

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

**Motorische Prognose von
Schlaganfallpatienten auf Basis der Local
Mean Field Power mittels Transkranieller
Magnetstimulation (TMS) und
Elektroenzephalographie (EEG)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Julien Alexander Schuckelt
aus Bergheim

promoviert am 27. Oktober 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. C. Grefkes-Hermann
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Th. van Eimeren

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von Frau Dr. med. Caroline Tscherpel und Frau Sophie Müller erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimente sind von Frau Dr. med. Caroline Tscherpel mit meiner Unterstützung durchgeführt worden.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 29.03.2025

Danksagung

Ich danke Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Christian B. Grefkes-Hermann für die langjährige Betreuung und Unterstützung dieser Arbeit. Der initiale Beginn der Forschungsarbeit lag in der Planung des wissenschaftlichen Projektes in der Vorklinik und ich freue mich, dass ich über den gesamten Studienprozess und die anschließende Phase des Verfassens der Doktorarbeit stets auf Rat, Vorschläge und Engagement von Herrn Professor Grefkes-Hermann und seiner Arbeitsgruppe zählen durfte.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. Caroline Tscherpel, welche als Projektleiterin stets die Übersicht behalten, sich Zeit genommen hat, mir die Arbeitsstrukturen näher zu bringen, die ersten Versionen der Arbeit ausführlich Korrektur gelesen hat und stets als Ansprechpartnerin zur Verfügung stand.

Ich möchte auch Sophie Müller für Korrekturlesen, emotionale Unterstützung, Ideen-Input und für stetiges motivieren, auch wenn der Fortschritt der Arbeit einmal gehakt hat, meinen Dank aussprechen. Ohne sie wäre die Arbeit immer noch nicht fertiggestellt.

Nicht zuletzt konnte ich mich über die gesamte Studienzeit und darüber hinaus, stets auf meine Eltern Andrea und Rainer Schuckelt verlassen, welche diese Arbeit erst möglich gemacht haben. Auch nahmen sich beide stets die Zeit meine ersten Abhandlungen im Rahmen der Vorbereitung der Doktorarbeit kritisch gegenzulesen.

Ich widme diese Arbeit meiner Partnerin und meiner gesamten Familie.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung	9
2. Einleitung	10
2.1 Der ischämische Schlaganfall	11
2.1.1 Definition	11
2.1.2 Epidemiologie	12
2.1.3 Pathophysiologie	12
2.1.3 Diagnostik	13
2.1.4 Therapie des Schlaganfalls	14
2.1.5 Neuronale Plastizität	16
2.1.6 Konnektivitätsmuster nach Schlaganfall	17
2.1.7 Prognose motorischer Erholung mittels bildgebender Verfahren	18
2.2 Transkranielle Magnetstimulation	19
2.2.1 Historischer Hintergrund	19
2.2.2 Physikalische Grundlagen	20
2.2.3 Effekt auf kortikaler Ebene	22
2.2.4 Motor-Areale	22
2.2.5 Absteigende kortikale Bahnen	23
2.2.6 Motorisch evozierte Potentiale	23
2.2.7 Motorische Ruheschwelle	24
2.2.8 Elektroenzephalographie	25
2.2.9 TMS und EEG	26
2.2.10 Transkraniell magnetisch evozierte Potentiale	26
2.2.11 Prognose der motorischen Erholung nach Schlaganfall mittels TMS	28
2.3 Fragestellung	30
3. Material und Methoden	33
3.1 Probanden	33
3.2 Material und Methoden	34
3.2.1 TMS	34
3.2.2 EEG	34
3.3 Methoden	35
3.3.1 Edinburgh Händigkeitsinventar	35
3.3.2 Vigorimeter	36
3.3.3 Action Research Arm Test	36

3.3.4	Motricity Index	36
3.3.5	National Institutes of Health Stroke Scale	37
3.3.6	Versuchsdurchführung	37
3.3.7	Datenauswertung	39
3.3.8	Statistische Auswertung	40
4.	Ergebnisse	41
4.1	Deskriptive Ergebnisse	41
4.2	Die Reizantwort in der frühen Phase des Schlaganfalls	44
4.3	Die Reizantwort in der späten Phase des Schlaganfalls	46
4.4	Die Vorhersage des späteren klinischen Funktionsstatus mittels LMFP	48
5.	Diskussion	50
5.1	Übersicht	50
5.2	Die LMFP in der frühen Phase nach dem Schlaganfallereignis	51
5.2.1	Das langsame biphasische Wellenmuster über dem ipsilateralen M1	51
5.2.2	Die Desintegration von Netzwerken auf ipsilateraler Seite	52
5.2.3	Interhemisphärische Inhibiton auf die kontraläsionelle Seite	55
5.3	Die Veränderung der LMFP in Zusammenhang zur Erholung	60
5.4	Die Prognose der motorischen Erholung mittels LMFP	61
5.5	Limitationen	65
6.	Literaturverzeichnis	67
7.	Anhang	87
7.1	Abbildungsverzeichnis	87
7.2	Tabellenverzeichnis	87

Abkürzungsverzeichnis

Ψ	magnetischer Fluss
aIPs	anteriorer interparietaler sulcus
ARAT	<i>Action Research Arm Test</i>
AP	Aktionspotential
B	magnetische Flussdichte
CT	Computertomographie
dPMC	dorsaler prämotorischer Kortex
D-Welle	direkte Welle
E	magnetische Feldstärke
EEG	Elektroenzephalographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GMFP	globale mittlere Feldstärke, <i>global mean field power</i>
Hz	Hertz
I-Welle	indirekte Welle
LMFP	Lokale mittlere Feldstärke, <i>local mean field power</i>
M1	primär motorischer Kortex
MEP	motorisch evoziertes Potential
MRT	Magnetresonanztomographie
MSO	maximaler Stimulationsoutput, <i>maximum stimulator output</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NREM	Non-REM
PET	Positronen Emissions Tomographie
PMC	prämotorischer Kortex, <i>premotor cortex</i>
RMT	motorische Ruhe Schwelle, <i>resting motor threshold</i>
ROI	<i>Region of Interest</i>
rtPA	rekombinanter tissue Plasmin Aktivator, <i>recombined tissue plasmin activator</i>
SMA	Supplementär motorischer Kortex, <i>supplementary motor area</i>
t	Zeit
TEP	transkraniell evoziertes Potential
TES	transkranielle elektrische Stimulation, <i>transcranial electric stimulation</i>
TMS	transkranielle Magnetstimulation, <i>transcranial magnetic stimulation</i>

U

elektrische Spannung

vPMC

ventraler prämotorischer Kortex, *ventral premotor cortex*

1. Zusammenfassung

Einleitung: Der Schlaganfall ist in Europa und den USA der primäre Grund für sekundär erworbene dauerhafte und lebenseinschränkende Behinderungen. Besonders das Ausmaß der individuellen Regeneration nach einem solchen Ereignis kann bis heute nur unzureichend prognostiziert werden. Da die mögliche Erholung durch das Zusammenspiel aus funktioneller und struktureller Integrität der Netzwerke determiniert ist, muss diese standardisiert erfasst werden. Eine Möglichkeit, diese Integrität zu messen, besteht in der Kombination aus transkranieller Magnetstimulation (TMS) und Elektroenzephalographie (EEG). Wir nehmen an, dass durch die Messung der lokalen Reizantwort als *Local Mean Field Power* (LMFP) über die Zeit im Bereich des primär motorischen Kortex (M1), eine Messung der Netzwerkintegrität möglich ist und eine Prognose der potenziellen motorischen Erholung bestimmt werden kann.

Methodik: 15 de-novo Schlaganfallpatienten wurden sowohl in der frühen Phase (bis zu 14 Tage nach Symptombeginn) als auch in der späten Phase (mindestens 90 Tage nach Symptombeginn) mittels eines hochauflösenden EEGs unter transkranieller Einzelpuls-Magnetstimulation des ipsilateralen M1 untersucht. Beide Untersuchungen wurden mit funktionellen Testungen zur Bestimmung des individuellen motorischen Defizits ergänzt. Die lokale Reizantwort über die Zeit wurde in Korrelation zu den funktionellen Testungen gesetzt.

Ergebnisse: Wir konnten nachweisen, dass eine erhöhte LMFP mit einem schlechteren funktionellen Status in der frühen Phase des Schlaganfalls einhergeht. Das Ausmaß der Reduktion der LMFP über die Zeit zeigte einen inversen Zusammenhang zum Ausmaß der klinischen Erholung. Abschließend konnte die ipsilaterale LMFP in der frühen Phase, zusammen mit dem motorischen Status zum ersten Untersuchungszeitpunkt und der Auslösbarkeit von motorisch evozierten Potentialen, zur Aufklärung über die Varianz der Erholung genutzt werden.

Diskussion: Die LMFP zeigte sich über dem ipsilateralen M1 erhöht, was am ehesten im Zusammenhang mit einer starken Disruption von kortiko-kortikalen und kortiko-thalamischen Netzwerkverbindungen diskutiert wird und stellt so ein Maß für die Schwere der motorischen Schädigung durch einen Schlaganfall dar. Über dem kontralateralen M1 konnten Anhalte für eine erhöhte Exzitabilität in der frühen Phase nach einem Schlaganfallereignis im Sinne einer erhöhten interhemisphärischen Inhibition gewonnen werden. Da durch die ipsilaterale LMFP Reizantwort die Integrität von kortiko-subkortikalen Netzwerken nachgewiesen werden kann, sollte diese in Zukunft bei weiteren prädiktiven Forschungen zur funktionellen Erholung eine relevante Position einnehmen.

2. Einleitung

Der Schlaganfall ist eine der führenden Hauptursachen für dauerhafte, lebenseinschränkende Behinderungen.^{1–3} Das Ausmaß der Regeneration, die nach einem Schlaganfall eintritt, ist interindividuell hochgradig verschieden.^{4–7} Dies beruht darauf, dass die motorische Genesung von einem schweren, lebenseingreifenden Ereignis, wie dem Schlaganfall, ein komplexer Prozess ist, welcher sich nicht alleine durch die klinische Präsentation valide vorhersagen lässt.^{8,9}

Aufgrund der Komplexität der Reorganisation scheitern auch bildgebende Verfahren in der Vorhersage der Regenerationsfähigkeit. Aus diesem Grund ist es nicht möglich, über bildgebende Parameter allein eine Prognose für den einzelnen Patienten zu treffen.¹⁰ Es gilt allerdings als erwiesen, dass die Variabilität des motorischen Regenerationspotentials auf die strukturellen und funktionellen Veränderungen in den neuronalen Netzwerken zurückgeht.¹¹ Ein vielversprechendes Verfahren zur Messung der Integrität dieser Netzwerke stellt die Kombination der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) mit Elektroenzephalographie (EEG) dar.^{12,13}

Eine Kombination von TMS, bildgebenden Verfahren und klinischen Parametern zeigte erste prädiktive Erfolge und ermöglichte eine individuelle Beurteilung der Erholung.^{14,15} Dieser von Stinear und Kollegen entwickelte „PREP2“ Algorithmus kann allerdings die interindividuelle Varianz der Erholung besonders in der schwer betroffenen Population der Schlaganfallpatienten, bei denen keine motorisch evozierten Potentiale (MEP) durch den TMS-Reiz evoziert werden können, nur unzureichend vorhersagen.^{16,17} Eine Prognostik mittels TMS-EEG könnte unabhängig von behavioralen Parametern erhoben werden, eine Ableitung der kortikalen Reizantwort ermöglichen, wodurch es unabhängig von MEPs ist, und direkt am Patientenbett durchgeführt werden und daher vor allem für schwer betroffene Patienten von hoher Relevanz sein.¹³

Tscherpel und Kollegen konnten zeigen, dass eine frühe erhöhte kortikale Reaktion auf einen TMS Reiz, im Sinne der Local Mean Field Power (LMFP), über dem ipsilateralen M1 mit einer schlechten Erholung einherzugehen scheint. Dieser Effekt ist insbesondere bei schwer betroffenen Patienten zu beobachten.¹⁷

Daher ist die weitere Erforschung dieser lokalen Reizantwort von hoher Relevanz um standardisierte Protokolle zu entwickeln. Diese können als reliable Parameter dienen, um das Genesungspotential von Schlaganfallpatienten valide vorherzusagen.

2.1 Der ischämische Schlaganfall

Der Schlaganfall ist eine der Hauptursachen für dauerhafte, lebenseinschränkenden Behinderungen. Etwa die Hälfte der Überlebenden erfährt starke anhaltende Einschränkungen, und 30 % benötigen sechs Monate nach dem Ereignis weiterhin konstant Hilfe bei der Ausübung alltäglicher Aufgaben.¹⁸ Trotz großer Fortschritte in Bezug auf Diagnose, Prävention und Behandlungen des akuten Schlaganfallereignisses ist es dennoch hochaktuell und relevant, verstärkt rehabilitative und prognostische Maßnahmen zu entwickeln, um auch den eingeschränkten Patienten nach dem Ereignis in der post-akuten Phase eine umfassende Behandlung zu ermöglichen.¹⁹ Innovative und erfolgsversprechende Konzepte wie nicht-invasive Hirnstimulation, beispielsweise TMS, können hier eine herausragende Stellung einnehmen und den Weg zu einer besseren Prognostik und Therapie bahnen.²⁰

2.1.1 Definition

Die aktuell gültige Definition des Schlaganfalls lautet, dass es sich um ein akut einsetzendes fokales dysfunktionales Ereignis von Hirn, Retina oder dem Rückenmark handelt, welches länger als 24 Stunden anhält oder bei welchem durch bildgebende Verfahren, wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), oder eine Autopsie eine fokale Infarzierung oder Blutung aufgefunden werden kann, die mit den Symptomen vereinbar ist.²¹

Der ischämische Schlaganfall im Besonderen definiert sich als eine umschriebene Durchblutungsstörung auf mikro- oder makroangiopathischer Ebene, welche mit einer neuronalen Funktionseinschränkung einhergeht, die motorische, kognitive oder sensorische Defizite provoziert. Als Ursache dieser Durchblutungsstörung können thromboembolische Ereignisse, extrakranielle häodynamische Pathologien und progrediente makroangiopathische Stenosierungen benannt werden. In der Folge kann es bei längerem Bestehen der Ischämie zu einem Verlust des poststenotischen Gewebes kommen.²² Im Kontrast dazu kommt es bei einem hämorrhagischen Schlaganfall zu einer direkten Einblutung in das Gewebe des Gehirns.²³

Im Vergleich ist das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls (85 bis 90 %) deutlich häufiger als ein Schlaganfall hämorrhagischer Genese (10 bis 15 %).²⁴

2.1.2 Epidemiologie

Im Jahr 2010 kam es weltweit zu 16.9 Millionen Schlaganfällen.²⁵ Von dieser Population verstarben 5.9 Millionen Patienten, was kumulativ zu einem globalen Verlust von 102 Millionen Lebensjahren führte. Diese Zahlen positionieren den Schlaganfall als zweithäufigste Todesursache weltweit nach der ischämischen Herzattacke, und an dritter Stelle in der Liste der Ursachen für den Verlust an Lebensjahren. Der vorwiegende Anteil der tödlich verlaufenden Ereignisse entstammte Entwicklungs- und Schwellenländern.²⁶

In Deutschland sind in der Folge eines Schlaganfalls etwa 25 % der Patienten dauerhaft auf häusliche unterstützende Maßnahmen zur Bewältigung von Alltagsaufgaben angewiesen. Sechs Prozent der Patienten bleiben auch nach der Akutphase des Schlaganfallereignisses so stark in ihren Alltagsfähigkeiten eingeschränkt, dass sie dauerhaft in einem Pflegeheim versorgt werden müssen.²⁷

2.1.3 Pathophysiologie

Durch die fokale Unterbrechung der vasalen Versorgung des Gehirns kommt es distal der verursachenden Lokalisation zu einem Abfall oder einer Sistenz des Blutflusses. In der Folge kommt es zu einer Minderversorgung des angrenzenden Gewebes und dem Beginn eines irreversiblen Funktionsverlustes. Die Begründung dieses Funktionsverlustes besteht in der Mangelversorgung mit Substraten wie Sauerstoff, welche für die Energiesynthese als essenziell zu bewerten sind. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung von Messenger-Kaskaden, wie der Reduktion von Adenosintriphosphat, Konzentrationsänderungen von Natrium, Kalium und Calcium, einem Anstieg an Laktat, einem Einstrom und intrazellulärer Ansammlung von Wasser sowie Aktivierung der Proteolyse und Ansammlung von freien Sauerstoffradikalen. Als Ergebnis leitet dies den Zelluntergang über Nekrose, Apoptose und Autophagie ein.^{28,29} Als Folge des zellulären Wasserinfluxes, kommt es zur Schrumpfung des Extrazellularraumes. Diese Schrumpfung ist ein Zeichen für die Irreversibilität des Funktionsverlustes und kann beispielsweise mittels diffusionsgewichteter Sequenzen im MRT nachgewiesen werden.³⁰

Die den Infarktkern umgebende Zone wird als Penumbra bezeichnet. Dieser Teil des Gewebes ist noch nicht in einem solchen Ausmaß geschädigt, als dass ein unmittelbarer Funktionsverlust eintritt. Untersuchungen konnten darlegen, dass der Metabolismus in diesem Bereich mit 50 bis 70 % der ursprünglichen Adenosintriphosphat-Konzentration aufrechterhalten werden kann.³¹ Nichtsdestotrotz liegt auch in dieser Region eine Verminderung des Blutflusses vor, welcher dauerhaft zu einem Gewebsuntergang führen würde. Die Einschränkung des Blutflusses wird durch eine wellenhaft fortschreitende

Depolarisation von Neuronen in der Periinfarktzone, der *Cortical Spreading Depression*, zusätzlich konsekutiv verstärkt.³² Untersuchungen konnten darlegen, dass die Geschwindigkeit des Gewebeverlustes in direkter Abhängigkeit vom erhaltenen Blutfluss steht.³³ So konnte dargestellt werden, dass bei einem erhaltenen Blutfluss von weniger als 6 cm³ pro 100 g Gewebe pro Minute innerhalb von ein bis sechs Stunden ein irreversibler Funktionsausfall droht.³⁴

Die hier beschriebenen pathophysiologischen Veränderungen fokussieren sich vor allem auf die Neurone selbst und somit das funktionelle Kompartiment der grauen Substanz. Im Bereich der Axone kann eine Disruption der Blutzufuhr allerdings ebenfalls einen irreversiblen Funktionsverlust bedingen. Hierbei kommt es, mediert über den reduzierten Blutfluss, zu einer Freisetzung von Adenosintriphosphat und Glutamat. Im Zuge der resultierenden Inflammation, gehen Oligodendrozyten zugrunde, was wiederum zu einer Demyelinisierung der Axone führt. Gleichermaßen kommt es zu direkten strukturellen Schädigungen der weißen Substanz.^{35,36} Bereits innerhalb der ersten Stunden nach einem Schlaganfallereignis beginnt der Prozess der Regeneration und Heilung. Dies führt dazu, dass es innerhalb der ersten Tage und Wochen nach dem Ereignis zur spontanen Rückbildung von Funktionsverlusten kommt.³⁷ Im periinfarziellen Kortex kommt es durch die wellenförmige Aktivierung von wachstumsstimulierenden Genabschnitten zu einem vermehrten Ausspreißen von Axonen, sodass neue Verbindungen etabliert werden können. Weiterhin kommt es zu einer Migration ventrikelnaher Stammzellneurone in das umgebende Infarktgebiet. Das Zusammenspiel dieser beiden Mechanismen führt dazu, dass neue neuronale Netzwerke entstehen können, beziehungsweise die Funktion beeinträchtigter Netzwerke wiederhergestellt werden kann.³⁸ Die Veränderung der Netzwerke präsentiert sich beispielsweise in der Integrität des motorischen Systems, welches von Grefkes und Kollegen bei subkortikal auftretenden Schlaganfällen untersucht wurde.³⁹ Hierbei zeigten sich sowohl Disruptionen im Zusammenspiel zwischen ipsiläsionellen Anteilen des M1 und supplementär motorischen Bereichen, als auch inhibitorische Einflüsse des kontraläsionellen auf den ipsiläsionellen M1. Der zeitliche Verlauf dieser Netzwerkveränderungen und ihrer Einflüsse auf weitere kortikale Areale, scheint eine bedeutende Rolle für die Regenerationsfähigkeit der Patienten zu haben und ist daher weiterhin Gegenstand aktueller Forschung.⁴⁰

2.1.3 Diagnostik

Der Schlaganfall präsentiert sich häufig mit unilateral plötzlich auftretenden Beschwerden wie Taubheit, Schwäche oder Gesichtsfeldeinbußen wie Hemianopsie, die ergänzt werden können durch nicht orthostatisch bedingten Schwindel, Diplopie, eine veränderte Sprache und ein gestörtes Gangbild. Weitere Symptome wie Kopfschmerzen können Folgen einer Erhöhung

des Hirndrucks sein. Atypisch kann sich der Schlaganfall durch isolierten Schwindel, Amaurose, Amnesie, Agnosie, Dysphagie, Dysarthrie, Stridor, Hemiballismus oder Verwirrtheit zeigen.⁴¹

Zur Evaluation und Abschätzung, ob es sich bei dem suspekten Ereignis um einen Schlaganfall handelt, kann der sogenannte National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) verwendet werden. Dieser verwendet eine Vielzahl an Komponenten wie Bewusstseinszustand, Orientiertheit, Motorische Fähigkeiten, Sprache, Aufmerksamkeit, Verständnis und Sensorik. Die einzelnen Anteile werden mit Punkten bewertet, sodass ein Maximum von 42 Punkten (schwerste Symptomatik) erreicht werden kann, die untere Grenze liegt bei null Punkten (geringste Symptomatik). Dieses Kriterium weist eine starke Evidenz auf, um eine Präselektion vorzunehmen.⁴²

Der nächste Schritt in der Diagnostik des akuten Schlaganfalls besteht in der Durchführung von bildgebenden Verfahren. Bezuglich Verfügbarkeit und Geschwindigkeit, ist insbesondere das Nativ-CT relevant.⁴² Die Schwachstelle dieses Verfahrens beruht allerdings auf seiner mangelnden Fähigkeit, ischämischen Ereignisse sicher auszuschließen. Liegt demzufolge ein starker Verdacht vor, dass ein Schlaganfall im Raum steht, kann die Bildgebung um eine *diffusionsgewichtete* (DWI) MRT-Aufnahme ergänzt werden, welche ischämische Schlaganfälle mit einer Sensitivität von 90 Prozent darstellen kann.⁴³ Zur Bestimmung des zeitlichen Auftretens eines Schlaganfalls, zeigt sich eine Kombination aus diffusionsgewichteter und *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) MRT als zielführend. Hierbei kann durch das Demaskieren eines Schlaganfalls im diffusionsgewichteten Fenster und eine Nichtdetektion in der invertierten Sequenz, welche das Signal des Wassers unterdrückt, geschlossen werden, dass das Eintreten des Schlaganfalls weniger als viereinhalb Stunden zurückliegt. Dies ist für die weiterführende Therapie von ausgesprochener Relevanz.⁴⁴ Zur Bestimmung des nicht irreversibel geschädigten Gewebes kann eine Unterscheidung im Sinne eines Perfusions-Diffusions *Mismatches* durchgeführt werden. Hierbei gilt Gewebe, welches in der diffusionsgewichteten Sequenz hypointens imponiert, als irreversibel geschädigt. Demaskiertes hypointenses Gewebe, welches in der Perfusionssequenz über diesen Infarktkern hinaus besteht, wird als *tissue at risk* klassifiziert und entspricht der minderperfundierten Penumbra.⁴⁵ Dieser Teil des Gewebes, kann somit durch therapeutische Maßnahmen noch vor einem irreversiblen Funktionsverlust bewahrt werden.⁴⁶

2.1.4 Therapie des Schlaganfalls

Das Auftreten eines Schlaganfalls ist als medizinischer Notfall anzusehen. Zur optimalen Versorgung der Patienten sollte in Deutschland die Therapie in speziell geschulten Zentren

mit einer dafür designierten Überwachungsstation, sogenannten Stroke Units, durchgeführt werden.²²

In der allgemeinen Basistherapie gilt es, die Vitalparameter der Patienten zu überwachen und in einem physiologischen Bereich zu kontrollieren. Hierzu zählen vor allem Glucosekonzentration, Atemfrequenz, Körpertemperatur und Herzfrequenz. Hypertone Entgleisungen sind bis zu einem gewissen Grad zu tolerieren, da auf diesem Wege die poststenotische Perfusion gesteigert werden kann.²²

Zur konsekutiven Objektivierung der neurologischen Funktionseinschränkung kann die *National Institute of Health Stroke Scale* weiterhin angewandt werden.⁴⁷ Ein rezidivierendes Monitoring mit diesem Instrument ermöglicht es den klinischen Verlauf valide zu erfassen.

Bei Auftreten von ischämischen zerebralen Ereignissen, sollte es möglichst innerhalb von viereinhalb Stunden nach Einsatz der Symptome zu einer Gabe von Thrombolytika, wie z.B. von rekombinantem tissue Plasmin Aktivator (rtPA) kommen. Dieser sorgt für eine intravasale Thrombolyse des verschlossenen Gefäßes und verbessert das Auftreten von dauerhaften Behinderungen signifikant.^{48,49}

Darüber hinaus sollte bei Verschlüssen in Großstromgebieten eine Thrombektomie mittels Stentretriever durchgeführt werden. Auch dies führt zu einer signifikanten Verbesserung der Genesung und ist der solitären Thrombolyse in Kombination überlegen.⁵⁰

Die genannten interventionellen Therapieoptionen, Lyse und Thrombektomie, können bei einem hämorrhagischen Schlaganfall keine Anwendung finden. Hier steht eine Kontrolle der Blutungsparameter, eine Adaption einer hypertonen Blutdruckeinstellung oder auch das chirurgische Vorgehen zur Entlastung des zerebralen Hirndrucks und dem Ausräumen von Hämatomen im Vordergrund.²³

Nach einem Schlaganfallereignis treten gehäuft sekundäre Komplikationen auf. Daher ist der weitere Verbleib in der Akutphase auf der Stroke Unit von hoher Bedeutung. Es kommt regelmäßig zu Infektionen von Harnwegen und Lunge. Weiterhin können kardiale Komplikationen im Rahmen einer Dekompensation oder Rhythmusstörungen eintreten. Im Zuge der häufig ausgeprägten Liege und Ruhezeit, hat zudem die Prävention einer tiefen Beinvenenthrombose im Rahmen der Behandlung einen relevanten Stellenwert.²²

Simultan wird zudem begonnen, eine Sekundärprophylaxe zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfallereignisses zu etablieren. Diese zielt vor allem auf die Reduktion von behandelbaren Risikofaktoren, welche im Zusammenhang zu Schlaganfällen bekannt sind, ab. Hierzu zählen die Korrektur von Dyslipidämien und die Einstellung einer Hypertonie. Zur medikamentösen Hemmung der Thrombozytenfunktion wird Acetylsalicylsäure verwendet. Bei detektiertem valvulärem oder nicht valvulärem Vorhofflimmern wird zudem eine orale Antikoagulation begonnen.²² Die Durchführung dieser Maßnahmen konnte die Wahrscheinlichkeit eines weiteren Schlaganfalls innerhalb von 48

Stunden auf 1,5 % und auf 5,1 % innerhalb eines Jahres nach dem primären Ereignis senken.⁵¹

Bei einer bestehenden Stenosierung im Bereich der extrakraniellen Arteria carotis interna oder der Carotisbifurkation kann durch eine operative Korrektur mittels Carotisdesobliteration zudem eine weitere interventionelle Maßnahme der frühen Sekundärprophylaxe durchgeführt werden.⁵²

Im Anschluss an die Akuttherapie steht die Rehabilitation im Vordergrund. Der größte Anteil an funktioneller Erholung findet innerhalb der ersten acht bis 12 Wochen nach dem Ereignis statt, daher sollten die Patienten in dieser Zeit intensiv und multidimensional beübt werden.⁵³ Eine Möglichkeit dies zu erreichen, ist die Therapie auf Frührehabilitationsstationen in bestehenden Schlaganfallzentren.

