

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu
Köln

Klinik und Poliklinik für Neurologie

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

***Der Einfluss kontraläsioneller Motorregionen auf
die motorische Funktion der betroffenen oberen
Extremität bei subakuten Schlaganfallpatienten.
Eine Untersuchung mittels fMRT-basierter
Transkranieller Magnetstimulation***

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

vorgelegt von
Stella Ritter
aus Köln

promoviert am 28. April 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

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

1. Gutachter: Professor Dr. med. C. Grefkes-Hermann
2. Gutachter: Professor Dr. med. C. Kabbasch

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 folgenden Personen erhalten:

Herr Dr. med. Lukas Hensel, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Uniklinik Köln
Herr Prof. Dr. Christian Grefkes-Hermann, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Uniklinik Köln

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.

Seit Beginn des Projekts war ich in der Entwicklung des Versuchsaufbaus und Fragestellung beteiligt.

Die in dieser Arbeit angegebenen Versuche sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Dr. med. Lukas Hensel von mir selbst gemeinsam mit Frau Jana Freytag und Herrn Dr. med. Lukas Hensel durchgeführt worden, teilweise mit Unterstützung durch Frau Dr. med. Caroline Tscherpel.

Der MRT-Scanner wurde von dem medizinisch-technischen Radiologieassistenten (MTRA) Herrn Patrick Weyer bedient.

Die (Vor-)Verarbeitung der MRT-Daten mithilfe von *SPM 8*, *MATLAB 2014a* (mithilfe eines in der Arbeitsgruppe „Neuromodulation & Neurorehabilitation etablierten Matlab-Skriptes, welches für die Studie angepasst wurde) und *MRICron*, erfolgte durch mich gemeinsam mit Frau Jana Freytag und Herrn Dr. med. Lukas Hensel mit beratender Unterstützung durch Prof. Grefkes-Hermann.

Die statistischen Tests sowie insbesondere die Verarbeitung und Auswertung der Kinematikdaten erfolgte selbstständig durch mich mit *3DAWin*, *SPSS* und *Microsoft Excel* mit beratender Unterstützung durch Dr. med. Lukas Hensel und Prof. Dr. Christian Grefkes-Hermann.

Die verwendeten Abbildungen wurden von mir selbstständig erstellt, die Fotos für die Abbildungen 4a + b wurden von Jana Freytag erstellt und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Teile der hier vorgestellten Ergebnisse wurden bereits in Postersessions sowie im Journal *Cerebral Cortex* veröffentlicht (s. Kapitel 8).

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 04.12.2024

Stella Ritter

Danksagung

Mein Dank geht an die gesamte Arbeitsgruppe für die Aufnahme ins Team und die Unterstützung, insbesondere Lukas Hensel und Jana Freytag für die gute Zusammenarbeit im Projekt.

Ganz besonders möchte ich Lukas Hensel und Caroline Tscherpel danken für die geduldige Einarbeitung, die Unterstützung bei der Datenanalyse und die Leidenschaft für die Forschung, die mich immer wieder motiviert hat.

Ein herzlicher Dank geht auch an meinen Doktorvater Herrn Professor Grefkes-Hermann für die permanente Unterstützung des Projekts und die wertvolle konstruktive Kritik.

Für die emotionale Unterstützung danke ich von Herzen meiner Schwester Chiara, meiner Mama, sowie Tino und Doro. Für ihre Geduld, ihren Zuspruch und ihre Motivation bin ich unendlich dankbar.

Meinem Vater.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	10
1. ZUSAMMENFASSUNG	11
2. EINLEITUNG	13
2.1 Der Schlaganfall	13
2.1.1. Definition	13
2.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren	13
2.1.3. Symptomatik	14
2.1.4. Folgen für Betroffene	14
2.2 Nicht-invasive Funktionsanalyse	15
2.2.1. Funktionelle Magnetresonanztomografie	15
2.2.2. Transkranielle Magnetstimulation	16
2.3 Das Motorische System	18
2.3.1. Anatomie und Funktion	18
2.3.2. Auswirkungen eines Schlaganfalls auf das neuronale Netzwerk	18
2.3.3. Theorien der Funktionserholung	19
2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	22
3. MATERIAL UND METHODEN	23
3.1 VersuchsteilnehmerInnen	23
3.1.1. Schlaganfallpatient*innen	23
3.1.2. Gesunde Kontrollproband*innen	23
3.2 Allgemeines Studiendesign	24
3.2.1. Versuchsteil 1: Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	24
3.2.2. Vorverarbeitung der Bilddaten	26
(1) Realignment	26
(2) Koregistrierung	27
(3) Glätten („Smoothing“)	27
(4) Statistische Einzelprobanden-Analyse der Bildgebung	27
(5) Bestimmung der individuellen Stimulationspunkte	28

(a)	Dorsaler Prämotorkortex (dPMC)	29
(b)	Primär-motorischer Kortex (M1)	29
(c)	anteriorer Intraparietalsulcus (aIPS)	29
3.2.3.	Versuchsteil 2: repetitive „Online“- Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	30
3.2.4.	Behaviorale Scores zur Funktionseinschränkung	35
(1)	National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	35
(2)	Action Research Arm Test (ARAT)	36
(3)	Griffkraft	36
3.2.5.	Verarbeitung der kinematischen Daten	36
(1)	Kinematische Parameter	37
3.2.6.	Statistische Datenauswertung	37
(1)	Statistische Aufarbeitung der Kinematik	37
(2)	Analysis of Variance (= ANOVAs)	38
(3)	Statistische Gruppenanalyse der bildgebenden Daten	38
(4)	Korrelation von BOLD-Aktivierung mit Stimulationseffekten	39
4.	ERGEBNISSE	41
4.1	Proband*innengruppen	41
4.1.1.	Patient*innen	41
4.1.2.	Gesunde Kontrollproband*innen	42
4.2	Klinisch-funktionelle (behaviorale) Testungen	42
4.3	BOLD-Aktivierung	43
4.4	Motorperformanz bei Transkranieller Magnetstimulation	44
4.4.1.	Gruppenunterschiede in der Motorperformanz „ohne Stimulation“ (unter Kontrollstimulation) bei Fingertippen	44
4.4.2.	ANOVA	45
(1)	Zwischengruppeneffekte	45
(2)	Effekte bei aIPS-Stimulation	46
4.5	Region of interest (ROI) -Analysen	47
4.5.1.	Korrelation des BOLD-Signals im kontraläsionellen M1 mit dem TMS-Effekt bei Stimulation des kontraläsionellen M1	47
4.5.2.	Korrelation des BOLD-Signals im ipsiläsionellen M1 mit dem Stimulationseffekt bei Stimulation des kontraläsionellen M1	48
4.5.3.	Korrelationen des BOLD-Signals im ipsiläsionellen dPMC mit dem TMS-Effekt bei kontraläsioneller dPMC-Stimulation	49
4.5.4.	Weitere Ergebnisse kontraläsionell	51
(1)	Kontraläsionelle M1-Stimulation	51

(2) Kontraläsionelle dPMC-Stimulation	52
4.5.5. Weitere Ergebnisse ipsiläsionell	52
5. DISKUSSION	52
5.1 BOLD-Aktivierung im fMRT	53
5.2 TMS-Stimulationseffekte und Zusammenhang mit der BOLD-Aktivierung	53
5.2.1. Kontraläsioneller aIPS	54
5.2.2. Kontraläsioneller M1	55
5.2.3. Kontraläsioneller dPMC	56
5.3 Kinematikparameter	57
5.3.1. Amplitude	57
5.4 Limitationen	58
5.4.1. Gruppengröße und Patient*innenkollektiv	58
5.4.2. Sham-Stimulation	58
5.5 Zusammenfassung	59
6. LITERATURVERZEICHNIS	60
7. ANHANG	64
7.1 Verwendete Geräte: Hard- und Software:	64
7.1.1. fMRT	64
7.1.2. TMS	64
7.1.3. Bildverarbeitung/Datenauswertung:	64
7.2 Behaviorale Scores	65
7.2.1. NIHSS	65
7.2.2. ARAT	66
7.2.3. Griffkraft	68
7.3 Abbildungsverzeichnis	69
7.3.1. Abbildung 1	69
7.3.2. Abbildung 2	69
7.3.3. Abbildung 3	69
7.3.4. Abbildung 4 a+b	70
7.3.5. Abbildung 5	71
7.3.6. Abbildung 6	71
7.3.7. Abbildung 7	71

7.3.8.	Abbildung 8	71
7.3.9.	Abbildung 9	72
7.3.10.	Abbildung 10	72
7.3.11.	Abbildung 11	73
7.3.12.	Abbildung 12	74
7.3.13.	Abbildung 13	75
7.4	Tabellenverzeichnis	76
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	77

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

dPMC = dorsaler Prämotorkortex
M1 = primär-motorischer Kortex
aIPS = anteriorer intraparietaler Sulcus
fMRT= funktionelle Magnetresonanztomografie
TMS = Transkranielle Magnetstimulation
WHO = World Health Organisation
TIA = Transitorische Ischämische Attacke
DALY = Disability Adjusted Live Years
BOLD = blood oxygenation level dependent
EPI = Echo Planar Imaging
rTMS = repetitive TMS
SMA = supplementär-motorisches Areal
SPL = Lobulus parietalis superior
vPMC = ventraler Prämotorkortex
PET = Positronenemissionstomografie
TE = echo time
FOV = Field of view
TR = repetition time
DWI = diffusion weighted imaging
GLM = general linear model
HRF = hemodynamic response function
TMS-MTAT = TMS-Motorthreshold Assessment Tool
MEP = motorisch evoziertes Potenzial
RMT = Resting motor threshold (Ruhemotorschwelle)
NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale
ARAT = Action Research Arm Test
NIV = Number of Inversions in velocity
AD = absolute deviation
RD = relative deviation
HC = healthy Controls
ANOVA = Analysis of Variance
FDR = False Discovery Rate
TPM = Tissue probability map
ROI = Regions of Interest
FWE = Family-Wise Error
Abb. = Abbildung

1. ZUSAMMENFASSUNG

Der Schlaganfall stellt eine der häufigsten Todesursachen^{1,2} sowie eine der häufigsten Ursachen für andauernde Behinderungen dar. Aus den damit verbundenen Einschränkungen im Alltag und der Komplexität der Symptomatik ergibt sich die Notwendigkeit der weiteren Erforschung des Krankheitsbildes, insbesondere der resultierenden Funktionseinschränkungen sowie der Mechanismen der Regeneration. Da insbesondere die Funktion der oberen Extremität im Alltag eine essentielle Rolle spielt, bedeutet der motorische Funktionsausfall hier eine große Einschränkung und Minderung der Lebensqualität³. Hierbei scheint auch die kontraläsionelle Hirnhälfte relevant zu sein, daher wurde hier der Einfluss kontraläsioneller Motorregionen auf die motorische Funktion der betroffenen oberen Extremität bei subakuten Schlaganfallpatienten (n=14) und gesunden Kontrollproband*innen (n=13) untersucht. Hierfür wurden die Motorregionen dorsaler Prämotorkortex (dPMC), primärer Motorkortex (M1) und anteriorer Intraparietalsulkus (aPIS) individuell im funktionellen MRT (fMRT) lokalisiert und serielle Fingerbewegungen unter transkranieller Magnetstimulation (TMS) der jeweiligen kontraläsionellen Motorregionen und einer Kontroll-Region⁴ in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. In der Auswertung des BOLD-Signals im fMRT zeigte sich die typische Lateralisierung des Aktivierungsmusters auf die kontralaterale Hemisphäre in beiden Gruppen mit ipsiläsionell signifikanten Aktivierungsmaxima im M1 und bilaterale Aktivierungen im dPMC, im aIPS, im supplementären motorischen Areal, im Lobulus parietalis superior (SPL) und in der Inselregion. Im Gruppenvergleich konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede der BOLD-Aktivierungskarten festgestellt werden, es zeigten sich jedoch Gruppenunterschiede in der Aktivierungsstreuung. Bei Patient*innen waren ausgedehntere Aktivierungen in verschiedenen Motorregionen und weniger genau differenzierbare Aktivierungspeaks darstellbar als bei gesunden Proband*innen. Bei Auswertung der Kinematik unter TMS zeigte sich bei Sham- und dPMC-Stimulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, wobei gesunde Proband*innen eine signifikant höhere maximale Geschwindigkeit und Frequenz zeigten. Bei M1- und aIPS-Stimulation zeigte sich im Gruppenvergleich lediglich ein signifikanter Unterschied bei der Frequenz. Die Untersuchung des Stimulationseffekts bei Stimulation der kontraläsionellen Motorregionen im Vergleich zu Sham ergab jedoch nur ein signifikantes Ergebnis bei kontraläsioneller aIPS-Stimulation hinsichtlich der Relativen Abweichungen der maximalen Geschwindigkeit, welche bei Patient*innen durch TMS gebessert, bei Kontrollproband*innen durch TMS reduziert war. Bei M1- und dPMC-Stimulation ergab sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Sham-Stimulation.

