Bahnung multi-synaptischer Wege zur vermehrten Auslösung später I-Wellen¹²⁶ und damit zur vermehrten Auslösung – vor allem später – MEPs führt. Nach diesem Erklärungsansatz wären die MEPs vor Intervention vor allem durch frühere, aber weniger zahlreiche I-Wellen hervorgerufen gewesen. Dazu passend sind die Latenzunterschiede zwischen Cluster 2 und 3 von etwa 3ms, was etwa zwei zusätzlichen Interneuronen entspricht⁴².

Insgesamt sind die Effekte auf die prämotorischen Areale wenig ausgeprägt, sodass von einer nur geringer plastischen Modifizierbarkeit der prämotorischen kortikospinalen Erregbarkeit mittels der verwendeten Interventionsprotokolle

ausgegangen werden kann. Unterschiede in der interneuronalen Struktur im Vergleich zu M1 könnten hierfür eine Erklärung liefern.

Ausgeprägter und beständiger sind dagegen die Effekte der Intervention auf M1, welche auch bei Betrachtung der einzelnen Interventionen bestehen bleibt. Besonders bemerkenswert ist dies, da die Intervention deutlich anterior von M1 stattgefunden hat, sodass diese Effekte auf kortikokortikale Projektionen zurückzuführen sein müssen.

Solche kortikokortikalen Verbindungen sind in anatomischen Studien beschrieben¹¹⁹ und ihre Stimulierbarkeit und Einfluss auf M1 wurde mittels TMS gezeigt¹²⁷. Das in dieser Studie verwendete Interventionsprotokoll scheint dabei in der Lage, diese Verbindungen zu faszilitieren und damit die kortikospinale Erregbarkeit von M1 über längere Zeit nach der Intervention zu erhöhen.

Die kortikokortikalen Effekte auf M1 können als weiterer Hinweis gewertet werden, dass die Intervention den prämotorischen Kortex moduliert hat, obwohl der IVP noch weiter anterior lag, einer Lokalisation, von der keine relevante kortikokortikale Verbindungen zu M1, sondern eher zu prämotorischen Arealen bestehen¹¹⁹.

Beim Vergleich der beiden MI/TMS-Interventionen zeigen sich hemisphärische Unterschiede. Der Effekt der Intervention scheint rechts (also der nicht-dominanten Hemisphäre) stärker zu sein als links (s. Grafik 7A). Dies lässt sich vereinbaren mit Studien, welche zeigen, dass inhibitorische Effekte in der nicht-dominanten Hemisphäre ausgeprägter sind, als in der dominanten^{128–131}, womit dort durch die disinhibierende Intervention ein größerer Effekt zu erzielen ist.

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit stehen noch Auswertungen der EEG- und Kartierungsdaten der zweiten Studie aus, welche weiteren Aufschluss über die Effekte der Interventionen auf die Ausbreitung der Handrepräsentation in M1 und NPMA geben könnten.

5 Zusammenfassung

In Tierversuchen konnten kortikospinale motorische Bahnen anterior des primärmotorischen Kortex in nicht-primärmotorischen Arealen über invasive elektrische Stimulation aktiviert werden. Ziel dieser Arbeit war es, diese Bahnen nicht-invasiv mittels transkranieller Magnetstimulation beim Menschen systematisch auf ihr Stimulierbarkeit hin zu untersuchen, und in einem zweiten Schritt dort plastische Effekte zu induzieren.

Hierzu wurden in einer ersten Studie bei 13 gesunden Probanden mit verschiedenen Stimulationsmodalitäten (mono- vs. biphasisch, 45° vs 90° Spulenorientierung) Karten des motorischen und prämotorischen Kortex angelegt. Am motorischen Hotspot des primärmotorischen Kortex' und über dem anteriorsten Punkt, an welchen motorische Antworten auf Stimulation festgestellt werden konnten, wurden zusätzlich Input-Output-Kurven mit unterschiedlichen Stimulationsintensitäten erhoben.

In einer zweiten Studie wurden bei 20 gesunden Probanden in fünf Sitzungen verschiedene plastizitätsinduzierende Interventionen (disinhibierendes TMS und/oder Bewegungsvorstellung) über prämotorischen Arealen durchgeführt, wobei die Intervention 20 mm vor dem anteriorsten motorisch evoziertem Potenzial des jeweiligen Probanden stattfand. Vor und zu zwei Zeitpunkten (15min und 60min) nach den Interventionen wurden erneut kortikale Karten und Input-Output-Kurven erhoben.