2.1.5 Neuronale Plastizität

Das zentrale Nervensystem des Menschen als solches, muss nicht als statisches Netzwerk angesehen werden, sondern vielmehr als ein variables System, welches ständigen Änderungen und Anpassungen im Verlauf des Lebens unterliegt.^{54–59}

Die Fähigkeit des Gehirns Neurone, Synapsen, Netzwerke und Verschaltungen zu reorganisieren und somit auf sensorische, traumatische, dysfunktionale und weitere Ereignisse pathologischer Natur wie dem Schlaganfall zu reagieren, wird als neuronale Plastizität beschrieben.^{55,59,60} Die Grundlage, welche Reize für den Mechanismus der Neuroplastizität darstellt, ist das Zusammenspiel aus afferenten und efferenten Signalen, sowie Umwelt und Verhaltenseinflüsse mit funktioneller Bedeutung. Besonders dem Kortex wird hier eine hervorstechende Rolle zuteil, da er sensorische, kognitive, aber vor allem auch motorische Aufgaben übernimmt, die mit einem erheblichen Lernaufwand und somit Adaptionen verbunden sind.⁶¹

Die Neuroplastizität kann sich durch zwei unterschiedliche Konzepte determinieren. Auf der einen Seite steht die funktionelle Plastizität. Diese ist vor allem auf die Effekte von Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) zurückzuführen.^{61,62} Die Veränderung kann sowohl durch synaptische Adaptionen, welche sich vor allem auf Potenzierung und Depression im Bereich des Neurotransmitteraustauschs bezieht⁶³, als auch durch nicht synaptische Anpassungen bedingt werden.⁶⁴ Zweitens beschreibt, dass es auf Basis von Veränderung der Kanalstrukturen in den Zellmembranen zu einer variierenden Erregbarkeit der Neurone selbst kommt.⁶⁵

Die andere Seite der neuronalen Plastizität wird über den Themenkomplex der strukturellen Plastizität determiniert. So bezieht sich diese auf Anpassungen der Konnektivitäts- und

Vernetzungsmuster, der Anzahl und Netzwerke der Neurone und Synapsen, sowie des Aufbaus von Nervenfasern selbst.

Daraus folgt, dass das Zusammenspiel aus strukturellen und funktionellen Veränderungen das Konzept darstellt, welches multimodal am ZNS ansetzt und hierbei, als hochaktives Zentrum, eine bedeutende Position einnimmt.⁶¹

2.1.6 Konnektivitätsmuster nach Schlaganfall

Hinsichtlich der Konnektivität müssen strukturelle Konnektivität, definiert über die direkte Verbindung von Fasertrakten, und funktionelle Konnektivität, als Beschreibung von Interaktionen zwischen verschiedenen neuronalen Arealen, unterschieden werden.⁶⁶

In der Akutphase des Schlaganfalls, kommt es bei Patienten zu einer Abschwächung der funktionellen Konnektivität in den Netzwerken, besonders in Bezug auf die motorischen und sensorischen kortikalen Bereiche. Diese Abschwächung steht in Korrelation mit der motorischen Einschränkung, die die Patienten erlitten haben.⁶⁷⁻⁷¹ Im Gegensatz dazu zeigen Patienten im frühen Stadium nach Schlaganfall und 90 Tage nach dem Schlaganfallereignis, welche klinisch initial oder im Verlauf keine motorische Einschränkung präsentieren, eine normale funktionelle Konnektivität.⁷¹

Beleuchtet man den Zusammenhang des ipsilateralen Motorkortex zum kontraläisionellen Thalamus und supplementär motorischen Kortex (SMA), so deutet eine erhöhte funktionelle Konnektivität ebenfalls eine verbesserte motorische Kompetenz an.⁷⁰ Dies gilt ebenfalls für den kontinuierlichen Anstieg der interhemisphärischen somatomotorischen Konnektivität über die Zeit.⁷²

Ein kontinuierlicher Anstieg der funktionellen Konnektivität nach einem Schlaganfall setzt sich im Verlauf weiter fort, erreicht jedoch häufig nicht das gleiche Maß wie in gesunden Kontrollprobanden.^{68,72} Dies mag durch die Assoziation von struktureller und funktioneller Konnektivität bedingt sein.¹⁰ Eine Verminderung der funktionellen Konnektivität zwischen motorischen Arealen ist beispielsweise direkt mit Schäden am kortikospinalen Trakt assoziiert.^{73,74} Die funktionelle Komponente wird hierdurch nicht nur über die Einschränkung zur efferenten Signalweitergabe beeinträchtigt, sondern auch durch den Fakt, dass über den kortikospinalen Trakt neuronale Bahnen zu den motorischen Kortexarealen ziehen und exzitatorische und inhibitorische Signale an diese weiterleiten können. Belege hierfür finden sich in TMS Studien, welche eine verminderte kortikale Erregbarkeit nach Schlaganfall feststellten. Diese wurden auf eine intrakortikale inhibitorische Rückkopplung durch die Schädigung der strukturellen Konnektivität zurückgeführt.^{67,75,76}

Aus diesem Grund können ebenfalls distinkte strukturelle Schädigungen Einfluss auf die funktionelle Konnektivität von Netzwerken nehmen und so die Integrität dieser

disruptieren.^{39,67,77} Das Ausmaß dieser Disruption zu verstehen und Veränderung der Konnektivität aufzudecken, sind somit ein relevante Ansatzpunkte, um die Veränderungen nach einem Schlaganfall nachvollziehen zu können.

2.1.7 Prognose motorischer Erholung mittels bildgebender Verfahren

Es gilt als erwiesen, dass die Variabilität des motorischen Regenerationspotentials auf die strukturellen und funktionellen Veränderungen in den neuronalen Netzwerken zurückgeht.¹¹ Die Veränderungen der lokalen Aktivierung, welche nach einem Schlaganfall auftreten, sind in den vergangenen zwei Jahrzehnten hauptsächlich durch bildgebende Verfahren untersucht worden. Um die Vorgänge morphologisch nachvollziehen zu können, sind vor allem Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) geeignet.¹⁰ Innerhalb der ersten Tage nach einem Ereignis, kommt es sowohl im Rattenmodell als auch im Menschen zu einem Abfall der Hirnaktivität in der betroffenen, ipsiläsionellen Hemisphäre.^{78–80} In der Zeit danach kommt es zu einem graduellen Anstieg dieser. Hierbei ist zu beachten, dass sich dieser Anstieg im gesamten Hirn zeigt, folglich auf der betroffenen, ipsi-, und nicht betroffenen, kontraläsionellen Seite.^{80–82} Interessant ist dabei, dass es bei Patienten mit starker motorischer Beeinträchtigung zu einer verhältnismäßig stärkeren Aktivierung der gesunden Hirnhälfte kommt.⁸³

Diese Form der gesteigerten Aktivierung ist in den folgenden Wochen und Monaten besonders bei Probanden rückläufig, die eine besseren Erholung erfahren.^{81,82,84} Als weiteren Aspekt zeigte sich, dass es Patienten mit besserer motorischer Performanz mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu einer erhöhten Aktivität im ipsiläsionellen M1 kommt.⁸⁵ Daraus lässt sich schließen, dass der Erhalt der M1-Aktivität auf der ipsiläsionellen Seite eine gute Grundlage für Regeneration bietet.¹⁰

Persistiert die Überaktivität in der kontraläsionellen Hemisphäre über sechs bis 12 Monate und geht somit in die chronische Phase des Schlaganfalls über, so ist dies ein Zeichen für eine verminderte Genesung.⁸⁶ Unterstützt wird diese Annahme dadurch, dass bei Patienten, welche einen Schlaganfall erlitten hatten und eine Verminderung der Aktivität der kontraläsionellen Hemisphäre therapeutisch erreicht wurde, eine Verbesserung der Motorfunktion der betroffenen Hand zu bemerken war. Dies unterstützt die These der inhibitorischen Funktion der kontraläsionellen Hemisphäre in der chronischen Phase des Schlaganfalls.^{87–89}

Kontrovers scheint jedoch, dass es ebenfalls Patienten gibt, welche trotz einer dauerhaft gesteigerten Aktivität der nicht betroffenen Hemisphäre, eine sehr gute Erholung aufweisen.⁸⁵ Des Weiteren erlauben Ergebnisse mittels MRT die Aussage, dass eine Aktivierung der frontalen und parietalen Anteile der gesunden Seite ebenfalls dauerhaft eine Verbesserung

der Handmotorik andeutet.⁹⁰ Auch eine Unterdrückung des kontraläsionellen prämotorischen Kortex (PMC) und dorsalen prämotorischen Kortex (dPMC) durch repetitive TMS (rTMS), scheint akut eine Verschlechterung in den motorischen Fähigkeiten der Probanden hervorzurufen.^{91,92} Hierbei wird mittels niedrig-frequenz TMS Impulsen durch Inhibition eine Suppression auf kortikaler Ebene erzeugt.⁹³

Die Komplexität der Regeneration bringt mit sich, dass es eine Vielzahl von Ergebnissen gibt, die zum Teil kohärent sind, aber auch Kontroversen aufwerfen. Auf Gruppenebene können mittels bildgebender Verfahren teilweise Assoziationen und Vorhersagen zur motorischen Erholung getroffen werden, welche allerdings auf individueller Ebene eingeschränkt anwendbar sind. Aus diesem Grund ist es nicht möglich, rein über bildgebende Parameter, eine Prognose für den einzelnen Patienten zu treffen.¹⁰

2.2 Transkranielle Magnetstimulation

Bei der TMS handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren, welches ein aktivierbares magnetisches Feld nutzt, um auf zerebraler Ebene durch den Mechanismus der elektromagnetischen Induktion einen Stromfluss zu erzeugen.⁹⁴ Dieser Stromfluss ist in der Lage, kortikale Neurone zu stimulieren.⁹⁵ Die Technik wird sowohl diagnostisch als auch therapeutisch bei Erkrankungen wie Bewegungsstörungen, Multipler Sklerose, amyotropher Lateralsklerose und vor allem auch dem Schlaganfall eingesetzt.⁹⁶

2.2.1 Historischer Hintergrund

Die Grundlage der TMS wurde durch Luigi Galvani 1771 gelegt, welchem mittels Elektrizität eine Aktivierung von Nervenzellen gelang.⁹⁷

Michael Faraday beschrieb als Erster das Phänomen der Induktion, über ein variierendes magnetisches Feld, einen elektrischen Stromfluss zu erzeugen.⁹⁸ Ein bioelektronischer Ansatz am zentralen Nervensystem wurde 1870 durch Fritsch und Hitzig präsentiert, welche am offenen Gehirn von Hunden über Reizung einer Hemisphäre, Motorik auf der kontralateralen Körperseite beschreiben konnten.⁹⁹ In der Folge wurde das Experiment durch Roberts Bartholow am humanen Körper bestätigt. Dieser applizierte 1873 an der freigelegten Dura einer Patientin einen Stromfluss, welcher muskuläre Reaktionen zur Folge hatte.¹⁰⁰

Nachdem Penfield und Boldrey 1937 bereits intraoperativ eine Kartographierung des humanen motorischen und sensorischen Kortex durchgeführt hatten, entwickelten Gaultierotti und Paterson 1954 eine Methodik für die nicht-invasive zerebrale Stimulation mittels Elektroden, um den Motorkortex von Primaten und humanen Testpersonen zu untersuchen. Aufgrund einer starken Schmerzentwicklung konnte sich dieses Vorhaben nicht integrieren.^{101,102}

Es gelang Merton und Morton 1980 in London mit Hilfe eines Kondensators, welcher sich in einem Bereich von 100-1200 V über einen Zeitraum von 50 bis 500 µs entladen konnte, überschwellige Reize auf dem Schädel von gesunden Probanden auszulösen. Bei okzipitaler Stimulierung durch die sogenannte transkranielle elektrische Stimulation (TES) präsentierte sich diese als Lichtwahrnehmung und bei frontaler Stimulation war ein motorisch evoziertes Potential (MEP) der kontralateralen Hand zu verzeichnen.¹⁰³ Aufgrund der hohen anliegenden Spannung war auch dieses Verfahren sehr schmerzbelastet, da ein Großteil der Spannung, die Kontraktur der Schädelmuskulatur auslöste, wodurch die praktische Anwendung stark eingeschränkt blieb.

Als schmerzarme Variante führte schließlich Anthony T. Barker 1985 die TMS ein. Diese arbeitet über eine Spule, die aufgeladen durch einen Kondensator ein magnetisches Feld aufbaut, welches in der Lage ist, den Schädel zu durchdringen und auf kortikaler Ebene Potentiale auszulösen.¹⁰⁴

Heutzutage reicht die Verfügbarkeit an Magnetfeldern von 1.0 bis hin zu 4.0 Tesla und es wurden verschiedenste Varianten eingeführt, von runden und doppelt gerundeten Spulen bis hin zu „figure of eight“ und „butterfly coils“.¹⁰⁵

In den letzten Jahren kam es zu großen Fortschritten der TMS Entwicklung, vor allem auf dem Gebiet der Schlaganfallprognostik, sodass der Ansatz im Raum steht, diese Technik verstärkt in den klinischen Alltag zu integrieren.²⁰

2.2.2 Physikalische Grundlagen

Die physikalische Grundlage der TMS wurde durch die Forschungsarbeit von Michael Faraday aus dem Jahr 1832 gelegt. Dieser formulierte das sogenannte Faraday'sche Induktionsgesetz, welches sich darstellt als:

$$U_{Ind} = - \frac{d\psi}{dt}$$

U = elektrische Spannung, ψ = magnetischer Fluss, t = Zeit

Hier nach ist die Änderung des elektrischen Flusses direkt proportional zur Spannung, welche wiederum antiproportional zur Änderung der Zeit ist.

Im Falle der TMS stellt das Hirn den Leiter dar. Eine Induktionsspannung wird über eine Varianz in der magnetischen Feldstärke erzeugt, sodass es zu einer Änderung der magnetischen Feldlinien kommt. Dieses sogenannte Wechselmagnetfeld wird von der TMS Spule erzeugt.¹⁰⁶ Der grundlegende Aufbau der Systeme ist in monophasische und biphasische Systeme aufzuteilen. Der Kondensator ist über einen Thyristor, einen Halbleiter,

mit der Spule in Serie geschaltet. Der Übergang des Thrystors in den leitenden Zustand ermöglicht den Stromfluss durch die Spule. Es resultiert ein abklingender Stromfluss beim monophasischen und ein sinusartiger Stromfluss beim biphasischen Gerät, mit einem Maximum von 5-10 kA und einem Verbrauch von 2-3 kW, bei maximaler Intensität und einer Stimulationsrate von 1 Hz. Das elektrische Feld bildet sich bei monophasischen Geräten etwa für 600 µs und bei biphasischen für 200-300 µs aus.¹⁰⁷ Die Stärke und sterische Ausbildung des Magnetfeldes ist auf die anliegende Stromstärke, die Windungszahl der Spule und den Aufbau der Spule selbst zurückzuführen.¹⁰⁸

Eine genaue Darstellung der Abhängigkeit des elektrischen Feldes in Bezug auf das magnetische Feld findet sich in der Maxwell'schen Induktionsgleichung, welche aus der Faraday'schen Induktionsgleichung abgeleitet ist:

$$\nabla \times E = -\frac{\delta B}{\delta t}$$

E = elektrische Feldstärke, B = magnetische Flussdichte, t = Zeit

∇ = Nabla Operator

Die Stärke des elektrischen Feldes, und aufgrund dessen auch die des elektrischen Flusses, ist abhängig von der Stärke des zeitabhängigen Magnetfeldes und somit auch sekundär von der Distanz der Spule zum Schädel.¹⁰⁷ Letzter Punkt ergibt sich aus dem Zusammenhang, dass die Intensität des magnetischen Feldes mit dem Quadrat des Abstands zum Stimulationsort abnimmt.¹⁰⁹

Das magnetische Feld durchdringt sämtliche Strukturen, wie Haut und die Schädeldecke und ist in der Lage auf Oberflächen, welche eine elektrische Leitfähigkeit ausweisen, ein elektrisches Feld auszubilden. Die Positionierung der Spule hat zudem einen herausragenden Effekt. Aufgrund der sich ausbildenden Feldlinien und der zirkulären Wicklung der Spule, sind die Magnetkräfte im Randbereich der Spule am höchsten, wohingegen sie im Zentrum stark abfallen.¹¹⁰

Diese Tatsache führt zu einer großen Bandbreite an technischen Möglichkeiten, eine Stimulierung des Hirns zu erreichen. Sogenannte Schmetterlingsspulen weisen, im Gegensatz zu runden Spulen, eine deutlich verbesserte Fokussierung auf eine fokale Fläche auf. Dies beruht darauf, dass sich das ausgeprägteste elektrische Feld nicht wie bei runden Spulen im Randbereich befindet, sondern im überlappenden Bereich der beiden verknüpften Spulen im Zentrum. Dadurch ist es möglich die Maximalspannung zu senken und dennoch ein starkes zentriertes Magnetfeld zu erhalten. Des Weiteren ermöglichen diese Strukturen ein genaueres Navigieren, was unter anderem bei der Kartographierung von Hirnarealen unabdingbar ist.⁹⁴

2.2.3 Effekt auf kortikaler Ebene

Bei der Stimulierung des motorischen Kortex ist eine Eindringtiefe des magnetischen Feldes von 3-4 cm anzunehmen. Folglich ist es auch lediglich in diesem Bereich möglich eine direkte Stimulierung der Axone auszulösen.¹⁰⁸

Die Aktivität des sich ausbildenden elektrischen Feldes, bedingt eine Überschreitung der Erregungsreizschwelle, eine Depolarisation und somit ein Aktionspotential (AP) im Axon. Die Erregung eines Axons ist umso effizienter, je eher der Gradient des magnetischen Feldes der Verlaufsrichtung des Axons entspricht.^{111,112}

Die zu überschreitende Erregungsschwelle liegt bei inhibitorischen Interneuronen am niedrigsten, gefolgt von exzitatorischen Interneuronen und kortikalen Pyramidenzellen.¹¹³

Axone im motorischen Kortex sind ab einer Stimulation mit einer Energie von 150 µJ in der Lage, ein AP auszubilden, welches ausreichend für eine Muskelkontraktion ist. Tatsächlich benötigt man technisch eine Energie von bis zu 450 J, da das Hirnparenchym eine verminderte Leitfähigkeit hat.¹¹⁴

Bei Versuchen an Primaten konnte belegt werden, dass auch bei stärkster Stimulation mit Hilfe der TMS lediglich die Substantia nigra angeregt werden kann, nicht aber die weiße Substanz oder gar die tieferen gelegene Strukturen und Kerngebiete.¹¹⁵

2.2.4 Motor-Areale

Fulton schloss 1935 initial auf die Aufteilung der motorischen Areale in einen primär motorischen Kortex und einen prämotorischen Kortex.¹¹⁶ Er bezog sich mit seiner These auf die zytoarchitektonischen Arbeiten von Korbinian Brodmann, welcher den zerebralen Kortex auf Grund des histologischen Erscheinungsbildes in Areale aufteilte und große Pyramidenzellen im Gyrus praecentralis (Area 4) und im posterioren Anteil des Gyrus frontalis superior (Area 6) vorfand.¹¹⁷ Area 4 entsprach nach Fulton dem M1 und Area 6 dem PMC. Eine weitere Aufteilung des medialen Anteils der Area 6 erfolgte mit der Integration des supplementär motorischen Kortex.¹¹⁸

Der prämotorische Kortex lässt sich außerdem in einen dorsalen und einen ventralen Part gliedern. Der dPMC hat Anteile an der Ausführung von Bewegungen, die auf willkürliche Lernprozesse ausgerichtet sind.^{119,120} Zudem zeigen sich starke Verknüpfungen des dPMC mit sensorischen Afferenzen zur Bewegungskoordination^{121,122}, sowie zum präfrontalen Kortex¹²³. Der ventrale prämotorische Kortex (vPMC) ist in Verbindung mit dem anterioren interparietalen sulcus (alPs) für die räumliche Erfassung und Präformierung der Hand zum Greifen von Strukturen ausgelegt.^{124,125} Zudem wird das Erlernen und Wiedergeben von visuell wahrgenommenen Bewegungsabläufen in diesem Bereich prozessiert.^{126,127}

Der M1 ist im Vergleich zu den prämotorischen Arealen mit erheblich weniger kortikalen Strukturen vernetzt. Sensorische Informationen, welche Bewegungen beeinflussen, müssen demzufolge erst in Assoziationskortices verarbeitet und dann an prämotorische Areale geleitet werden. Diese nehmen dann wiederum direkten Einfluss auf den M1.¹²⁸

2.2.5 Absteigende kortikale Bahnen

Die primäre motorische Nervenbahn, die von der TMS aktiviert werden kann, ist der kortikospinale Trakt, welcher von den Pyramidenzellen - besonders aus der fünften Schicht des Kortex - zum Rückenmark zieht. Mit 60 Prozent entstammt hierbei der Großteil der Axone dem M1, dem PMC und der SMA.¹²⁹ Der weitere Anteil wird über den somatosensorischen Kortex und aus der parietalen Rinde gebildet.¹²⁸

Die absteigenden Nervenbahnen ziehen durch das Genu posterius der Capsula interna und dann über die Pedunculi cerebri durch den Hirnstamm und ziehen monosynaptisch an die alpha Motoneurone des Spinaltrakts. Der laterale kortikospinale Trakt stellt den Großteil der Nervenbahnen und kreuzt auf Höhe der Medulla zur Gegenseite. Hingegen präsentiert sich der mediale kortikospinale Trakt mit etwa 10 Prozent Faseranteil als Minorität. Im Unterschied zum lateralen Trakt kreuzen die Nervenfasern des medialen Traktes erst im zu innervierenden Segment auf die Gegenseite. Von dort erfolgt die Reizleitung über periphere Nerven bis hin zum Zielorgan.¹³⁰ Hieraus ergibt sich das Phänomen der Erregungsauslösung auf der kontralateralen Seite bei motorischer Stimulation durch eine TMS Spule.

2.2.6 Motorisch evozierte Potentiale

Erreicht ein ausreichend starkes AP, welches durch TMS gepulst wurde, die Muskulatur, kommt es zu einer Kontraktion. Diese ist mittels eines Elektromyogramms (EMG) objektivierbar und wird als motorisch evoziertes Potential (MEP) bezeichnet. Die Amplitude des MEP ergibt sich aus der Subtraktion des negativsten vom positivsten Ausschlag.¹³¹

Welcher Muskel angesprochen wird, steht mit der Lokalisation der zerebralen Stimulation in Verbindung. Penfield und Rasmussen führten initial die Darstellung des Homunculus ein, um die Projektionen der Körperregionen auf die primär motorischen und sensorischen Areale anschaulich zu machen. Demzufolge präsentiert sich der motorische Homunculus auf den Gyrus praecentralis. Die untere Extremität findet sich nah der Mantelkante, dann folgt die obere Extremität nach lateral bis hin zum Kopf, welcher hemisphärisch am weitesten lateral und kaudal präsentiert ist.¹³² Diese Darstellung kann als Orientierung dienen um sogenannte „Motor Hotspots“, folglich anatomische Punkte die für die gesuchten Muskeln spezifisch sind, aufzusuchen und zu markieren.

Das resultierende EMG-Signal, weist verschiedene Komponenten auf. Die erste aufgezeichnete Erregung stellt die sogenannte direkte Welle (D-Welle) dar.¹³³ Diese beruht auf der Aktivierung der Initialsegmente von schnell übertragenden pyramidalen Axonen. Die Dauer und Latenz der D-Wellen hängen von Richtung und Stärke des induzierten elektrischen Feldes durch die TMS Spule ab.¹³⁴

Die nachfolgenden Wellen werden als indirekte Wellen (I-Wellen) bezeichnet und weisen eine Frequenz von etwa 600 Hz auf.^{133,135,136} Die verschiedenen Arten von I-Wellen werden durch die unterschiedlichen Arten der Aktivierung von kortikospinalen Neuronen erzeugt. Die erste auftretende I-Welle, welche die Bezeichnung I1 erhält, ist das Produkt von direktem neuronalem Einfluss auf Pyramidenzellen. Die folgenden I-Wellen, welche mit einer Latenz von 2,3 bis 7 ms zur D-Welle auftreten, sind auf Stimulation von korrespondierenden kortikalen Arealen wie SMA und PMA zurückzuführen.¹³⁷

Der Verlauf der EMG Amplitude bei Gesunden wird durch einen stimulationsabhängigen sigmoidartigen Verlauf beschrieben. So kommt es initial zu einem flachen Verlauf der Kurve ohne Signal. Wird die Stimulationsintensität kontinuierlich erhöht, so erreicht die Kurve, in Relation zu dem induzierten elektrischen Feld, einen linearen Anstieg. Schließlich kommt es wieder zu einem Abflachen der Kurve und trotz stärkerer Stimulation kann kein weiterer Amplitudenanstieg erreicht werden. Hieraus ergibt sich die Stimulus-Antwort Funktion.¹³⁸

2.2.7 Motorische Ruheschwelle

Die Motorische Ruheschwelle (RMT) präsentiert sich als die Stimulationsintensität in Prozent des maximalen Stimulator-Outputs (MSO), ab welcher primär ein EMG Signal abgeleitet werden kann. Dies ist relevant, da diese Schwelle individuell für jeden Patienten unterschiedlich ist. Die Gründe darin können als multimodal angesehen werden und reichen von genetischer Disposition, über die Erregbarkeit glutaminärer Synapsen, welche kortikokortikale Fasern mit den kortikalen Neuronen verbinden, bis hin zu dem Durchmesser des zu durchdringenden Schädelknochens, welcher die Distanz der Spule zur Hirnoberfläche bestimmt.¹³⁹⁻¹⁴¹

Über dieser Schwelle wird für zahlreiche diagnostische TMS Verfahren die Intensität für weitere Messungen berechnet. Ein Verfahren zur Bestimmung der RMT ist die relative Frequenz Methode.¹³⁸

Die Prozedur beschreibt die RMT, als die prozentuale MSO Intensität, bei welcher in fünf von zehn Stimulationen, ein EMG mit einer Amplitude der D-Welle von mehr als 50 µV erreicht werden kann. Dies bezieht sich auf die Anwendung am relaxierten Muskel. Führt der Patient eine tonische Kontraktion aus, so wird dieser Wert als 200 µV definiert.¹⁴²

Die Methodik ist etabliert, allerdings nicht unangefochten, da die RMT und auch die resultierende EMG Amplitude interindividuell verschieden ausfallen und der absolute Wert von 50 beziehungsweise 200 µV als Grenzwert zu Verzerrungen der tatsächlichen RMT führen kann.¹⁴³

Korrelationen von Veränderungen der RMT zu Krankheitsbildern sind beschrieben. Eine Erhöhung der RMT geht mit Schädigungen des kortikospinalen Traktes einher, welche unter anderem beim Schlaganfall auftreten kann.¹⁴⁴ Unterschiede der MEP und RMT zwischen ipsi- und kontraläsioneller Hemisphäre beim Schlaganfall werden unter anderem als prognostische Marker evaluiert.^{145–147}