Die Korrelation der BOLD-Aktivierung mit den Kinematikparametern unter kontraläsioneller Stimulation ergab, dass vor allem eine verstärkte Aktivierung sowohl im kontraläsionellen als auch im ipsiläsionellen M1 mit einem verschlechternden Einfluss des kontraläsionellen M1 auf

die Flüssigkeit von Fingertippbewegungen einhergeht. Bei der Untersuchung des dPMC zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhter Aktivierung des ipsiläsionellen dPMC und verschlechterndem Einfluss auf die Bewegungsflüssigkeit und die maximale Geschwindigkeit bei kontraläsioneller dPMC-Stimulation. TMS-Stimulation des aIPS ergab einen negativen Einfluss des aIPS auf Geschwindigkeit und Amplitude, dieser war jedoch unabhängig von der BOLD-Aktivierung in dieser Region. Es ergaben sich zudem Hinweise auf eine Korrelation kontraläsioneller Aktivierung von dPMC oder aIPS in Verbindung mit TMS-Effekten bei Stimulation ohne statistische Signifikanz. Bei hier vorliegender kleiner Stichprobe besteht die Vermutung, dass diese Trends bei Untersuchung einer größeren Stichprobengröße signifikante Ergebnisse liefern könnten. Zudem scheint eine genauere Differenzierung und Untersuchung der unterschiedlichen Bewegungsparameter, deren Relevanz und der Zusammenhang mit dem jeweiligen Einfluss der Motorregionen eine Rolle zu spielen, daher sollte dies in Zukunft weiter untersucht werden.

2. Einleitung

2.1 Der Schlaganfall

2.1.1. Definition

Der Schlaganfall stellt als weltweit zweithäufigste Todesursache ^{1,2} und eine der häufigsten Ursachen für andauernde Behinderungen weltweit eine wichtige Erkrankung dar, deren Erforschung -auch aufgrund der Komplexität der betroffenen neuronalen Netzwerke und Interaktionen- von großem wissenschaftlichem Interesse ist.

Der Begriff „Schlaganfall“ wurde 1980 von Aho und Kollegen in einer Veröffentlichung der WHO (= World Health Organisation) als „neurologisches Defizit aufgrund einer akut aufgetretenen fokalen oder globalen Schädigung des Zentralen Nervensystems mit zerebrovaskulärer Ursache und einer Dauer von über 24 Stunden oder vorzeitiger Todesfolge“ definiert ⁶. Neuere Definitionen charakterisieren den Schlaganfall als Überbegriff für eine akut auftretende fokale Dysfunktion des Gehirns, der Retina oder des Rückenmarks, welche länger als 24 Stunden anhält oder bei der ein bildgebender (durch CT oder MRT) beziehungsweise histopathologischer Nachweis eines Infarktareals oder einer Hämorrhagie vorliegen ⁷.

Es wird der weitaus häufigere ischämische Schlaganfall (ca. 80-85% aller Schlaganfälle ⁸) vom hämorrhagischen Schlaganfall unterschieden. Dem ischämischen Schlaganfall liegt eine Verengung oder ein Verschluss eines extra- oder intrakraniellen hirnversorgenden Gefäßes in der Regel durch ein Blutgerinnsel mit darauffolgender Minderperfusion und Infarkt von Hirngewebe zugrunde, während der hämorrhagische Infarkt auf eine nicht traumatische intrakranielle Blutung zurückzuführen ist ^{8,9}. Auch Gefäßdissektionen ¹⁰ oder Tumorbedingte Einengungen können ursächlich für eine zerebrale Ischämie sein. Allen gemeinsam ist, dass durch die Minderversorgung mit Sauerstoff und anderen Substraten Hirngewebe dauerhaft zugrunde geht.

Hiervon lässt sich die Transitorische Ischämische Attacke (TIA), die sich als rein klinischer Funktionsausfall von weniger als 24 Stunden Dauer und ohne Nachweis eines bildgebenden Korrelats definiert, abgrenzen.

2.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ursachen eines Schlaganfalls können nach der ASCOD-Klassifikation allgemein in „atherosklerotisch/makroangiopathisch“ (A=atheriosclerosis/large vessel disease), „mikroangiopathisch“ (S = small vessel disease), „kardial“ (C = cardiac pathology), „andere“ (O = others) und „Dissektion“ (D = dissection) unterteilt werden ¹⁰. Diese Unterteilung unterscheidet sich von der länger bestehenden TOAST-Klassifikation, die die Ursachen den Kriterien „makroangiopathisch“, „mikroangiopathisch“, „kardioembolisch“, „andere“ und

„kryptogen“ zuordnet werden ¹¹ darin, dass alle Ursachen nach der Wahrscheinlichkeit des ursächlichen Zusammenhangs und somit auch koexistierende Ursachen (in ca 20% der Fälle ⁸) erfasst werden ^{10,12}.

Ursächlich für arterio-arterielle Embolien oder Verschlüsse sind arteriosklerotische Veränderungen der hirnversorgenden Gefäße, welche beispielsweise bei Plaque-Ruptur durch Embolie des gelösten Plaques in der nachfolgenden Blutstrombahn oder auch durch Thrombosierung an der Plaqueruptur-Stelle zu Gefäßverschlüssen führen können. Zu den Risikofaktoren der Makro- wie auch der Mikroangiopathie und damit auch des Schlaganfalls gehören insbesondere arterieller Bluthochdruck, Nikotinabusus, Diabetes mellitus und Dyslipoproteinämie.

Weitere Ursachen können beispielsweise kardioembolische Gerinnsel bei Herzrhythmusstörungen (insbesondere Vorhofflimmern), paradoxe Thromboembolien bei venöser Thrombose und persistierendem Foramen ovale, Gefäßdissektionen, bakterielle Embolien bei Sepsis und/oder Endokarditiden oder auch tumorbedingte Gefäßeingengungen und Embolien ^{12,13} sein.

2.1.3. Symptomatik

Klinisch kann sich ein ischämischer Schlaganfall sehr vielfältig äußern. Dies hängt insbesondere vom Versorgungsgebiet des betroffenen Gefäßes und dem Ausmaß der Kollateralversorgung ab. Die mögliche Symptomatik umfasst eine große Anzahl von neurologischen Defiziten, die in unterschiedlicher Ausprägung insbesondere Motorik, Sensibilität, Sprache, kognitive Fähigkeiten, Sehen, Hören, Gleichgewicht sowie auch das Bewusstsein betreffen können. Motorische Dysfunktion gehört hierbei zu den häufigeren Symptomen. In einer neuseeländischen Studie wiesen 88% der Fälle eine motorische Dysfunktion im Sinne einer Hemiparese auf ¹⁴. Hierdurch erleiden die Patienten starke Funktionseinschränkungen, welche häufig nicht oder nur in Teilen wiedererlangt werden können. Die größte Spontan-Rehabilitationsrate zeigt sich innerhalb der ersten drei bis sechs Monate ^{14,15}, wobei schwerer betroffene Patient*innen ein insgesamt schlechteres Outcome aufweisen als milder Betroffene ¹⁴⁻¹⁶.

2.1.4. Folgen für Betroffene

Die durch die motorischen Defizite entstehenden Einschränkungen im Alltag und hierdurch eingeschränkte Lebensqualität der Patienten lassen sich in sogenannten „Disability Adjusted Live Years“ ⁵ erfassen. Diese sind ein von der WHO entwickeltes Maß, welches neben den „verlorenen“ Jahren aufgrund des frühzeitigen Todes auch die Jahre enthält, die die Patienten

in Behinderung leben müssen ¹⁷. Mithilfe der DALYs können Einschränkungen als Krankheitsfolge auch zwischen verschiedenen Erkrankungen vergleichbar gemacht werden. Im Vergleich aller Erkrankungen stand der Schlaganfall 2016 weltweit mit knapp 138 Millionen DALYs (5,2 % aller berechneten DALYs) an zweiter Stelle hinter ischämischen Herzerkrankungen ⁵. Hier zeigt sich die Notwendigkeit der weiteren Erforschung des Krankheitsbildes und insbesondere der resultierenden Funktionseinschränkungen sowie der Mechanismen zur Regeneration. Da insbesondere die Funktion der oberen Extremität im Alltag eine essentielle Rolle spielt, bedeutet der motorische Funktionsausfall hier eine große Einschränkung und Minderung der Lebensqualität ³.

So weisen Patienten mit einem initial milderen Motordefizit der oberen Extremität auch ein besseres Outcome hinsichtlich der Einschränkung im Alltag auf ¹⁸, dennoch kann auch bei leichten motorischen Symptomen eine relevante Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens bestehen. Aus diesem Grunde kommt der weiteren Erforschung in Bezug auf die Funktionseinschränkung der oberen Extremität nach Schlaganfall eine hohe Bedeutung zu.

2.2 Nicht-invasive Funktionsanalyse

Zur funktionellen Analyse des Gehirns haben sich unter anderem die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) und die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) bewährt. Diese ermöglichen eine nicht-invasive, differenzierte Untersuchung verschiedener Hirnareale, tragen daher in der neurologischen und psychiatrischen Hirnforschung einen hohen Stellenwert und finden hier immer mehr Anwendung.

2.2.1. Funktionelle Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem Gewebe mit hoher räumlicher Auflösung dargestellt werden können, und findet in der klinischen Diagnostik vielfache Anwendung. Bei diesem Verfahren wird mit starken Magnetfeldern und Radiowellen gearbeitet, d.h. weder Röntgen- oder andere ionisierende Strahlungen sind notwendig, wodurch eine entsprechende Strahlenbelastung vermieden werden kann. Bei der MRT werden sich die unterschiedliche Protonendichte in Atomen mit ungerader Protonenanzahl sowie die variierenden Relaxationszeiten der verschiedenen Gewebearten zunutze gemacht. Die Kerne dieser Atome besitzen einen Eigendrehimpuls (sogenannter Kernspin) und können durch sehr starke statische Magnetfelder im Scanner beeinflusst werden. Sie werden hierbei entlang des äußeren statischen Feldes ausgerichtet, um daraufhin durch einen kurzen Hochfrequenzimpuls im Radiofrequenzbereich senkrecht zu dem Magnetfeld ins „Schlingern“ gebracht zu werden. Hierdurch werden sie aus dieser Gleichausrichtung herausgelenkt und

erzeugen ein eigenes, um die Richtung des konstanten Magnetfelds rotierendes kleines Magnetfeld, welches elektrische Spannung erzeugt und darüber nachgewiesen werden kann. Nach Beendigung des Hochfrequenzimpulses richten sich die Kernspins wieder entlang des äußeren konstanten Magnetfeldes aus. Dies wird „Relaxation“ genannt und ist von chemischen Verbindungen und Molekülen im Umfeld abhängig, daher können die verschiedenen Gewebe anhand ihrer charakteristischen Relaxationszeit vom Scanner erfasst und in unterschiedlichen Signalstärken dargestellt werden.

Insbesondere das Wasserstoffatom eignet sich besonders gut zur Messung, weshalb der unterschiedliche Gehalt an Wasserstoff in den verschiedenen Geweben eine wichtige Rolle für den Bildkontrast spielt.

Die Bildakquisition in Schichten ermöglicht zudem eine dreidimensionale Rekonstruktion des abgebildeten Gewebes, welches eine bessere Beurteilung zulässt. Verschiedene Gewebearten können so voneinander abgegrenzt und üblicherweise in unterschiedlichen Grauabstufungen dargestellt werden.

Bei der funktionellen Magnetresonanztomografie wird darüber hinaus die unterschiedliche Signalstärke von Blut je nach Sauerstoffgehalt genutzt, um den Sauerstoffgehalt in verschiedenen Hirnregionen zu erfassen und daraus auf die Aktivierung der Hirnregionen zu schließen. Hierbei wird anhand des Paramagnetismus von desoxygenierten, d.h. sauerstoffarmen Hämoglobin der BOLD-Kontrast (BOLD = blood oxygenation level dependent) erfasst. Bei vermehrter Zufuhr von oxygeniertem Blut und dementsprechend höherem Sauerstoffangebot in aktiveren Arealen steigt der Gehalt an Oxyhämoglobin und der Gehalt an Desoxyhämoglobin sinkt. Diese Unterschiede in der Magnetfeldhomogenität im Gewebe kann als BOLD-Kontrast mittels fMRT erfasst werden ¹⁹. Üblicherweise werden diese Effekte mittels einer Gradienten - Echo Planar Imaging Sequenz (EPI) erfasst, wodurch innerhalb von ca. 2 Sekunden entsprechende Aufnahmen des gesamten Gehirns möglich sind. Die Veränderungen im BOLD-Signal hängen neben der Magnetfeldstärke insbesondere vom experimentellen Design, der Aufgaben sowie der Hirnregion ab und beträgt im motorischen System ca. 1-2% ²⁰. Daher werden durch entsprechende Mittelungen über lange Zeiträume bzw. Wiederholungen gleicher experimenteller Bedingungen das Signal-zu-Rausch Verhältnis soweit beeinflusst, dass reliable Messungen auch auf Einzelprobandenebene möglich sind.