In beiden Studien gelang es, über prämotorischen Arealen motorisch evozierte Potenziale auszulösen, durchschnittlich 21.1 mm anterior und 4.3 mm medial des Hotspot des primärmotorischen Kortex'. Dieser so definierte anteriore Punkt zeigte hinsichtlich der Latenz zwischen Stimulation und motorischer Antwort keine Unterschiede im Vergleich zum primärmotorischen Kortex. Zusätzlich konnte antero-lateral in der Kartierung ein Areal ausgemacht werden, bei dem sich das Latenzverhalten abhängig von der Orientierung der Spule signifikant vom primärmotorischen Kortex unterschied.

Als Maß für den Einfluss der Intervention auf prämotorische und primärmotorische Areale wurde die Änderung der Auftretenswahrscheinlichkeit von motorisch evozierten Potenzialen nach vs. vor der Intervention ermittelt. Hierbei zeigte sich für alle rechtshemisphärisch angewendeten Interventionen zusammen nach 60min eine Zunahme von 2,7% für den anterioren Interventionspunkt und von 2,3% für den primärmotorischen Hotspot. Fasst man die Interventionen mit Bewegungsvorstellung durch den Probanden mit gleichzeitiger TMS zusammen, zeigte sich eine Zunahme der Auftretenswahrscheinlichkeit nach 60min von 4,8% für den anterioren Interventionspunkt und 6,6% für den primärmotorischen Hotspot.

Für den anterioren Interventionspunkt konnte lediglich die Intervention mit Bewegungsvorstellung und anschließender TMS eine signifikante Zunahme von motorisch evozierten Potenzialen erreichen (2,5%). Für den primärmotorischen Hotspot, konnte sie größte Zunahme der Auftretenswahrscheinlichkeit nur bei Bewegungsvorstellung und gleichzeitigen TMS erreicht werden (7,7%).

Am Interventionspunkt zeigte sich gegenüber dem Hotspot ein deutlich höherer Anteil von motorisch evozierten Potenzialen mit kurzer Latenz (etwa 25ms) gegenüber langer Latenz (28ms) (Interventionspunkt: 70% schnelle motorisch evozierte Potenziale/30% langsame, Hotspot: 41% schnelle/59% langsame).

Die Zusammenschau aller Ergebnisse der beiden Studien legen den Schluss nahe, dass die anterior des primärmotorischen Kortex beobachteten motorisch evozierten Potenziale durch Stimulation direkter kortikospinaler Projektionen aus dem prämotorischen Kortex entstanden sind. Die Stimulation subkortikaler kortikospinaler Faserbahnen aus dem primärmotorischen Kortex oder indirekte Stimulation des primärmotorischen Kortex durch exzitatorische kortikokortikale Projektionen aus dem prämotorischen Kortex erscheinen auf Basis der Ergebnisse, insbesondere unter Berücksichtigung der ermittelten Latenzen unwahrscheinlich.

Die durch die Interventionen beabsichtigte plastische Beeinflussbarkeit der Erregbarkeit der prämotorischen kortikospinalen Faserbahnen konnte nicht

beobachtet werden, was allerdings durch einen sehr weit anterior gewählten Interventionspunkt erklärt werden kann.

Hingegen führte die Intervention, bei der die Magnetstimulation wie beschrieben prämotorisch stattfand, zu einer signifikant erhöhten kortikospinale Erregbarkeit des primärmotorischen Kortex. Dies kann am ehesten über kortikokortikale, disinhibierende Mechanismen erklärt werden.