2.2.8 Elektroenzephalographie

Die EEG repräsentiert die Möglichkeit, die Aktivität des Hirns mittels Elektroden, welche auf dem Schädel angebracht sind, nachzuvollziehen. Diese Elektroden werden mit einem leitenden Gel auf dem Kopf des Patienten befestigt und über Vakuumadhäsion oder Druck durch eine Kappe fixiert. Die Positionierung der Elektroden folgt dem international gültigen 10-20 System. Die Definition 10-20 basiert auf den unterschiedlichen Schädelformen, welche phänotypisch in der Gesellschaft vorliegen. Um ein normiertes System zu bilden, werden die Elektroden aus diesem Grund in der prozentualen Relation von der Strecke Nasion zu Inion, sowie linkem zu rechtem Ohr, positioniert und zwar in Abständen, welche 10 % beziehungsweise 20 % dieser Distanz entsprechen. Die Fortleitung der Signale wird entweder in Referenz zu verschiedenen Elektrodenpaaren oder zu einer Referenzelektrode gesetzt. Im Anschluss wird das Signal amplifiziert, digital fortgeleitet und abschließend zeitabhängig gegen eine y-Achse in µV aufgetragen.¹⁴⁸ Die Elektroden weisen verschiedene Präfixe auf, welche ihre Positionierung widerspiegeln. Diese werden durch die Abkürzungen für die Strukturen repräsentiert, welche unter der Elektrode liegen. Der Buchstabe F bezeichnet hier den lobeus frontalis, T den lobeus temporalis, P den lobeus parietalis, O den lobeus occipitalis, A anterior und C die Zentralregion mit dem Abstand von einem Zentimeter zum sulcus centralis. Frontopolare Elektroden erhalten die Bezeichnung Fp und Elektroden, die in der Mediansagittalebene liegen, erhalten die zusätzliche Bezeichnung z. Die weitere Aufteilung erfolgt mittels Zahlen, wobei ungerade Zahlen auf der linken und gerade auf der rechten Seite zu finden sind. Alle Punkte die auf einer sagittalen Ebene liegen, erhalten die gleiche Zahl. Da der standardisierte EEG-Aufbau eine unvollständige Darstellung des Hirns repräsentiert, werden zunehmend hochauflösende EEG-Systeme über EEG-Kappen verwendet. Hierdurch ergibt sich der Vorteil einer deutlich verbesserten örtlichen Auflösung von Signalen.¹⁴⁹

2.2.9 TMS und EEG

Der Vorteil der TMS besteht darin, dass es sich um ein schnelles und kostengünstiges Verfahren für diagnostische Zwecke handelt. Möchte man kortikale Prozesse abbilden, so war dies ursprünglich allerdings nur indirekt möglich, beispielsweise durch die Auswertung von MEPs. Die Kombination von TMS mit einem hochauflösenden Elektroenzephalogramm, ermöglicht, bei hoher zeitlicher Auflösung, die direkte Reizantwort des Hirns auf den Impuls als TMS-evozierte-Potenziale (TEP) abzuleiten. Dies bietet die Möglichkeit, die Erregbarkeit, Konnektivität und in der Gesamtheit, den Zustand des Gehirns abzubilden und zu evaluieren.^{150–152} Durch die gute räumliche Auflösung der EEG-Elektroden, ist es zudem möglich, einen Nachweis über den fokalen, zielgenauen Erfolg der Stimulation zu führen.¹⁵³ Ein zentrales Problem dieser Methodik besteht darin, dass es durch das aufgebaute elektrische Feld zu Störungen der EEG-Elektroden und Überlagerungen der Signale dieser kommen kann. Dies führte zu einer Reihe von Entwicklungsmaßnahmen, um die Vorteile beider Methoden in Einklang zu bringen. Die Forschungsgruppen um Ilmoniemi und Virtanen entwickelten ein EEG, welches über eine Momentanwertabtastung in Kombination mit einem Verstärkungsregler funktioniert, sodass nach Abgabe des TMS-Impulses die Signalaufzeichnung für wenige Millisekunden blockiert wird.^{150,151} Ein anderer Ansatz findet sich in den Arbeiten von Thut beziehungsweise Ives und Kollegen. Beide nutzten einen Vorverstärker, welcher die maximale Anstiegsgeschwindigkeit der EEG-Kurve limitiert und somit eine kontinuierliche Aufzeichnung ermöglicht, bei welcher ein deutlich kürzeres EEG-Artefakt auftritt.^{154–156} Eine erfolgsversprechende Umsetzung stellt die Verwendung von DC-Verstärkern (direct coupled) dar, die ein Durchleiten der TMS Störsignale erwirken und somit den Weg zu einer kontinuierlichen, Artefakt-freien Ableitung deuten.¹⁵⁷ Die Anwendung der Verbindung von TMS und EEG eröffnet ein neues Spektrum an Möglichkeiten, komplexe neurophysiologische und neuropathologische Effekte explizit auf Basis von TEPs einzuordnen.¹⁵⁸

2.2.10 Transkraniell magnetisch evozierte Potentiale

TEPs gelten als direkte Reizantwort des Hirns auf die Stimulation mittels TMS unter EEG-Aufzeichnung. Ähnlich den MEPs, sind auch TEPs abhängig von der Stimulationsintensität und somit ein variabler Parameter.¹⁵³ Zudem sind die Signale abhängig vom Ausrichtungswinkel der Spule, weshalb diese, nach Festlegung des Stimulationsortes, möglichst konstant gehalten werden muss.¹⁵⁷ Ebenfalls kann die Morphologie des zu stimulierenden Kortex Areals, wie auch der physiologische beziehungsweise pathophysiologische Zustand der Neurone, Einfluss auf das TEP nehmen.¹⁵⁹

Das TEP wird durch fokale Neuronenverbände unterhalb der Spule ausgebildet und lässt sich daraufhin als Phänomen der Ausbreitung über die neuronalen Netzwerke im gesamten Kortex mittels EEG ableiten.¹⁶⁰ Dies hat Potenzial einen Surrogat Marker zu repräsentieren, mit welchem die Integrität und Netzwerkkonnektivität des motorischen Systems beispielsweise nach einem Schlaganfall dargestellt werden kann.¹³ Das TEP als solches präsentiert sich als Reizantwort der Neurone auf die Stimulation. Im Gesunden sind die positiven und negativen Peak Komponenten N15 (15 ms), P30 (30 ms), N45 (45 ms), P55 (55 ms), N100 (100 ms), P180 (180 ms) und N280 (280 ms) auslösbar.¹⁶¹ Die N15 und P30 Komponenten beschreiben hierbei die direkte Aktivierung der Neurone und sind auch auf der kontralateralen Seite der Stimulation ableitbar. Dies ist ein Hinweis auf die Weiterleitung und physiologische funktionelle Konnektivität der Netzwerke, welche interhemisphärisch besteht.^{157,162,163} Die N45 Komponente ist gleichermaßen assoziiert mit der direkten neuronalen Erregung und repräsentiert vermutlich die Desynchronisation motorischer Neurone im M1.¹⁶⁴ Die N100 Komponente wurde primär mit dem, beim TMS auftretenden, Klickgeräusch in Verbindung gebracht. Diese Meinung wurde revidiert, da bei Studien mit Geräuschkämmung nachgewiesen werden konnte, dass es sich um einen inhibitorischen Faktor kortikaler Prozesse als Antwort auf den TMS Impuls handelt.^{162,163} Die anderen Komponenten sind ebenfalls Gegenstand der Forschung, hier stehen Ergebnisse zu einer genauen Funktion dieser allerdings noch aus.¹⁶⁵ In Abbildung 1 kann die Darstellung eines kumulativen TEPs als Antwort auf die Stimulation über dem rechten M1 betrachtet werden. Die klinische Anwendung der Erkenntnisse von TMS EEG, kann unter anderem dazu verwendet werden, die Reorganisation nach ischämischen Ereignissen im Hirn besser nachzuvollziehen und zu evaluieren¹³

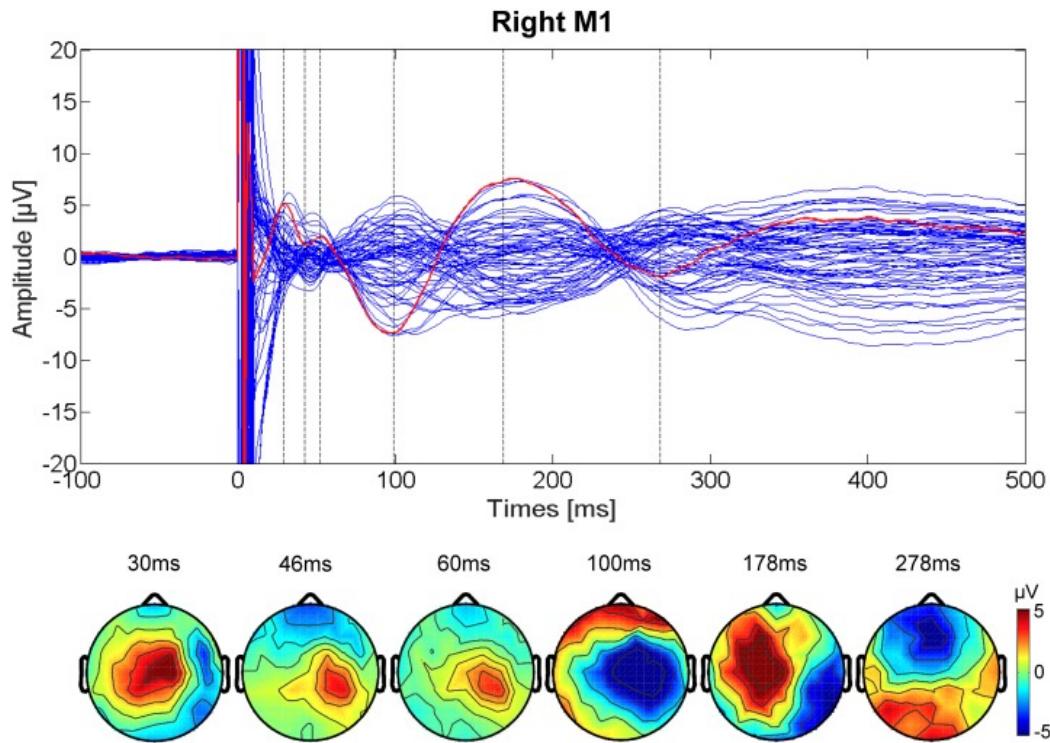


Abbildung 1: Kumulatives TEP im Gesunden

Die senkrechten Linien repräsentieren die benannten Peaks, die rote Linie stellt die Spannung über der Referenzelektrode dar. Im unteren Teil des Bildes erkennt man die zeitabhängige Erregungsausbreitung über den Kortex an den jeweiligen Peaks, in Bezug auf die Spannung in μV . Die Komponente N15 ist nicht dargestellt, zudem sind leichte zeitliche Abweichungen zu den weiteren Komponenten zu beachten (adaptiert von Petrichella, Johnson und He).¹⁶⁶

2.2.11 Prognose der motorischen Erholung nach Schlaganfall mittels TMS

Die Regeneration, die nach einem Schlaganfall eintritt, ist interindividuell hochgradig verschieden.^{4–7} In einigen Patienten kommt es zu einer vollständigen Erholung von der Symptomatik, wohingegen andere ein permanentes Leiden davontragen.¹⁶⁷

Die motorische Genesung von einem schweren, lebenseingreifenden Ereignis, wie dem Schlaganfall ist ein komplexer Prozess, welcher sich nicht alleine durch die klinische Präsentation valide vorhersagen lässt.^{8,9} Ein weiterer Faktor der in Betracht gezogen werden muss, besteht darin, dass die Mehrzahl der prognostischen Schlaganfallstudien das Kollektiv an Patienten und nicht die individuelle Regeneration hinreichend beschreiben.¹⁶⁸ Aus diesem Grund ist es an der Zeit, Parameter zu entwickeln, welche individuell auf den Patienten anzuwenden sind.⁶

Die Verwendung der TMS im Bereich der Schlaganfallforschung, präsentiert sich bereits als etabliertes System, um die Integrität von absteigenden Motorbahnen zu investigieren.^{6,7,15} Hierbei besteht über die Möglichkeit ein MEP zu evozieren, ein simpler und reproduzierbarer Parameter, welcher in der Lage ist, bei seinem Auftreten, ein gutes motorisches Outcome besser vorherzusagen, als die Anwendung bildgebender Verfahren.¹⁵ Durch eine Kombination

aus Messungen funktioneller Testungen, MRT Untersuchungen und der Auslösbarkeit von MEPs mittels TMS, gelang es Stinear und Kollegen über eine hypothesenfreie Entscheidungsbaumanalyse (*Classification and Regression Trees Analysis*) das motorische Genesungspotential der oberen Extremität innerhalb von drei Monaten nach dem Ereignis mit einer Genauigkeit von 75 % valide vorherzusagen.¹⁵ Allerdings waren die Messungen und Vorhersagen von der Fähigkeit der Probanden, die funktionellen Testungen durchzuführen, sowie von der Integrität des kortiko-spinalen Trakts, abhängig. Daher ist die Methodik insbesondere bei schwer betroffenen Patienten nicht gut umsetzbar.¹⁷ Da es zudem eine große Variabilität hinsichtlich der Auslösbarkeit von MEPs gibt, kann Ihre Reliabilität im Rahmen der Prognostik von Schlaganfällen nicht unterstrichen werden.¹⁶⁹ Im Rahmen dessen, kennzeichnet die Abwesenheit von MEPs daher nicht eine zwangsläufig eingeschränkte Erholungsfähigkeit der Patienten.^{170,171}

Im Gegensatz zu MEPs sind die Auslösungen von TEP Reizantworten als Folge einer Stimulation mittels TMS und Ableitung mittels EEG hochgradig reliabel zwischen verschiedenen Patienten und stellen auch intraindividuell einen validen Verlaufsparameter dar.¹⁷² Zudem muss darauf hingewiesen werden, dass die Messung von MEPs über die Prüfung absteigender kortikaler Bahnen lediglich einen geringen Anteil der zerebralen Integrität misst.¹³ Die Genesung nach einem Schlaganfall ist allerdings vielmehr abhängig davon, inwieweit sich kortikale Motornetzwerke und die Konnektivität zwischen Netzwerken im Anschluss an ein Ereignis reorganisieren.^{10,82,173} Zudem stellen Läsionen im Bereich der axonalen Vernetzungen eine weitere relevante Komponenten im Rahmen der motorischen Erholung dar.¹⁷⁴

Ilmoniemi und Kollegen untersuchten die Ausbreitung von elektrischen Potentialen als Folge von TMS Reizen und konnten darlegen, dass eine Reizweiterleitung innerhalb der ersten 10ms die ipsilaterale Hemisphäre aktiviert und innerhalb von 20 ms die homologen Areale in der kontralateralen Hemisphären erreicht werden.¹⁵⁰ Die anfängliche Reizantwort innerhalb der ersten Millisekunden scheint hierbei von der lokalen Reaktion auf den TMS Impuls zu resultieren, wohingegen die spätere Antwort der Weiterleitung der lokalen neuronalen Reaktionen über das axonale Netzwerk entspricht.¹⁵² Hierbei ist die Form dieser Weiterleitung vom Zustand der neuromodulatorischen Systeme zum Zeitpunkt des Impulses abhängig.^{159,175} Die Weiterleitung der benannten Signale erfolgt ipsilateral durch Assoziationsstrakte, nach kontralateral durch transkallosale Trakte und nach subkortikal über Projektionstrakte.^{150,153,176-178} Aufgrund dessen, ermöglicht eine Kombination von TMS und EEG nicht nur die direkte lokale Reaktion auf den Impuls zu evaluieren, sondern vielmehr auch Netzwerkeffekte aufzudecken und somit die Integrität des motorischen Systems zu überwachen und auffällige Reaktionsmuster im Rahmen einer neuronalen Reorganisation zu detektieren.^{17,179} Da es sich bei der TMS gekoppelten Reizantwort um einen Parameter handelt, welcher unabhängig von

der funktionellen Kompetenz von Schlaganfallpatienten betrachtet werden kann, verspricht diese insbesondere bei schwer betroffenen Patienten einen validen Parameter zu repräsentieren.¹⁷

Eine Möglichkeit die Reizantworten auf einen TMS-Impuls zeitabhängig zu interpretieren, ist die globale mittlere Feldstärke (*global mean field power*, GMFP). Diese ergibt sich als topographisch unabhängige Komponente zur Evaluation der allgemeinen Reaktion auf einen TMS Impuls als Ableitung aus den TEPs der einzelnen Elektroden.¹⁸⁰ Im Rahmen dieser Technik ergeben sich hohe Werte für starke lokale Reaktionen und nicht gleichmäßiger Verteilung der Reizantwort über die Netzwerke.¹⁸¹ Um eine topographische Komponente miteinzubeziehen und die Reaktion über dem M1 zu beurteilen, kann das Konzept der GMFP auf eine lokale mittlere Feldstärke (*local mean field power*, LMFP) angewandt werden.^{17,182} Diese ergibt sich aus der quadratischen Wurzel der Summe der quadrierten gemittelten TEP Komponenten über die Zeit der *Region of Interest* (ROI) EEG-Kanäle.

Tscherpel und Kollegen konnten darlegen, dass unter anderem die Bestimmung der LMFP in der frühen Phase des Schlaganfalls, die Varianz der Veränderung des *Motor Composite Recovery Scores* zum Zeitpunkt von mindestens drei Monaten nach dem Ereignis zu 51,7 % erklären konnte.^{17,40} Somit besteht die Relevanz die LMFP in Verhältnis zu weiteren klinischen Scores zu betrachten, um insbesondere bei schwer betroffenen Patienten einen validen Parameter zu etablieren, welcher das individuelle Genesungspotential vorhersagen kann.

2.3 Fragestellung

Es gilt in einer Längsschnittstudie bei Schlaganfallpatienten, welche ein motorisches Defizit der Hand aufweisen, innerhalb der ersten zwei Wochen und mindestens drei Monate nach ischämischen Ereignis, die LMFP als Antwort auf die Stimulation mittels TMS zu untersuchen. Die Ergebnisse der Messungen und Funktionsuntersuchungen innerhalb der ersten zwei Wochen werden in ihrem Bezug zu den Ergebnissen der Messungen und funktionellen Testungen in der späteren Phase analysiert. Ziel hierbei ist es, Veränderungen im Verlauf der Erkrankung festzustellen und Parameter zu evaluieren, welche diese in Korrelation zu der motorischen, funktionellen Erholung stellen.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen und Hypothesen:

1. Lässt die lokale Reizantwort im Sinne der LMFP eine Differenzierung zwischen motorisch schwer und leicht betroffenen Schlaganfallpatienten zu?

Hypothese: Es lässt sich anhand der LMFP eine Unterscheidung hinsichtlich der motorischen Betroffenheit der Patienten vornehmen. Tscherpel und Kollegen

konnten zeigen, dass die LMFP innerhalb der ersten zwei Wochen nach Schlaganfall bei schwer betroffenen Patienten im Vergleich zu leicht betroffenen Patienten signifikant erhöht war.¹⁷ Davon ausgehend ist anzunehmen, dass über die Ausprägung der LMFP im Akutstadium eine Einteilung hinsichtlich der Schwere des Schlaganfalls möglich ist. Diese stellt sich insoweit dar, als dass die LMFP umso stärker ausgeprägt ist, je schwerer betroffen ein Schlaganfallpatient ist. Dieser Zusammenhang wird über eine Korrelation zu den Ergebnissen der funktionellen Testung sichtbar.

2. Findet eine Veränderung der LMFP über die Zeit statt, welche im Zusammenhang zur funktionellen Erholung steht?

Hypothese: Die LMFP verändert sich von der Messung innerhalb der ersten zwei Wochen nach Auftreten des Schlaganfalls hin zu der Messung mindestens drei Monate nach dem Ereignis. Die Schwere der motorischen Betroffenheit nach einem Schlaganfall ist mit einer Erhöhung der LMFP in der frühen Phase des Schlaganfalls assoziiert. Gleichermaßen ist eine verhältnismäßig verringerte LMFP mit einer leichten Schlaganfallsymptomatik vereinbar.¹⁷ Im Verlauf kommt es zu einer Veränderung der LMFP durch die Reorganisation des motorischen Systems, wobei bei schwer betroffenen Patienten, welche eine gute Erholung vorweisen, eine stärkere Verminderung der LMFP über die Zeit erfolgt. Patienten, welche initial schwer betroffen sind und eine prolonierte starke Symptomatik aufweisen, zeigen eine geringere Verminderung der LMFP-Werte. Initial leicht betroffene Patienten, welche eine zunehmende Erholung vorweisen, zeigen einen weiteren Abfall der LMFP im Sinne einer Reintegration des motorischen Systems. Der LMFP Abfall steht im Zusammenhang mit der funktionellen Erholung und der Verbesserung der Ergebnisse der funktionellen Testung. Diese Annahme basiert auf der Grundlage, dass eine chronische kortikale Überaktivität in der Bildgebung nach Schlaganfall mit einem schlechteren Outcome im Vergleich zu einem Abfall dieser Aktivität über die Zeit assoziiert ist.^{10,81-84}

3. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Präsentation der LMFP innerhalb der ersten zwei Wochen nach Ereignis und der funktionellen Erholung in der späteren Phase des Schlaganfalls?

Hypothese: Die Darstellung der LMFP innerhalb der ersten zwei Wochen nach Auftreten des Schlaganfalls ermöglicht eine Prädiktion der funktionellen Erholung

in der späteren Phase. Tscherpel und Kollegen konnten darlegen, dass Schlaganfallpatienten mit einer initial erhöhten LMFP ein schlechteres funktionelles Outcome aufweisen, als diejenigen, welche eine niedrige LMFP präsentieren.¹⁷ Davon ausgehend kann geschlossen werden, dass das Ausmaß an Dysfunktion des motorischen Netzwerks über die LMFP dargestellt werden kann. Der Umfang der Erholung ist daraus folgend umso stärker eingeschränkt, je ausgeprägter die LMFP in der frühen Phase des Schlaganfalls ausfällt.

3. Material und Methoden

3.1 Probanden

Es wurden 15 de-novo Schlaganfallpatienten (1 weiblich, 14 männlich; *Altersmittelwert* = 66.7, *SD* = 12.5) mit einer leichtgradigen bis schweren Schlaganfallsymptomatik (ARAT *Mittelwert* = 13.9, *SD* = 21.2, *R* = 53; Motricity Index *Mittelwert* = 34.7, *SD* = 34.6, *R* = 95.5; NIHSS *Mittelwert* = 8.7, *SD* = 3.3, *R* = 35) in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität zu Köln rekrutiert. Die Größe dieser Stichprobe gilt als ausreichend, um signifikante Unterschiede festzustellen.^{39,89,183} Weiterhin entspricht sie der benötigten Probandenanzahl einer a-priori Power Analyse auf bivariate Korrelation.¹⁸⁴ Die erste Untersuchung fand in der frühen Phase bis zu 14 Tage nach dem Schlaganfallereignis statt (*Mittelwert* = 6.9 Tage, *SD* = 2.9, *R* = 10) und die zweite Messung frühestens 90 Tage nach Beginn der Symptomatik (*Mittelwert* = 138 Tage, *SD* = 28.5, *R* = 84).

Im Zuge der Studie galten folgende Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien für Patienten:
Einschlusskriterien:

Alter: 40-90 Jahre
schriftliche Einwilligung
ischämischer Schlaganfall, verifiziert über eine diffusionsgewichtete MRT Messung
<14 Tage nach Symptombeginn
Unilaterales Funktionsdefizit der Hand

Ausschlusskriterien:

keine Kontraindikationen gegenüber TMS (beispielsweise Epilepsie, Herzschrittmacher Implantate, elektrisch leitende Implantate im Kopfbereich, keine Einnahme von Neuroleptika oder Antidepressiva)¹⁸⁵
kein bihemisphärischer Infarkt
kein hämorrhagischer Infarkt
keine kognitiven Einschränkungen oder Aphasie, welche eine Einverständniserklärung nicht ermöglichen

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln bewertet und genehmigt und auf Grundlage der Helsinki-Konvention durchgeführt.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 TMS

Zur Stimulation wurde eine sogenannte „figure-of-eight“ Spule (Alpha Film Coil, Ø 70 mm Standard Coil, Magstim Co., Whytland, Dyefield, UK), welche über einen Magstim Super Rapid² Stimulator (Magstim Co., Whytland, Dyefield, UK) angesteuert wurde, verwendet.

Die Stimulation erfolgte über dem M1, der vom Schlaganfall betroffenen Hemisphäre. Die Ableitung von MEPs wurde über Oberflächenelektroden vom Typ Ag/AgCl (Tyco Healthcare, Johnson Controls, Milwaukee, Vereinigte Staaten) am Musculus interosseus dorsalis 1 der betroffenen Hand aufgenommen. Diese leiteten das Signal an einen Analogwandler der Firma ADInstruments (PowerLab 26T, ADInstruments, Oxford, UK) weiter. Mittels der Software Labcharts 8.0 (ADInstruments, Oxford, UK) wurden die Ableitungen dargestellt. Die Spule wurde tangential zur Kopfhaut in einem Winkel von 45 ° bei anterior-posteriorer Achse angelegt. Hierbei wurde die Spulenposition kontinuierlich über ein stereotaktisches System zur Neuronavigation (BrainSight2, V.2.0.7, Rogue Research Inc., Montreal, Canada) dargestellt.

Technische Parameter der Magstim Alpha Coil:

Durchschnittliche Induktion	16 µ Henry
Durchschnittlicher Spulendurchmesser	2 x 90 mm
Kabellänge	2 m
Gewicht	1,76 kg
Stärke des magnetischen Feldes	0,92 T

3.2.2 EEG

Die Ableitung des EEG erfolgte über ein speziell für TMS ausgelegtes, Artefakte verringerndes EEG-System (BrainAmp DC, Brain Vision, München, Deutschland) und wurde über eine hochauflösende EEG Kappe (EasyCap-Fast'n Easy 64ChBrainCap TMS, Brain Vision, München, Deutschland) mittels 62 Elektroden abgeleitet. Standardisiert wurden die Elektroden nach dem international gültigen 10/20 System abgeleitet und zwar nach der Positionierung: Fp1, Fp2, AF7, AF3, AF4, AF8, F7, F5, F3, F1, Fz, F2, F4, F6, F8, FT7, FC5, FC3, FC1, FC2, FC4, FC6, FT8, T7, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, T8, TP7, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, TP8, P7, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, P8, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, PO9, O1, Oz, O2. Die Erdung wurde an die AFz-Elektrode angeschlossen. Als Referenz diente eine FCz Elektrode. Eine Elektrode (EKG) leitete die elektrische Aktivität des Herzens ab, während zwei weitere (EOG) sowohl vertikale als auch horizontale Augenbewegungen erfassten. Diese

waren unterhalb des rechten Auges und lateral des Kanthus des linken Auges positioniert. Die Aufzeichnung der Daten erfolgte mittels der Programmsoftware Brain Vision Recorder (Brain Vision, München, Deutschland). Damit es zu einem möglichst geringen Widerstand (<5 Ω) zwischen den Elektroden und der Kopfhaut kam, wurden folgende Maßnahmen ergriffen: primär wurden die Stellen unter den Elektroden mit einem Hautdesinfektionsmittel (Kodan Tinktur forte, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland) gereinigt und mit einem abrasiven Gel (Nuprep Skin Prep Gel, Weaver and Company, Aurora, USA) behandelt. Im Anschluss wurden die Elektroden mit einem Elektrodengel (Abralyt HiCl Elektrodengel, EasyCap GmbH, Wörthsee, Deutschland) befüllt. Die EEG-Signale wurden über einen High Pass Filter von 0,1 Hz und einen Low Pass Filter 1 kHz geleitet. Die Abtastrate entsprach 5 kHz bei einer Auflösung von 0,1 µV/bit. Um die Knochenleitung zu minimieren, wurde zwischen der Spule und der EEG Kappe ein dünner Plastikfilm aufgelegt.¹⁵⁹

3.3 Methoden

3.3.1 Edinburgh Händigkeitsinventar

Zur Erfassung der Händigkeit wurde das Edinburgh Händigkeitsinventar als subjektiver Parameter gewählt.¹⁸⁶ Die Probanden erhielten 12 Fragen mit der Aufgabe zu definieren, ob sie die darin benannten Tätigkeiten mit der rechten oder der linken Hand vollziehen. Folgende Parameter wurden erfragt:

- Schreiben
- Zeichnen
- Werfen
- Eine Schere halten
- Zahneputzen
- Messerposition am Esstisch
- Löffelnutzung
- Obere Hand beim Kehren mit einem Besen
- Hand die das Streichholz beim Anzünden hält
- Öffnen des Deckels einer Box

Additional erfolgen zwei Kontrollfragen zur globalen rechts/links Präferenz:

- Gewählter Fuß beim Schießen eines Balls

- Dominantes Auge

Die Summe der rechtsseitigen Tätigkeiten wurde mit der Summe der linksseitigen Tätigkeiten subtrahiert und durch die Gesamtsumme dividiert und im Anschluss mit 100 auf Prozentwerte faktorisiert.