2.2.2. Transkranielle Magnetstimulation

Die Transkranielle Magnetstimulation ist ein Verfahren, bei dem durch eine Magnetspule ein magnetisches Feld erzeugt wird, das Strukturen wie den Schädelknochen ungehindert durchdringen kann und dann in leitfähigem Gewebe wie der Hirnsubstanz in ein elektrisches Feld umgewandelt wird ²¹. Daher eignet es sich zur Stimulation der Hirnrinde und wird in der neurologischen sowie auch psychiatrischen Hirnforschung vielfältig angewendet. Hierbei wird

zur präzisen Stimulation bestimmter Kortexareale eine achtförmige Magnetspule tangential zur Kopfoberfläche mit dem Spulenzentrum über dem Zielareal positioniert. Im Gegensatz zur Rundspule, in der sich das maximale elektrische Feld um das Zentrum der Spule herum befindet, hat die achtförmige Spule den Vorteil, dass sie eine höhere Präzision der Stimulation erreicht. Dies ist bei der achtförmigen Spule möglich, da sich die induzierten elektrischen Felder durch den entgegengesetzt laufenden Strom am Berührungspunkt der beiden Teilspulen addieren und ein relativ klar definiertes Maximum des elektrischen Feldes im Spulenzentrum erzeugen ²². Das Verfahren ist zudem nahezu schmerzfrei, da es lediglich während der Anwendung an der Stimulationsstelle leichte Dysästhesien der Kopfhaut verursachen kann und nicht, wie bei Stromapplikation über Elektroden, an der Auflagestelle sehr hohe Stromdichten erzeugt und damit die Schmerzrezeptoren nicht direkt anspricht. Die Transkranielle Magnetstimulation kann vielfältig eingesetzt werden. Sie ist bereits in vielen Bereichen der Forschung angewandt, in der sie als nicht-invasive Funktionsdiagnostik zum einen zur Erschließung neuronaler Prozesse hinzugezogen wird. Zudem existieren jedoch auch zunehmende Ansätze, sie zu prognostischen und therapeutischen Zwecken einzusetzen. Es wird zwischen der sogenannten Single-Pulse- und der repetitiven Stimulation (rTMS = repetitive TMS) unterschieden, welche sich auf die applizierten Stromstöße pro Stimulationszyklus bezieht. Bei der Single-Pulse-Stimulation werden nur einzelne Pulse pro „Pulsauslösung“ abgegeben während die repetitive Stimulation schnell und direkt aufeinanderfolgende Pulse abgibt. Bei der repetitiven TMS-Stimulation kann wiederum zwischen schneller ($> 1\text{ Hz}$) und langsamer ($\leq 1\text{ Hz}$) ²³, sowie zwischen sogenannter „Online“- und „Offline“-Stimulation unterschieden werden. Bei der „Online“-Stimulation werden *während* der Durchführung einer Aufgabe repetitiv Pulse appliziert, welche das jeweilige Neuronale Gewebe zum Zeitpunkt der Stimulation depolarisieren und durch vorübergehende „Unordnung“ der fein aufeinander abgestimmten neuronalen Aktivierung den neuronalen Prozess stören. ²⁴⁻²⁶. Dies steht im Gegensatz zur sogenannten „Offline“-Stimulation, bei der *im Vorfeld* zu einer Aufgabe/eines Ereignisses repetitiv stimuliert wird und sich Nacheffekte von TMS zunutze macht, wobei diese unterschiedlich ausfallen können. Der Vorteil von Online-TMS-Protokollen ist hierbei die zeitliche Auflösung und daher für dynamische Konditionen, also Konditionen, welche sich innerhalb von Tagen ändern, besser geeignet. Zudem ist die Untersuchung der Auswirkungen der Interferenz mit neuronalen Prozessen auf verschiedene spezifische Aufgaben möglich ²⁶, daher erfolgte die Transkranielle Magnetstimulation im Rahmen der vorliegenden Studie mittels Online-TMS-Protokoll.

2.3 Das Motorische System

Das motorische System ist sehr komplex und daher trotz großem wissenschaftlichem Interesse bisher nicht vollständig erschlossen. Dies ist zum einen darin begründet, dass die verschiedenen Hirnregionen, deren Interaktion und jeweilige Rolle für die Motorik noch nicht immer eindeutig zugeordnet werden können. Zum anderen sind trotz wachsender technischer Möglichkeiten viele Aspekte in vivo noch nicht testbar.

2.3.1. Anatomie und Funktion

Die primäre Steuerung von Motoraktivitäten des Körpers im Gehirn geht hauptsächlich von der kontralateralen Hemisphäre aus. Dabei wird insbesondere die Handmotorik- dabei nicht nur vom primärmotorischen Kortex (M1) über den Tractus corticospinalis vermittelt, sondern auch von mehreren prämotorischen Arealen, welche untereinander vernetzt sind, jedoch auch eine direkte Verbindung zu spinalen Motorneuronen aufweisen ²⁷. Insbesondere bei der Planung und sensomotorischen Steuerung der Motorik spielen prämotorische Regionen eine Rolle, welche mit dem M1 insgesamt ein ganzes neuronales Netzwerk der Motorik bilden. Hierzu gehören unter anderem der dorsale Prämotorkortex (dPMC), welcher rostral von M1 (Area 4) in der Area 6 nach Brodmann lokalisiert ist ²⁷, der Kortex im anterioren intraparietalen Sulcus (aIPS), welcher für die visuomotorische Integration und damit ähnlich wie bei Makaken für Bewegungen relevante Verarbeitungsprozesse zuständig ist ²⁸, sowie das supplementär-motorische Areal ^{29 29}.

Die vom Schlaganfall betroffene Hemisphäre wird im Folgenden auch als „ipsiläsionelle“ Hemisphäre bezeichnet und liegt kontralateral zur untersuchten Hand. Analog dazu wird die gesunde Hemisphäre auch als „kontraläsionelle“ oder „untersuchte“ Hemisphäre bezeichnet und liegt ipsilateral zur untersuchten Hand.

2.3.2. Auswirkungen eines Schlaganfalls auf das neuronale Netzwerk

Bei einem unifokalen Schlaganfall beschränkt sich die Ischämie selbst auf eine Hirnhemisphäre, allerdings lassen sich im Verlauf nach dem Verschluss auch Aktivierungsveränderungen im ganzen Gehirn beobachten, die auf einen komplexeren Schädigungs- und Adaptationsprozess schließen lassen.

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts prägte Constantin von Monakow das Konzept der *Diaschisis*, nach dem der Funktionsausfall aufgrund eines „Herdes“, wie zum Beispiel einem im Rahmen eines Schlaganfalls zugrunde gegangenen Hirnareals, nicht nur auf die Schädigung des primär betroffenen Areals zurückzuführen ist, sondern auch auf die indirekte Beeinträchtigung weiterer mit dem geschädigten Hirnareal verbundenen Areale ^{30,31}. Hierbei

ging er primär von einer Herabsetzung beziehungsweise von der Aufhebung der neuronalen Aktivität dieser Hirnareale durch die fehlende Stimulation vonseiten des betroffenen Hirnareals aus.

Zur weiteren Erforschung der Auswirkung eines Schlaganfalls auf das neuronale Netzwerk wurden mit der zunehmenden Entwicklung von nicht-invasiven Methoden zur Funktionsanalyse des Gehirns im Verlauf zahlreiche Studien durchgeführt. Hierin konnte unter anderem beobachtet werden, dass auch von der primären Läsion entfernt liegende Hirnareale, insbesondere die kontraläsionellen Hemisphäre, nach einem Schlaganfall im Zusammenhang mit motorischen Defiziten bei Bewegung der betroffenen Extremität eine erhöhte Aktivierung aufweisen³²⁻³⁶. Dies betraf insbesondere mehrere Areale des Motorsystems wie unter anderem den primärmotorischen Kortex (M1), den Prämotorkortex (insbesondere den dorsalen = dPMC), SPL, sowie den Intraparietalsulkus (aIPS) der kontraläsionellen Seite.^{37,38} Eine Metaanalyse von Rehme et al 2012 zeigte darüber hinaus, dass hierbei aktive Bewegungen mit der geschädigten Hand eher eine Aktivierung in kontraläsionellen Motorregionen bewirken als passive Bewegungen³⁴.

2.3.3. Theorien der Funktionserholung

Da das Infarktareal selbst durch die fehlende Sauerstoffversorgung nekrotisiert und nicht wiederhergestellt werden kann, ist hier die Schädigung des Gewebes irreversibel. Dennoch beobachtet man im Verlauf meist mindestens ein gewisses Maß an Funktionserholung und, insbesondere mithilfe von frührehabilitativen Maßnahmen, eine Verbesserung der motorischen Defizite³⁹. Hierbei sind die ersten drei bis sechs Monate entscheidend, da innerhalb dieses Zeitraums der Großteil der potenziellen motorischen Erholung stattfindet^{14,15,40}.

Gegenstand zahlreicher bereits durchgeführter Studien war daher die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen den Aktivierungen kontraläsioneller Motorregionen und der Funktionserholung gibt und wie dieser sich darstellt.

Eine Erklärung bot die bereits im 19. Jahrhundert entwickelte Theorie der Vikariierung, gemäß der eine Funktionserholung nach Schlaganfall durch Übernahme dieser Funktion durch andere hierfür nicht primär angelegte Hirnregionen möglich gemacht wird^{30,41}. Daneben existierte die sogenannte *Theorie der Redundanz*, welche davon ausgeht, dass es jeweilige Duplikate beziehungsweise „Back-up-Areas“ gibt, wie etwa die jeweils homologe Region der nicht betroffenen Hemisphäre, welche die Funktion nach einer Hirnschädigung übernehmen kann⁴¹. Beide Theorien gehen jedoch von einer Übernahme der Funktion durch andere Hirnareale aus.

Dem entgegen steht die Theorie der *interhemisphärischen Kompetition*, welche sich auf das Prinzip der interhemisphärischen Inhibition stützt. Dieser Theorie zufolge liegt der erhöhten Aktivierung des kontraläsionellen M1 die ausfallende Inhibition durch die betroffene Hirnhälfte zugrunde. Dies wiederum resultiert in einer erhöhten Inhibition des ipsiläsionellen M1 durch die kontraläsionelle Hemisphäre und einen hat einen negativen Einfluss auf die Funktionserholung ⁴².

Kwakkel et al zeigten 2006, dass ein wesentlicher Faktor der Funktionserholung die Zeit ist. Insbesondere in den ersten Tagen und Wochen nach stattgehabtem Schlaganfall zeigt sich der höchste Grad der klinischen Erholung ⁴³, welches darauf schließen lässt, dass die Neuroplastizität in dieser Zeit am stärksten ausgeprägt ist und im weiteren Verlauf abnimmt. Aus diesem Grunde ist es von besonderem Interesse, welche Prozesse innerhalb der ersten Tage nach Schlaganfall zur Funktionserholung stattfinden, daher konzentrierten wir uns in der vorliegenden Studie auf die subakute Phase nach Schlaganfall.

Auch Rehme et al. beschäftigen sich 2011 im Rahmen einer longitudinalen fMRT-Studie mit der Untersuchung der Aktivierungsveränderungen in der subakuten Phase, wobei sie wie auch weitere Arbeitsgruppen feststellten, dass insbesondere initial besonders schwer betroffene Patienten mit Hemiparese eine frühzeitig verstärkte Aktivierung in verschiedenen Hirnregionen, so auch in der kontraläsionellen Hemisphäre zeigten ^{16,44}.

Bei Untersuchung der Aktivierungsdynamik zeigte sich zudem, dass die Aktivierungen unter anderem bilateral in den Motorregionen M1, dPMC, vPMC, and SMA bei initial schwererer funktioneller Einschränkung in den ersten 2 Wochen nach Schlaganfall zunächst mit zunehmender Funktionserholung zu- ¹⁶ und im weiteren Verlauf mit zunehmender Erholung wieder abnahmen ³⁸. Letzteres zeigte sich unter anderem auch im kontraläsionellen Intraparietalsulkus. Konkret konnte festgestellt werden, dass in der ersten Phase höhere Erholungs-Scores mit bilateraler Zunahme der BOLD-Aktivität in den Motorregionen assoziiert waren ¹⁶ während Ward et al. zeigten, dass in späteren Phasen (mindestens drei Monate nach Schlaganfall) Patient*innen mit insgesamt geringerer funktioneller Erholung bei Durchführung motorischer Aufgaben eine stärkere Aktivierung in verschiedenen -unter anderem bilateralen- Hirnarealen aufwiesen als Patient*innen mit besserer Erholung ³⁷.