6 Referenzen

1. Heuschmann P, Busse O, Wagner M, et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurol.* 2010;37(7):333-340. doi:10.1055/s-0030-1248611.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association.*; 2017. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
3. Van Peppen RPS, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJM, Van der Wees PJ, Dekker J. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil.* 2004;18(8):833-862. doi:10.1191/0269215504cr843oa.
4. Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(8):741-754. doi:10.1016/S1474-4422(09)70150-4.
5. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(8):1641-1659. doi:10.1016/j.clinph.2006.01.016.
6. Rehme AK, Grefkes C. Cerebral network disorders after stroke: evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans. *J Physiol.* 2013;591(1):17-31. doi:10.1113/jphysiol.2012.243469.
7. Strens LHA, Asselman P, Pogosyan A, Loukas C, Thompson AJ, Brown P. Corticocortical coupling in chronic stroke: its relevance to recovery. *Neurology.* 2004;63(3):475-484. doi:10.1212/01.WNL.0000133010.69694.F8.
8. Nudo RJ. Mechanisms for recovery of motor function following cortical damage. *Curr Opin Neurobiol.* 2006;16(6):638-644. doi:10.1016/J.CONB.2006.10.004.
9. Ko S-B, Yoon B-W. Mechanisms of functional recovery after stroke. *Front Neurol Neurosci.* 2013;32:1-8. doi:10.1159/000346405.
10. Stoeckel MC, Binkofski F. The role of ipsilateral primary motor cortex in movement control and recovery from brain damage. *Exp Neurol.* 2010;221(1):13-17. doi:10.1016/j.expneurol.2009.10.021.
11. Müller K, Kass-Iliyya F, Reitz M. Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: A developmental study with transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol.* 1997;42(5):705-711. doi:10.1002/ana.410420506.
12. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann*

- Neurol.* 2004;55(3):400-409. doi:10.1002/ana.10848.
13. Takeuchi N, Izumi S-I. Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches. *Neural Plast.* 2012;2012:359728. doi:10.1155/2012/359728.
 14. Netz J, Lammers T, Hömberg V. Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. *Brain.* 1997;120(9):1579-1586. doi:10.1093/brain/120.9.1579.
 15. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *PROMETHEUS Lernatlas Der Anatomie. Kopf, Hals Und Neuroanatomie.*; 2009. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
 16. Grefkes C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. *Brain.* 2011;134(5):1264-1276. doi:10.1093/brain/awr033.
 17. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. *Neuroscience.*; 2004. doi:978-0878937257.
 18. Wise SP. The Primate Premotor Cortex: Past, Present, and Preparatory. *Annu Rev Neurosci.* 1985;8(1):1-19. doi:10.1146/annurev.ne.08.030185.000245.
 19. Chouinard PA. The Primary Motor and Premotor Areas of the Human Cerebral Cortex. *Neurosci.* 2006;12(2):143-152. doi:10.1177/1073858405284255.
 20. Dum, R.P. & Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci.* 1991;(September 2015):667-689.
 21. Boudrias M-H, McPherson RL, Frost SB, Cheney PD. Output properties and organization of the forelimb representation of motor areas on the lateral aspect of the hemisphere in rhesus macaques. *Cereb Cortex.* 2010;20(1):169-186. doi:10.1093/cercor/bhp084.
 22. Galea MP, Darian-Smith I. Multiple corticospinal neuron populations in the macaque monkey are specified by their unique cortical origins, spinal terminations, and connections. *Cereb Cortex.* 1994;4(2):166-194.
 23. Teitti S, Määttä S, Säisänen L, et al. Non-primary motor areas in the human frontal lobe are connected directly to hand muscles. *Neuroimage.* 2008;40(3):1243-1250. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.12.065.
 24. Vaalto S, Saisanen L, Kononen M, et al. Corticospinal output and cortical excitation-inhibition balance in distal hand muscle representations in nonprimary motor area. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(10):1692-1703. doi:10.1002/hbm.21137.
 25. Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, Hummel F, Leiguarda RC, Cohen LG. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain.* 2004;127(Pt 4):747-758. doi:10.1093/brain/awh082.