3.3.2 Vigorimeter

Zur Objektivierung der Handkraft wurde ein Martin Vigorimeter (KLS Martin Group, Tuttlingen, Deutschland) verwendet. Hierbei handelt es sich um einen ballförmiger runden Druckabnehmer, welcher mit einem Manometer verbunden ist. Im Zuge der Messung werden die Hände jeweils drei Mal abwechselnd getestet. Die erreichten Druckwerte werden erfasst und der Mittelwert der drei Messungen jeder Hand zur Ergebnisauswertung verwendet. Bei gesunden Probanden entspricht die zu erwartende Druckkraft bei weiblichen Probanden 70 – 125 kPa und bei männlichen Probanden 80 – 130 kPa. Die vom Schlaganfall betroffene Hand wurde zuerst getestet. Aus den absoluten Werten der Griffkraft wurde zudem die relative Griffkraft der betroffenen Hand berechnet.¹⁷ Dieser ergibt sich aus der Formel: (Griffkraft in bar der betroffenen Hand/Griffkraft in bar der nicht betroffenen Hand) x 100 = relative Griffkraft in Prozent.

3.3.3 Action Research Arm Test

Die motorische Funktion der oberen Extremität wurde über den Action Research Arm Test (ARAT) ausgewertet.¹⁸⁷ Der Test inkludiert 19 Aufgaben, die in ihrer Gesamtheit die Funktion der distalen und proximalen oberen Extremität erfassen. Dies erfolgt mittels Testung der Fähigkeit Objekte von verschiedener Größe, Form und Gewicht zu händeln. Hierbei werden Griffmuster der Hand, sowie fein- und grobmotorische Bewegungen einzeln evaluiert. Jede Aufgabe wird mit einem Score zwischen null und drei Punkten bewertet, wobei höhere Werte einen besseren motorischen Status repräsentieren als niedrigere Werte. Daraus ergibt sich ein maximaler Testscore von 57 Punkten für jeden Arm.

3.3.4 Motricity Index

Der Motricity Index testet über sechs verschiedene Aufgaben die Kraft in der oberen und unteren Extremität im Seitenvergleich und bewertet diese mit einem Score.¹⁸⁸ Dieser Score ermöglicht es pro Extremität und Körperhälfte ein Maximum von 99 Punkten zu erreichen. Hohe Werte entsprechen hierbei einer guten motorischen Performance. Der Test ist simpel

und zeitsparend durchführbar und benötigt lediglich einen Würfel mit 2.5 cm Kantenlänge als Utensil. Es werden Spitzgriff gegen Schwerkraft und Widerstand getestet. Weiterhin werden ohne Utensil Ellenbogenflexion, Schulterabduktion, plantare Dorsalextension, Knieextension und Hüftflexion gegen die Schwerkraft und Widerstand evaluiert. Zur Differenzierung der Funktionseinschränkung im Bereich verschiedener Körperebenen wurde der Motricity Index sowohl für die betroffenen Körperhälfte, den betroffenen Arm und die betroffene Hand einzeln berechnet.

3.3.5 National Institutes of Health Stroke Scale

Die *National Institutes of Health Stroke Scale* ist eine punktbasierter Bewertungsform, um die Schwere eines Schlaganfalls zu objektivieren.^{47,189} Hierzu bedient sich der Test 15 verschiedenen Items. In jeder dieser Item Aufgaben können zwischen null und zwei beziehungsweise drei Punkte erreicht werden, wobei hohe Werte einem schweren Schlaganfallereignis entsprechen. Getestet werden die Teilbereiche Bewusstsein, Augenbewegung, Sehfähigkeit, Koordination, Sprache, Sensorik, Kraft der oberen und unteren Extremität, Gesichtsmuskelfunktion und Neglect. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, als Maximum einen Wert von 42 Punkten zu erreichen.

3.3.6 Versuchsdurchführung

Sämtliche Messungen fanden im TMS Labor der AG für Neuromodulation und Neurorehabilitation in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität zu Köln statt. Initial erfolgte bei allen Probanden die Durchführung des EHI. In der Folge wurde der NIHSS Score, als Parameter für die Einschränkungen durch den Schlaganfall, ermittelt. Im Anschluss folgen die Objektivierung der Griffkraft beider Hände mittels Vigorimeter, sowie die Erhebung des Motricity Index und anschließend des ARAT.

Daraufhin wurden die Elektroden für die MEP Bestimmung an der betroffenen Hand der Probanden angebracht. Zuerst erfolgte eine Reinigung der Hand durch ein Desinfektionsmittel (Kodan Tinktur forte, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland). Die Anode wurde über dem Muskelbauch des Musculus interosseus dorsalis manus I angebracht und die Kathode am lateralen Anteil des distalen Metacarpophalangealgelenks des zweiten Fingers der gleichen Hand. Die Erdung wurde über dem distalen palmaren Radioulnargelenk der gleichen Hand positioniert. Vor der Befestigung der Elektroden wurde ein Elektrodengel (Electrode Cream, GE Healthcare Europe GmbH, Freiburg, Deutschland) zur Minimierung des Widerstands verwendet. Daraufhin konnten die Elektroden mit dem digitalen Analogwandler verbunden und das Signal über die Software Labcharts 8.0 dargestellt werden.

In der Folge wurde die TMS Spule in Betrieb genommen und mit der stereotaktischen Neuronavigation gekoppelt. Den Probanden wurde ein Stirnband aufgesetzt, welches in der anterioren Position Referenzpunkte für die Neuronavigationskamera aufwies. Der Kontaktbereich mit der Haut wurde mit einer sterilen Komresse unterlegt, um den Druck durch den Auflagepunkt zu minimieren.

Es erfolgte eine Kalibrierung des Systems über die Referenzpunkte Nasenspitze, Nasion, infraconchal links und infraconchal rechts. Durch diese Maßnahmen ist es dem System möglich Variationen der Kopfposition im Raum zu verfolgen.

Die Daten wurden auf ein standardisiertes dreidimensionales MRT-Hirnmodell übertragen. In Folge dessen konnte mit der Spule der Gyrus praecentralis angesteuert werden, um den motorischen „Hotspot“ zu evaluieren.¹⁹⁰ Die Evaluation des Hand Kerngebietes auf dem motorischen „Hotspot“ erfolgte mittels Einzelstimulationen bei einer Frequenz von 0.2 Hz. Die Daten wurden über die MEP Elektroden aufgenommen und auf dem Bildschirm präsentiert, sodass über ein zirkuläres Suchprotokoll die Lokalisation mit der prominentesten Reizantwort aufgefunden werden konnte. Dieser Punkt wurde im System gespeichert und als Zielposition dargestellt, sodass während der Messungen die Position und Orientierung der TMS Spule durchgängig konstant waren. Die RMT wurde mittels eines Algorithmus im Rahmen des *Motor Threshold Assessment Tool 2.0* (<https://www.clinicalresearcher.org/software.htm>) bestimmt.

¹⁴³ Es handelt sich hierbei um ein zwölfstufiges Verfahren, welches die RMT als Anteil am MSO berechnet. Dies erfolgt durch Angaben des Untersuchers über die Auslösung eines MEP von mindestens 50 µV, zu definierten MSO Output Anteilen. Kommt es zu dem Phänomen, dass beim Patienten eine ipsiläsionelle Bestimmung der RMT nicht möglich ist - aufgrund von nicht auszulösenden MEPs bei 100 % MSO - so wird die kontraläsionelle Seite zur Bestimmung der RMT verwendet.¹⁵ Dies erfolgte, da unnötig hohe Stimulationsanteile aufgrund distaler Diskonnektionen, bei einem lokal erregbaren M1 Kortex vermieden werden sollten.¹⁷ Zur Bestimmung der Stimulationslokalisation über dem ipsiläsionellen M1 wurden in diesem Fall anatomische Landmarken verwendet, um den *Hand Knob* anzuvisieren.

Im Anschluss erfolgte das Anlegen des EEGs. Danach wurde erneut die RMT bestimmt, um Anpassungen vorzunehmen, sollte durch die Distanzzunahme zwischen Kortex und Spule aufgrund der EEG-Kappe eine Veränderung der initial bestimmten RMT auftreten. Im Anschluss daran startete der Versuch. Die Probanden saßen während der Messung in aufrechter Position auf einem Stuhl, welcher 70 cm von einem 24“ Bildschirm entfernt stand. War aufgrund der schweren Symptomatik der Patienten eine Messung im Stuhl nicht möglich, wurde die Messung in halbsitzender Position (45 ° Neigungswinkel) im Bett durchgeführt. Im Zentrum des Bildschirms wurde ein rotes Kreuz auf schwarzem Grund präsentiert, welches die Probanden visuell anvisieren sollten. Die Probanden wurden instruiert während der Messung möglichst entspannt und ruhig zu sitzen sowie Augenbewegungen und übermäßiges

Blinzeln zu vermeiden. Die Auslösung der Stimulation erfolgte softwaregesteuert in einem randomisierten Intervall von 6.5 bis 8.0 Sekunden über dem *Motor Hotspot* des M1. Es erfolgte eine Stimulation mit mindestens 100 Pulsen mit 80 % RMT Stimulator Intensität über dem ipsilateralen M1. Diese Stimulationsintensität gilt als ausreichend, um ein signifikantes Potential zu evozieren.^{17,153,191,192}

3.3.7 Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte mittels des Programms MatLab R2017b (The MathWorks, Natick, Vereinigte Staaten), der Open Source Software EEGLAB Toolbox und dem Plug-In TMS-EEG Signal Analyser.^{193,194} Zu Beginn der Auswertung erfolgte eine Sichtung der gewonnenen Daten und die manuelle Entfernung prominenter Artefakte wie Muskelzuckungen, fehlerhafter EEG-Kanäle oder Stimulationen. Insgesamt wurden pro Proband mindestens 90 Stimulationen zur Auswertung verwendet. Da der TMS Impuls selbst ebenfalls einen Störfaktor darstellt, wurde das Signal 2 ms vor bis 10 ms nach dem Impuls entfernt und es erfolgte eine Interpolierung dieses Bereichs mittels der Grundfrequenz, um Datenverlust zu vermeiden.¹⁹⁴ Danach konnte eine Filterung der Daten vorgenommen werden. Die Daten wurden über einen Bandpass Filter (1 bis 60 Hz, Butterworth dritter Ordnung) und anschließend über einen Bandstopfilter (49 bis 51 Hz, Butterworth dritter Ordnung) geleitet. Es erfolgte anschließend das Herunterrechnen des Signals auf 625 Hz sowie die Segmentation in Epochen von 1000ms vor und nach dem TMS Impuls.¹⁹⁴ Kanäle mit schlechter Signalqualität wurden mit Basisfrequenzdaten interpoliert.¹⁹⁵ Es erfolgte sowohl eine Basisfrequenzkorrektion als auch eine Mittelung der EEG Daten.¹⁹⁶ Augenbewegungs-, Muskel- und somatosensorische Artefakte wurden mittels *Independent Component Analysis* über den *runica* Funktionsalgorithmus der EEG-Lab Toolbox entfernt.¹⁹³

Zur Bestimmung der lokalen Reizantwort wurde die LMFP über den beiden M1 als Funktion der Zeit berechnet. Hierbei entspricht die LMFP, wie bereits in Kapitel 2.2.12 erwähnt, der quadratischen Wurzel der Summe der quadrierten gemittelten TEP Komponenten über die Zeit der ROI EEG-Kanäle.

Zur Berechnung der LMFP wurden die EEG Kanäle mit direktem lokalem Bezug zum primären Stimulationsort gewählt.^{17,182} Unter der Annahme, dass sich der M1 unterhalb der Elektroden C3 beziehungsweise C4 befindet, komputierten wir einen anteromedialen Bereich in Bezug auf den M1 (C3, Cz, FC1, C1, FC3/C4, Cz, FC2, C2, FC4), sowie ebenfalls einen posterolateralen Bereich (C3, CP5, CP3, C5/C4, CP6, CP4, C6). Dies diente dazu der Struktur des Gyrus praecentralis zu folgen, welcher von dorsokaudal nach ventrokranial verläuft und den M1 inkludiert. Auf diese Weise konnte die lokale Reizantwort, bei gleichzeitiger Beachtung der anatomischen Strukturgrenzen, ganzheitlich erfasst werden. Zur Bestimmung der LMFP

Werte, welche eine signifikante Änderung im Vergleich zur Baseline (-300 ms bis -50 ms) aufweisen, wurde ein Bootstrapping Verfahren (Permutationsanzahl = 1000; alpha Level < 0.01) auf Einzelprobandenebene angewandt.^{17,195,197} Das Integral innerhalb der signifikanten Aktivierungsmuster wurde im Zeitraum von 10 bis 100 ms und 100 bis 200 ms nach dem Stimulus berechnet.¹⁷ Dieses Zeitintervall folgt morphologisch dem biphasischen Aktivierungsverlauf des LMFP-Signals bei schwer betroffenen Schlaganfallpatienten und bildet somit die lokale Reizantwort auf den Stimulus in einem repräsentativen Zeitfenster ab.

3.3.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels der Software SPSS (SPSS Statistics, Version 27, IBM, Ehningen, Deutschland). Zur Testung der Daten auf Normalverteilung führten wir einen Kolmogorov-Smirnov Einstichprobentest durch. Als Signifikanzniveau für Parametrisität wurde ein Wert > 0.05 gewählt. In Abhängigkeit dieses Ergebnisses wurden die folgenden Testungen mit Tests für parametrische beziehungsweise nicht parametrisch geordnete Variablen durchgeführt.

Zur Bestimmung einer Korrelation der Ergebnisse der funktionellen Testung und der LMFP Parameter in der frühen Phase, führten wir eine bivariate Korrelationsanalyse mittels einseitiger Pearson- oder Spearman Korrelation durch ($p < 0.05$).

Um Unterschiede zwischen den LMFP Werten der ersten Untersuchung und der zweiten Untersuchung festzustellen, führten wir Einstichproben t-Tests beziehungsweise Wilcoxon Rangsummentests durch ($p < 0.05$). Um die Veränderung der LMFP Werte und der Werte der funktionellen Testung zu verdeutlichen, komputierten wir für jedes Parameterpaar aus erster und zweiter Untersuchung einen Veränderungswert als Delta nach der Formel:

$$\text{Messzeitpunkt 2} - \text{Messzeitpunkt 1} = \text{Veränderungswert}$$

Die daraus resultierenden Werte der Veränderung wurden ebenfalls durch Kolmogorov-Smirnov Einstichprobentests auf Normalverteilung getestet. Mittels bivariater Korrelationsanalyse erfolgte durch einseitige Pearson- oder Spearman-Korrelation eine Testung auf Zusammenhänge ($p < 0.05$).

Zur Bestimmung des Vorhersagewertes der LMFP Werte der ersten Untersuchung auf die Veränderungswerte der funktionellen Scores, berechneten wir eine einfache lineare Regressionsanalyse ($p < 0.05$) zur Aufklärung der Varia

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Ergebnisse

Insgesamt nahmen an der ersten Messung, wie bereits in der Methodik beschrieben, 15 Patienten teil. Alle Personen aus diesem Kollektiv standen ebenfalls für die zweite Messung zur Verfügung, sodass keine Ausfälle zu verzeichnen waren. Eine Darstellung der untersuchten Patienten findet sich in Tabelle 1.

Hinsichtlich der funktionellen Parameter zeigte sich bei den Patienten folgende Entwicklung: Die Werte im ARAT steigerten sich im Mittelwert von 13.9 ($SD = 21.2$) auf 27.1 ($SD = 25$) von der ersten zur zweiten Messung. Bei einem minimalen Testscore von 0 Punkten und 57 Punkten bei normaler motorischer Funktion lag durchschnittlich eine deutliche Besserung der Funktion der Armmotorik über die Zeit vor.

Die Werte des Motricity Index, bezogen auf die betroffene Körperhälfte, zeigten ebenfalls einen Anstieg von $M = 34.7$ ($SD = 34.6$) auf $M = 61.4$ ($SD = 29.8$). Bei einem Maximalwert von 99 Punkten bei normaler motorischer Funktion und 0 Punkten bei schlechter motorischer Funktion sahen wir hier ebenfalls eine Verbesserung der Funktionsniveaus.

In den Unterkategorien des Motricity Index verzeichneten die Patienten einen Mittelwertanstieg von 27.6 ($SD = 36.2$) auf 54 ($SD = 34.4$) im Teilbereich Arm (von maximal 99 Punkten) und von 8.3 ($SD = 11$) auf 21.5 ($SD = 23.8$) im Teilbereich Hand (von maximal 33 Punkten).

Der NIHSS Score sank im Durchschnitt von 8.7 ($SD = 3.3$) auf 4.6 ($SD = 3$) Punkte.

Hingegen erhöhte sich die mittlere relative Griffkraft bei den Patienten von 25.7 ($SD = 38$) auf 36.3 ($SD = 41.3$). Eine graphische Darstellung zur Übersichtlichkeit findet sich in Abbildung 2.

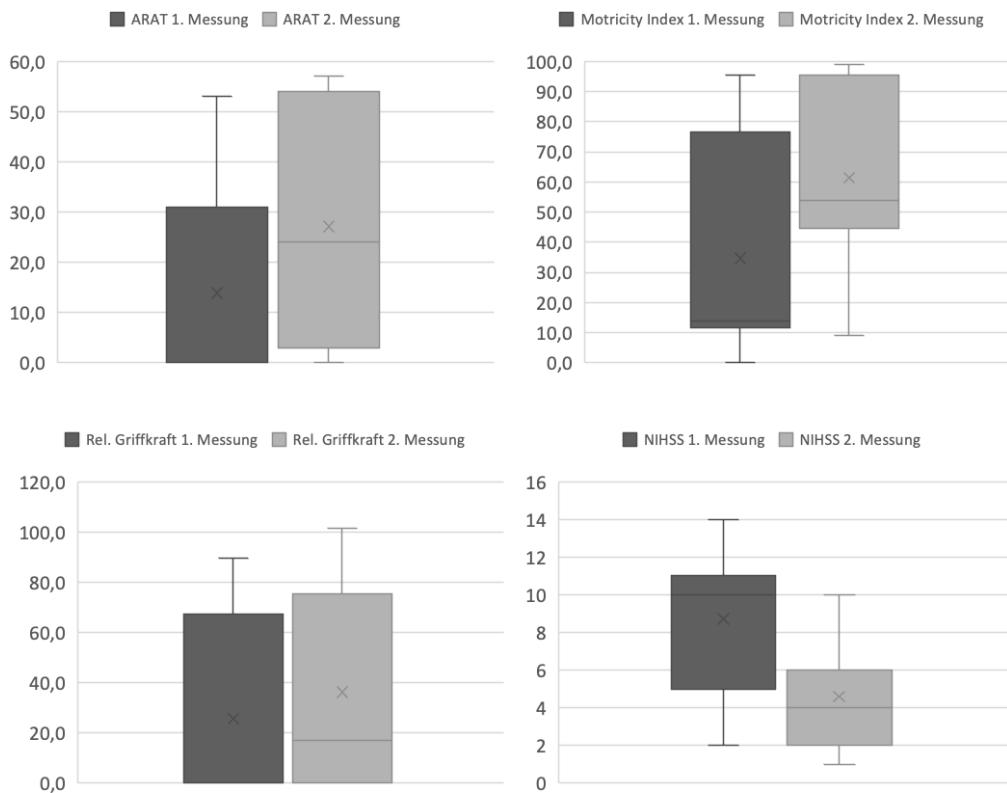


Abbildung 2: Veränderung der klinischen Funktionswerte

Die Abbildung stellt die Werte der funktionellen Testungen im zeitlichen Verlauf als Boxplot Diagramm dar. Die Kreuze markieren hierbei die jeweiligen Mittelwerte und die horizontalen Linien den Median.

Patient	Daten				1. Messung				2. Messung			
	A	G	BeH	MEP	d	AR	MI	NI	d	AR	MI	NI
1	61	M	Li	N	9	0	0	12	123	0	31	6
2	80	M	Re	N	2	0	16	10	125	3	52	6
3	76	M	Re	P	10	53	90	2	99	54	95.5	2
4	64	M	Li	P	7	31	76.5	5	183	54	81.5	1
5	51	M	Li	N	12	0	14	14	167	4	48	9
6	74	M	Re	P	6	52	77	4	119	57	99	2
7	52	M	Li	P	4	22	61.5	8	151	56	99	2
8	68	M	Li	N	11	0	13.5	11	116	0	16	9
9	66	M	Li	P	7	47	95.5	5	110	51	95.5	2
10	52	M	Re	N	8	0	14	10	161	24	60.5	2
11	54	M	Li	N	2	0	4.5	10	139	0	9	10
12	87	M	Re	P	7	0	11.5	11	115	31	52.5	6
13	87	W	Re	P	7	0	28	9	111	3	44.5	4
14	73	M	Re	P	5	3	13.5	9	183	57	83.5	3
15	55	M	Li	N	6	0	4.5	11	169	13	54	5

Tabelle 1: Darstellung der untersuchten Patienten

Anmerkungen. A = Alter, G = Geschlecht, BeH = Betroffene Hemisphäre, MEP = MEP-Status, d = Tage post-Schlaganfall, AR = ARAT Score, MI = Motricity Index Score, NI = NIHSS Score, M = Männlich, W = Weiblich, Re = Rechts, Li = Links, P = Positiv, N = Negativ.

4.2 Die Reizantwort in der frühen Phase des Schlaganfalls

In der akuten Phase des Schlaganfalls konnten wir bei sieben schwer betroffenen Patienten einen biphasischen Verlauf der LMFP darstellen. Dieser präsentierte sich durch einen starken initialen Anstieg ab 10ms mit dominantem Maximalwert und einen starken Abfall innerhalb von 100ms nach Impulsabgabe. Zwischen 100 und 200 ms kam es in diesem Kollektiv zu einer weiteren, weniger stark ausgeprägten Welle mit geringer Oszillationsausprägung. Bei weniger schwer betroffenen Patienten sahen wir eine Kurve ohne biphasischen Verlauf mit multiplen Oszillationen.

In Abbildung 3 sind exemplarisch die LMFP Erregungskurven eines leicht und eines schwer betroffenen Patienten innerhalb der ipsilateralen Hemisphäre gegenübergestellt. Weiterhin präsentieren wir exemplarisch die Gegenüberstellung der LMFP Kurven in der nicht betroffenen Hemisphäre.

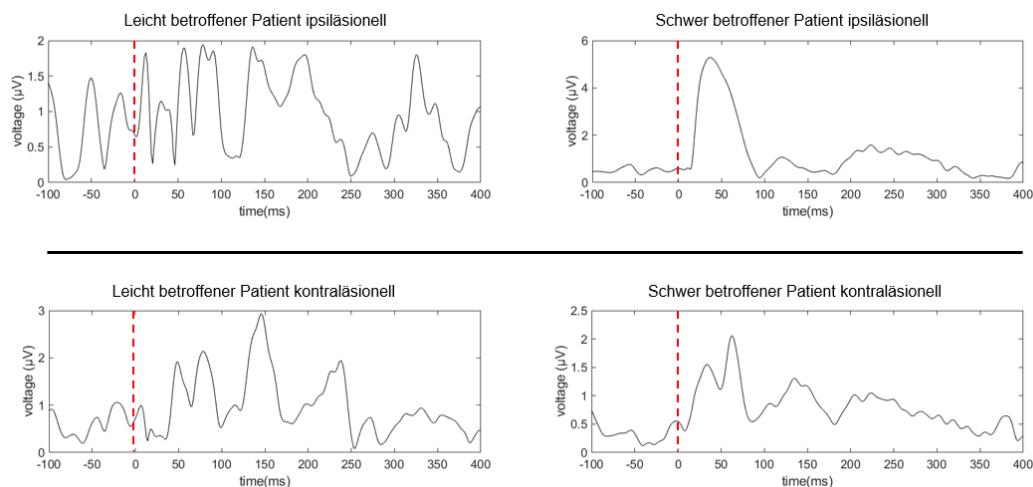


Abbildung 3: LMFP Kurven in der frühen Phase des Schlaganfalls

Die Grafik stellt die LMFP bei leicht und schwer betroffenen Schlaganfallpatienten in der frühen Phase nach Symptombeginn dar. Es fällt auf, dass der beschriebene ein biphasische Verlauf beim schwer betroffenen Patienten über der ipsilateralen Hemisphäre objektivierbar ist. Die rote Linie markiert den Zeitpunkt des TMS Impulses. Auf der y-Achse ist die Spannung in µV aufgetragen.

In der Korrelationstestung konnten wir Zusammenhänge zwischen der kumulativen Summe des LMFP Signals und den Werten der funktionellen Testungen objektivieren, welche eine Assoziation mit schlechteren motorischen Testwerten unter erhöhten LMFP Werten darlegen. Über der betroffenen Seite zeigte sich im frühen Zeitfenster im anteromedialen ROI eine negative Korrelation der LMFP mit den Werten des ARAT ($\rho = -0.492, p = 0.031$) und des Motricity Index ($\rho = -0.464, p = 0.041$). Ebenfalls über der betroffenen Seite zeigte sich im posterolateralen ROI im frühen Zeitfenster eine negative Korrelation zu den Werten des ARAT ($\rho = -0.544, p = 0.018$), zu den Werten des Motricity Index ($\rho = -0.483, p = 0.034$) und der

relativen Griffkraft ($\rho = -0.447$, $p = 0.048$). Zudem präsentierte sich hier eine positive Korrelation zu den Werten des NIHSS ($\rho = 0.492$, $p = 0.031$). Demzufolge konnte in beiden ROIs eine Assoziation einer stärker ausgeprägten LMFP mit einer schlechteren motorischen Performanz dargestellt werden.

Im anteromedialen Bereich der nicht betroffenen Hemisphäre konnte gleichermaßen im frühen Zeitfenster eine negative Korrelation mit den Werten des Motricity Index ($r = -0.449$, $p = 0.047$) demonstriert werden. Die Ausprägung der LMFP im posterolateralen ROI der nicht betroffenen Seite im frühen Zeitfenster war negativ mit dem Motricity Index ($r = -0.478$, $p = 0.036$) korreliert. Somit konnte auch auf der nicht betroffenen Seite der Befund, wenn auch lediglich auf den Motricity Index bezogen, bestätigt werden. Anzumerken ist, dass sämtliche Signifikanzen lediglich im frühen Zeitfenster nach Stimulus Abgabe nachgewiesen werden konnte. Die LMFP zwischen 100 und 200 ms konnte somit nicht mit der Schwere der motorischen Einschränkung assoziiert werden. Eine Darstellung über den Zusammenhang einer stärker ausgeprägten LMFP mit schlechteren motorischen Funktionstest sowohl auf ipsi- als auch auf kontraläsioneller Seite, ist in Abbildung 4 dargestellt.