Trotz zunehmender Erkenntnisse aus zahlreichen Studien mittels funktionellem MRT, Positronenemissionstomografie (PET) und TMS bleiben die Erklärungsansätze kontrovers und bisher nicht eindeutig be- oder widerlegt. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass die einzelnen Studien auf meist kleinen Probengrößen basieren ³⁴, unterschiedliche zeitliche Stadien nach Schlaganfall sowie unterschiedliche Motoraufgaben untersuchen.

Da das Verständnis der zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse jedoch als Grundlage für mögliche Prognose- und neue Therapieansätze entscheidend sein kann, sind

weitere Untersuchungen des neuronalen Netzwerks und der Regenerationsmechanismen notwendig. Verschiedene Therapieansätze mit nicht-invasiver Hirnstimulation zur Rehabilitationsunterstützung nach Schlaganfall zeigten bisher keine eindeutigen Effekte, welches mit dem interindividuell unterschiedlichen Ansprechen auf TMS erklärt wird ⁴⁵. Insbesondere mit Hinblick hierauf ist ein weitergehendes Verständnis der neurophysiologischen Zusammenhänge und Regenerationsprozesse besonders wichtig. Ein Baustein hierfür stellt das bessere Verständnis der Rolle der einzelnen kontraläsionellen Motorregionen dar, daher untersuchten wir im Rahmen der vorliegenden Studie drei dieser Motorregionen und ihre jeweilige Rolle genauer.

Die Transkranielle Magnetstimulation liefert die Möglichkeit, mittels Interferenz mit einzelnen kortikalen Regionen Rückschlüsse auf deren Einfluss auf motorische Funktionen zu ziehen. Um die pathophysiologischen Hintergründe der Aktivierungsveränderungen genauer zu verstehen, ist der Zusammenhang zwischen BOLD-Signal und TMS-Effekt bei jeweiliger Stimulation der aktivierten Areale interessant.

Lotze et al. führten 2006 eine entsprechende Studie mittels fMRT und TMS durch und fanden heraus, dass jeweilige Stimulation des kontraläsionellen M1, dPMC und SPL bei Patienten zu einer verschlechterten Motorperformanz führt, welche bei gesunden Kontrollproband*innen nicht auftrat. Gleichzeitig zeigte sich bei Patient*innen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine erhöhte Aktivierung der kontraläsionellen Regionen. Bei direkter Korrelation der Aktivierung mit dem TMS-Effekt zeigte sich jedoch nur in M1 eine signifikante negative Korrelation, während sich kein signifikanter Zusammenhang bei dPMC- und SPL-Stimulation nachweisen ließ ³⁵. Die Untersuchung erfolgte in der chronischen Phase (min. 8 Monate) nach Schlaganfall. Wie zuvor dargestellt sind die Aktivierungsveränderung bereits in der subakuten Phase nach Schlaganfall zu beobachten, wurden jedoch bisher noch nicht auf einen jeweiligen TMS-Effekt und auf einen Zusammenhang mit der BOLD-Aktivierung untersucht, daher ist dies Gegenstand der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie.

Volz et al. konnten die bisher kontroversen Ergebnisse hinsichtlich der TMS-Effekte aus verschiedenen Studien damit erklären, dass sie eine Zeit-abhängige Korrelation feststellten. Hierbei zeigte sich in der subakuten Phase nach Schlaganfall eine Verbesserung der Geschwindigkeit durch Interferenz mit M1 in Korrelation mit einer erhöhten kontraläsionellen M1-Aktivierung, während dieser Effekt im weiteren Verlauf (> 3 Monate post-stroke) nicht mehr nachweisbar war.²⁶

2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Da neben dem primär-motorischen Kortex (M1) die prämotorischen Areale dPMC und auch der bisher noch recht unerforschte aIPS der kontraläsionellen Hemisphäre in der eine Rolle in der Regeneration zu spielen scheinen, fokussierten wir uns in der vorliegenden Studie auf die drei Areale dPMC, aIPS und den M1 der kontraläsionellen Hirnhälfte. Insbesondere die Funktionseinschränkung der Hand gehen mit einer erheblichen Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität einher (s.o.), daher konzentrierten wir uns hier besonders auf die Untersuchung der (feinen) Handmotorik.

Im Rahmen der im Folgenden beschriebenen Untersuchung war das Ziel, nun die Rolle der Aktivierung jeder einzelnen dieser (prä-) motorischen Areale für die Motorik der oberen Extremität in der subakuten Phase nach Schlaganfall zu analysieren und erstmals den direkten Zusammenhang zwischen kontraläsionellem BOLD-Signal im fMRT und dem Einfluss von TMS auf die motorische Funktion der Hand bei Stimulation der obengenannten Motorregionen in der subakuten Phase nach Schlaganfall zu untersuchen.

Hierzu wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- Bei Schlaganfallpatienten besteht in den ersten Tagen nach einem ischämischen Schlaganfall eine erhöhte Aktivierung der kontraläsionellen (ipsilateralen) Motorregionen dPMC, aIPS und M1 bei Bewegung der betroffenen Hand
- Die Handmotorik wird durch kurzfristige Störung der jeweiligen Regionen in Form von Transkranieller Magnetstimulation der einzelnen Areale beeinflusst.
- Der jeweilige TMS-Effekt ist abhängig von der Stärke der Aktivierung der einzelnen Regionen.
- Daraus resultierend: Die Stärke der BOLD - Aktivierung der einzelnen kontraläsionellen (ipsilateralen) (Prä-) Motorregionen spielt für die motorische Funktion der betroffenen Hand eine Rolle.
- Durch die interhemisphärische Vernetzung spielt die Stärke der BOLD-Aktivierung in den einzelnen ipsiläsionellen (kontralateralen) Motorregionen für die Auswirkung der kontraläsionellen Motorregionen auf die Motorik der betroffenen Hand eine Rolle.

3. Material und Methoden

3.1 VersuchsteilnehmerInnen

Für die Studie wurden insgesamt 14 SchlaganfallPatient*innen und 13 neurologisch gesunde Kontrollproband*innen gemessen.

Voraussetzung für die Studienteilnahme war für alle Teilnehmer das Alter zwischen 40 und 85 sowie der Ausschluss von

- neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen
- Krampfanfällen, schweren Kopfverletzungen und unklarer Bewusstlosigkeit in der Vorgeschichte
- magnetischen Metallgegenständen oder -Implantaten, Herzschrittmachern sowie jeglichen Metallgegenständen oder -implantaten im Kopfbereich
- Alkoholabusus und Drogenkonsum
- Einnahme von Medikamenten, die Einfluss auf die neuronale Erregbarkeit haben können.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Köln geprüft und genehmigt und ist nach den Maßstäben der revidierten Deklaration von Helsinki (Weltärztebund 2013) durchgeführt worden.

3.1.1. Schlaganfallpatient*innen

Bei den rekrutierten Patient*innen handelte es sich um stationäre Patient*innen der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln mit ausschließlich unilateralem erstmaligem ischämischem Schlaganfall. Einschlussvoraussetzungen waren zudem ein motorisches Defizit der Hand infolge des stattgehabten Schlaganfalls sowie die Einwilligungsfähigkeit, weshalb Patient*innen mit schwerer Aphasie oder schwerem Neglect nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Zudem mussten die Patient*innen trotz ihres Defizits in der Lage sein, die Aufgaben mit der Hand auszuführen, daher gehörte zu den Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie auch eine zu starke motorische Einschränkung wie beispielsweise eine Plegie der oberen Extremität. Die Messungen der Patient*innen wurden dabei innerhalb von acht Tagen nach Schlaganfall begonnen. Von den 14 initial gemessenen Patient*innen konnten 13 letztendlich in die Statistik aufgenommen werden, da ein Patient zu schwer betroffen war, um die Aufgaben ausführen zu können und die Studienteilnahme abbrach.

3.1.2. Gesunde Kontrollproband*innen

Die Auswahl der Kontrollproband*innen orientierte sich am Alter und Geschlecht der eingeschlossenen Patient*innen um eine größtmögliche Vergleichbarkeit der Gruppen zu

erreichen. Die Entscheidung, welche Hemisphäre stimuliert werden sollte, wurde zufällig getroffen und in der Gesamtzahl an jener der Patient*innen orientiert.

3.2 Allgemeines Studiendesign

Die Messungen der Patient*innen und Proband*innen fanden an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen statt. Hierzu wurden am ersten Tag zunächst eine Untersuchung mittels (funktioneller) Magnetresonanztomographie durchgeführt und die individuellen BOLD-Signal-Maxima (BOLD = blood oxygenation level dependent) innerhalb der zu stimulierenden Regionen bestimmt, worauf am zweiten Tag die Testung mittels transkranieller Magnetstimulation folgte. Zudem erhoben wir die funktionelle Einschränkung mit Fokus auf die Einschränkung der Hand mittels verschiedener behavioraler Scores (NIHSS, ARAT, Griffkraft).

3.2.1. Versuchsteil 1: Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Am ersten Untersuchungstag wurde eine Magnetresonanztomografie durchgeführt, bei der sowohl strukturelle Aufnahmen des Kopfes in Form einer T1-Wichtung als auch funktionelle Aufnahmen durch Erfassung des BOLD-Signals sowohl in Ruhe („Resting-State“) als auch während der Durchführung einer Aufgabe („Task-state“) erhoben wurden.

Die Bildgebung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung auf dem Campusgelände der Uniklinik Köln mittels eines *Siemens MAGNETOM Prisma* -Magnetresonanztomographen mit einer Feldstärke von 3 Tesla unter Verwendung einer 64-Kanal Kopf-/Nackenspule. Hiermit wurde eine EPI-Sequenz (EPI = echo planar imaging) von 463 Bildern in 72 Schichten mit einer Voxelgröße von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$, einer Echozeit (echo time; TE) von 37 Millisekunden, einem Untersuchungsfeld (FOV = Field of view) von 208 mm, einem Flipwinkel von 52 Grad und einer Repetitionszeit (repetition time; TR) von 0,72 Sekunden aufgenommen. Zudem wurde die anatomische Sequenz in T1-Wichtung als Grundlage mit folgenden Parametern aufgenommen: 208 Schichten, Voxelgröße = $0,94 \times 0,94 \times 0,94 \text{ mm}^3$, TE = 2,22ms, FOV = 241 mm, TR = 2,5 s. Durch diese parallele Bildgebung kann eine besonders schnelle Aufnahme der Bilder in hoher räumlicher Auflösung erfolgen.

Zusätzlich wurde eine DWI-Sequenz (DWI = diffusion weighted imaging) zur genaueren Bestimmung der Läsionslokalisation aufgenommen. Da diese Sequenz die Bewegung der Wassermoleküle misst kann das zytotoxische Ödem, welches die Läsion kennzeichnet, nachgewiesen werden. Hierfür wurden folgende Parameter verwendet: 81 Schichten, Voxelgröße = $1,8 \times 1,8 \times 1,8 \text{ mm}^3$, FOV = 259 mm, TR = 4,3 s, TE = 100,2 ms.

Zur Aufnahme der Resting State –Sequenz wurden die Patient*innen und Proband*innen im Scanner aufgefordert, auf ein weißes Kreuz auf einem schwarzen Bildschirm zu blicken und die Gedanken schweifen zu lassen ohne dabei einzuschlafen.

Während der Aufgabensequenz führten die Patient*innen und Proband*innen Tippbewegungen mit dem rechten beziehungsweise linken Zeigefinger durch. Jeder Bewegungsblock begann mit einer Ruhesequenz von 16 Sekunden (visuell signalisiert mit dem Kreuz als Fixationspunkt) woraufhin die im folgenden Block zu bewegend Seite visuell über die Angabe „Tippen Rechte/Linke Hand“ für 2,5 Sekunden angekündigt wurde. In jedem Block sollte die Tippbewegung so schnell und oft wie möglich in drei Durchgängen zu je 3,5 Sekunden durchgeführt werden. Die Tipp-Aufgabe war immer dann durchzuführen, wenn ein weißer Pfeil in Richtung der zu bewegend Hand auf dem Bildschirm zu sehen war. Das Erscheinen eines weißen Kreises zwischendurch signalisierte eine Pause von 3,2 Sekunden Länge, um Ermüdungserscheinungen vorzubeugen. Insgesamt wurden jeweils vier Fingertippblöcke pro Hand in randomisierter Reihenfolge durchgeführt.