26. Maier MA, Armand J, Kirkwood PA, Yang H-W, Davis JN, Lemon RN. Differences in the Corticospinal Projection from Primary Motor Cortex and Supplementary Motor Area to Macaque Upper Limb Motoneurons: An Anatomical and Electrophysiological Study. *Cereb Cortex*. 2002;12(3):281-296. doi:10.1093/cercor/12.3.281.
27. Seitz RJ, Höflich P, Binkofski F, Tellmann L, Herzog H, Freund H-J. Role of the Premotor Cortex in Recovery From Middle Cerebral Artery Infarction. *Arch Neurol*. 1998;55(8):1081. doi:10.1001/archneur.55.8.1081.
28. Bhatt E, Nagpal A, Greer KH, et al. Effect of finger tracking combined with electrical stimulation on brain reorganization and hand function in subjects with stroke. *Exp Brain Res*. 2007;182(4):435-447. doi:10.1007/s00221-007-1001-5.
29. Frost SB, Barbay S, Friel KM, Plautz EJ, Nudo RJ. Reorganization of Remote Cortical Regions After Ischemic Brain Injury: A Potential Substrate for Stroke Recovery. *J Neurophysiol*. 2003;89(6):3205-3214. doi:10.1152/jn.01143.2002.
30. Takeuchi N, Tada T, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. Disinhibition of the premotor cortex contributes to a maladaptive change in the affected hand after stroke. *Stroke*. 2007;38(5):1551-1556. doi:10.1161/STROKEAHA.106.470187.
31. Plow EB, Cunningham DA, Varnerin N, Machado A. Neuroscientist Rethinking Stimulation of the Brain in Stroke Rehabilitation : Why Higher Motor Areas Might Be Better Alternatives for. 2014. doi:10.1177/1073858414537381.
32. Barker a T, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-1107. doi:10.1016/S0140-6736(85)92413-4.
33. Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain*. 2012;135(Pt 8):2527-2535. doi:10.1093/brain/aws146.
34. Miniussi C, Cappa SF, Cohen LG, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain Stimul*. 2008;1(4):326-336. doi:10.1016/J.BRS.2008.07.002.
35. Siebner H, Ziemann U. *Das TMS-Buch - Handbuch Der Transkraniellen Magnetstimulation.*; 2007. <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-540-71905-2.pdf>.
36. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group TS of TC. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2008-2039. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016.

37. Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 2010;40(1):7-17. doi:10.1016/J.NEUCLI.2010.01.006.
38. Hallett M. *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology.*; 2005. doi:10.1016/B978-0-7506-7373-0.X5001-9.
39. Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(2):250-258. doi:10.1016/S1388-2457(00)00513-7.
40. Di Lazzaro V, Ziemann U, Lemon RN. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul.* 2008;1(4):345-362. doi:10.1016/j.brs.2008.07.004.
41. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(5):858-882. doi:10.1016/j.clinph.2012.01.010.
42. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, et al. Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans. *Neurol Res.* 2003;25(2):143-150. doi:10.1179/016164103101201292.
43. Di Lazzaro V. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(2):255-266. doi:10.1016/j.clinph.2003.10.009.
44. Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;106(3):180-194. doi:10.1016/S0013-4694(97)00097-7.
45. Mills KR, Murray NM, Hess CW. Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery.* 1987;20(1):164-168. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3543723>. Accessed March 26, 2018.
46. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, et al. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol.* 1998;508 (Pt 2(Pt 2):625-633. doi:10.1111/J.1469-7793.1998.625BQ.X.
47. C. W. HESS KRMANMFM. RESPONSES IN SMALL HAND MUSCLES FROM MAGNETIC STIMULATION OF THE HUMAN BRAIN. *J Behav Appl Manag.* 1986;388(1):1-5. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
48. L Day BB, Dressler D, Maertens Noordhout A DE, Marsden K Nakashima J C Roth Well CD, THOMPISoN PD. ELECTRIC AND MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX: SURFACE EMG AND SINGLE MOTOR UNIT RESPONSES. *J Physiol.* 1989;412:449-473. doi:10.1113/jphysiol.1989.sp017626.