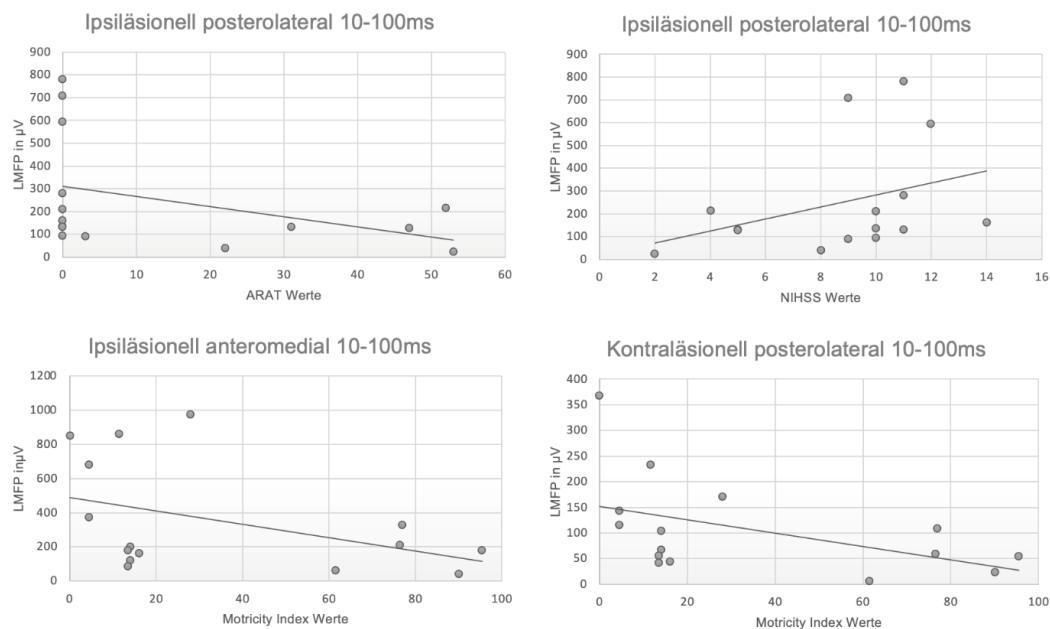


Abbildung 4: Korrelationen der LMFP in der frühen Phase des Schlaganfalls

In der Abbildung ist eine exemplarische Darstellung von Korrelationsgraden der LMFP Werte in der frühen Phase des Schlaganfalls mit den Werten funktioneller Testungen aufgeführt. Drei Graden zeigen die ipsiläsionelle und eine Gerade die kontraläsionelle Hemisphäre. Zentral ist im Titel die entsprechende ROI aufgeführt.

4.3 Die Reizantwort in der späten Phase des Schlaganfalls

Über die durchgeführten paarweisen Vergleiche der LMFP Werte in der frühen und späten Phase nach dem Schlaganfall, konnten wir im frühen Zeitintervall nach dem TMS-Puls (10-100 ms) in der Mehrzahl der Messungen einen individuellen signifikanten Abfall der LMFP von der ersten zur zweiten Messung nachweisen.

Im Zeitintervall zwischen 10 ms und 100 ms sanken die LMFP Werte der ipsiläsionellen Seite im anteromedialen ROI ($z = -3.107, p = 0.002$) und im posterolateralen ROI ($z = -1.977, p = 0.048$) signifikant. Ebenso zeigte sich hier die Reduktion der LMFP Werte in der nicht betroffenen Hemisphäre im anteromedialen ROI als relevant verschieden ($z = -2.919, p = 0.004$). Hingegen war in diesem Zeitintervall die posterolaterale ROI nicht signifikant erniedrigt ($z = -1.726, p = 0.084$), präsentierte allerdings ebenfalls Tendenzen hinsichtlich einer Reduktion.

Im späten Zeitintervall (100-200 ms) war weder im anteromedialen ROI im Bereich der ipsiläsionellen Hemisphäre ($t(14) = -0.063, p = 0.950$) noch in der kontraläsionellen Hemisphäre ($t(14) = -0.618, p = 0.547$) eine signifikante Reduktion nachweisbar. Gleichermaßen präsentierten sich die Unterschiede der LMFP Werte im posterolateralen ROI auf ipsiläsioneller ($z = -0.596, p = 0.551$) und kontraläsioneller Seite ($t(14) = 0.734, p = 0.475$) als nicht signifikant reduziert.

In Abbildung 5 sind die LMFP Werte des frühen Zeitintervalls der frühen und späten Phase nach dem Schlaganfallereignis gegenübergestellt.

Durch die Korrelation der Veränderungswerte von der ersten zur zweiten Messung konnte nachgewiesen werden, dass geringere Veränderungen der LMFP über die Zeit mit einer besseren motorischen Funktion drei Monate nach dem Schlaganfallereignis assoziiert waren. Das Ausmaß der Reduktion der ipsiläsionellen anteromedialen ROI LMFP zeigte im frühen Zeitintervall einen negativen Zusammenhang zum Anstieg der Werte des ARAT ($\rho = 0.530, p = 0.021$) und der relativen Griffkraft ($\rho = 0.515, p = 0.025$). Weiterhin bestand ein negativer Zusammenhang zum Anstieg der Werte des Motricity Index der Hand ($\rho = 0.480, p = 0.035$). Ebenfalls im frühen Zeitintervall war ein größerer Abfall der LMFP Werte im kontraläsionellen posterolateralen ROI stark negativ mit einem Anstieg der Werte des ARAT assoziiert ($\rho = 0.564, p = 0.014$).

Eine signifikante Korrelation des ipsiläsionellen posterolateralen ROI im frühen Zeitfenster fand sich nicht, allerdings war ein negativer Zusammenhang zum Anstieg der Werte des ARAT knapp nicht signifikant ($\rho = 0.436, p = 0.052$).

Eine graphische Darstellung der gefundenen Korrelationen findet sich in Abbildung 6.

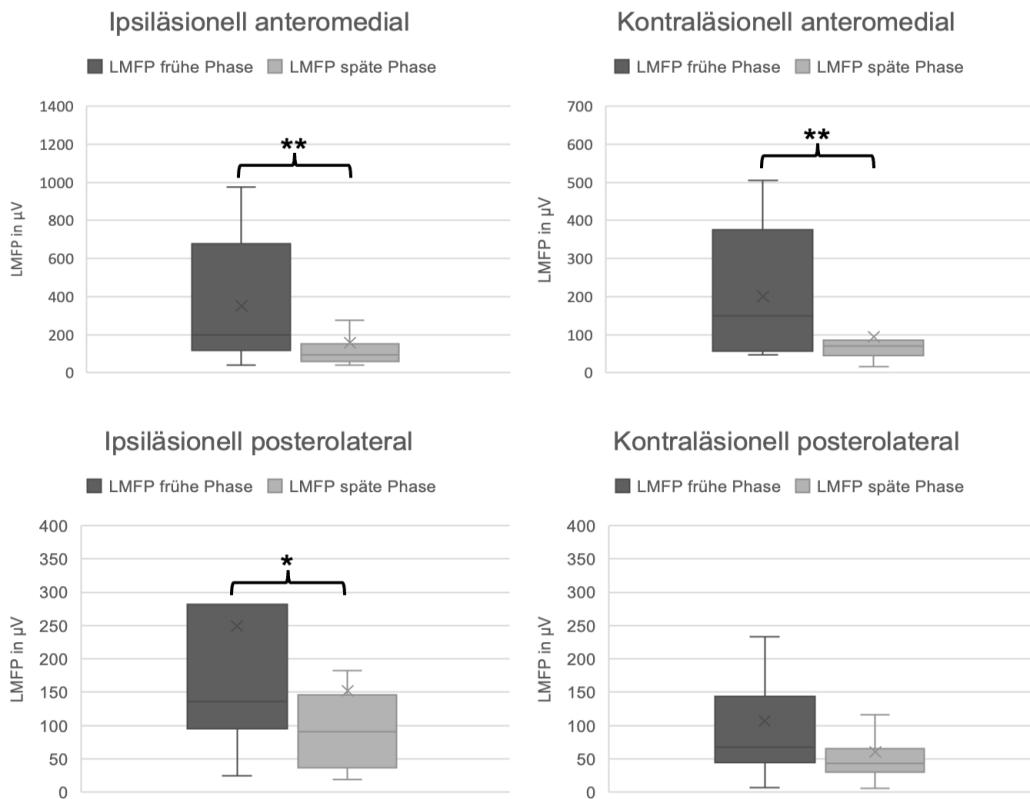


Abbildung 5: Die Veränderung der LMFP im zeitlichen Verlauf

Die Abbildung stellt die Veränderung der LMFP im zeitlichen Verlauf gegenüber. Mittelwerte sind mit einem Kreuz und Modalwerte mit einer Linie markiert. Bei signifikanten Unterschieden sind bei $p < 0.05$ ein und bei $p < 0.01$ zwei Sterne angegeben.

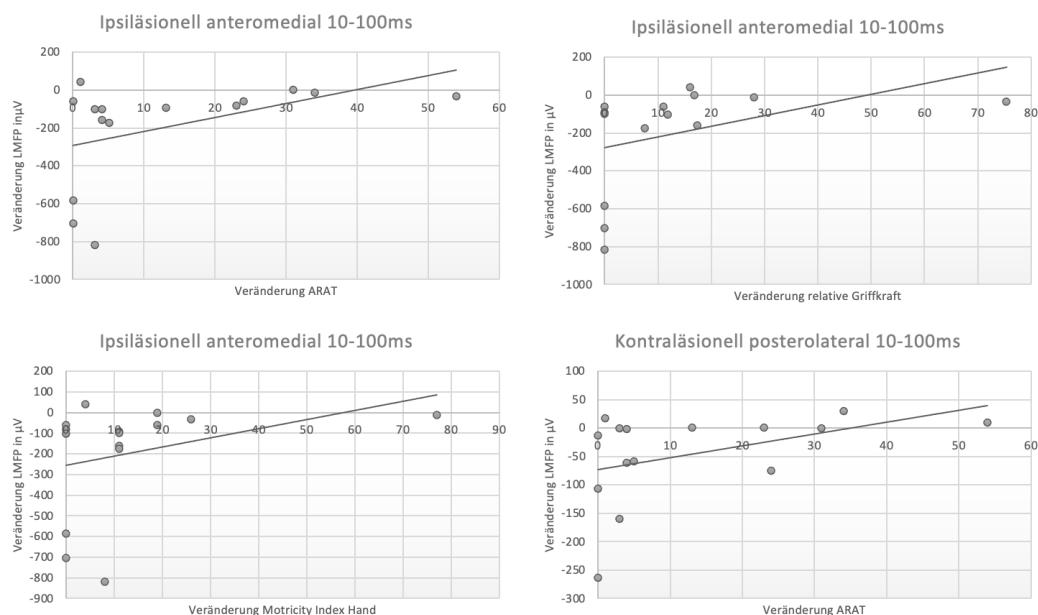


Abbildung 6: Korrelation der LMFP im zeitlichen Verlauf

Die dargestellten Korrelationsgraden beschreiben die absolute Veränderung der LMFP vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt in Relation zur Veränderung der absoluten Werte der funktionellen Testung vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt.

4.4 Die Vorhersage des späteren klinischen Funktionsstatus mittels LMFP

Mittels Korrelation der LMFP Werte in der frühen Phase des Schlaganfalls und den Werten der funktionellen Testung in der späten Phase, konnten Zusammenhänge eines erhöhten Ausprägungsgrades der LMFP in der frühen Phase und einer schlechteren klinischen Erholung aufgedeckt werden.

Die LMFP der ipsiläsionellen anteriomedialen ROI im frühen Zeitintervall zeigte einen starken negativen Zusammenhang zur späteren Verbesserung der relativen Griffkraft ($\rho = -0.5, p = 0.029$). In der nicht betroffenen Hemisphäre zeigte sich im selben Zeitintervall ebenfalls ein negativer Zusammenhang im anteromedialen ROI ($\rho = -0.446, p = 0.048$). Diese Zusammenhänge sind zur Veranschaulichung in Abbildung 7 dargestellt.

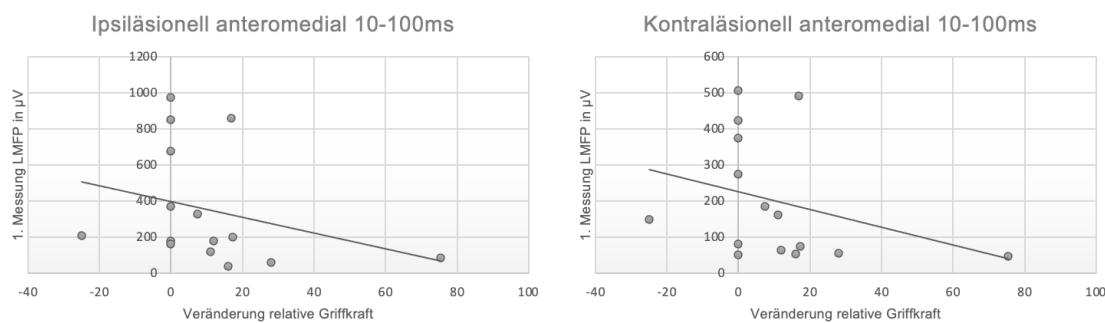


Abbildung 7: Korrelation der LMFP der frühen Phase mit der funktionellen Erholung

In der Abbildung ist die Korrelation der ursprünglichen LMFP Werte mit den Werten der absoluten Veränderung der relativen Griffkraft dargestellt. Höhere Werte der LMFP sind mit einer geringeren späteren Zunahme an Funktionalität verbunden.

Zur Aufklärung über die Relevanz der LMFP in der frühen Phase des Schlaganfalls hinsichtlich ihrer prädiktiven Funktion für das funktionelle Outcome in der chronischen Phase, führten wir eine lineare Regression durch, in welcher die LMFP, der ursprüngliche Testwert im Funktionstest und der MEP Status (positiv oder negativ) zur Bestimmung der Varianzaufklärung der Veränderung des komplementären Testwerts mindestens drei Monate nach dem Schlaganfallereignis verwendet wurde.

Wir konnten darlegen, dass die ipsiläsionelle anteromediale ROI im frühen Zeitintervall einen großen Anteil des Ausmaßes an Genesung erklären konnte. So konnte die Erholung des motorischen Defizits, gemessen im ARAT, zu 71.7 % (Korrigiertes $R^2 = 0.64, F(3, 11) = 9.3, p = 0.002$), die der relativen Griffkraft zu 63.1 % (Korrigiertes $R^2 = 0.631, F(3, 11) = 6.26, p = 0.01$), des Motricity Index zu 64.8 % (Korrigiertes $R^2 = 0.552, F(3, 11) = 6.747, p = 0.008$) und des Motricity Index des Armes zu 71.9 % (Korrigiertes $R^2 = 0.642, F(3, 11) = 9.37, p = 0.002$) erklärt werden.

Ebenfalls im ipsiläsionellen posterolateralen ROI konnte die LMFP im frühen Zeitintervall einen signifikanten Anteil der motorischen Erholung erklären. Hier konnte die Verbesserung der ARAT Werte zu 68 % (Korrigiertes $R^2 = 0.592$, $F(3, 11) = 7.79$, $p = 0.005$), der relativen Griffkraft zu 64.5 % (Korrigiertes $R^2 = 0.548$, $F(3, 11) = 6.66$, $p = 0.008$), des Motricity Index zu 53.5 % (Korrigiertes $R^2 = 0.409$, $F(3, 11) = 4.23$, $p = 0.032$) und des Motricity Index des Armes zur 69.5 % (Korrigiertes $R^2 = 0.611$, $F(3, 11) = 8.37$, $p = 0.004$) aufgeklärt werden.

Im Gegensatz dazu konnten durch die LMFP der ROI Kanäle der kontraläsionellen Hemisphäre nur leicht geringere Anteile der Regeneration erklärt werden. Im anteromedialen ROI im selbigen Zeitfenster konnte die Varianz der Veränderung des ARAT zu 56.7 % (Korrigiertes $R^2 = 0.449$, $F(3, 11) = 4.8$, $p = 0.022$), der relativen Griffkraft zu 56.6 % (Korrigiertes $R^2 = 0.445$, $F(3, 11) = 4.76$, $p = 0.023$), des Motricity Index zu 60.8 % (Korrigiertes $R^2 = 0.501$, $F(3, 11) = 5.68$, $p = 0.013$) und des Motricity Index des Arms zu 70.1 % (Korrigiertes $R^2 = 0.619$, $F(3, 11) = 8.578$, $p = 0.03$) demonstriert werden. Im posterolateralen ROI zeigte sich die Differenz noch etwas ausgeprägter mit einer Aufklärung der Veränderung des ARAT von 50 % (Korrigiertes $R^2 = 0.363$, $F(3, 11) = 3.664$, $p = 0.047$), der relativen Griffkraft von 38.8 % (Korrigiertes $R^2 = 0.221$, $F(3, 11) = 2.32$, $p = 0.132$), des Motricity Index von 43.9 % (Korrigiertes $R^2 = 0.287$, $F(3, 11) = 2.87$, $p = 0.085$) und des Motricity Index des Armes von 58 % (Korrigiertes $R^2 = 0.467$, $F(3, 11) = 5.09$, $p = 0.019$).

Besonders relevant ist, dass eine ausschließliche Vorhersage der Regeneration mittels ursprünglichem Testwert und MEP Status entweder nicht signifikant oder deutlich weniger aussagekräftig war als die Kombination mit den Werten der LMFP der ipsiläsionellen Hemisphäre. Die Vorhersage der Veränderung der ARAT Werte gelang so nur zu 42.8 % (Korrigiertes $R^2 = 0.333$, $F(2, 12) = 4.5$, $p = 0.035$) und des Motricity Index des Arms zu 53.9 % (Korrigiertes $R^2 = 0.462$, $F(2, 12) = 7.018$, $p = 0.01$). Varianzerklärungen der relativen Griffkraft (Korrigiertes $R^2 = 0.142$, $F(2, 12) = 2.16$, $p = 0.158$), des Motricity Index (Korrigiertes $R^2 = 0.287$, $F(2, 12) = 3.816$, $p = 0.052$) waren nicht signifikant.

5. Diskussion

5.1 Übersicht

Zur Übersichtlichkeit sollen die formulierten Hypothesen an dieser Stelle in ihrer Aussagekraft evaluiert werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse ausführlich diskutiert und in die bestehende Literatur eingeordnet.

Die erste Hypothese dieser Forschungsarbeit postulierte einen Zusammenhang zwischen der initialen Ausprägung der LMFP in der frühen Phase des Schlaganfalls und dem klinischen Bild der Patienten. Demnach sei eine stärker ausgeprägte LMFP mit einer schlechteren motorischen Funktion assoziiert. Sowohl auf ipsi- als auch auf kontraläsioneller Seite konnten wir im Bereich des M1 ein Muster erkennen, das dieser Hypothese entspricht. So waren hoch ausgeprägte Werte der initialen LMFP negativ mit den Werten des ARAT, des Motricity Index und der relativen Griffkraft korreliert, sowie positiv mit einem ausgeprägteren NIHSS Score. Dementsprechend konnte nachvollzogen werden, dass eine hohe initiale Ausprägung der LMFP mit einem motorisch schwerer ausgeprägten Schlaganfallbild einhergeht. Daher kann die erste Hypothese angenommen werden.

Die zweite Hypothese präsentierte eine mehrstufige Aussage. Wir postulierten, dass es zu einer Negativierung der LMFP zwischen der ersten und zweiten Messung auf individueller Ebene kommt. Wir konnten dies durch t-Tests beziehungsweise Wilcoxon Rangsummentests im frühen Zeitintervall bestätigen. In einem zweiten Schritt wurde angenommen, dass eine stärkere negative Veränderung der LMFP Werte über die Zeit mit einer Verbesserung der funktionellen Werte einhergeht. Hier konnten wir ein gegenteiliges Ergebnis zu unserer Hypothese aufzeigen. Im Gegensatz zur initialen Annahme, bestand bei geringerer Veränderung der LMFP-Werte eine verbesserte klinische Regeneration. Daher muss diese Hypothese abgelehnt werden. Die Ergebnisse zeigen allerdings einen vorher nicht antizipierten, signifikanten Zusammenhang auf.

In der dritten Hypothese wurde angenommen, dass die initiale Ausprägung der LMFP, Aussagen hinsichtlich der späteren funktionellen Erholung erlaubt. Wir sahen, dass initial höhere Ausprägungen der LMFP in der frühen Phase des Schlaganfalls mit einer schlechteren Erholung einhergingen. Durch eine lineare Regression konnten große Anteile der Varianz der Veränderung der klinischen Testwerte drei Monate nach dem Ereignis aufgeklärt werden. Aufgrund dessen, kann die dritte Hypothese ebenfalls bestätigt werden.

5.2 Die LMFP in der frühen Phase nach dem Schlaganfallereignis

5.2.1 Das langsame biphasische Wellenmuster über dem ipsilateralen M1

Im Bereich des ipsilateralen M1 konnte bei sieben Probanden ein Aktivierungsmuster abstrahiert werden, welches nicht einer normalen, hochfrequent oszillierenden Reizantwort entsprach, sondern vielmehr einem langsamen biphasischen Anstieg. Die Ergebnisse gehen mit den Befunden von Tscherpel und Kollegen einher, welche ebenfalls gleichartige biphasische Wellen, besonders bei schwer betroffenen Schlaganfallpatienten, unter TMS Stimulation feststellen konnten.¹⁷ Hierbei sahen wir, dass ein stärker ausgeprägtes LMFP Signal, welches in maximaler Ausprägung bei benannten Wellenformen vorlag, mit einer schlechteren motorischen Funktion einherging. Gleichartige biphasische, schnelle TMS Reizantworten wurden bereits in Untersuchungen des Non-REM (NREM) Schlafs, vegetativer Bewusstseinsstörungen und des Bewusstseins unter Anästhesie beschrieben.^{159,197,198}

Massimini und Kollegen untersuchten mit Hilfe eines hochauflösenden EEGs, während sich gesunde Probanden in der Phase des NREM Schlafs befanden, die kortikale Reizantwort bei TMS Stimulation über dem prämotorischen Kortex. Die auftretende biphasische, schnelle Welle wurde von den Autoren als Desintegration neuronaler Netzwerke unter NREM Schlaf gewertet.¹⁵⁹ Die Desintegration von Netzwerken wurde ebenfalls durch Rosanova und Kollegen in den Fokus gerückt. Diese wandten bei 17 Patienten, welche sich entweder innerhalb eines vegetativen Zustands, eines minimalen Bewusstseinszustands oder in einem Locked In Syndrom befanden TMS-EEG an, um die kortikale Reizantwort auf einen Impuls im Bereich des Gyrus frontalis superior und des Gyrus parietalis superior als Korrelat für das Bewusstsein zu evaluieren. Die Autoren waren sowohl in der Lage, aufgrund der Reizantwort den Bewusstseinszustand determinieren zu können, als auch in longitudinalen Untersuchungen die Veränderung der Reizantwort von einer langsamen und lokalen EEG-Welle zu einer komplexen, oszillierenden Reizantwort bei Besserung des Bewusstseinszustands über die Zeit nachzuweisen. Die Genese der Veränderung der Reizantwort, wurde nicht ausschließlich im Rahmen anatomischer Schädigungen, sondern vielmehr durch funktionelle Störungen in thalamo-kortikalen Netzwerken beziehungsweise der Reintegration dieser über die Zeit gewertet.¹⁹⁷ Auch Ferrarelli und Kollegen stellten den Mechanismus einer Disruption kortiko-thalamo-kortikaler Bahnen und einer Verminderung effektiver Konnektivität in den Vordergrund, um das Auftreten einer Zunahme der lokalen Reizantwort bis hin zu einer langsamen, biphasischen Antwort unter TMS-EEG und kontinuierlicher Vertiefung einer Sedierung mittels Midazolam an gesunden Probanden zu diskutieren. Hier zeigte sich trotz offensichtlich nicht bestehender anatomischer Schädigung bei gesunden Probanden, ein Erregbarkeitsmuster welches mit dem Muster in unserer schwer

betroffenen Schlaganfallpatientenpopulation vergleichbar ist. Auch die graduelle Zunahme der TMS Reizantwort unter Vertiefung der Sedierung kann in Bezug zum Kontinuum der Verschlechterung der motorischen Performanz und gesteigerter LMFP-Antwort gesetzt werden. Dies erlaubt die Annahme, die Genese der gefundenen Reizantwort ebenfalls unter der Annahme einer Disruption kortiko-thalamischer Netzwerke und einer Verminderung effektiver Konnektivität zu bewerten.¹⁹⁸ Effektive Konnektivität definiert sich hierbei über die Einflussnahme eines neuronalen Systems direkt oder indirekt auf ein anderes.¹⁹⁹ Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass als Grundlage für Bewusstsein, das thalamokortikale System in kausalen Interaktionen wirksam sein muss.²⁰⁰ In Zusammenhang zu unserer Untersuchung spekulieren wir, dass das thalamokortikale System direkt oder indirekt geschädigt ist und somit eine Netzwerkdesintegration stattfindet, welche sich auf die motorische Performanz auswirkt.

5.2.2 Die Desintegration von Netzwerken auf ipsilateraler Seite

Die Mechanismen, welche zur Desintegration von Netzwerken führen, wurden durch bereits in anderen Untersuchungen zu Bewusstseinseinschränkung, beleuchtet. So untersuchten Englot und Kollegen das Auftreten von Bewusstlosigkeit bei epileptischen Anfällen und stellten fest, dass die Ausbreitung der Erregung über die neokortikalen Strukturen nicht ursächlich für die Bewusstlosigkeit war, sondern vielmehr die Distribution der Erregung in subkortikale Bereiche.²⁰¹ Die Autoren postulierten hier eine tragende Rolle der funktionellen Inhibition kortiko-thalamischer Bahnen. Auf funktionaler Ebene könnte dies durch die Netzwerk-Bistabilitätstheorie erklärt werden, welche die Aktivität des kortikothalamischen Systems während Phasen des physiologischen Bewusstseinsverlusts beschreibt.²⁰² Hierbei kommt es durch Influx und Efflux von Kalium und Natrium zu einer kontinuierlichen langsameren Oszillation. Die Frequenz dieser sei durch die kortiko-kortikalen Verbindungen determiniert und wird durch thalamo-kortikale Konnektivität und einem Wechsel zwischen Exzitation und Inhibition beeinflusst.

Die Begründung hierfür und warum eine fokale Schädigung, beispielweise durch einen Schlaganfall, Einfluss auf dieses System nehmen mag, kann durch Auswirkungen einer Dysbalance zwischen genereller Exzitation und Inhibition im Rahmen der Disruption kortikokortikaler und kortiko-thalamischer Netzwerke betrachtet werden.²⁰³ Demnach erfolgt als Reaktion auf eine Hirnschädigung, beispielsweise als Folge einer hypoxämischen Versorgungslage, eine Reduktion exzitatorischen Neurotransmissionen und somit ein Anstieg von Inhibition. Eine besonders relevante Neuronenpopulation in diesem Zusammenhang bestünde über die mittelgroßen dornenträgenenden Projektionsneurone (*Medium spiny neurons*), welche im physiologischen Zustand eine Disinhibition des Thalamus fördern.²⁰⁴ Die

Feuerrate dieser Projektionsneurone hängt wiederum eng mit exzitatorischen Afferenzen aus kortiko-striatalen und thalamo-striatalen Verbindungen zusammen.²⁰⁵ Daher kann eine Deafferenzierung als Folge einer fokalen Schädigung des Gehirns, wie bei einem Schlaganfall, zu einer Inhibition des thalamischen Systems führen, auch wenn dieses nicht direkt betroffenen ist.²⁰³ Somit können auf diesem Weg indirekt auch kortiko-thalamische und kortiko-kortikale Netzwerke desintegriert werden. Je ausgeprägter diese Desintegration sein mag, desto stärker scheint ein LMFP Signal ableitbar zu sein. Die Näherung dieses Ansatzes beruht nicht nur auf theoretischen Konstrukten, sondern ebenfalls auf Konnektivitätsanalysen von Schlaganfallpatienten, sodass ein kausaler Zusammenhang greifbar scheint.