Das Paradigma wurde mit der Software *Presentation* (Neurobehavioral Systems Inc., Berkely,

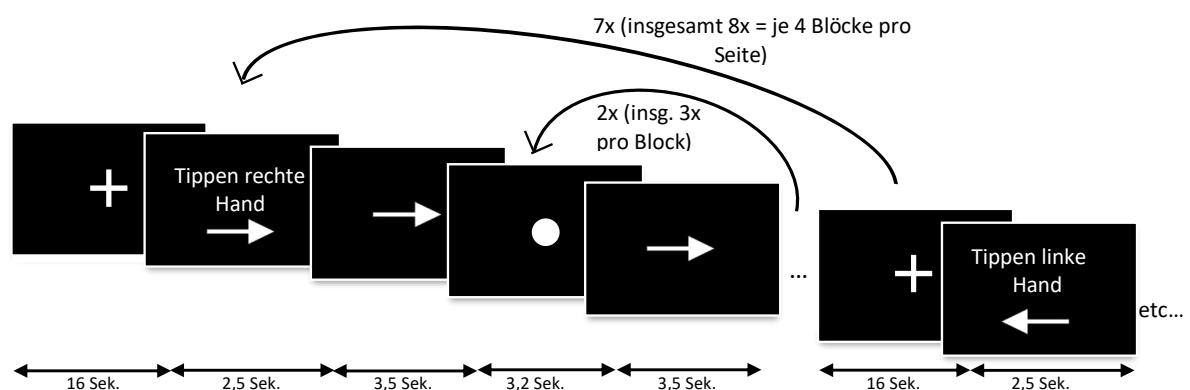


Abb. 1: visuelle Instruktionen mithilfe der Software *Presentation* über einen Bildschirm vermittelt.
Kreuz: bereithalten, visuell Fixieren ohne Bewegung der Hand; Pfeil: Zuvor angekündigte Aufgabe ausführen (zusätzlich akustisches Signal zu Beginn und Ende der Ausführung); Punkt: Pause zwischen den Wiederholungen, bereithalten ohne Bewegung der Hand.

CA, USA) realisiert und den Proband*innen über einen gespiegelten Monitor im Scanner vermittelt.

Über diese Software wurde zudem jeder einzelne Tastendruck aufgezeichnet, der über Tastenboxen (NNL current design, UK) registriert wurde, die während des Scans auf den Oberschenkeln der Patient*innen/Proband*innen platziert waren. Wie auch im zweiten Teil des Experiments (s.u.) wurde auf der Tastenbox ein Balken zur Begrenzung der Fingerbewegung angebracht, wodurch eine konstante Amplitude der Fingerbewegung von 2,5 cm erreicht werden sollte (s.u.).

Die Aufgabensequenz wurde mit den Patient*innen/Proband*innen vor dem MRT-Scan geübt, wobei sie insbesondere dazu aufgefordert wurden, mit dem entsprechenden Finger in maximaler Geschwindigkeit auf und ab zu tippen und dabei die ganze Strecke zwischen Taste und Begrenzung zu nutzen. Es wurden jeweils vier Blöcke pro Hand (insgesamt acht) in randomisierter Reihenfolge mit je drei Wiederholungen durchgeführt.

3.2.2. Vorverarbeitung der Bilddaten

Um individuelle fMRT-basierte Stimulationspunkte für die TMS-Untersuchung zu bestimmen, mussten die Rohbilddaten vor Beginn des zweiten Versuchsteils zunächst vorverarbeitet werden (sog. „pre-processing“). Erst nach dieser Vorverarbeitung kann die funktionelle BOLD-Aktivierung sinnvoll auf die strukturelle anatomische Bildgebung projiziert dargestellt werden, welches nötig ist, um die zu stimulierenden Koordinaten innerhalb der Motorregionen individuell zu bestimmen.

Hierzu wurden die im MRT-Scan erhaltenen Rohdaten zunächst mit FSL, Version 3.2.0 (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>), räumlich reorientiert, um die verschiedenen Bildsequenzen (EPI-, T1- und DWI-Bilder) räumlich gleich ausgerichtet darzustellen. Nachdem die ersten 12 EPI-Aufnahmen (sog. „Dummy-Scans“) aus dem EPI-Datensatz entfernt wurden, um mögliche Artefakte durch zu erwartende Intensitätsschwankungen in den ersten MRT-Aufnahmen bis zur Stabilisierung der Magnetisierung zu vermeiden, wurden die übrigen 251 EPI-Bilder weiterverarbeitet.

Diese wurden daraufhin zunächst mithilfe des Programms SPM 8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging) mit *MATLAB* 2014a (MathWorks) bewegungskorrigiert (Schritt 1: sog. „Realignment“) und auf die T1-gewichtete Aufnahme koregistriert (Schritt 2: Koregistrierung), sowie für die Statistik auf Einzelsubjekt-Ebene räumlich geglättet (Schritt 3: sog. „Smoothing“).

(1) Realignment

Während des MRT-Scans kann es zu Bewegungen des Kopfes kommen. Dies kann selbst durch Instruktion, den Kopf nicht zu bewegen, nicht komplett vermieden werden, insbesondere bei älteren Patient*innen und Proband*innen. Die hierdurch entstandenen Verschiebungen zwischen den einzelnen Bildern können Signalintensitäten verändern und Bildartefakte verursachen, welche durch die Angleichung der räumlichen Ausrichtung aller Aufnahmen der Sequenz (hier EPI-Bilder) korrigiert werden mussten. Hierzu wurden alle Bilder der EPI-Sequenz an eine Referenzaufnahme, in diesem Fall das erste EPI-Bild, angeglichen. Diese Ausrichtung wird mittels „rigid body transformation“ in sechs Achsen vorgenommen, wobei die Aufnahmen entlang der drei räumlichen Achsen (in der Regel x-, y- und z-Achse) und der drei

Drehachsen (in der Regel Längs- (um x), Quer- (um y) und Vertikalachse (um z)) verschoben werden ohne dabei die Proportionen zu verändern ⁴⁶.

(2) Koregistrierung

Um Aufnahmen unterschiedlicher Modalitäten übereinanderlegen und wie in diesem Fall das über die (funktionelle) EPI-Sequenz erhaltene BOLD-Signal auf die anatomische T1-gewichtete Aufnahme projizieren zu können, wurden im zweiten Schritt die EPI-Bilder entsprechend der T1-Sequenz ausgerichtet, um mögliche Kopfbewegungen zwischen den Sequenzen auszugleichen. Auch hier fand die Ausrichtung mittels „rigid body transformation“ ⁴⁶ entlang der sechs zuvor beschriebenen Achsen statt.

(3) Glätten („Smoothing“)

Die EPI-Bilder wurden im dritten Schritt für die Statistik auf Einzelsubjekt-Ebene unter Verwendung eines isotropischen Gauss'schen Kernels von vier Millimetern Halbmaximalbreite (full width at half maximum, FWHM) geglättet (=“smoothing“). Dies bedeutet, dass jeweils der Mittelwert der Aktivierungen einer Gruppe von räumlich benachbarten Voxeln gebildet wird, um das Signal-Rausch-Verhältnis zugunsten des Signals zu erhöhen und somit das echte Aktivierungs-Signal von Störsignalen besser differenzieren zu können ⁴⁷. Je größer der Filterkernel, desto mehr „verschmelzen“ die einzelnen Aktivierungs-Areale miteinander und desto weniger sind Aktivierungsmaxima innerhalb der Areale voneinander differenzierbar. Da benachbarte Voxel aus neurobiologisch-funktioneller Perspektive nicht als unabhängig angesehen werden müssen, sorgt die räumliche Glättung für ein homogeneres, weniger von Ausreißern getriebenes Signal. Zum anderen werden hierdurch die Voraussetzungen für die statistische Analyse mittels Allgemeinem Linearem Modell (GLM) vor dem Hintergrund der Theorie der Gausschen Felder erfüllt.

Für die Vorverarbeitung der EPI-Bilder in Vorbereitung auf die individuelle Stimulationsortbestimmung wurde daher dieser verhältnismäßig kleine Filterkernel gewählt, um anhand der lokalen Aktivierungsmaxima innerhalb der Signalcluster genaue Punkte bestimmen zu können.

(4) Statistische Einzelprobanden-Analyse der Bildgebung

Um die bewegungsspezifische BOLD-Aktivierung für jede Hand differenziert herauszufiltern und diese von Aktivierungen in Ruhe abzugrenzen, wurde mit den vorverarbeiteten Bildern eine statistische Analyse auf Einzelprobanden (Single-Subject)-Ebene erstellt. Hierzu wurde jeweils mittels SPM8 ein allgemeines lineares Modell (general linear model = GLM) berechnet, in dem das BOLD-Signal in den einzelnen Voxeln die abhängige Variable darstellte und die

Zeitabschnitte, in denen jeweils die Bewegung des rechten („Condition 1“) beziehungsweise linken („Condition 2“) Zeigefingers durchgeführt wurden, die bedingenden Variablen definierten.

Letztere wurden den über die Software *Presentation* erhaltenen Logfiles entnommen, in denen die genauen Anfangszeiten („Onsets“) sowie das Ende der jeweiligen Bewegungsblöcke erfasst waren. Hierdurch konnten die Bedingungen des Tippens mit dem jeweiligen Finger sowie die Ruhephasen zwischen den Blöcken als Baseline zeitlich genau definiert werden. Um eine falsche Varianz der Aktivierung, die durch Kopfbewegung im Scanner entstehen könnte, zu vermeiden, wurden die Realignmentparameter in den sechs Achsen (s.o.) hier als multiple Regressoren im GLM mit einberechnet ⁴⁸. Die sogenannte „Designmatrix“, in der alle bedingenden Variablen in acht Spalten (zwei für die Bedingungen Tippen rechts/links sowie die sechs Realignmentparameter) enthalten sind, fasst das experimentelle Design mit allen Parametern zusammen. Für die zwei Bedingungen „Tippen mit rechts“ beziehungsweise „Tippen mit links“ wurde in der Designmatrix jeweils ein t-Kontrast erstellt, für den der jeweiligen Variable eine Eins und dem Rest jeweils eine Null zugeordnet wurde. Um je eine bedingungsabhängige Aktivierungskarte zu erstellen, wurde für jedes Voxel mittels SPM die Wahrscheinlichkeit (als t-Wert) errechnet, mit der das Voxel unter der jeweiligen Bedingung im Vergleich zur Baseline signifikant aktiviert ist. Die Korrelation zwischen bedingender und abhängiger Variable wurde dabei mit der hämodynamischen Antwortkurve (hemodynamic response function = HRF) gefaltet um die Signalstreuung und die zeitliche Verzögerung der hämodynamischen Antwort zu berücksichtigen ⁴⁹.

Um die Gehirnoberfläche auch dreidimensional darstellen zu können wurde der knöcherne Schädel aus den Bildern herausgerechnet.

(5) Bestimmung der individuellen Stimulationspunkte

Im nächsten Schritt wurden die Stimulationspunkte („targets“ = die im zweiten Versuchsteil mittels TMS stimulierten Punkte) auf der kontraläsionellen Hemisphäre lokalisiert. Hierzu wurden mithilfe des Programms *MRICron* die unkorrigierten Aktivierungskarten auf die jeweilige T1-gewichtete anatomische Aufnahme projiziert dargestellt und nach individuellen Aktivierungsmaxima in motorisch relevanten Zielregionen gesucht. Dies wurde vorrangig mithilfe der Aktivierungskarte bei Bewegung der ipsilateralen (bei Patient*innen die betroffene) Hand bestimmt. Im Falle, dass hier keine Aktivierungsmaxima innerhalb der jeweiligen Regionen ausgemacht werden konnten, wurde die Aktivierungskarte bei Bewegung der kontralateralen (bei Patient*innen die gesunde) Hand hinzugezogen.

Dabei waren folgende drei (prä-) motorische Areale für das Experiment relevant: (1.) der dorsale Prämotorische Kortex (dPMC), (2.) der Primärmotorische Kortex (M1) sowie (3.) der anteriore Intraparietalsulkus (aIPS). Bei Patient*innen wurden diese auf der kontraläsionellen

Seite bestimmt, während die jeweils zu stimulierende Hemisphäre bei Messung der gesunden Proband*innen insgesamt an denen der Patient*innen orientiert wurde.

Die Bestimmung der Zielregion erfolgte unabhängig voneinander parallel durch zwei neuroanatomisch versierte Personen (= Rater), wobei die Punkte anhand des lokalen BOLD-Signal-Maximums (BOLD = blood oxygenation level dependant), entsprechend der stärksten Aktivierung bei der Tippaufgabe, innerhalb der jeweiligen anatomischen Bereiche festgelegt wurden.

Hierzu orientierten sich die Rater an folgenden anatomischen Landmarken:

(a) Dorsaler Prämotorkortex (dPMC)

Angelehnt an die Methodik wie auch schon von Fridman et al. 2004 sowie Lotze et al. 2006 angewandt^{35,50}, wurde die Bestimmung des Targets im dorsalen Prämotorkortex anhand eines Aktivierungsmaximums anterior des Sulcus praecentralis am Übergang zum Sulcus frontalis superior im dorsalen Gyrus frontalis medialis vorgenommen. Diese basierte auf den Ergebnissen einer PET-Studie von Fink et al. 1997 zur genaueren Lokalisierung von Motorarealen im menschlichen Gehirn⁵¹.