49. Werhahn KJ, Fong JKY, Meyer B-U, et al. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect.* 1994;93(2):138-146. doi:10.1016/0168-5597(94)90077-9.
50. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, et al. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Mot Control.* 1998;109(5):397-401. doi:10.1016/S0924-980X(98)00038-1.
51. Di Lazzaro V, Oliviero a., Mazzone P, et al. Comparison of descending volleys evoked by monophasic and biphasic magnetic stimulation of the motor cortex in conscious humans. *Exp Brain Res.* 2001;141(1):121-127. doi:10.1007/s002210100863.
52. 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 - Electromyogr Mot Control.* 1996;101(6):478-482. doi:10.1016/S0921-884X(96)96021-X.
53. Fuhr P, Cohen LG, Roth BJ, Hallett M. Latency of motor evoked potentials to focal transcranial stimulation varies as a function of scalp positions stimulated. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials.* 1991;81(2):81-89. doi:10.1016/0168-5597(91)90001-E.
54. Sommer M, Alfaro A, Rummel M, et al. Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(4):838-844. doi:10.1016/J.CLINPH.2005.10.029.
55. Delvendahl I, Gattinger N, Berger T, Gleich B, Siebner HR, Mall V. The Role of Pulse Shape in Motor Cortex Transcranial Magnetic Stimulation Using Full-Sine Stimuli. *PLoS One.* 2014;9(12):e115247. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0115247.
56. Devanne H, Lavoie B a, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp brain Res.* 1997;114(2):329-338. doi:10.1007/PL00005641.
57. Ridding MC, Rothwell JC. Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Mot Control.* 1997;105(5):340-344. doi:10.1016/S0924-980X(97)00041-6.
58. Souza VH, Vieira TM, Peres ASC, Garcia MAC, Vargas CD, Baffa O. Effect of TMS coil orientation on the spatial distribution of motor evoked potentials in an intrinsic hand muscle. *Biomed Eng / Biomed Tech.* 2017;0(0). doi:10.1515/bmt-2016-0240.
59. Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin*

- Neurophysiol Evoked Potentials*. 1992;85(1):17-21. doi:10.1016/0168-5597(92)90096-T.
60. Richter L, Neumann G, Oung S, Schweikard A, Trillenber P. Optimal coil orientation for transcranial magnetic stimulation. *PLoS One*. 2013;8(4):e60358. doi:10.1371/journal.pone.0060358.
 61. Thielscher A, Opitz A, Windhoff M. Impact of the gyral geometry on the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*. 2011;54(1):234-243. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.061.
 62. Janssen AM, Oostendorp TF, Stegeman DF. The coil orientation dependency of the electric field induced by TMS for M1 and other brain areas. *J Neuroeng Rehabil*. 2015;12(1):47. doi:10.1186/s12984-015-0036-2.
 63. Niehaus L, Meyer BU, Weyh T. Influence of pulse configuration and direction of coil current on excitatory effects of magnetic motor cortex and nerve stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(1):75-80. doi:10.1016/S1388-2457(99)00198-4.
 64. Clay JR, Forger DB, Paydarfar D. Ionic Mechanism Underlying Optimal Stimuli for Neuronal Excitation: Role of Na⁺ Channel Inactivation. Maravall M, ed. *PLoS One*. 2012;7(9):e45983. doi:10.1371/journal.pone.0045983.
 65. Kiers L, Cros D, Chiappa KH, Fang J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*. 1993;89(6):415-423. doi:10.1016/0168-5597(93)90115-6.
 66. Wassermann EM. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(7):1165-1171. doi:10.1016/S1388-2457(02)00144-X.
 67. Rossini PM, Desiato MT, Lavaroni F, Caramia MD. Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation. *Brain Res*. 1991;567(1):111-119. doi:10.1016/0006-8993(91)91442-4.
 68. Rossini PM. Corticospinal Excitability Modulation to Hand Muscles During Movement Imagery. *Cereb Cortex*. 1999;9(2):161-167. doi:10.1093/cercor/9.2.161.
 69. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 1993;471(1):501-519. doi:10.1113/jphysiol.1993.sp019912.
 70. Tokimura H, Ridding MC, Tokimura Y, Amassian VE, Rothwell JC. Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol - Electromyogr Mot Control*. 1996;101(4):263-272. doi:10.1016/0924-980X(96)95664-7.
 71. Di Lazzaro V, Rothwell JC, Oliviero A, et al. Intracortical origin of the short latency facilitation produced by pairs of threshold magnetic stimuli applied