Auch im Bereich des Schlaganfalls ist die Reduktion von effektiver Konnektivität und Disruption von Afferenzen ein bekanntes Phänomen.¹⁰ In diesem Zusammenhang führt eine fokale Läsion zu einer Reduktion von exzitatorischen Einflüssen auf distinkte aber vernetzte Abschnitte. Dieser Prozess der passiven Inhibition durch Wegfall von Konnektivität wird als Diaschisis bezeichnet.^{77,206}

Grefkes und Kollegen konnten mittels fMRI nachweisen, dass die intra- und interhemisphärische Vernetzung von motorischen kortikalen Netzwerken bei subkortikalen Schlaganfällen gestört wurde.³⁹ So konnte dargestellt werden, dass die intrahemisphärische Vernetzung zwischen SMA und M1 trotz distantem Läsionsort gestört war. Zudem kam es zu einer verminderten Konnektivität zwischen den homologen bilateralen SMA. Diese Befunde werden durch die Arbeit von Carter und Kollegen unterstützt.⁶⁷ Die Arbeitsgruppe kontrollierte mittels funktioneller Konnektivitätsanalyse die Aktivität von somatomotorischen Netzwerken in der akuten Phase nach einem Schlaganfall. Hierbei wurden die Konnektivität von Thalamus, Putamen, sekundär somatosensorischen Kortex, SMA, Cerebellum und des Sulcus Centralis untersucht. Besonders das Ausmaß interhemisphärischer Vernetzung der Motorareale konnte in Assoziation zum funktionellen Status der Patienten gebracht werden. Die Konnektivitätsanalyse zeigte ebenfalls eine Reduktion der ipsiläsionellen Aktivität der Motornetzwerke im Vergleich zur kontraläsionellen. Aufgrund der geringen Gesamtkonnektivität konnte allerdings kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden.

Hingegen konnte in einer longitudinalen Studie mit zehn Schlaganfallpatienten dargestellt werden, dass es im Rahmen des Akutereignisses zu einer reduzierten Konnektivität im ipsiläsionellen Thalamus der Patienten kam.⁶⁸ Gleichzeitig kam es zu einer Steigerung der regionalen Zentralität im Bereich des ipsiläsionellen M1. Die Autoren begründeten die Zentralität im Bereich des M1 mit dem Aussprießen neuer Neuronenverbindungen im zeitlichen Verlauf nach dem Schlaganfall und dem Fokus dieser Neuroplastizität auf dem motorischen System.³⁷

Die Studien legen dar, dass es nach einem cerebralen infarziellen Ereignis zu einer messbaren Störung der funktionellen Konnektivität in kortiko-kortikalen und thalamischen Verbindungen

kommt. Dies kann in das bestehende Modell des Bewusstseinverlusts unter Disruption dieser Systeme integriert werden und ermöglicht zumindest einen näherungsweisen Transfer auf Einschränkungen der Motorfunktion nach einem Schlaganfall.

Auch für eine Dysbalance zwischen Inhibition und Exzitation der ipsiläsionellen Hemisphäre mit einhergehender verminderter effektiver Konnektivität als Reaktion auf einen Schlaganfall, liegt eine unterstützende Datenlage vor. Clarkson und Kollegen untersuchten in einer Studie am Mausmodell die Auswirkungen von tonischer, extrasynaptischer, inhibitorischer GABA Aktivität in der Akutphase nach einem photothrombotischen Schlaganfallereignis im Bereich der vorderen Extremität.²⁰⁷ Es zeigte sich, dass durch spezifische Antagonisierung des GABA_A Rezeptors die tonische Inhibition signifikant gesenkt werden konnte. Weiterhin präsentierte die Behandlung mit dem Antagonisten eine Verbesserung des funktionellen Outcomes.²⁰⁷ Dieser Zusammenhang kann über die negative Auswirkung auf neuronale Plastizität durch GABAerge Inhibition erklärt werden. Diese begründet sich in der Exzitationsschwelle, welche durch GABA Einwirkungen heraufgesetzt wird.²⁰⁸ Vor diesem Hintergrund wird die Relevanz einer Verschiebung der Balance hinsichtlich der Inhibition als maladaptive Komponente in der Akutphase des Schlaganfalls weiterhin unterstrichen.

Die Auswirkung der Inhibition in der Akutphase lassen sich auch indirekt in thalamo-kortikalen Netzwerken darstellen. In einer Studie zur Untersuchung von Oszillationsmustern und Disruptionen normaler EEG Hintergrundaktivität bei Schlaganfällen konnte nachgewiesen werden, dass sich in epiinfarizellen und angrenzenden Regionen eine gesteigerte Delta-Wellen Aktivität vorlag.²⁰⁹ Die Präsenz von Deltawellen wird mit Strukturauffälligkeiten im Bereich tiefer kortikaler Schichten und der Konnektivität des Thalamus in Verbindung gebracht.²¹⁰ Diese Aktivität kann als Zeichen einer Deafferenzierung und Inhibierung kortikaler Neuronen verstanden werden.²¹¹ Hierbei ist relevant, dass die Entstehung von Delta Wellen nicht ausschließlich durch die primäre fokale Läsion, sondern vielmehr auch die Deafferenzierung von Axonen in subkortikalen Regionen begründet ist.²¹² Weiterhin zeigt sich auf subkortikaler Ebene, dass Läsionen des kortikospinalen Trakts inhibitorische Rückkopplungen auf den M1 zur Folge haben können.¹⁰ Somit könnte unabhängig von der Lokalisation des Schlaganfalls Einfluss auf das motorische System, vermittelt durch benannte thalamo-kortikale Netzwerkverbindungen, genommen werden. In unserem Patientenkollektiv lag keine direkte Schädigung des M1 vor, sodass wir unsere Befunde somit primär durch subkortikale Schädigungen mit resultierender Netzwerkdesintegration begründen können. Diese Ansicht wird durch eine Studie von Liepert und Kollegen gestützt, welche mittels TMS die Auswirkungen von Schlaganfällen in kortikalen und subkortikalen Arealen auf die Erregbarkeit des M1 untersuchten.²¹³ Hier zeigte sich bei subkortikalen Läsionen signifikante Verlängerungen der *Silent Period* hinsichtlich einer Weiterleitung des Impulses an die distale Muskulatur im Sinne einer ausgeprägten Inhibition. Dies wurde ebenfalls im Rahmen von

funktionellen Deafferentationen des M1 gewertet. Auch eine Studie von Classen und Kollegen konnte eine Verlängerung der *Silent period* im Rahmen von subkortikalen Schlaganfallereignissen nachweisen.⁷⁵ Der Rolle einer Disruption thalamo-kortikaler und kortiko-kortikaler wurde auch in diesem Zusammenhang intensiv beleuchtet, Hier lässt sich wiederrum ein Rückschluss auf die anfänglich erwähnte Studienlage hinsichtlich Bewusstseinsstörungen und ihrer Ursache in einer gestörten effektiven Konnektivität durch eine Dysbalance zwischen Exzitation und Inhibition und somit erwachsender Unterbrechungen von Netzwerken, die durch eine langsame lokale Reizantwort auf einen TMS Impuls sichtbar wird, ziehen.²⁰³ Eine Betonung des spekulativen Charakters dieser Aussage, als komplexes Zusammenspiel einer Netzwerktheorie, der Übertragbarkeit auf Schlaganfälle und Einwirkung distanter Läsionen und Disruptionen von Axonverbindungen und daraus resultierender Inhibition unter Beteiligung des kortiko-thalamischen und kortiko-kortikalen Netzwerksystems, erscheint an dieser Stelle wichtig. Nichtsdestotrotz deuten das aktuelle Studienbild und unsere Befunde in der Gesamtschau darauf hin, dass die LMFP als Parameter zur Integrität einer solchen Netzwerkstruktur sachdienlich scheint und somit in den Fokus weiterer Forschung unter diesem Betrachtungswinkel gestellt werden sollte.

5.2.3 Interhemisphärische Inhibition auf die kontraläisionelle Seite

Auf der kontraläisionellen, nicht betroffenen Seite konnte ebenfalls eine veränderte Reizantwort, welche in ihrer Ausprägung auf individueller Ebene starke Unterschiede aufwies, beobachtet werden. So konnten auch hier Zusammenhänge hinsichtlich einer stärker ausgeprägten LMFP als Hinweis für einen schwerer betroffenen motorischen Status der Patienten abstrahiert werden. Da wir diese Region nicht direkt im Rahmen der Untersuchung mittels der TMS erregten, untersuchten wir dadurch vielmehr die lokale Reaktion der Neurone auf den weitergeleiteten TMS Impuls. Eine schnelle interhemisphärische Weiterleitung des Impulses und die Möglichkeit, die dortige lokale Reaktion zu messen, wurde bereits in früheren Studien nachgewiesen.^{150,176,214} Daher kann die LMFP Reizantwort hier, als standardisiert zu generierender und interpretierender Parameter, Auskunft über die Funktionalität von Kortex Arealen liefern.¹⁸² Dies basiert darauf, dass die LMFP als Abstraktion aus dem TEP die Möglichkeit bietet, die Erregbarkeit von kortikalen Strukturen zu bestimmen, wodurch auch Veränderung im Sinne von adaptierten Netzwerkstrukturen nach kontralateralen Schlaganfallereignissen dargestellt werden könnten.^{150,161,215} Unser Befund ist dahingehend zu interpretieren, dass eine Steigerung der Exzitabilität im kontralateralen M1 in der frühen Phase nach einem Schlaganfall mit einer Verschlechterung der funktionellen Fähigkeiten einherzugehen scheint. Eine Möglichkeit diese Befundung zu erläutern, besteht über die Theorie der interhemisphärischen Inhibition.

Die Integration von homologen und nicht homologen Strukturen, welche bilateral über den Corpus callosum verbunden sind, ist relevant für die präzise Ausführung von uni- und bilateralen Bewegungen.²¹⁶ Besonders während der Ausführung einer unilateralen Handbewegung kommt es gleichzeitig zur kontralateralen Inhibition durch den ausführenden Motorkortex.²¹⁷ Es wird angenommen, dass dieser Mechanismus der Verhinderung einer ungewollten Koaktivierung des kontralateralen Motorkortex dient und somit eine spiegelbildliche Aktivität der gegenseitigen Hand unterbinden kann.²¹⁶ Die Theorie der interhemisphärischen Inhibition ist allerdings nicht in der Lage bilateral gesteuerte motorische Aktivität als Ganzes zu erläutern. So beschreibt die Exzitationstheorie als Kontrast, einen Wechsel der Inhibition hin zu einer Exzitation zum Zeitpunkt, an welchem eine Bewegung einsetzt.²¹⁸ Allerdings sind die Theorien insoweit in Einklang zu bringen, als dass das Ausmaß an Inhibition und Exzitation aufgabenspezifisch zu wirken scheint.²¹⁹ Es liegen ebenfalls Hinweise dafür vor, dass direkte Verbindungen zwischen transkallosal laufenden Fasern exzitatorischer Form und inhibitorischen Netzwerkanteilen existieren, sodass durch glutamaterge exzitatorische Signale ebenfalls simultan GABAerge inhibitorische Signalwege aktiviert werden.^{220,221} Demzufolge kann dieses System als ein in Balance befindliches Konstrukt verstanden werden, welches bewegungs- und aufgabenabhängig entweder antagonistisch oder simultan agieren kann.²²²

Kommt es hingegen zu einem Schlaganfall wird dieses System von einer Balance in eine Dysbalance überführt. Bei einem einseitigen Schlaganfallereignis kommt es so zu einer herabgesetzten Inhibition durch die läsierte Hemisphäre transkallosal auf die gesunde Hemisphäre. Als Folge daraus stellt sich die kontraläsionelle Hemisphäre als gesteigert erregbar dar und übt durch die erhöhte eigene Aktivität eine Inhibition auf die ipsiläsionelle Hemisphäre aus.²²³ Wie im oberen Abschnitt bereits beschrieben, konnten wir eine solche gesteigerte Erregbarkeit ebenfalls nachweisen. Hinsichtlich der Bedeutung der gesteigerten Erregbarkeit der kontraläsionellen Hemisphäre und ihrer inhibitorischen Wirkung, muss eine Einordnung in die bereits vorliegende Studienlage erfolgen.

In einer Studie an chronischen Schlaganfallpatienten konnten Murase und Kollegen die Auswirkungen der benannten Dysbalance nachweisen.²¹⁸ Die Autoren beobachteten die elektromyographische Reaktionszeit auf eine Bewegungssignals des Zeigefingers bei sequentieller bilateraler TMS Pulsabgabe. Im Rahmen dessen war es möglich zu demonstrieren, dass die Abnahme an inhibitorischer Aktivität zum Zeitpunkt einer Bewegung bei Schlaganfallpatienten signifikant geringer ausfiel als bei gesunden Kontrollprobanden. In einem ähnlichen Setting und unter gleichermaßen durchgeföhrter Doppelpuls TMS Stimulation konnte sogar eine Verstärkung der Inhibition zum Bewegungsbeginn aufgezeigt werden.²²⁴ Einschränkend muss hier allerdings argumentiert werden, dass beide Studien im Stadium von mindestens sechs Monaten nach einem Schlaganfallereignis durchgeführt wurden und daher

eine direkte Anwendung auf die Situation in der frühen Phase nach Symptombeginn schwierig erscheint.

Studien am Tiermodell konnten allerdings bereits innerhalb der ersten sieben Tage nach einem Schlaganfallereignis eine starke Reduktion in der Erregbarkeit der ipsiläsionellen Hemisphäre nachweisen, die im Zusammenhang zu einer Okklusion der A. cerebri media stand.²²⁵ Dies kann in Relation zu einer ähnlich angelegten Studie von Buchkremer-Ratzmann und Witte betrachtet werden.²²⁶ Diese untersuchten bei photothrombotisch ausgelösten Schlaganfällen nach sieben Tagen die Erregbarkeit der kontralateralen Hemisphäre und konnten eine ausgeprägte Disinhibition nachweisen, welche die Autoren in Relation zu Deafferentationen von transkallosalen Fasern stellten. Interessanterweise konnte ein verstärkter Ausprägungsgrad der Disinhibition insbesondere bei subkortikalen Schlaganfällen nachgewiesen werden. Hinweise darauf, dass diese Veränderungen zugunsten einer kontraläsionellen Disinhibition bereits in einer sehr frühen Phase nach einer Gefäßokklusion auftreten kann, bieten Arbeiten am Mausmodell von Mohajerani und Kollegen.²²⁷ Diese untersuchten im kurzen Zeitintervall (<1 h nach provoziertem Schlaganfall) die sensorische Reizantwort des kontraläsionellen primären somatosensorischen Kortex auf eine Stimulation der kontralateralen vorderen Extremität. Es konnten auf diesem Wege stark gesteigerte Signale als Zeichen einer gesteigerten Erregbarkeit und somit Disinhibition nachgewiesen werden.

Diese Darstellung erhält Unterstützung durch weitere Studien, welche ebenfalls im Kontext von TMS Untersuchungen durchgeführt wurden.^{213,228} In der Studie von Liepert und Kollegen konnte bei einem überwiegend schwer betroffenen Patientenkollektiv (sieben von zehn Probanden stellten sich bei 100 % MSO MEP negativ dar) mit Schlaganfalllokalisationen im Stromgebiet der Arteria cerebri media eine Disinhibition und gesteigerte Erregbarkeit der nicht betroffenen Hemisphäre über ein Doppelpulsverfahren nachgewiesen werden. Ein ähnliches Ergebnis präsentierte die Studie von Manganotti und Kollegen, wobei in diesem Kontext insbesondere erwähnenswert ist, dass neben einer gesteigerten Disinhibition der kontraläsionellen Hemisphäre, eine Inhibition der ipsiläsionellen Hemisphäre ausschließlich bei MEP negativen Patienten zu beobachten war, wohingegen bei MEP positiven Patienten dieser Unterschied schwächer ausgeprägt war.²²⁸ Hierbei ist die Schwere des Schlaganfalls als mögliche Determinante zum Ausmaß der gemessenen Inhibition zu beachten, die einen Hinweis darauf bieten könnte, weshalb ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der LMFP und den funktionellen Fähigkeiten in unserer Patientenkohorte gemessen werden konnte.

Hintergründlich für den Wegfall der Inhibition von der ipsiläsionellen Seite auf die kontraläsionelle, werden, wie im oberen Abschnitt bereits angedeutet, Deafferentationen der beiden M1 Kortex Anteile zueinander diskutiert. In diesem Kontext liegen supportive

Ergebnisse von Bildgebungsstudien vor.^{67,70} Es wurde aufgezeigt, dass das Ausmaß von Disruption an interhemisphärischer funktioneller Konnektivität mit dem funktionellen klinischen Zustand der Patienten korrelierte. Weiterhin ermöglichte eine quantitative Läsionsanalyse die Aussage, dass das anatomisch strukturelle Ausmaß des Schlaganfalls nicht alleine den Verlust an funktioneller Konnektivität erklären konnte, sondern vielmehr eine Veränderung der funktionellen Netzwerke eine maßgebliche Rolle ausüben muss.⁶⁷ Park und Kollegen konnten in ihrer Studie nachweisen, dass das größte Ausmaß des Rückgangs von funktioneller Konnektivität zwischen dem ipsi- und kontralateralen M1 im Ruhezustand innerhalb des ersten Monats nach Schlaganfall auftrat und sich danach graduell besserte.⁷⁰

Hinsichtlich einer direkten Auswirkung der Aktivität des kontraläsionellen auf den ipsiläsionellen M1, konnten Grefkes und Kollegen mittels Bildgebung während unilateraler Handbewegungen, die effektive Konnektivität des M1 der gesunden Hemisphäre auf den M1 der betroffenen Hemisphäre bei Patienten im subakuten Stadium des Schlaganfalls messen.³⁹ Hierbei zeigte sich unter Bewegung eine gesteigerte Inhibition des kontraläsionellen auf den ipsiläsionellen M1. Diese direkte Einflussnahme wurde weiterhin über eine Korrelation zu den funktionellen motorischen Parametern unterstützt.

Auch Studien welche mittels niedrig Frequenz rTMS eine Abschwächung der Aktivität des kontraläsionellen M1 erwirkten, konnten eine Verbesserung der Motor Funktion der betroffenen Hand nachweisen.^{89,229} So konnten Mansur und Kollegen über eine Sham kontrollierte suppressive Stimulierung des M1 der gesunden Hemisphäre eine Steigerung der Geschwindigkeit und Reaktionszeit bei Aufgabenausführung mit der betroffenen Hand erwirken. Die Messungen wurden bei Patienten durchgeführt, welche vor weniger als einem Jahr ein Schlaganfallereignis erlitten hatten. Hingegen führten Nowak und Kollegen eine ähnliche Messung unter bildgebender Kontrolle bei Patienten in der subakuten Phase nach Schlaganfall durch. Sie konnten auf funktioneller Ebene eine Verbesserung von Griff- und Fingertapping Aufgaben nach niederfrequenter rTMS Stimulation feststellen. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Reduktion des Blutflusses im Bereich der kontraläsionellen Hemisphäre nach Stimulation.

Im Gegensatz zu diesen Befunden, welche eine maladaptive Rollte des kontraläsionellen M1 unterstützen, liegen hingegen auch TMS Studien vor, welchen es nicht gelang, mittels dieses Vorgehens, einen signifikanten Einfluss des M1 der nicht betroffenen Hemisphäre deutlich zu machen. Johansen-Berg und Kollegen untersuchten die Reaktionszeit der kontraläsionellen Hand auf kontraläsionelle Stimulation mittels Einzelpuls TMS in der chronischen Phase des Schlaganfalls.²³⁰ In diesem Fall konnte keine signifikante Veränderung auf M1 Ebene nachgewiesen werden. Vielmehr schien hingegen eine Stimulation des kontraläsionellen dPMC die Reaktionszeit zu verlängern, was am ehesten mit einer supportiven Rolle der kontraläsionellen Hemisphäre in diesem Zusammenhang vereinbar wäre. Auch Werhahn und

Kollegen untersuchten die Reaktionszeit der Hand chronischer Schlaganfallpatienten, welche durch TMS Impulse auf die betroffene und nicht betroffene Hemisphäre moduliert wurde.²³¹ Hier zeigte sich insbesondere bei Patienten, welche sich gut von dem Schlaganfall erholt hatten, eine verzögerte Reaktionszeit bei Stimulierung der nicht betroffenen Hemisphäre. Dieser Befund wurde damit in Einklang gebracht, dass die nicht betroffene Hemisphäre über eine verstärkte Aktivierung eine Verbesserung der motorischen Fähigkeiten ermöglicht²³². Zur Vergleichbarkeit dieser Studien, welche der Theorie der Inhibition zu widersprechen scheinen, muss allerdings dargestellt werden, dass sie sich hinsichtlich des eingesetzten Verfahrens, Einzelpuls TMS gegenüber Doppelpuls- oder rTMS, und der Auswahl des Kollektivs, chronische Patienten gegenüber akuten, subakuten und chronischen Patienten, unterscheiden. Dies erschwert eine direkte Präferenzierung. Weiterhin scheint, wie in diesem Kapitel dargestellt, ebenfalls die Schwere eines Schlaganfalls eine signifikante Rolle einzunehmen. Wie bereits demonstriert, finden sich ebenso Hinweise, dass eine inhibitorische Komponente bei schwer betroffenen Patienten eine größere Auswirkung zu haben scheint, wohingegen Werhahn und Kollegen insbesondere bei leicht betroffenen Patienten eine supportive Rolle der kontraläsionellen Hemisphäre diskutierten.²²⁸

Nichtsdestotrotz bestehen weitere kontrastierende Ergebnisse, welche die Rolle des kontraläsionellen M1 zur Debatte stellen. In einer longitudinal durchgeföhrten fMRT Untersuchung zur intra- und interhemisphärischen effektiven Konnektivität, konnte in der akuten Phase ein supportiver Einfluss des M1 der nicht betroffenen Hemisphäre dargestellt werden.⁴⁰ Diese Ergebnisse zeigten sich vor allem bei stärker betroffenen Patienten in der frühen Phase nach einem Schlaganfall, sodass eine Stützungsfunktion dieses Areals in den ersten 14 Tagen nach einem Schlaganfallereignis angenommen wurde. Auch wenn sich das beschriebene Ergebnis besonders in einer schwerer betroffenen Studienpopulation zeigte, muss darauf hingewiesen werden, dass das in unserer Studie untersuchte Kollektiv an Patienten insgesamt als deutlich schwerer betroffen einzuschätzen ist. Ein Vergleich der Mittelwerte des ARAT Scores der Patientenkollektive zeigt, dass in der beschriebenen Studie der Mittelwert bei 41 ($SD = 21$) lag, wohingegen in unserer Studie ein Mittelwert von 14 ($SD = 21$) zu benennen ist. Dieser Unterschied hinsichtlich der eingeschlossenen Teilnehmer mag den Kontrast der Ergebnisse zum Teil auflösen. Eine weitere wichtige Differenz besteht darin, dass die Konnektivitätsanalyse unter Griff-Schluss Bewegungen der Hand durchgeföhr wurde. Lotze und Kollegen beschrieben in einer rTMS Studie den benefiziellen Einfluss des kontraläsionellen M1 in der subakuten Phase des Schlaganfalls vor allem bei komplexen sequentiellen Bewegungen.⁹¹ Hingegen konnte Grefkes und Kollegen im Ruhezustand keine Alteration der Konnektivität zwischen den beiden M1 darstellen.³⁹ Demzufolge scheint ebenfalls der Bewegungszustand während der durchgeföhrten Messungen von hoher Relevanz zu sein. In unserer Studie wurden die Messungen zwar ebenfalls im Ruhezustand

durchgeführt, allerdings wurde gleichermaßen durch den TMS Impuls ein externer Reiz und somit eine externe Aktivierung der motorischen Netzwerke initiiert. Inwieweit dies mit einer selbst durchgeführten Aktivität zu vergleichen ist, liegt allerdings außerhalb der Aussagekraft dieser Studie.

In diesem Zusammenhang sei noch einmal auf die Komplexität der Symptomatik und des Zusammenspiels der homologen M1 Areale in der frühen Phase nach einem Schlaganfall verwiesen. Es scheint demnach hinsichtlich der Rolle von Inhibition und Unterstützung des kontraläisionellen M1 nicht nur auf den Zeitpunkt nach Symptombeginn, sondern vielmehr auf ein multifacetiertes Muster aus Bewegungszustand, Komplexität der Bewegung, Läsionsort und Schwere des Schlaganfalls anzukommen. Eine Auflösung der kontrastierenden Positionen ist in diesem Sinne schwer durchzuführen. In der hier durchgeführten Studie, konnte eine erhöhte LMFP mit einem schlechteren klinischen Status in der frühen Phase korreliert werden. Da die LMFP hier als Produkt der Exzitabilität des M1 verstanden werden kann, kann unser Ergebnis am ehesten im Rahmen einer Disinhibition des kontraläisionellen M1 mit inhibitorischem Einfluss auf den ipsiläisionellen M1 in einem schwer betroffenen Patientenkollektiv gewertet werden.

5.3 Die Veränderung der LMFP in Zusammenhang zur Erholung

Wir konnten in der späten Phase nach dem Schlaganfallereignis einen Zusammenhang zwischen der Veränderung der LMFP Parameter und der Veränderung der Werte der funktionellen Testung feststellen. Allerdings zeigte sich diese im Kontrast zu unserer ursprünglichen Hypothese. Wir hypothesierten, dass eine stärkere Erholung der Patienten mit einem größeren Rückgang der LMFP zwischen der ersten und zweiten Messung korreliert. Hingegen war eher eine geringere Verminderung der LMFP mit einem Zugewinn an funktionellen Fähigkeiten assoziiert. Eine genaue Betrachtung des Patientenkollektivs zeigt allerdings auf, dass das größte Ausmaß an LMFP Verminderung bei schwer betroffenen, MEP negativen Patienten gezeigt werden konnte. Diese präsentierten bei der initialen Messung sehr hohe LMFP Werte, welche wir als Ausmaß der Disruption und Desintegration von Netzwerken werteten. Dementsprechend konnte auch ein starker Rückgang der LMFP Werte im Rahmen der Adaptationsvorgänge nach der frühen Phase des Schlaganfallereignisses in diesem Kollektiv nicht mit einer entsprechenden Verbesserung der funktionalen Werte einhergehen, da das Ausmaß funktioneller und struktureller Schädigung bereits zu gravierend war. Dies kann über das Konzept der proportionalen Regeneration erklärt werden, nach welchem das initiale Defizit in Relation zum späteren Erholungsausmaß steht.^{233,234} Auf Grundlage dessen ist das Ausmaß der Erholung bei schwerstbetroffenen Patienten bereits zum Schlaganfallzeitpunkt stark eingeschränkt. Auch wenn ein Abfall der LMFP einen Anteil der

Reintegration der Netzwerke erklären mag, können funktionelle und strukturelle Schädigungen in diesem Kollektiv so ausgeprägt sein, dass eine spätere erhebliche Erholung unwahrscheinlich ist.