(b) Primär-motorischer Kortex (M1)

Zur Lokalisierung des Subjekt-spezifischen Targets im primär-motorischen Kortex (M1) wurde anatomisch der präzentrale Gyrus (Area 4 nach Brodmann⁵²) aufgesucht, wobei für die hier durchgeführte Studie insbesondere der sogenannte „Hand-Knauf“ (engl. hand knob) als anatomisches M1-Korrelat zur Handbewegung⁵³ von Bedeutung war. Dieser wurde von Yousry und Kollegen 1997, in der Axialebene betrachtet, als „Knauf(„knob“)-ähnliche, breitbasige, nach posterolateral zeigende Struktur des Präzentralen Gyrus“ mit „meist umgedrehter Omega-förmiger“ Ausstülpung in den Zentralsulcus beschrieben und lässt sich am besten in axialer Schnittebene identifizieren⁵³. Anhand des über dem „Hand-Knob“ gelegenen individuellen Aktivierungsmaximums wurde der Subjekt-spezifische M1-Stimulationspunkt festgelegt. Da bei einigen Proband*innen/Patient*innen im Bereich des „Hand-Knobs“ zwei lokale Aktivierungsmaxima (ein medialer und ein lateraler gelegenes) ausgemacht werden konnte, wurde in diesen Fällen einheitlich das lateraler liegende Aktivierungsmaximum gewählt.

(c) anteriorer Intraparietalsulcus (aIPS)

Grefkes und Fink beschrieben 2005 innerhalb des IPS die besondere funktionelle Relevanz des vorderen Anteils für sensomotorische Prozesse sowie eine besondere Rolle des medialen Anteils bei Bewegung der oberen Extremität⁵⁴. Wie bereits von Grefkes et al. 2004 wurde

daher auch hier zur Bestimmung des Targets im anterioren Intraparietalsulcus der Übergang des Sulcus intraparietalis ¹ in den Sulcus postcentralis aufgesucht und in dieser Region der zu stimulierende Punkt anhand des jeweiligen Aktivierungsmaximums medial des Sulcus intraparietalis bestimmt.

Um die so bestimmten Koordinaten wurden in MRlcron Sphären mit einem Radius von fünf Millimetern erstellt. Als letztendlich zu stimulierenden Targets wurden neue Koordinaten im jeweiligen Überlappungsbereich der unabhängig bestimmten Targets gelegt oder, im Falle einer Divergenz, nach Hinzuziehen eines dritten Raters gemeinsam festgelegt. Diese Koordinaten wurden wiederum mit einer Sphäre von fünf Millimetern Radius versehen und auf die T1-Aufnahme als Referenzbild koregistriert (s.o.). Dies ermöglichte im zweiten Versuchsteil die Neuronavigation mittels Brainsight zur genauen Ansteuerung der individuellen Stimulationspunkte.

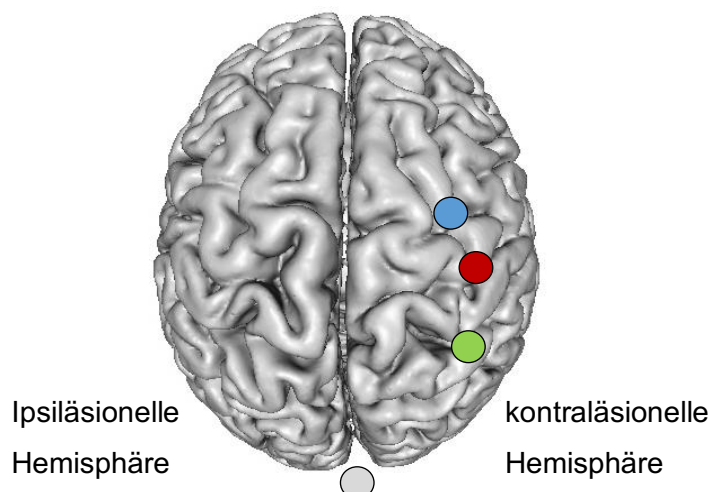


Abb.2: Lokalisierung der vier stimulierten Regionen in der kontraläsionellen Hemisphäre:

blau = dPMC; rot = M1; grün = aIPS; grau = Sham

3.2.3. Versuchsteil 2: repetitive „Online“- Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Gegenstand des folgenden Versuchsteils am zweiten Tag war die Ausführung zwei verschiedener motorischer Aufgaben mit der betroffenen Hand unter repetitiver online-TMS-Stimulation verschiedener Regionen.

Hierzu wurde ein Super Rapid² - Magnetstimulator (The Magstim Company Ltd, Whitland, UK) mit einer luftgekühlten, 8-förmigen Spule (Magstim AirFilmCoil) verwendet.

Mittels Neuronavigation mit der Software *Brainsight* (Rogue Resolutions Ltd., Cardiff, UK), konnten die zuvor bestimmten individuellen Targets auf einer anatomische 3D-Rekonstruktion des jeweiligen Hirns dargestellt und die genauen Stimulationspunkte bei den Proband*innen

aufgesucht werden. Um hiermit eine genaue Ausrichtung der Spule und exakte Stimulation der festgelegten individuellen Targets zu erreichen, wurde den Proband*innen ein Stirnband mit drei reflektierenden Trackern (Polaris, Northern Digital, Inc., Kanada) angelegt. Auch an der TMS-Spule wurden entsprechende Tracker befestigt, anhand derer eine Infrarotkamera (Polaris, Northern Digital, Inc., Kanada) die genaue Position des Kopfes sowie der Spule im Raum erfassen konnte.

Hierfür musste das räumliche Verhältnis der Tracker zum Kopf jedoch zunächst erfasst werden, welches anhand von vier Referenzpunkten (Nasion und Nasenspitze sowie die Crus helices links und rechts am Ohr) registriert wurde.

Die genaue Ausrichtung der Spule erfolgte zunächst über den Targets im dPMC sowie im aIPS. Hier wurde die Spule über dem dPMC in antero-posteriorer Ausrichtung in 45 Grad zur Sagittalebene positioniert, um den Gyrus frontalis medialis im 90 Grad-Winkel zu stimulieren. Über dem aIPS wurde sie hingegen latero-medial ausgerichtet um auch hier mit dem Stimulus senkrecht auf die zu stimulierenden Nervenfasern zu treffen. Im Allgemeinen galt es stets, die Magnetspule tangential zur Kopfoberfläche zu halten.

Die Ausrichtung der Spule über dem M1-Target erfolgte in diagonalen postero-anteriorer Richtung, in einem 45 Grad-Winkel zur Sagittalebene und senkrecht zum Sulcus centralis.

Zur noch exakteren Spulenausrichtung wurden motorisch evozierte Potenziale mithilfe von *LabChart* (ADInstruments Ltd) und *TMS-MTAT* (TMS-Motorthreshold Assessment Tool) konnte hier zudem eine noch exaktere Spulenausrichtung sowie die Ruhemotorschwelle (RMT = resting motor threshold) über dem M1-Target ermittelt werden. Hierzu wurden drei Elektroden an der ipsiläsionellen Hand befestigt ((1) Erdungselektrode: mittig auf der Palmarseite des Handgelenks, ⁵ Messelektrode: am Handrücken auf dem Muskelbauch des *Musculus abductor pollicis brevis*, ¹¹ Messelektrode: medial am distalen Interphalangealgelenk des Zeigefingers). Bei Stimulation über dem Target in M1 wurde das über die Elektroden abgeleitete motorisch evozierte Potenzial (MEP) mithilfe des Hochleistungs-Datenerfassungsgeräts *PowerLab 26T* (AD Instruments Ltd, Oxford, UK) und der Software *LabChart* (Version 8, AD Instruments Ltd, Oxford, UK) verstärkt, gefiltert (Hochpassfilter: 0,5 Hz Bandpassfilter: 30-300 Hz) und digitalisiert. So konnte die Ausrichtung und genaue Lokalisierung, in der das Potenzial mit der niedrigsten Stimulationsschwelle mit kürzester Onset-latenz abgeleitet wurde, als optimale Stimulationsausrichtung definiert und das M1-Target funktionell gegebenenfalls leicht korrigiert werden. Die Ruhemotorschwelle (resting motor threshold = RMT), welche die minimale notwendige Stimulationsintensität, um ein verlässliches (reproduzierbares) MEP (Schwellenwert $>5\mu\text{V}$) bei einem Muskel in Ruhe ableiten zu können, wiedergibt, wurde daraufhin mittels repetitiver Stimulus-Applikation mit sukzessive zunehmenden Stimulus-Intensitäten bestimmt. Hierzu wurde *TMS-MTAT* zur Hilfe

genommen und Einzelpulse unterschiedlicher Intensitäten appliziert, um sich der RMT Schritt für Schritt anzunähern ⁵⁵.

Während des Versuchs wurde im Folgenden unterschwellig (90% der RMT) mittels eines online-TMS-Protokolls mit einer Frequenz von zehn Hertz stimuliert.

Mithilfe der beschriebenen Neuronavigation konnte nun der eigentliche Versuchsteil mit online-TMS beginnen und die genaue Stimulation der individuell bestimmten kontraläsionellen Targets (aIPS, M1, dPMC) erfolgen, welche zudem durch die Stimulation einer sogenannten „Sham-Region“ ergänzt wurde. Letztere diente als Vergleichsstimulation, bei der die Spule gekippt an den okzipito-parietalen Vertex gehalten wurde, wobei durch den Winkel der Spule zum Kopf keine effektive Stimulation des Kortex erfolgte ⁵⁶. Hierbei berührte nicht das Zentrum der Spule den Kopf, sondern lediglich die vordere Kante, wodurch die Berührung sowie die Geräusche der Spule am Kopf ähnlich wie bei der effektiven Stimulation spür- und hörbar waren. Diese „Placebo-Stimulation“ wird eingesetzt, um mögliche Ergebnisverfälschungen durch akustische oder sensorische Einflüsse der Spule auf die Proband*innen auszuschließen.

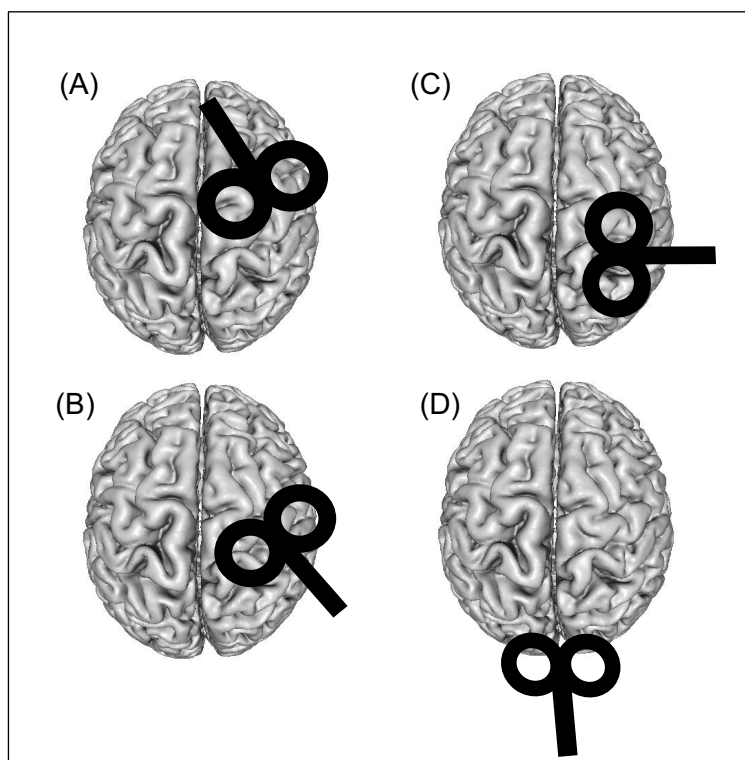


Abb.3:Ausrichtung der Spule je Region:

- (A) bei dPMC-Stimulation
- (B) bei M1-Stimulation
- (C) bei aIPS-Stimulation
- (D) bei Sham-Stimulation

Um eine TMS-Stimulation zeitlich genau simultan zur Durchführung der motorischen Aufgabe zu ermöglichen wurde der Magnetstimulator mit der Stimuluspräsentation gekoppelt. Die hier verwendete „Online“-TMS birgt im Gegensatz zu „Offline“-TMS den Vorteil, dass sie nur im Moment der Stimulation eine Wirkung auf die kortikale Erregung ausübt und keinen

anhaltenden neuromodulatorischen Effekt hat, wodurch die Testung verschiedener Zielregionen innerhalb einer Sitzung möglich war.

Der Versuchsaufbau bestand aus einer Tipp- („Tapping“) und einer Zeigeaufgabe („Pointing“), deren Beginn und Ende jeweils durch visuelle sowie akustische Stimuli angezeigt wurden.