- to human motor cortex. *Exp Brain Res.* 1999;129(4):0494-0499. doi:10.1007/s002210050919.
72. Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials.* 1992;85(6):355-364. doi:10.1016/0168-5597(92)90048-G.
 73. McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of GABAB receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res.* 2006;173(1):86-93. doi:10.1007/s00221-006-0365-2.
 74. Cash RFH, Ziemann U, Murray K, Thickbroom GW. Late cortical disinhibition in human motor cortex: a triple-pulse transcranial magnetic stimulation study. *J Neurophysiol.* 2010;103(1):511-518. doi:10.1152/jn.00782.2009.
 75. Dayan E, Censor N, Buch ER, Sandrini M, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci.* 2013;16(7):838-844. doi:10.1038/nn.3422.
 76. Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by magnetic stimulation. *Neurology.* 1997;48(5):1398-1403. <http://n.neurology.org/content/neurology/48/5/1398.full.pdf>. Accessed October 31, 2018.
 77. Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res.* 1998;122(1):79-84. doi:10.1007/s002210050493.
 78. Esser SK, Huber R, Massimini M, Peterson MJ, Ferrarelli F, Tononi G. A direct demonstration of cortical LTP in humans: A combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull.* 2006;69(1):86-94. doi:10.1016/j.brainresbull.2005.11.003.
 79. Bear MF, Malenka RC. *Synaptic Plasticity: LTP and LTD.* Vol 4.; 1994. https://ac.els-cdn.com/0959438894901015/1-s2.0-0959438894901015-main.pdf?_tid=8e037281-6905-4b8d-b43b-9ca1dba9dd29&acdnat=1540995469_a0c8946d9bf26f144c44caa80337d26f. Accessed October 31, 2018.
 80. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005;45(2):201-206. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033.
 81. Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, et al. Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul.* 2008;1(3):164-182. doi:10.1016/j.brs.2008.06.006.
 82. Cash RFH, Murakami T, Chen R, Thickbroom GW, Ziemann U. Augmenting Plasticity Induction in Human Motor Cortex by Disinhibition Stimulation. *Cereb Cortex.* 2016;26(1):58-69. doi:10.1093/cercor/bhu176.

83. Cash RFH, Mastaglia FL, Thickbroom GW. Evidence for high-fidelity timing-dependent synaptic plasticity of human motor cortex. *J Neurophysiol.* 2012;109(1):106-112. doi:10.1152/jn.00584.2011.
84. Ilić T V., Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: The dimension of stimulus intensity. *J Physiol.* 2002;545(1):153-167. doi:10.1113/jphysiol.2002.030122.
85. Cash RFH, Ziemann U, Thickbroom GW. Inhibitory and Disinhibitory Effects on I-Wave Facilitation in Motor Cortex. *J Neurophysiol.* 2011;105(1):100-106. doi:10.1152/jn.00650.2010.
86. Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol.* 1995;74(3):1037-1045. doi:10.1152/jn.1995.74.3.1037.
87. Pfurtscheller G. Chapter 2 The cortical activation model (CAM). *Prog Brain Res.* 2006;159:19-27. doi:10.1016/S0079-6123(06)59002-8.
88. Takemi M, Masakado Y, Liu M, Ushiba J. Event-related desynchronization reflects downregulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex. *J Neurophysiol.* 2013;110(5):1158-1166. doi:10.1152/jn.01092.2012.
89. Takemi M, Masakado Y, Liu M, Ushiba J. Event-related desynchronization reflects downregulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex. *J Neurophysiol.* 2013;110(5):1158-1166. doi:10.1152/jn.01092.2012.
90. Chong BWX, Stinear CM. Modulation of motor cortex inhibition during motor imagery. *J Neurophysiol.* 2017;117:1776-1784. doi:10.1152/jn.00549.2016.-Motor.
91. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971;9(1):97-113. doi:10.1016/0028-3932(71)90067-4.
92. Rossini PM, Barker a T, Berardelli a, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Cincial Neurophysiol.* 1994;91(2):79-92. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(94)90029-9.
93. Vukelić M, Gharabaghi A. Oscillatory entrainment of the motor cortical network during motor imagery is modulated by the feedback modality. *Neuroimage.* 2015;111:1-11. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2015.01.058.
94. Bauer R, Fels M, Vukelić M, Ziemann U, Gharabaghi A. Bridging the gap between motor imagery and motor execution with a brain–robot interface. *Neuroimage.* 2015;108:319-327. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.12.026.