Wie in den Ergebnissen dargestellt, präsentierten sich die LMFP Werte von der ersten zur zweiten Messung bei der Mehrheit der Probanden verringert, was wir im Rahmen der Reintegration des motorischen Systems hypothesiert hatten. Allerdings zeigte sich bei vier Patienten (von welchen drei leichter betroffen waren und ein Patient schwer) ein Anstieg der LMFP. Während die LMFP insbesondere im schwer betroffenen Kollektiv als biphasische Welle zu beobachten war - ein Muster, welches wir in Kapitel 5.2 als Folge einer Desintegration von Netzwerken durch von Deafferentationen von kortiko-kortikalen und thalamo-kortikalen Verbindungen interpretierten - trat diese Struktur im leichter betroffenen Patientenkollektiv nicht auf. Somit könnte die Steigerung der LMFP in diesem Kollektiv durch eine initial bestehende verminderte Exzitabilität, beispielsweise im Rahmen eines transienten inhibitorischen Einflusses des kontralateralen M1 bedingt sein. Dass ein Wegfall einer solchen Inhibition in der späten Phase nach einem Schlaganfallereignis mit einer Verbesserung der motorischen klinischen Status assoziiert ist, konnte sowohl durch longitudinale Konnektivitätsanalysen, als auch durch Exzitabilitätsmessungen und rTMS Inhibition des kontraläsionellen M1 aufgezeigt werden.^{40,173,235} Daher kann als spekulative Theorie unserer Ergebnisse zur Diskussion gestellt werden, ob bei schwer betroffenen Patienten die Disruption des ipsiläsionellen Motornetzwerks zu einer ausgeprägteren LMFP führt, welche sich als Folge einer späteren Reintegration zurückbildet. Da diese Aktivitätsmuster in der frühen Phase bei leichter betroffenen Patienten nicht auffällig waren, mag hier eine gesteigerte Inhibition der kontralateralen Hemisphäre vorliegen, welche auch bei schwer betroffenen Patienten auftritt, allerdings aufgrund der dortigen schwereren Netzwerkdisruption weniger relevant ist und sich nicht repräsentativ im Ausmaß der ipsiläsionellen LMFP zeigt. Da die Verbesserung des motorischen Status ebenfalls mit einer verminderten Inhibition von Seiten der nicht betroffenen Hemisphäre einherzugehen scheint, könnte dies bei einigen weniger schwer betroffenen Patienten einen leichten Anstieg der LMFP erklären, da die Exzitabilität des ipsiläsionellen M1 durch eine erneute Normalisierung der Balance zwischen Inhibition und Exzitation der Hemisphären wiederrum ansteigt. Dies ist allerdings als theoretische Überlegung der Befundung unserer Ergebnisse zu verstehen und erhebt keineswegs den Anspruch, ein gültiges Modell zu sein.

5.4 Die Prognose der motorischen Erholung mittels LMFP

Über die Bestimmung der LMFP auf der ipsiläsionellen Seite des Schlaganfalls gelang es, die Varianz der Veränderung der funktionellen Testungen zu einem hohen Anteil zu erklären. So

gelang es mehr als 71 % der Veränderung des ARAT und des Motricity Index des Armes, sowie mehr als 64 % des Motricity Index und 63 % der relativen Griffkraft in einem Schlaganfallkollektiv mit einem großen Anteil schwer betroffener Patienten aufzuklären. Dies kann in Relation zu den Ergebnissen von Tscherpel und Kollegen betrachtet werden.¹⁷ Diese konnten eine Prädiktion insbesondere durch die betroffene Hemisphäre im Zeitfenster von 10 bis 100ms darlegen und so mehr als 51 Prozent der Varianz der Veränderung erklären.¹⁷ Die Unterschiedlichkeit der Varianzaufklärung bei einem gleichartigen Verfahren lässt sich über einen Abgleich der Methodik auflösen. Im Unterschied zu der hier durchgeführten Studie wurde zur Durchführung der linearen Regression der MEP Status der Patienten als Parameter nicht verwendet. Es muss zudem darauf hingewiesen werden, dass das hier dargestellte Patientenkollektiv im Vergleich kleiner war ($n = 15$ gegenüber $n = 25$). Weiterhin komputierten die Autoren einen generalen funktionellen Score zur Prädiktionstestung ihrer Messungen, welcher sowohl aus den Werten des ARAT, der relativen Griffkraft und des Motricity Index des Arms generiert wurde und somit eine globalere Regeneration des Armes misst.⁴⁰ In diesem Sinne sind beide Ergebnisse als supportiv hinsichtlich einer potentiell relevanten Rolle der LMFP in der prädiktiven Schlaganfalldiagnostik zu werten. Hinsichtlich einer Einordnung der genauen Relevanz der benannten Ergebnisse, müssen vorherige prädiktive Studien in Assoziation zur motorischen Erholung beleuchtet werden.

Eine einfache Möglichkeit näherungsweise die motorische Erholung der oberen Extremität zu bestimmen, besteht über funktionelle Testungen in der frühen Phase nach Schlaganfall.¹⁷¹ Nijland und Kollegen konnten über die Fähigkeiten bewusster Fingerstreckung und Abdunktion der Schulter, mit 85 prozentiger Wahrscheinlichkeit die Wiedererlangung von mäßiger Händigkeit vorhersagen.²³⁶ Allerdings erreichten auch 25 % der Probanden, welche die Aufgabe nicht erfolgreich absolvieren konnten, ein mäßiges Händigkeitsniveau. Persson und Kollegen nutzten zwei Items des ARAT, um damit die spätere Wahrscheinlichkeit einer guten Erholung im *Fugl-Meyer Assessment Score* vorherzusagen.^{237,238} Allerdings wurde in diesem Zusammenhang lediglich auf das dichotome Merkmal von mehr oder weniger als 32 von möglichen 66 Punkten im Score (für den Teilbereich der oberen Extremität) als Parameter für das Ausmaß an Genesung kontrolliert. Daher ist das hohe prädiktive Maß von 96 % am ehesten als wenig repräsentativ und genau einzuschätzen, um damit valide Therapieentscheidungen zu treffen oder gar Patienten eine Prognose hinsichtlich ihres individuellen Regenerationspotenzials zu ermöglichen. Der initial von Stinear und Kollegen entwickelte „PREP Algorithmus“, welcher eine Kombination von fMRT, MEP Auslösbarkeit und dem SAFE Score anwendet, konnte vor allem bei leicht und moderat betroffenen Patienten eine Prädiktion ermöglichen.⁷ Da verhältnismäßig wenig schwer betroffene Patienten in der untersuchten Gruppe vertreten waren, ist die Aussagekraft in diesem Bereich eher als gering zu betrachten.

Die Einflussnahme der klinischen Präsentation auf das zukünftige Genesungspotential basiert vor allem auf der Annahme einer proportionalen Regeneration, wonach je nach anfänglicher Betroffenheit ein kontinuierlicher Zuwachs an funktionellen Fähigkeiten erfolgt.²³³ Es konnte allerdings gezeigt werden, dass diese proportionale Zunahme abhängig von der Integrität des kortikospinalen Trakts ist.^{234,234} Demnach können funktionelle Vorhersagemodele bei schwer betroffenen Patienten häufig nur ein unzureichendes Gesamtbild zeichnen.

Ein weiterer Ansatz die motorische Regenerationsfähigkeit von Schlaganfallpatienten vorherzusagen, besteht über bildgebende Verfahren. Hierbei sind insbesondere Messungen der weißen Substanz ein zentraler Baustein und Gegenstand aktueller Forschung.⁵⁴

Vor dem Hintergrund der bereits in Relation zur prognostischen Lücke der proportionalen Regeneration beschriebenen eingeschränkten Vorhersagbarkeit bei schwer betroffenen Patienten sind vor allem zwei Studien hier als relevant zu werten. Buch und Kollegen konnten bei einer sich atypisch (im Sinne von nicht proportional) regenerierenden Subpopulation von Schlaganfallpatienten mittels Messung der Asymmetrie des kortikospinalen Trakts eine Vorhersagegenauigkeit der Erholung von 80 % erreichen.²³⁹ Allerdings gelang dies nur für den Anteil der Patienten, welche eine sehr starke Asymmetrie des kortikospinalen Trakts aufwiesen. Patienten, welche eine moderate Asymmetrie aufwiesen, konnten weder durch die Messung dieser, noch proportionale funktionelle Vorhersagen adäquat im Ausmaß ihrer Regeneration erfasst werden. Byblow und Kollegen nutzten die mittlere fraktionelle Anisotropie im Bereich des Crus posterius der Capsula interna zur Bildung eines Asymmetriequotienten.²³³ Der Einsatz dieser konnte bei MEP negativen Teilnehmern die Varianz der motorischen Regeneration, welche mit dem *Fugl-Meyer Assessment Scale* gemessen wurde, 12 Wochen nach dem Schlaganfallereignis zu 57 % aufklären. Auch hier zeigte sich also auch ein hohes Maß an Unsicherheit bezüglich des späteren funktionellen klinischen Zustands im Bereich der schwer betroffenen Kohorte.

Ein anderer bildgebender Ansatz besteht in der Durchführung funktioneller MRT Untersuchungen zur Prädiktion der motorischen Regeneration. Rehme und Kollegen konnten mittels einer Hand-Schluss Aufgabe bei schwer betroffenen Schlaganfallpatienten in der frühen Phase über die Aktivität des ipsiläsionellen M1, ipsiläsionellen PMC und kontraläsionellen Cerebellums mit 90 prozentiger Wahrscheinlichkeit ein gutes oder schlechtes funktionelles Regenerationsergebnis prognostizieren.²⁴⁰ Allerdings wurde das Outcome als dichotomer Parameter zwischen guter und schlechter Regeneration erfasst, weshalb diese Findung keine graduierte Abstufung der potenziellen Regeneration erlaubt. In einer weiteren Studie wurde bei einem Patientenkollektiv einen Monat nach Auftreten des Schlaganfalls eine Messung von sensomotorischen ROIs im fMRT während passiver Bewegungen im Handgelenk durchgeführt.²⁴¹ Die Studie identifizierte die Aktivität im Bereich des ipsiläsionellen M1, Operculum parietale und Thalamus, sowie des kontraläsionellen

mittleren cingulären Kortex und Operculum parietale als Erklärung für 96 % der Varianz des globalen *Fugl Meyer Assessment Scale* nach sechs Monaten. Allerdings untersuchte die Studie Patienten in einem späteren Stadium nach Symptombeginn, daher sind die Übertragbarkeit und Anwendbarkeit auf ein frühes Stadium schwer realisierbar. Um die Relevanz dieses Befundes genauer betrachten zu können sind weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv nötig.

Eine weitere Möglichkeit prädiktive Testungen durchzuführen, besteht mittels neurophysiologischer Verfahren. Besonders im Rahmen von TMS Studien zeigt sich hier eine Bandbreite an Untersuchungen, welche MEPs zur Determinierung der motorischen Prognose verwenden.²⁴² Hierbei konnte dargelegt werden, dass im Bereich von Patienten mit guter Prognose eine mögliche Anwendbarkeit dieser Technik insbesondere dann zielführend ist, wenn eine proportionale Erholung stattfindet.^{233,234} Allerdings gilt diese diagnostische Möglichkeit nicht bei schwer betroffenen Patienten, da auch die Abwesenheit von MEPs eine gute Erholung nicht ausschließen kann.^{170,171}

In diesem Zusammenhang ist daher die Betrachtung neuer Verfahren, welche nicht auf der Integrität des kortikospinalen Traktes basieren, in der Forschung in den Fokus zu rücken. Hierbei wird die relevante Rolle der Kombination von TMS und EEG deutlich. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen zwei Studien vor, welche die Analyse von TEPs zur Prognose der motorischen Regenerationsfähigkeit anwandten.^{17,183}

Manganotti und Kollegen konnten in einer Studie an neun Probanden den hohen individuellen prädiktiven Wert für die Anwesenheit der N100 Komponente darlegen.¹⁸³ In Zusammenschau mit der Anwesenheit von MEPs gelang es so aufzudecken, dass ein Vorhandensein der N100 Komponente mit einem positiveren neurologischen Outcome einherzugehen scheint, wohingegen deren Abwesenheit ein schlechteres Outcome vorhersagte. Die Studie von Tscherpel und Kollegen wurde in dieser Arbeit bereits beschrieben. Auf Grundlage der LMFP über dem ipsilateralen M1 gelang es, die Varianz der Veränderung des *Motor Composite Score* drei Monate nach dem Ereignis zu 51,7 % aufzuklären.^{17,40}

Die Studien deuten an, dass die Verwendung von TMS-EEG einen relevanten Beitrag zur Prädiktion von motorischer Erholung, insbesondere in einem schwer betroffenen Patientenkollektiv, bieten kann. Dies beruht auf dem Vorteil, dass TEPs, im Vergleich zu MEPs, die vor allem absteigende kortikale Bahnen testen, die Integrität von kortiko-subkortikalen Netzwerken aufdecken können.¹⁸³ Diese leisten einen relevanten Beitrag zur Regeneration, welcher durch bisherige Studienprotokolle nicht in ausreichendem Maß verstanden und prädiktiert werden kann.^{243,244}

Unter diesem Aspekt ist die hier durchgeführte Studie als Anhalt zu verstehen, die LMFP in ihrem Potenzial als simpel zu berechnenden Parameter, ins Zentrum weiterer Forschungen zu

rücken und somit den Weg zu einer genauen Prädiktion von motorischer Erholung nach Schlaganfällen zu bahnen.

5.5 Limitationen

Eine Schwäche der Studie besteht in dem relativ kleinen Patientenkollektiv ($n = 15$) sowie dem sehr geringen Anteil weiblicher Probanden ($n = 1$). Dies erschwert die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Rekrutierung von Probanden im klinischen Setting, die den Einschlusskriterien entsprechen und ein Interesse an einer Partizipation während eines solchen lebenseingreifenden Ereignisses haben, generell anspruchsvoll ist.

Da die Studie nicht verblindet durchgeführt wurde, besteht hier ein potenzieller Rater Bias hinsichtlich Experimentdurchführung und Datenauswertung. Da, wie im Methodik Teil dargelegt, sowohl Durchführung als auch Auswertung im hohen Maßstab standardisiert erfolgten, mag dies unter den gegebenen Umständen von geringer Relevanz sein.

Die fehlende Kontrollpopulation stellt eine weitere Einschränkung der Studie dar. Allerdings zeigte sich bei vorherigen Experimenten eine hohe individuelle Stabilität der TEP, beziehungsweise LMFP Parameter im Gesunden.^{13,17,172} Daher ist hier nicht von einer zufälligen Veränderung der LMFP über die Zeit auszugehen, sondern vielmehr von einem direkten Zusammenhang zu der beschriebenen Erholung.

Da die TMS Spule bei Auslösung des Impulses einen deutlich hörbaren Klicklaut produziert, kann die Artefakt Bildung durch akustisch evozierte Potentiale nicht ausgeschlossen werden. Zur Minimierung dieses Effektes wurden bei den Probanden Ohrstöpsel verwendet, welche eine relevante Reduktion des Geräuschpegels der TMS Spule ermöglichen, allerdings in keinem Fall mit einer vollständigen Maskierung des Geräusches verglichen werden können.¹⁵² Trotz genauer Kontrolle der Positionierung der TMS Spule über dem M1 mittels Neuronavigation und Auslösbarkeit von MEPs kann eine Stimulierung anderer Areale, auch wegen der radiären Streuung des magnetischen Feldes, nicht ausgeschlossen werden. Da die Spulenposition jedoch kontinuierlich aufgezeichnet wurde, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass der größte Anteil der Pulsintensität die Zielstruktur erfasst hat.

Die Auswahl der verwendeten Elektroden zur Komputierung der LMFP erfolgte in Abhängigkeit zu ihrer Nähe zur ROI sowie der anatomischen Topographie des Gehirns.¹⁸² Nichtsdestotrotz, kann das Vorhandensein einer repräsentativeren Elektrodenauswahl nicht ausgeschlossen werden. Da sich die beschriebenen Korrelationen und signifikanten Erklärungen der Varianz allerdings in allen hier dargestellten Positionierungen, wenn auch mit unterschiedlichen Ausmaßen und Signifikanzen, fanden, kann insgesamt von einer adäquaten Positionierung

ausgegangen werden. Für zukünftige Studien sollte in diesem Rahmen eine einheitliche Auswahl erfolgen, um die Ergebnisse vergleichbar zu halten.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Grefkes C, Fink GR. Disruption of motor network connectivity post-stroke and its noninvasive neuromodulation. *Curr Opin Neurol* 2012; **25**: 670–75.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283598473>.
- 2 Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006; **37**: 1179–83.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000217450.21310.90>.
- 3 Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jacobson MF. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke* 1996; **27**: 1459–66.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.27.9.1459>.
- 4 Beebe JA, Lang CE. Active range of motion predicts upper extremity function 3 months after stroke. *Stroke* 2009; **40**: 1772–79.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.536763>.
- 5 Patel AT, Duncan PW, Lai SM, Studenski S. The relation between impairments and functional outcomes poststroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; **81**: 1357–63.
<https://doi.org/10.1053/apmr.2000.9397>.
- 6 Stinear CM. Prediction of recovery of motor function after stroke. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 1228–32. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70247-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70247-7).
- 7 Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain* 2012; **135**: 2527–35.
<https://doi.org/10.1093/brain/aws146>.
- 8 Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2009; **10**: 861–72. <https://doi.org/10.1038/nrn2735>.
- 9 Nijland RH, van Wegen EEH, Harmeling-van der Wel BC, Kwakkel G. Accuracy of physical therapists' early predictions of upper-limb function in hospital stroke units: the EPOS Study. *Phys Ther* 2013; **93**: 460–69. <https://doi.org/10.2522/ptj.20120112>.
- 10 Grefkes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *Lancet Neurol* 2014; **13**: 206–16. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70264-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70264-3).
- 11 Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol* 2008; **63**: 272–87. <https://doi.org/10.1002/ana.21393>.
- 12 Määttä S, Landsness E, Sarasso S, et al. The effects of morning training on night sleep: a behavioral and EEG study. *Brain Res Bull* 2010; **82**: 118–23.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.01.006>.

- 13 Sato S, Bergmann TO, Borich MR. Opportunities for concurrent transcranial magnetic stimulation and electroencephalography to characterize cortical activity in stroke. *Front Hum Neurosci* 2015; **9**: 250. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00250>.
- 14 Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 2007; **130**: 170–80. <https://doi.org/10.1093/brain/awl333>.
- 15 Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, Smith M-C, Borges VM, Barber PA. PREP2: A biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol* 2017; **4**: 811–20. <https://doi.org/10.1002/acn3.488>.
- 16 van der Vliet R, Selles RW, Andrinopoulou E-R, et al. Predicting Upper Limb Motor Impairment Recovery after Stroke: A Mixture Model. *Ann Neurol*. 2020; **87**: 383–93. <https://doi.org/10.1002/ana.25679>.
- 17 Tscherpel C, Dern S, Hensel L, Ziemann U, Fink GR, Grefkes C. Brain responsivity provides an individual readout for motor recovery after stroke. *Brain* 2020; **143**: 1873–88. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa127>.
- 18 Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; **125**: e2-e220. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>.
- 19 Hachinski V, Donnan GA, Gorelick PB, et al. Stroke: working toward a prioritized world agenda. *Stroke* 2010; **41**: 1084–99. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.586156>.
- 20 Smith M-C, Stinear CM. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in stroke: Ready for clinical practice? *Journal of Clinical Neuroscience* 2016; **31**: 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.01.034>.
- 21 Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; **44**: 2064–89. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>.
- 22 Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O, et al. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2021. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* 2021.
- 23 Steiner T, Unterberg A. Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen, S2k-Leitlinie, 2021. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* 2021.
- 24 Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, Georgia M de, Kummer R von. ‘Malignant’ middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996; **53**: 309–15.

- 25 Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; **383**: 245–54.
- 26 Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013; **1**: e259-81.
[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5).
- 27 Heuschmann P, Busse O, Wagner M, et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 2010; **37**: 333–40.
<https://doi.org/10.1055/s-0030-1248611>.
- 28 Caplan LR. Caplan's stroke. A clinical approach. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2009.
- 29 Majid A, Kassab M. Pathophysiology of ischemic stroke. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2020.
- 30 Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; **11**: 423–29.
- 31 Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev* 1999; **79**: 1431–568.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.4.1431>.
- 32 Shin HK, Dunn AK, Jones PB, Boas DA, Moskowitz MA, Ayata C. Vasoconstrictive neurovascular coupling during focal ischemic depolarizations. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; **26**: 1018–30. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600252>.
- 33 Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *International Journal of Stroke* 2012; **7**: 378–85. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x>.
- 34 Kaufmann AM, Firlik AD, Fukui MB, Wechsler LR, Jungries CA, Yonas H. Ischemic core and penumbra in human stroke. *Stroke* 1999; **30**: 93–99.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.30.1.93>.
- 35 Matute C, Ransom BR. Roles of white matter in central nervous system pathophysiologies. *ASN Neuro* 2012; **4**: AN20110060.
<https://doi.org/10.1042/AN20110060>.
- 36 Wang Y, Liu G, Hong D, Chen F, Ji X, Cao G. White matter injury in ischemic stroke. *Progress in Neurobiology* 2016; **141**: 45–60.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.04.005>.
- 37 Carmichael ST. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. *Ann Neurol* 2006; **59**: 735–42. <https://doi.org/10.1002/ana.20845>.

- 38 Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M. Neurogenesis in the adult ischemic brain: generation, migration, survival, and restorative therapy. *Neuroscientist* 2005; **11**: 408–16.
<https://doi.org/10.1177/1073858405278865>.
- 39 Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, et al. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008; **63**: 236–46.
<https://doi.org/10.1002/ana.21228>.
- 40 Rehme AK, Eickhoff SB, Wang LE, Fink GR, Grefkes C. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. *Neuroimage* 2011; **55**: 1147–58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.014>.
- 41 Hankey GJ, Blacker DJ. Is it a stroke? *BMJ* 2015; **350**: h56.
<https://doi.org/10.1136/bmj.h56>.
- 42 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; **49**: e46-e110. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000158>.
- 43 Brunner AM, Hoppe A, Illanes S, et al. Accuracy of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of stroke in patients with suspected cerebral infarct. *Stroke* 2013; **44**: 1169–71. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000527>.
- 44 Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; **379**: 611–22.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>.
- 45 Warach S, Dashe JF, Edelman RR. Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; **16**: 53–59. <https://doi.org/10.1097/00004647-199601000-00006>.
- 46 Jansen O, Schellinger P, Fiebach J, Hacke W, Sartor K. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 1999; **353**: 2036–37.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01146-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01146-0).
- 47 Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; **20**: 864–70.
- 48 Marler J. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1581–88. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>.
- 49 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1317–29.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>.

- 50 Elgendi IY, Kumbhani DJ, Mahmoud A, Bhatt DL, Bavry AA. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 2498–505. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.070>.
- 51 Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, et al. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1533–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412981>.
- 52 Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; **325**: 445–53. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108153250701>.
- 53 Nelles G, Brinkmann S, Dettmers C, et al. Rehabilitation von sensomotorischen Störungen. Leitlinie für Diagnostik und Therapie der deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* 2018.
- 54 Grefkes C, Ward NS. Cortical reorganization after stroke: how much and how functional? *Neuroscientist* 2014; **20**: 56–70. <https://doi.org/10.1177/1073858413491147>.
- 55 Hamilton RH, Pascual-Leone A. Cortical plasticity associated with Braille learning. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 1998; **2**: 168–74.
- 56 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**: 1037–45. <https://doi.org/10.1152/jn.1995.74.3.1037>.
- 57 Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 2005; **28**: 377–401. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216>.
- 58 Pascual-Leone A, Peris M, Tormos JM, Pascual AP, Catalá MD. Reorganization of human cortical motor output maps following traumatic forearm amputation. *Neuroreport* 1996; **7**: 2068–70.
- 59 Rossini PM, Calautti C, Pauri F, Baron J-C. Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *Lancet Neurol* 2003; **2**: 493–502.
- 60 Ferreri F, Rossini PM. TMS and TMS-EEG techniques in the study of the excitability, connectivity, and plasticity of the human motor cortex. *Rev Neurosci* 2013; **24**: 431–42. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0019>.
- 61 Feldman DE. Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Annu Rev Neurosci* 2009; **32**: 33–55. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135516>.
- 62 Hebb DO. The organization of behavior. A neuropsychological theory. New York NY u.a.: Wiley, 1949.
- 63 Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; **361**: 31–39. <https://doi.org/10.1038/361031a0>.

- 64 Hansel C, Linden DJ, D'Angelo E. Beyond parallel fiber LTD: the diversity of synaptic and non-synaptic plasticity in the cerebellum. *Nat Neurosci* 2001; **4**: 467–75.
<https://doi.org/10.1038/87419>.
- 65 Burrone J, Murthy VN. Synaptic gain control and homeostasis. *Curr Opin Neurobiol* 2003; **13**: 560–67.
- 66 Bassett DS, Bullmore ET. Human brain networks in health and disease. *Curr Opin Neurol* 2009; **22**.
- 67 Carter AR, Astafiev SV, Lang CE, et al. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. *Ann Neurol* 2010; **67**: 365–75. <https://doi.org/10.1002/ana.21905>.
- 68 Wang, Yu C, Chen H, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain* 2010; **133**: 1224–38. <https://doi.org/10.1093/brain/awq043>.
- 69 van Meer MPA, van der Marel K, Wang K, et al. Recovery of sensorimotor function after experimental stroke correlates with restoration of resting-state interhemispheric functional connectivity. *J Neurosci* 2010; **30**: 3964–72.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5709-09.2010>.
- 70 Park C-H, Chang WH, Ohn SH, et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke* 2011; **42**: 1357–62.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.596155>.
- 71 Golestan A-M, Tymchuk S, Demchuk A, Goodyear BG. Longitudinal evaluation of resting-state fMRI after acute stroke with hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair* 2013; **27**: 153–63. <https://doi.org/10.1177/1545968312457827>.
- 72 Xu H, Qin W, Chen H, Jiang L, Li K, Yu C. Contribution of the resting-state functional connectivity of the contralateral primary sensorimotor cortex to motor recovery after subcortical stroke. *PLoS ONE* 2014; **9**: e84729.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084729>.
- 73 van Meer MPA, Otte WM, van der Marel K, et al. Extent of bilateral neuronal network reorganization and functional recovery in relation to stroke severity. *J Neurosci* 2012; **32**: 4495–507. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3662-11.2012>.
- 74 Carter AR, Patel KR, Astafiev SV, et al. Upstream dysfunction of somatomotor functional connectivity after corticospinal damage in stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; **26**: 7–19. <https://doi.org/10.1177/1545968311411054>.
- 75 Classen J, Schnitzler A, Binkofski F, et al. The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic. *Brain* 1997; **120** (Pt 4): 605–19.

- 76 Liepert J, Restemeyer C, Kucinski T, Zittel S, Weiller C. Motor strokes: the lesion location determines motor excitability changes. *Stroke* 2005; **36**: 2648–53.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000189629.10603.02>.
- 77 Feeney DM, Baron J-C. Diaschisis. *Stroke* 1986; **17**: 817–30.
- 78 Dijkhuizen RM, Ren J, Mandeville JB, et al. Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; **98**: 12766–71.
<https://doi.org/10.1073/pnas.231235598>.
- 79 Weber R, Ramos-Cabrer P, Justicia C, et al. Early prediction of functional recovery after experimental stroke: functional magnetic resonance imaging, electrophysiology, and behavioral testing in rats. *J Neurosci* 2008; **28**: 1022–29.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4147-07.2008>.
- 80 Rehme AK, Fink GR, Cramon DY von, Grefkes C. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal fMRI. *Cereb Cortex* 2011; **21**: 756–68. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq140>.
- 81 Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 2000; **31**: 656–61.
- 82 Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003; **126**: 2476–96.
<https://doi.org/10.1093/brain/awg245>.
- 83 Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 2003; **126**: 1430–48.
- 84 Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, et al. A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage* 2004; **23**: 827–39.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.058>.
- 85 Rehme AK, Eickhoff SB, Rottschy C, Fink GR, Grefkes C. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. *Neuroimage* 2012; **59**: 2771–82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.023>.
- 86 Ward NS. Future perspectives in functional neuroimaging in stroke recovery. *Eura Medicophys* 2007; **43**: 285–94.
- 87 Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005; **36**: 2681–86. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000189658.51972.34>.
- 88 Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 2007; **118**: 333–42. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.10.014>.