Die Tippaufgabe bestand darin, auf einer Taste so schnell und so häufig wie möglich zu tippen, wobei, wie auch im fMRT-Scanner, eine Begrenzung der Tippamplitude über einen über die Finger verlaufenden Balken für eine möglichst standardisierte Bewegungsamplitude sorgen sollte. Die Patient*innen/Proband*innen wurden instruiert, die Tippbewegung zwischen heruntergedrückter Taste und oberer Begrenzung (Abstand 2,5 cm) durchzuführen und die Strecke dabei komplett zu nutzen (s. Abb. 4a)

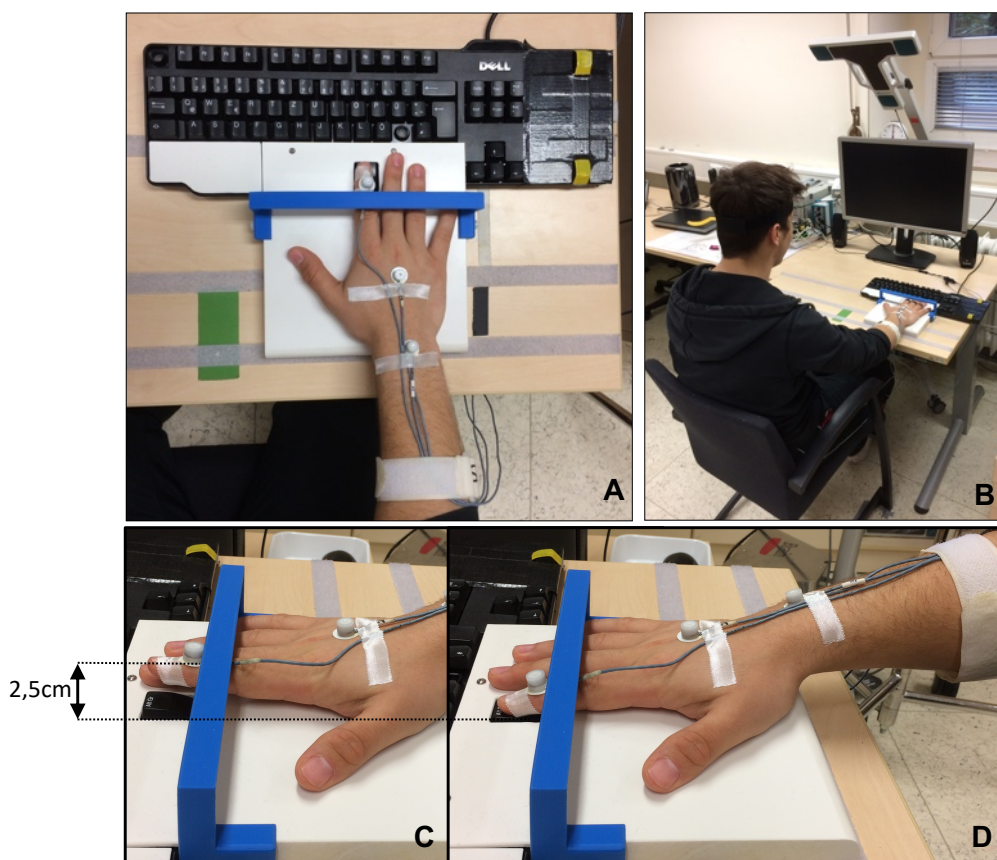


Abb. 4a: Versuchsaufbau (A+B) und Aufgabe „Tapping“ Fingertippen (C+D): Die Aufgabe bestand darin so schnell wie möglich den Finger zwischen der oberen Begrenzung (C) und der Taste auf und ab zu bewegen und die Taste dabei herunterzudrücken. (D)

Bei der Zeigeaufgabe mussten die Patient*innen/Proband*innen zwischen zwei Tasten im Abstand von 10 cm hin und her tippen, wobei sie auch hier angehalten waren, die Aufgabe so schnell und häufig wie möglich innerhalb jeweils eines Zeitfenster von zwei Sekunden durchzuführen (s. Abb. 4b).

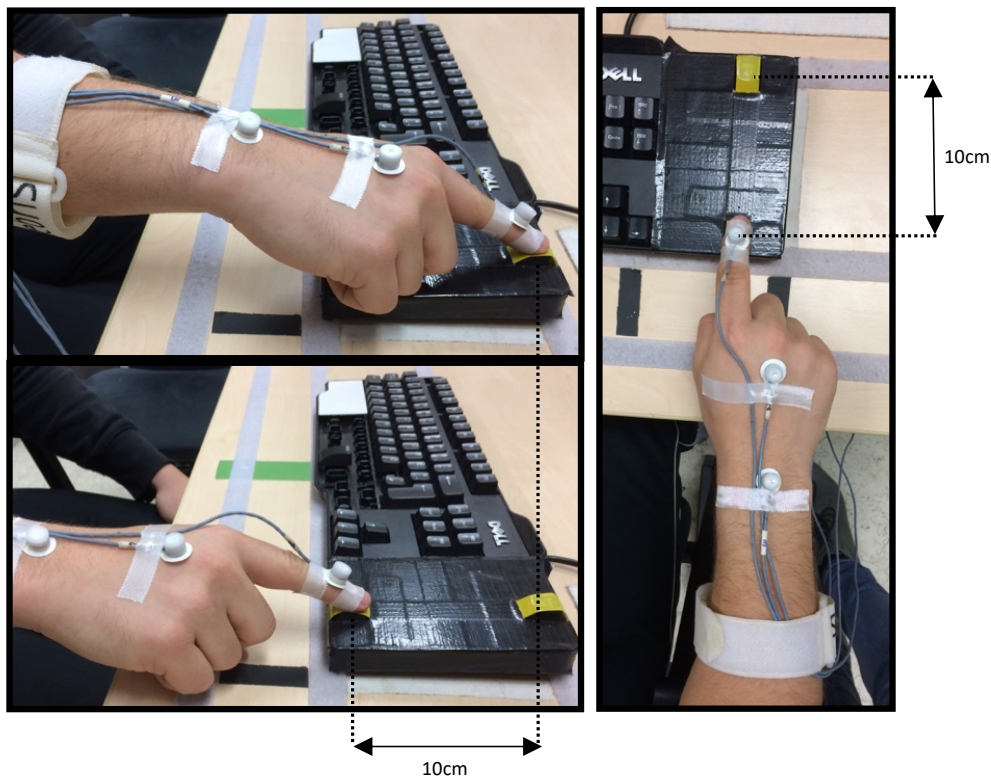


Abb. 4b: „Pointing“ Zeigeaufgabe: Die Proband*innen wurden aufgefordert, so schnell wie möglich zwischen zwei Tasten hin und her zu tippen, die eine Distanz von 10 cm aufwiesen.

Die Proband*innen saßen während der Testung auf einem Stuhl mit standardisiertem Abstand zum Tisch (s. Abb.4a Bild B), auf dem eine eigens hierfür präparierte Tastatur (s. Abb.4a Bild A und Abb. 4b) und ein Bildschirm, auf dem die Instruktionen sowie visuellen Stimuli präsentiert wurden, standen.

Mittels eines mit der Software *Presentation* (Neurobehavioral Systems Inc., Berkeley, USA; Version 16.3,) erstellten Paradigmas wurden die Reihenfolge der zu stimulierenden Regionen sowie die Reihenfolge der Aufgaben randomisiert und angezeigt. Auf dem Bildschirm wurde wie im MRT angekündigt, welche Aufgabe im nächsten Block durchgeführt werden sollte und über einen visuellen (Pfeil in die jeweilige Richtung während der Ausführung der Aufgabe) und akustischen Stimulus (Peep-Ton zu Beginn und Ende jeder Bewegungseinheit) angezeigt, wann die Proband*innen die jeweilige Aufgabe durchführen sollten. Dies wurde vor der eigentlichen Testung in Probedurchläufen ohne Stimulation geübt.

Insgesamt wurden drei Durchläufe durchgeführt, in denen jede der vier Regionen in pseudorandomisierter Reihenfolge je einmal stimuliert wurde. Für jede dieser Regionen wurden jeweils beide Aufgaben mit je sieben Bewegungseinheiten (Dauer: Tapping: 1,5 s/Bewegungseinheit bzw Pointing 2,0 s/Bewegungseinheit) durchgeführt (vgl. Abb. 5).

Durchlauf	1								2								3							
Region	aIPS		M1		dPMC		SHAM		M1		SHAM		aIPS		dPMC		dPMC		aIPS		SHAM		M1	
Aufgabe	T	P	P	T	P	T	T	P	P	T	P	T	T	P	T	P	T	P	T	P	P	T	P	T
Bewegungseinheiten	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x

Abb. 5: Exemplarische schematische Reihenfolge der stimulierten Regionen, durchgeführten Aufgaben (T= Tapping; P = Pointing) und Bewegungseinheiten Die Abfolge der stimulierten Regionen innerhalb eines Durchlaufs sowie die Reihenfolge der Aufgaben innerhalb einer Region wurden durch mithilfe der Software „Presentation“ randomisiert.

Während der Aufgabendurchführung wurden die Hand- und Zeigefingerbewegungen mithilfe des 3D-Echtzeit-Bewegungssystems *Zebris* und der Software *WinData* (Zebris Medical GmbH) über drei an der Hand angebrachte ultraschallmittierende Sender ((1.) dorsal am distalen Interphalangealgelenk des Zeigefingers, (2.) Ein Zentimeter distal des Metacarpophalangealgelenks III und (3.) am Handgelenksrücken mittig zwischen den Processus styloidei radialis und ulnaris) (s. Abb.4a und 4b) und ein Richtmikrophon aufgezeichnet. Zudem wurden die Tastendrucke mithilfe der Software Presentation registriert und im Zeitverlauf aufgezeichnet.

Für diese Arbeit beschränkte ich mich auf die Auswertung der Fingertipp-Aufgabe, da nur diese auch im MRT-Scanner möglich war und aus diesem Grunde nur bei dieser Aufgabe eine sinnvolle Auswertung hinsichtlich eines direkten Zusammenhangs mit dem BOLD-Signal erfolgen kann.

3.2.4. Behaviorale Scores zur Funktionseinschränkung

Zusätzlich wurde die funktionelle Einschränkung der Patient*innen/Proband*innen anhand der „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS, s. Anhang), sowie dem „Action Research Arm Test“ (ARAT, s. Anhang) und der Griffkraftmessung beider Hände ermittelt. Auch Händigkeit, Alter, Datum des Schlaganfalls, Intervention/Lyse und gegebenenfalls Besonderheiten wurden erfasst.

(1) National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Mithilfe des NIHSS kann die klinisch-neurologische Betroffenheit und deren Verlauf von Schlaganfallpatient*innen anhand von 15 klinisch-neurologischen Parametern einheitlich erfasst und beurteilt werden ⁵⁷. Hierzu werden Bewusstsein, Orientierung, Interaktion/Reaktion, Blickbewegung, Gesichtsfeld, Fazialisparese, Motorik der einzelnen Extremitäten, Ataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie und Auslöschung beurteilt (s. Anhang

2). Eine genauere Anleitung lässt sich unter <https://www.stroke.nih.gov/resources/scale.htm> nachlesen.

(2) Action Research Arm Test (ARAT)

Beim Action Research Arm Test handelt es sich um einen standardisierten Test zur Funktionsprüfung der oberen Extremität, bei dem vier Parameter „Greifen“, „Halten“, „Feinmotorik“ und „Armmotorik“ auf Basis von hierarchischer Testung erfasst werden. Für diese „hierarchische Testung“ geht man davon aus, dass Patient*innen, die eine hohe Schwierigkeitsstufe eines Parameters erreicht, auch alle Aufgaben der niedrigeren Schwierigkeitsstufen ausführen könnten.⁵⁸ Dies dient der Praktikabilität und der schnellen Durchführung des ARATs. Da er zudem sehr spezifisch zur funktionellen Untersuchung der oberen Extremität gedacht ist, eignet er sich für diese Studie, um die allgemeine funktionelle Einschätzung im NIHSS genauer auf das hier untersuchte Gebiet zu spezifizieren. Die genaue Durchführung wurde von Lyle 1981 beschrieben. Insgesamt kann eine Maximalpunktzahl von 57 Punkten erreicht werden, welche die volle Funktionsfähigkeit der oberen Extremität bedeutet (s. Anhang 3).

(3) Griffkraft

Zur Beurteilung des Betroffenheitsgrads der betroffenen/gemessenen Hand wurde mithilfe eines Vigorimeters (KLS Martin, Deutschland) die Griffkraft ermittelt. Hierzu wurden die Patient*innen und Proband*innen dazu aufgefordert, den Gummiball, über den die aufgewendete Kraft erfasst wird, mit jeder Hand jeweils dreimal mit maximaler Kraft zu komprimieren, wobei zwischen den Kompressionen eine

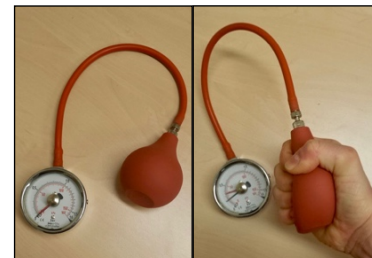


Abb. 6: Griffkrafttestung

Pause von mindestens 5 Sekunden gemacht wurde, um Ermüdungserscheinungen vorzubeugen. Um die Krafteinschränkung der betroffenen Hand im Verhältnis zum individuellen Kraft-Niveau (in der gesunden Hand) beurteilen zu können, wurde die relative Griffkraft aus dem Quotienten der Mittelwerte von betroffener zu gesunder Hand errechnet.

$$\text{Relative Griffkraft} = \frac{\text{Mittelwert max. Griffkraft (untersuchte Hand)}}{\text{Mittelwert max. Griffkraft (gesunde Hand)}}$$

3.2.5. Verarbeitung der kinematischen Daten

Die Vorverarbeitung der kinematischen Daten zur Bewegungsanalyse erfolgte mit dem Programm 3DAWin (Medical Computing) zur Eliminierung von Störartefakten und nicht der Aufgabe zugehörigen Bewegungen. Hierzu wurde jede Bewegungsabfolge einzeln

angesehen, die zur Aufgabe gehörigen Bewegungsdaten (unter Eliminierung von Artefakten und nicht der eigentlichen Aufgabe zugehörigen Bewegungen) ausgewählt und in die statistische Darstellung eingespeist.