95. Royter V, Gharabaghi A. Brain State-Dependent Closed-Loop Modulation of Paired Associative Stimulation Controlled by Sensorimotor Desynchronization. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:115. doi:10.3389/FNCEL.2016.00115.
96. Mayka MA, Corcos DM, Leurgans SE, Vaillancourt DE. Three-dimensional locations and boundaries of motor and premotor cortices as defined by functional brain imaging: a meta-analysis. *Neuroimage.* 2006;31(4):1453-1474. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.004.
97. Wagner T, Rushmore J, Eden U, Valero-Cabre A. Biophysical foundations underlying TMS: setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. *Cortex.* 2009;45(9):1025-1034. doi:10.1016/j.cortex.2008.10.002.
98. Thielscher A, Kammer T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(7):1697-1708. doi:10.1016/j.clinph.2004.02.019.
99. Davare M. Dissociating the Role of Ventral and Dorsal Premotor Cortex in Precision Grasping. *J Neurosci.* 2006;26(8):2260-2268. doi:10.1523/JNEUROSCI.3386-05.2006.
100. Rushworth MF., Johansen-Berg H, Göbel S., Devlin J. The left parietal and premotor cortices: motor attention and selection. *Neuroimage.* 2003;20:S89-S100. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2003.09.011.
101. Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, Shechtman O, Khandekar G, Gonzalez Rothi LJ. Reliability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representations. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(5):1037-1046. doi:10.1016/j.clinph.2006.02.005.
102. Boroojerdi B, Foltys H, Krings T, Spetzger U, Thron A, Töpper R. Localization of the motor hand area using transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Clin Neurophysiol.* 1999;110(4):699-704. doi:10.1016/S1388-2457(98)00027-3.
103. Uy J, Ridding MC, Miles TS. Stability of maps of human motor cortex made with transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr.* 2002;14(4):293-297. doi:10.1023/A:1015752711146.
104. Sollmann N, Hauck T, Obermüller T, et al. Inter- and intraobserver variability in motor mapping of the hotspot for the abductor policis brevis muscle. *BMC Neurosci.* 2013;14:94. doi:10.1186/1471-2202-14-94.
105. Johansen-Berg H, Rushworth MFS, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(22):14518-14523. doi:10.1073/pnas.222536799.
106. Pirio Richardson S, Beck S, Bliem B, Hallett M. Abnormal dorsal premotor-motor inhibition in writer's cramp. *Mov Disord.* 2014;29(6):797-803. doi:10.1002/mds.25878.

107. Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, et al. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *J Neurosci*. 2010;30(36):11926-11937. doi:10.1523/JNEUROSCI.5642-09.2010.
108. Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, et al. Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex. *Cereb Cortex*. 2008;18(6):1281-1291. doi:10.1093/cercor/bhm159.
109. Mochizuki H, Huang Y-Z, Rothwell JC. Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol*. 2004;561(Pt 1):331-338. doi:10.1113/jphysiol.2004.072843.
110. Koch G, Franca M, Del Olmo MF, et al. Time course of functional connectivity between dorsal premotor and contralateral motor cortex during movement selection. *J Neurosci*. 2006;26(28):7452-7459. doi:10.1523/JNEUROSCI.1158-06.2006.
111. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. BOLD MRI responses to repetitive TMS over human dorsal premotor cortex. *Neuroimage*. 2005;28(1):22-29. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2005.05.027.
112. Thielscher A, Kammer T. Linking physics with physiology in TMS: A sphere field model to determine the cortical stimulation site in TMS. *Neuroimage*. 2002;17(3):1117-1130. doi:10.1006/nimg.2002.1282.
113. Javed K, Lui F. *Neuroanatomy, Lateral Corticospinal Tract*. StatPearls Publishing; 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521239>. Accessed April 10, 2019.
114. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev A V. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul*. 2013;6:1-13. doi:10.1016/j.brs.2012.02.005.
115. Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19(4):322-343. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436088>. Accessed April 14, 2019.
116. Fonia L, Ferpozzi V, Montagna M, et al. Functional characterization of the left ventrolateral premotor cortex in humans: A direct electrophysiological approach. *Cereb Cortex*. 2018;28(1):167-183. doi:10.1093/cercor/bhw365.
117. Raos V, Umiltá M-A, Gallese V, Fogassi L. Functional Properties of Grasping-Related Neurons in the Dorsal Premotor Area F2 of the Macaque Monkey. *J Neurophysiol*. 2004;92(4):1990-2002. doi:10.1152/jn.00154.2004.
118. Cerri G, Shimazu H, Maier MA, Lemon RN. Facilitation From Ventral Premotor Cortex of Primary Motor Cortex Outputs to Macaque Hand Muscles. *J Neurophysiol*. 2006;90(2):832-842. doi:10.1152/jn.01026.2002.