- 89 Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. *Arch Neurol* 2008; **65**: 741–47.
<https://doi.org/10.1001/archneur.65.6.741>.
- 90 Rossiter HE, Eaves C, Davis E, et al. Changes in the location of cortico-muscular coherence following stroke. *Neuroimage Clin* 2012; **2**: 50–55.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.11.002>.
- 91 Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci* 2006; **26**: 6096–102. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4564-05.2006>.
- 92 Tscherpel C, Hensel L, Lemberg K, et al. The differential roles of contralesional frontoparietal areas in cortical reorganization after stroke. *Brain Stimul* 2020; **13**: 614–24. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.01.016>.
- 93 Lefaucheur J-P, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020; **131**: 474–528.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>.
- 94 Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1991; **81**: 47–56.
[https://doi.org/10.1016/0168-5597\(91\)90103-5](https://doi.org/10.1016/0168-5597(91)90103-5).
- 95 Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1990; **75**: 350–57.
- 96 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**: 858–82. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>.
- 97 Horvath JC, Perez JM, Forrow L, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *J Med Ethics* 2011; **37**: 137–43. <https://doi.org/10.1136/jme.2010.039966>.
- 98 Faraday M. Experimental researches in electricity. *Phil Trans R Soc Lond* 1832: 125–62.
- 99 Fritsch G, Hitzig E. Electric excitability of the cerebrum (Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns). *Epilepsy & Behavior* 1870; **15**: 123–30.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.001>.
- 100 Bartholow R. ART. I.—Experimental Investigations into the Functions of the Human Brain. *The American Journal of the Medical Sciences (1827-1924)* 1874: 305.

- 101 Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937; 389–443.
- 102 Gualtierotti T, Paterson AS. Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex. *J Physiol (Lond)* 1954; **125**: 278–91.
- 103 Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; **285**: 227.
- 104 Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; **1**: 1106–07.
- 105 Wagner T, Valero-Cabré A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; **9**: 527–65.
<https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100>.
- 106 Wasserman E, Epstein CM, Ziemann U. The Oxford handbook of transcranial stimulation. Oxford, New York: Oxford University Press, 2008.
- 107 Ruohonen J. Chapter 1 Background physics for magnetic stimulation. In: Paulus W, Tergau F, Nitsche M, Rothwell J, Ziemann U, Hallett M, eds. Supplements to Clinical Neurophysiology : Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation. Elsevier, 2003: 3–12.
- 108 Terao Y, Ugawa Y. Basic Mechanisms of TMS. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2002; **19**: 322–43. <https://doi.org/10.1097/00004691-200208000-00006>.
- 109 Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth MDB. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology* 1990; **40**: 666.
<https://doi.org/10.1212/WNL.40.4.666>.
- 110 Barker AT. An Introduction to the Basic Principles of Magnetic Nerve Stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1991; **8**: 26–37. <https://doi.org/10.1097/00004691-199101000-00005>.
- 111 Nagarajan SS, Durand DM, Hsuing-Hsu K. Mapping location of excitation during magnetic stimulation: Effects of coil position. *Ann Biomed Eng* 1997; **25**: 112–25.
<https://doi.org/10.1007/BF02738543>.
- 112 Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L. Transcranial Magnetic Stimulation in Study of the Visual Pathway. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1998; **15**: 288–304. <https://doi.org/10.1097/00004691-199807000-00002>.
- 113 Ilic TV, Korchounov A, Ziemann U. Complex modulation of human motor cortex excitability by the specific serotonin re-uptake inhibitor sertraline. *Neuroscience Letters* 2002; **319**: 116–20. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02563-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02563-0).

- 114 Meyer B-U, Bischoff C. Grundlagen der diagnostischen Anwendung der Magnetstimulation. In: Meyer B-U, ed. Magnetstimulation des Nervensystems. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1992: 141–95.
- 115 Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1998; **108**: 1–16.
[https://doi.org/10.1016/S0013-4736\(97\)00096-8](https://doi.org/10.1016/S0013-4736(97)00096-8).
- 116 Fulton JF. A note on the definition of the “Motor” and “Premotor” areas. *Brain* 1935; **58**: 311–16. <https://doi.org/10.1093/brain/58.2.311>.
- 117 Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde. In ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: Barth, 1909.
- 118 Penfield W, Welch K. The supplementary motor area of the cerebral cortex; a clinical and experimental study. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1951; **66**: 289–317.
- 119 Kurata K, Wise SP. Premotor and supplementary motor cortex in rhesus monkeys: neuronal activity during externally- and internally-instructed motor tasks. *Exp Brain Res* 1988; **72**: 237–48. <https://doi.org/10.1007/BF00250247>.
- 120 Mitz AR, Godschalk M, Wise SP. Learning-dependent neuronal activity in the premotor cortex: activity during the acquisition of conditional motor associations. *J. Neurosci.* 1991; **11**: 1855–72.
- 121 Colby CL, Duhamel JR. Heterogeneity of extrastriate visual areas and multiple parietal areas in the macaque monkey. *Neuropsychologia* 1991; **29**: 517–37.
- 122 Galletti C, Fattori P, Battaglini PP, Shipp S, Zeki S. Functional demarcation of a border between areas V6 and V6A in the superior parietal gyrus of the macaque monkey. *Eur J Neurosci* 1996; **8**: 30–52.
- 123 Lu MT, Preston JB, Strick PL. Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. *J Comp Neurol* 1994; **341**: 375–92.
<https://doi.org/10.1002/cne.903410308>.
- 124 Rizzolatti G, Camarda R, Fogassi L, Gentilucci M, Luppino G, Matelli M. Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movements. *Exp Brain Res* 1988; **71**: 491–507.
- 125 Murata A, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Raos V, Rizzolatti G. Object representation in the ventral premotor cortex (area F5) of the monkey. *J Neurophysiol* 1997; **78**: 2226–30.
<https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.4.2226>.
- 126 Rizzolatti G, Luppino G. The Cortical Motor System. *Neuron* 2001; **31**: 889–901.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00423-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00423-8).

- 127 Chouinard PA, Paus T. The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *Neuroscientist* 2006; **12**: 143–52. <https://doi.org/10.1177/1073858405284255>.
- 128 Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J. Neurosci.* 1991; **11**: 667–89. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-03-00667.1991>.
- 129 Ropper AH, Samuels MA, Klein J. Adams and Victor's principles of neurology. New York: McGraw-Hill Education Medical, 2014.
- 130 Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, eds. Neuroscience. New York: Sinauer Associates, 2018.
- 131 Zewdie E, Kirton A. Chapter 1 - TMS Basics: Single and Paired Pulse Neurophysiology. In: Kirton A, Gilbert DL, eds. Pediatric Brain Stimulation. Oxford: Academic Press, 2016: 3–22.
- 132 Penfield W, Rasmussen T. The cerebral cortex of man. A clinical study of localization of function. New York: Macmillan, 1950.
- 133 Patton HD, Amassian VE. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954; **17**: 345–63.
<https://doi.org/10.1152/jn.1954.17.4.345>.
- 134 Bestmann S, Krakauer JW. The uses and interpretations of the motor-evoked potential for understanding behaviour. *Exp Brain Res* 2015; **233**: 679–89.
<https://doi.org/10.1007/s00221-014-4183-7>.
- 135 Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, et al. Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys. *Brain* 1987; **110** (Pt 5): 1191–209.
- 136 Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol (Lond)* 1997; **498**: 817–23.
- 137 Fisher RJ, Nakamura Y, Bestmann S, Rothwell JC, Bostock H. Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Exp Brain Res* 2002; **143**: 240–48. <https://doi.org/10.1007/s00221-001-0988-2>.
- 138 Groppa S, Schlaak BH, Münchau A, et al. The human dorsal premotor cortex facilitates the excitability of ipsilateral primary motor cortex via a short latency cortico-cortical route. *Hum Brain Mapp* 2012; **33**: 419–30. <https://doi.org/10.1002/hbm.21221>.
- 139 Wassermann EM. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol* 2002; **113**: 1165–71.
- 140 Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, et al. Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *J Physiol (Lond)* 2003; **547**: 485–96.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.030486>.

- 141 Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, et al. Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007; **118**: 1617–25. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.004>.
- 142 Rossini PM, Barker AT, 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. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1994; **91**: 79–92.
- 143 Awiszus F. Chapter 2 TMS and threshold hunting. In: Paulus W, ed. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. Proceedings of the 2nd International Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Symposium, Göttingen, Germany, 11-14 June, 2003, v. 56. New York: Elsevier, 2003: 13–23.
- 144 McConnell KA, Nahas Z, Shastri A, et al. The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. *Biol Psychiatry* 2001; **49**: 454–59.
- 145 Di Lazzaro V, Profice P, Pilato F, et al. Motor cortex plasticity predicts recovery in acute stroke. *Cereb Cortex* 2010; **20**: 1523–28. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp216>.
- 146 Jo JY, Lee A, Kim MS, et al. Prediction of Motor Recovery Using Quantitative Parameters of Motor Evoked Potential in Patients With Stroke. *Ann Rehabil Med* 2016; **40**: 806–15. <https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.5.806>.
- 147 Kim G-W, Won YH, Park S-H, Seo J-H, Ko M-H. Can motor evoked potentials be an objective parameter to assess extremity function at the acute or subacute stroke stage? *Ann Rehabil Med* 2015; **39**: 253–61. <https://doi.org/10.5535/arm.2015.39.2.253>.
- 148 Aminoff MJ. Electroencephalography. In: Aminoff MJ, ed. Electrodiagnosis in clinical neurology. St. Louis: Elsevier Saunders, 2012: 37–84.
- 149 Seeck M, Koessler L, Bast T, et al. The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clin Neurophysiol* 2017; **128**: 2070–77. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.254>.
- 150 Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, et al. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 1997; **8**: 3537–40.
- 151 Virtanen J, Ruohonen J, Näätänen R, Ilmoniemi RJ. Instrumentation for the measurement of electric brain responses to transcranial magnetic stimulation. *Med Biol Eng Comput* 1999; **37**: 322–26.
- 152 Ilmoniemi RJ, Kicić D. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr* 2010; **22**: 233–48. <https://doi.org/10.1007/s10548-009-0123-4>.

- 153 Komssi S, Kähkönen S, Ilmoniemi RJ. The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 2004; **21**: 154–64. <https://doi.org/10.1002/hbm.10159>.
- 154 Thut G, Northoff G, Ives JR, et al. Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) on functional brain activity: a combined event-related TMS and evoked potential study. *Clin Neurophysiol* 2003; **114**: 2071–80.
- 155 Thut G, Ives JR, Kampmann F, Pastor MA, Pascual-Leone A. A new device and protocol for combining TMS and online recordings of EEG and evoked potentials. *J Neurosci Methods* 2005; **141**: 207–17. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.06.016>.
- 156 Ives JR, Rotenberg A, Poma R, Thut G, Pascual-Leone A. Electroencephalographic recording during transcranial magnetic stimulation in humans and animals. *Clin Neurophysiol* 2006; **117**: 1870–75. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.010>.
- 157 Bonato C, Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: a TMS/EEG co-registration study. *Clin Neurophysiol* 2006; **117**: 1699–707. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.05.006>.
- 158 Miniussi C, Thut G. Combining TMS and EEG offers new prospects in cognitive neuroscience. *Brain Topogr* 2010; **22**: 249–56. <https://doi.org/10.1007/s10548-009-0083-8>.
- 159 Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, Esser SK, Singh H, Tononi G. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 2005; **309**: 2228–32. <https://doi.org/10.1126/science.1117256>.
- 160 Rogasch NC, Fitzgerald PB. Assessing cortical network properties using TMS-EEG. *Hum Brain Mapp* 2013; **34**: 1652–69. <https://doi.org/10.1002/hbm.22016>.
- 161 Komssi S, Kähkönen S. The novelty value of the combined use of electroencephalography and transcranial magnetic stimulation for neuroscience research. *Brain Res Rev* 2006; **52**: 183–92. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.008>.
- 162 Ferreri F, Pasqualetti P, Määttä S, et al. Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 2011; **54**: 90–102. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.056>.
- 163 Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Mechanisms underlying long-interval cortical inhibition in the human motor cortex: a TMS-EEG study. *J Neurophysiol* 2013; **109**: 89–98. <https://doi.org/10.1152/jn.00762.2012>.
- 164 Paus T, Sipila PK, Strafella AP. Synchronization of neuronal activity in the human primary motor cortex by transcranial magnetic stimulation: an EEG study. *J Neurophysiol* 2001; **86**: 1983–90. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.4.1983>.

- 165 Chung SW, Rogasch NC, Hoy KE, Fitzgerald PB. Measuring Brain Stimulation Induced Changes in Cortical Properties Using TMS-EEG. *Brain Stimul* 2015; **8**: 1010–20.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.029>.
- 166 Petrichella S, Johnson N, He B. The influence of corticospinal activity on TMS-evoked activity and connectivity in healthy subjects: A TMS-EEG study. *PLoS ONE* 2017; **12**: e0174879. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174879>.
- 167 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; **127**: e6-e245.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad>.
- 168 Orrù G, Pettersson-Yeo W, Marquand AF, Sartori G, Mechelli A. Using Support Vector Machine to identify imaging biomarkers of neurological and psychiatric disease: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; **36**: 1140–52.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.01.004>.
- 169 Butler AJ, Kahn S, Wolf SL, Weiss P. Finger extensor variability in TMS parameters among chronic stroke patients. *J NeuroEngineering Rehabil* 2005; **2**: 10.
<https://doi.org/10.1186/1743-0003-2-10>.
- 170 Pizzi A, Carrai R, Falsini C, Martini M, Verdesca S, Grippo A. Prognostic value of motor evoked potentials in motor function recovery of upper limb after stroke. *J Rehabil Med* 2009; **41**: 654–60. <https://doi.org/10.2340/16501977-0389>.
- 171 Stinear CM. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. *The Lancet Neurology* 2017; **16**: 826–36. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30283-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30283-1).
- 172 Lioumis P, Kicić D, Savolainen P, Mäkelä JP, Kähkönen S. Reproducibility of TMS-Evoked EEG responses. *Hum Brain Mapp* 2009; **30**: 1387–96.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20608>.
- 173 Grefkes C, Nowak DA, Wang LE, Dafotakis M, Eickhoff SB, Fink GR. Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling. *Neuroimage* 2010; **50**: 233–42.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.029>.
- 174 Boyd LA, Hayward KS, Ward NS, et al. Biomarkers of stroke recovery: Consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *International Journal of Stroke* 2017; **12**: 480–93.
<https://doi.org/10.1177/1747493017714176>.
- 175 Kähkönen S, Kesäniemi M, Nikouline VV, et al. Ethanol modulates cortical activity: direct evidence with combined TMS and EEG. *Neuroimage* 2001; **14**: 322–28.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0849>.

- 176 Komssi S, Aronen HJ, Huttunen J, et al. Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2002; **113**: 175–84.
[https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(01\)00721-0](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(01)00721-0).
- 177 Iwahashi M, Arimatsu T, Ueno S, Iramina K. Differences in evoked EEG by transcranial magnetic stimulation at various stimulus points on the head. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2008; **2008**: 2570–73. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2008.4649725>.
- 178 Verleger R, Kuniecki M, Möller F, Fritzmannova M, Siebner HR. On how the motor cortices resolve an inter-hemispheric response conflict: an event-related EEG potential-guided TMS study of the flankers task. *Eur J Neurosci* 2009; **30**: 318–26.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06817.x>.
- 179 Bortoletto M, Veniero D, Thut G, Miniussi C. The contribution of TMS–EEG coregistration in the exploration of the human cortical connectome. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2015; **49**: 114–24.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.014>.
- 180 Skrandies W. Visual information processing: topography of brain electrical activity. *Biological Psychology* 1995; **40**: 1–15. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(95\)05111-2](https://doi.org/10.1016/0301-0511(95)05111-2).
- 181 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**: 86–94. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.11.003>.
- 182 Casarotto S, Canali P, Rosanova M, et al. Assessing the Effects of Electroconvulsive Therapy on Cortical Excitability by Means of Transcranial Magnetic Stimulation and Electroencephalography. *Brain Topogr* 2012; **26**: 326–37.
<https://doi.org/10.1007/s10548-012-0256-8>.
- 183 Manganotti P, Acler M, Masiero S, Del Felice A. TMS-evoked N100 responses as a prognostic factor in acute stroke. *Funct Neurol* 2015; **30**: 125–30.
- 184 Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 2009; **41**: 1149–60. <https://doi.org/10.3758/BRM.41.4.1149>.
- 185 Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology* 2009; **120**: 2008–39.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>.
- 186 Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; **9**: 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4).
- 187 Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res* 1981; **4**: 483–92.

- 188 Demeurisse G, Demol O, Robaye E. Motor evaluation in vascular hemiplegia. *Eur Neurol* 1980; **19**: 382–89. <https://doi.org/10.1159/000115178>.
- 189 Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994; **25**: 2220–26.
- 190 Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini PM, Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; **52**: 97–103.
- 191 Rosanova M, Casali A, Bellina V, Resta F, Mariotti M, Massimini M. Natural frequencies of human corticothalamic circuits. *J. Neurosci.* 2009; **29**: 7679–85.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0445-09.2009>.
- 192 Casali AG, Casarotto S, Rosanova M, Mariotti M, Massimini M. General indices to characterize the electrical response of the cerebral cortex to TMS. *Neuroimage* 2010; **49**: 1459–68. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.026>.
- 193 Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 2004; **134**: 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>.
- 194 Rogasch NC, Sullivan C, Thomson RH, et al. Analysing concurrent transcranial magnetic stimulation and electroencephalographic data: A review and introduction to the open-source TESA software. *Neuroimage* 2017; **147**: 934–51.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.10.031>.
- 195 Fecchio M, Pigorini A, Comanducci A, et al. The spectral features of EEG responses to transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex depend on the amplitude of the motor evoked potentials. *PLoS ONE* 2017; **12**: e0184910.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184910>.
- 196 Casarotto S, Comanducci A, Rosanova M, et al. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann Neurol.* 2016; **80**: 718–29.
<https://doi.org/10.1002/ana.24779>.
- 197 Rosanova M, Gosseries O, Casarotto S, et al. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain* 2012; **135**: 1308–20.
<https://doi.org/10.1093/brain/awr340>.
- 198 Ferrarelli F, Massimini M, Sarasso S, et al. Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107**: 2681–86. <https://doi.org/10.1073/pnas.0913008107>.
- 199 Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Hum. Brain Mapp.* 1994; **2**: 56–78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>.
- 200 Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science* 2008; **322**: 876–80. <https://doi.org/10.1126/science.1149213>.

- 201 Englot DJ, Yang L, Hamid H, et al. Impaired consciousness in temporal lobe seizures: role of cortical slow activity. *Brain* 2010; **133**: 3764–77. <https://doi.org/10.1093/brain/awq316>.
- 202 Hill S, Tononi G. Modeling sleep and wakefulness in the thalamocortical system. *J Neurophysiol* 2005; **93**: 1671–98. <https://doi.org/10.1152/jn.00915.2004>.
- 203 Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends in Neurosciences* 2010; **33**: 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.11.002>.
- 204 Llinás RR, Steriade M. Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J Neurophysiol* 2006; **95**: 3297–308. <https://doi.org/10.1152/jn.00166.2006>.
- 205 Grillner S, Hellgren J, Ménard A, Saitoh K, Wikström MA. Mechanisms for selection of basic motor programs—roles for the striatum and pallidum. *Trends in Neurosciences* 2005; **28**: 364–70. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.05.004>.
- 206 Monakow C von. Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde. JF Bergmann, 1914.
- 207 Clarkson AN, Huang BS, MacIsaac SE, Mody I, Carmichael ST. Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. *Nature* 2010; **468**: 305–9. <https://doi.org/10.1038/nature09511>.
- 208 Glykys J, Mody I. Hippocampal network hyperactivity after selective reduction of tonic inhibition in GABA A receptor alpha5 subunit-deficient mice. *J Neurophysiol* 2006; **95**: 2796–807. <https://doi.org/10.1152/jn.01122.2005>.
- 209 Fanciullacci C, Bertolucci F, Lamola G, et al. Delta Power Is Higher and More Symmetrical in Ischemic Stroke Patients with Cortical Involvement. *Front Hum Neurosci* 2017; **11**: 385. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00385>.
- 210 Gloor P, Ball G, Schaul N. Brain lesions that produce delta waves in the EEG. *Neurology* 1977; **27**: 326–33. <https://doi.org/10.1212/WNL.27.4.326>.
- 211 John ER, Prichep LS. The relevance of QEEG to the evaluation of behavioral disorders and pharmacological interventions. *Clin EEG Neurosci* 2006; **37**: 135–43. <https://doi.org/10.1177/155005940603700210>.
- 212 Leon-Carrion J, Martin-Rodriguez JF, Damas-Lopez J, Barroso y Martin, Juan Manuel, Dominguez-Morales MR. Delta–alpha ratio correlates with level of recovery after neurorehabilitation in patients with acquired brain injury. *Clinical Neurophysiology* 2009; **120**: 1039–45. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.01.021>.
- 213 Liepert J, Hamzei F, Weiller C. Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve* 2000; **23**: 1761–63. [https://doi.org/10.1002/1097-4598\(200011\)23:11<1761::AID-MUS14>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1097-4598(200011)23:11<1761::AID-MUS14>3.0.CO;2-M).
- 214 Cracco RQ, Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco JB. Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation.

- Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* 1989; **74**: 417–24. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(89\)90030-0](https://doi.org/10.1016/0168-5597(89)90030-0).
- 215 Ziemann U. Transcranial magnetic stimulation at the interface with other techniques: a powerful tool for studying the human cortex. *Neuroscientist* 2011; **17**: 368–81.
<https://doi.org/10.1177/1073858410390225>.
- 216 Takeuchi N, Oouchida Y, Izumi S-I. Motor control and neural plasticity through interhemispheric interactions. *Neural Plasticity* 2012; **2012**: 823285.
<https://doi.org/10.1155/2012/823285>.
- 217 Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 1992; **453**: 525–46.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1992.sp019243>.
- 218 Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; **55**: 400–09.
<https://doi.org/10.1002/ana.10848>.
- 219 Liuzzi G, Hörniss V, Zimmerman M, Gerloff C, Hummel FC. Coordination of uncoupled bimanual movements by strictly timed interhemispheric connectivity. *J. Neurosci.* 2011; **31**: 9111–17. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0046-11.2011>.
- 220 Kawaguchi Y. Receptor subtypes involved in callosally-induced postsynaptic potentials in rat frontal agranular cortex in vitro. *Exp Brain Res* 1992; **88**: 33–40.
<https://doi.org/10.1007/BF02259126>.
- 221 Conti F, Manzoni T. The neurotransmitters and postsynaptic actions of callosally projecting neurons. *Behavioural Brain Research* 1994; **64**: 37–53.
[https://doi.org/10.1016/0166-4328\(94\)90117-1](https://doi.org/10.1016/0166-4328(94)90117-1).
- 222 Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychol Rev* 2005; **15**: 59–71.
<https://doi.org/10.1007/s11065-005-6252-y>.
- 223 Boddington LJ, Reynolds JNJ. Targeting interhemispheric inhibition with neuromodulation to enhance stroke rehabilitation. *Brain Stimul* 2017; **10**: 214–22.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.006>.
- 224 Duque J, Hummel F, Celink P, Murase N, Mazzocchio R, Cohen LG. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *Neuroimage* 2005; **28**: 940–46.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.033>.
- 225 Neumann-Haefelin T, Witte OW. Periinfarct and remote excitability changes after transient middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; **20**: 45–52.
<https://doi.org/10.1097/00004647-200001000-00008>.
- 226 Buchkremer-Ratzmann I, Witte OW. Extended brain disinhibition following small photothrombotic lesions in rat frontal cortex. *Neuroreport* 1997; **8**: 519–22.

- 227 Mohajerani MH, Aminoltejari K, Murphy TH. Targeted mini-strokes produce changes in interhemispheric sensory signal processing that are indicative of disinhibition within minutes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; **108**: E183-91.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1101914108>.
- 228 Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clinical Neurophysiology* 2002; **113**: 936–43. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00062-7](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00062-7).
- 229 Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 2005; **64**: 1802–04.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000161839.38079.92>.
- 230 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**: 14518–23. <https://doi.org/10.1073/pnas.222536799>.
- 231 Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, Hallett M, Cohen LG. Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Ann Neurol.* 2003; **54**: 464–72.
<https://doi.org/10.1002/ana.10686>.
- 232 Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, et al. Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain* 2002; **125**: 773–88.
<https://doi.org/10.1093/brain/awf091>.
- 233 Byblow WD, Stinear CM, Barber PA, Petoe MA, Ackerley SJ. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity. *Ann Neurol.* 2015; **78**: 848–59.
<https://doi.org/10.1002/ana.24472>.
- 234 Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, Smith M-C, Borges VM, Barber PA. Proportional Motor Recovery After Stroke: Implications for Trial Design. *Stroke* 2017; **48**: 795–98.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016020>.
- 235 Volz LJ, Sarfeld A-S, Diekhoff S, et al. Motor cortex excitability and connectivity in chronic stroke: a multimodal model of functional reorganization. *Brain Struct Funct* 2015; **220**: 1093–107. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0702-8>.
- 236 Nijland RH, van Wegen EE, Harmeling-van der Wel BC, Kwakkel G. Presence of Finger Extension and Shoulder Abduction Within 72 Hours After Stroke Predicts Functional Recovery. *Stroke* 2010; **41**: 745–50. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.572065>.
- 237 Persson HC, Alt Murphy M, Danielsson A, Lundgren-Nilsson Å, Sunnerhagen KS. A cohort study investigating a simple, early assessment to predict upper extremity function after stroke - a part of the SALGOT study. *BMC Neurol* 2015; **15**: 92.
<https://doi.org/10.1186/s12883-015-0349-6>.

- 238 Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 1975; **7**: 13–31.
- 239 Buch ER, Rizk S, Nicolo P, Cohen LG, Schnider A, Guggisberg AG. Predicting motor improvement after stroke with clinical assessment and diffusion tensor imaging. *Neurology* 2016; **86**: 1924–25. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000002675>.
- 240 Rehme AK, Volz LJ, Feis D-L, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C. Individual prediction of chronic motor outcome in the acute post-stroke stage: Behavioral parameters versus functional imaging. *Hum Brain Mapp* 2015; **36**: 4553–65. <https://doi.org/10.1002/hbm.22936>.
- 241 Hannan FF, Zeffiro TA, Lamalle L, et al. Parietal operculum and motor cortex activities predict motor recovery in moderate to severe stroke. *Neuroimage Clin* 2017; **14**: 518–29. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.023>.
- 242 Bembeneck JP, Kurczych K, Karli Nski M, Czlonkowska A. The prognostic value of motor-evoked potentials in motor recovery and functional outcome after stroke – a systematic review of the literature. *Funct Neurol* 2012; **27**: 79–84.
- 243 Gerloff C, Bushara K, Sailer A, et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralateral hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 2006; **129**: 791–808. <https://doi.org/10.1093/brain/awh713>.
- 244 Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ. The influence of time after stroke on brain activations during a motor task. *Ann Neurol*. 2004; **55**: 829–34. <https://doi.org/10.1002/ana.20099>.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kumulatives TEP im Gesunden.....	28
Abbildung 2: Veränderung der klinischen Funktionswerte	42
Abbildung 3: LMFP Kurven in der frühen Phase des Schlaganfalls.....	44
Abbildung 4: Korrelationen der LMFP in der frühen Phase des Schlaganfalls.....	45
Abbildung 5: Die Veränderung der LMFP im zeitlichen Verlauf.....	47
Abbildung 6: Korrelation der LMFP im zeitlichen Verlauf	47
Abbildung 7: Korrelation der LMFP der frühen Phase mit der funktionellen Erholung.....	48

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der untersuchten Patienten.....	43
---	----