119. Dum RP, Strick PL. Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci.* 2005;25(6):1375-1386. doi:10.1523/JNEUROSCI.3902-04.2005.
120. Shimazu H, Maier MA, Cerri G, Kirkwood PA, Lemon RN. Behavioral/Systems/Cognitive Macaque Ventral Premotor Cortex Exerts Powerful Facilitation of Motor Cortex Outputs to Upper Limb Motoneurons. 2004. doi:10.1523/JNEUROSCI.4731-03.2004.
121. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10. doi:10.1038/nrn2735.
122. Ziegler L, Schulte R, Gharabaghi A. Combined endogenous and exogenous disinhibition of intracortical circuits augments plasticity induction in the human motor cortex. *Brain Stimul.* March 2019. doi:10.1016/J.BRS.2019.03.009.
123. Sharma N, Pomeroy VM, Baron J-C. Motor Imagery A Backdoor to the Motor System After Stroke? 2006. doi:10.1161/01.STR.0000226902.43357.fc.
124. Hanakawa T, Dimyan MA, Hallett M. Motor Planning, Imagery, and Execution in the Distributed Motor Network: A Time-Course Study with Functional MRI. *Cereb Cortex December.* 2008;18:2775-2788. doi:10.1093/cercor/bhn036.
125. Confalonieri L, Pagnoni G, Barsalou LW, Rajendra J, Eickhoff SB, Butler AJ. Clinical Study Brain Activation in Primary Motor and Somatosensory Cortices during Motor Imagery Correlates with Motor Imagery Ability in Stroke Patients. *Int Sch Res Netw ISRN Neurol.* 2012;2012:17. doi:10.5402/2012/613595.
126. Lazzaro V Di, Profice P, Ranieri F, et al. I-wave origin and modulation. 2012. doi:10.1016/j.brs.2011.07.008.
127. Civardi C, Cantello R, Asselman P, Rothwell JC. Transcranial Magnetic Stimulation Can Be Used to Test Connections to Primary Motor Areas from Frontal and Medial Cortex in Humans. *Neuroimage.* 2001;14(6):1444-1453. doi:10.1006/NIMG.2001.0918.
128. Ridding MC, Flavel SC. Induction of plasticity in the dominant and non-dominant motor cortices of humans. *Exp Brain Res.* 2006;171(4):551-557. doi:10.1007/s00221-005-0309-2.
129. Ilic T V., Jung P, Ziemann U. Subtle hemispheric asymmetry of motor cortical inhibitory tone. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(2):330-340. doi:10.1016/j.clinph.2003.09.017.
130. Kraus D, Naros G, Bauer R, Leão MT, Ziemann U, Gharabaghi A. Brain-robot interface driven plasticity: Distributed modulation of corticospinal excitability. *Neuroimage.* 2015;125:522-532. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.074.

131. Kraus D, Naros G, Bauer R, et al. Brain State-Dependent Transcranial Magnetic Closed-Loop Stimulation Controlled by Sensorimotor Desynchronization Induces Robust Increase of Corticospinal Excitability. *Brain Stimul.* February 2016. doi:10.1016/j.brs.2016.02.007.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit nicht schon an anderer Stelle als Qualifikationsarbeit eingereicht habe und dass ich sie selbstständig ohne unerlaubte Hilfe und ohne die Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen oder aus anderweitigen fremden Äußerungen entnommen wurden, habe ich als solche einzeln kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. Alireza Gharabaghi und Dr. Dr. Robert Guggenberger in der Sektion für Funktionelle und Restaurative Neurochirurgie der Neurochirurgischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Ich habe sämtliche Probanden rekrutiert, bei ihnen alle Versuche eigenständig durchgeführt und alle Daten erhoben.

Die Konzeption der Studien erfolgte unter Anleitung von Prof. Dr. Alireza Gharabaghi und Dr. Dr. Robert Guggenberger. Die Planung des Studienaufbaus und der praktischen Umsetzung der beiden Studien erfolgte gemeinsam mit Dr. Dr. Robert Guggenberger.

Die Datenaufbereitung, die Erstellung der Grafiken sowie die statistische Auswertung erfolgte gemeinsam mit Dr. Dr. Robert Guggenberger und Dr. Valerio Raco.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 04.12.2019

Cornelius Kuhn