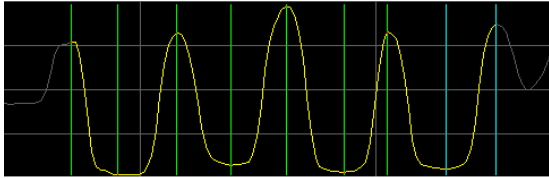


Abb.7: Z-Achse beim Fingertapping nach Ausschluss der initialen und letzten unvollständigen Bewegung aus der Ruheposition/in die Ruheposition zurück, die senkrechten Linien kennzeichnen das jeweilige Maximum bzw. Minimum.

(1) Kinematische Parameter

Aus den kinematischen Daten konnten so die Werte verschiedener aufgezeichneter Parameter erfasst werden. Hierzu gehörten die maximale Geschwindigkeit [mm/s], die Frequenz der Bewegungssegmente [Hz] und Amplitude [cm] sowie die Anzahl der Geschwindigkeitsinversionen pro Bewegungssegment (Number of Inversions in velocity; NIV). Die NIV quantifiziert die Geschwindigkeitsveränderungen innerhalb einer Bewegung und stellt einen etablierten Parameter zur Beurteilung der Flüssigkeit einer Bewegung dar. Hierbei wurden nur Inversionen mit einer Geschwindigkeitsveränderung von mindestens 3% der Maximalgeschwindigkeit berücksichtigt. Bei bestmöglicher beziehungsweise flüssigster Bewegung beträgt die $NIV = 1$ ⁵⁹.

Die Amplitude wurde zur Überprüfung der neuen Methode mit Begrenzung der Fingerbewegung mit aufgezeichnet, allerdings wurde aufgrund der Bewegungsbegrenzung bei dem hier durchgeführten Experiment erwartet, dass diese konstant bleibt und in die weitere Auswertung nicht eingeschlossen.

3.2.6. Statistische Datenauswertung

(1) Statistische Aufarbeitung der Kinematik

Im Anschluss wurden die generierten Daten mithilfe von *MATLAB* (MathWorks Ltd.) und Microsoft Excel statistisch dargestellt. Hierbei wurde Mittelwert, Median, sowie die Standardabweichung für jeden Proband*innen aus dessen Einzelwerten errechnet. Hieraus konnte daraufhin die absolute (AD = absolute deviation) und relative (RD = relative deviation) Abweichung zur Darstellung des TMS-Effekts berechnet werden. Diese gaben die Abweichung der Werte bei Stimulation der Motorregionen (real) von den Werten bei Stimulation der Sham-Region wieder. Zur Berechnung der absoluten Abweichung wurde für jede Person einzeln der jeweilige Median-Wert bei Stimulation der Sham-Region vom Medianwert bei Stimulation der jeweiligen Motorregion abgezogen. Die relative Abweichung errechnet sich aus dem

Verhältnis der absoluten Abweichung zum Medianwert bei Sham-Stimulation multipliziert mit 100:

$$AD = real - sham \qquad RD = \frac{real - sham}{sham} * 100$$

Für alle Werte wurden daraufhin Mittelwert und Median für die Gruppen „Patient*innen“ sowie „gesunde Proband*innen“ (HC = healthy Controls) errechnet

(2) Analysis of Variance (= ANOVAs)

Um zu untersuchen, welche Effekte die „Real“-Stimulation der einzelnen Regionen im Vergleich zur Kontrollstimulation (Sham-Stimulation) für die einzelnen Parameter aufweisen, wurde für jede Region (dPMC, M1, aIPS) eine Varianzanalyse (ANOVA = Analysis of Variance) mithilfe des Programms SPSS (IBM Corp. Released 2018. IBM SPSS Statistics for Mac, Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt. Hierzu wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen erstellt, welches die Faktoren „Stimulationsart“ (real, sham) und „Parameter“ (Frequenz, Amplitude, maximale Geschwindigkeit und NIV) sowie wiederum den Zwischengruppenfaktor „Probandengruppe“ (Patient*innen oder gesunde Kontrollproband*innen) enthielt. Anschließend wurden post-hoc T-Tests durchgeführt und für multiple Vergleiche (False Discovery Rate = FDR-) korrigiert.

(3) Statistische Gruppenanalyse der bildgebenden Daten

Um die BOLD-Aktivierung auch interindividuell vergleichen zu können und eine Gruppenanalyse vorzunehmen, konnten die durch die zuvor wie in 2.2. beschrieben gewonnenen Bilder in dieser Form nicht verwendet werden. Hierfür war eine erneute Verarbeitung der bildgebenden Daten nötig, deren erste Schritte denen der zuvor beschriebenen Vorverarbeitung ähnelten. Wie auch für die Einzelanalyse wurden die Rohaufnahmen der EPI-, T1- und DWI-Sequenzen zunächst mittels FSL reorientiert, um die gleiche Darstellung zu erreichen. Hiervon wurden wiederum die ersten zwölf Bilder herausgelöscht (s.o.) und anhand der DWI-gewichteten Sequenz für alle Proband*innen eine individuelle Läsionsmaske erstellt. Mithilfe der Software MRlcron wurde die Läsion in jeder Schicht händisch nachgezeichnet und eine binäre Läsionsmaske daraus erstellt. Da die Untersuchung teilweise die rechte und teilweise die linke Hemisphäre betraf, wurden die Bilder (inklusive der Läsionsmaske) der linkshemisphärisch stimulierten Proband*innen mittels FSL in der mittleren Sagittalebene gespiegelt. Dies erlaubte eine Vereinheitlichung der Rechts-links-Orientierung und somit die direkte Vergleichbarkeit zwischen den Proband*innen und

ermöglichte die statistische Auswertung über die gesamte Gruppe. Nach diesem Schritt wurde die stimulierte Hemisphäre nun einheitlich für alle Proband*innen rechtsseitig dargestellt. Im Folgenden konnten diese Bilder nun für die Gruppenauswertung über die Schritte (1.) Realignment, (2.) Koregistrierung, (3.) Normalisierung und (4.) Smoothing vorverarbeitet werden. Im ersten Schritt wurden die Bilder verschiedener Sequenzen wie zuvor in 2.2. beschrieben entlang der sechs Achsen gleich ausgerichtet (Realignment). Hieraus wurde ein gemittelttes EPI-Bild erstellt, worauf im nächsten die DWI-gewichteten Bilder koregistriert wurden. Im nächsten Schritt wurden daraufhin alle Bilder räumlich in ein standardisiertes Referenzbild („MNI-Template 152“, Montreal Neurological Institute) transformiert, welches neben der Vorbereitung zur Gruppenanalyse auch eine Vergleichbarkeit verschiedener Studien ermöglicht. Diese sogenannte „Normalisierung“ erfolgte gemäß dem „Unified segmentation approach“ nach Ashburner und Friston⁶⁰. Zunächst werden die einzelnen Voxel der Bilder in unterschiedliche Gewebearten aufgeteilt (sogenannte „Segmentierung“). Diese werden anschließend anhand ihrer Intensität in drei verschiedene Gewebeklassen (graue Hirnsubstanz, weiße Hirnsubstanz und Liquor cerebrospinalis) eingeteilt und in sogenannten „Tissue probability maps“ (TPMs) dargestellt. Da die Läsionsareale eine andere Intensität aufweisen, könnten sie bei der Segmentierung falsch eingeordnet und dargestellt werden. Um hierdurch keinen Fehler in der Normalisierung zu generieren, wird die Läsion mithilfe der Läsionsmaske bei der Segmentierung als Maske hinzugefügt und nicht mit einberechnet. Hierauf folgt eine lineare Transformation der anatomischen Aufnahmen um das jeweilige Gehirn der Proband*innen so zu deformieren, dass es dem Referenzgehirn in Größe und Orientierung angepasst wird. Die Deformierungsparameter werden hierbei in der sogenannten „Deformationsmatrix“ erfasst, welche für die folgende nicht-lineare Transformation der EPI-Aufnahmen verwendet wird, um diese ebenfalls dem anatomischen Gehirn anzupassen. Im letzten Schritt wurden die Bilder wie in der Einzelanalyse geglättet („Smoothing“), hier mit einem Filterkernel von 8x8x8 mm Halbmaximalbreite.

(4) Korrelation von BOLD-Aktivierung mit Stimulationseffekten

Ziel dieser Studie war es zudem, neben dem BOLD-Signal und den Stimulationseffekten selbst auch insbesondere den Zusammenhang zwischen Stimulationseffekt und der Aktivierungsstärke in den jeweiligen Regionen zu untersuchen, um Grundlagen für mögliche prädiktive Ansätze zu schaffen. Hierzu konzentrierten wir uns auf die Gruppe der Patient*innen.

Die Korrelationen der Stimulationseffekte mit dem BOLD-Signal wurde mithilfe von SPM 8 berechnet. Hierbei wurde zunächst die Aktivierung im gesamten Gehirn mit dem TMS-Effekt auf Geschwindigkeit, Frequenz und NIV korreliert. Für jeden dieser Kinematik-Parameter wurde jeweils die RD und AD bei Stimulation jeder der drei Motorregionen mit dem BOLD-

Signal beim Tippen des betroffenen/getesteten Fingers einzeln korreliert. Hierzu wurde ein Model multipler Regression berechnet, in dem die 13 Mean-EPI-Bilder der Patient*innen-beziehungsweise Proband*innengruppe als abhängige Variable und die 13 Mittelwerte der AD beziehungsweise RD der entsprechenden Gruppe als erklärende Variable definiert wurde.

In der Designmatrix wurden für die positive beziehungsweise negative Korrelation des Stimulationseffekts mit der Aktivierung je ein t-Kontrast erstellt, wobei der positiven Korrelation eine „1“, der negativen Korrelation eine „-1“ und dem Rest jeweils eine „0“ zugeordnet wurde. Hieraus ließen sich Aktivierungskarten erstellen, die jeweils die Aktivierung bei positiver beziehungsweise negativer Korrelation mit dem Stimulationseffekt im gesamten Gehirn darstellten. Diese wurden unkorrigiert mit einem Cluster Level Threshold von 0,05 beziehungsweise von 0,001 betrachtet und nach signifikanten Clustern ($p < 0,05$) und deren Lokalisation gesucht.

In einem weiteren Schritt ging es insbesondere um den Zusammenhang zwischen der BOLD-Signal-Intensität in den stimulierten Regionen sowie den ipsiläsionellen Äquivalenzregionen (Regions of Interest = ROI) und dem Effekt bei Stimulation der jeweiligen Region. Hierzu wurde eine Suchmaske mit einem Radius von 5mm beziehungsweise 10mm um die Stimulationspunkte herum hinzugefügt,

Hierfür wurden ROI-Analysen innerhalb einer Sphäre von 5mm beziehungsweise 10mm Radius um die stimulierten (korrigierten) Koordinaten sowie die ipsiläsionellen Äquivalente herum durchgeführt, sodass nur signifikante Aktivierungskuster innerhalb dieser spezifischen Regionen dargestellt wurden. Diese wurden auf Cluster-Level FWE-korrigiert und mit der absoluten und relativen Abweichung der Bewegungsparameter unter Stimulation korreliert. Hierbei wurden die Aktivierungskuster einzeln beurteilt und bei Projektion auf außerhalb der anatomischen Lage der Region ausgeschlossen (beispielsweise Aktivierungskuster postzentral bei M1-Stimulation). Zur Darstellung der Korrelationen als Diagramme wurden entsprechend die Eigenvariate der Koordinate des signifikanten Clusters mit einer Sphäre von 4mm Radius in SPM berechnet und die BOLD-Signal-Werte aus MATLAB extrahiert.

Da hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit insbesondere der Zusammenhang zwischen dem BOLD-Signal innerhalb der einzelnen Regionen und dem TMS-Effekt in der Gruppe der Patient*innen relevant sind, um gegebenenfalls Schlüsse mit Hinblick auf prognostische oder auch therapeutische Maßnahmen für Patient*innen daraus ziehen zu können, konzentrierten wir uns hier auf die Gruppe der Patient*innen.

4. Ergebnisse

4.1 Proband*innengruppen

4.1.1. Patient*innen

Von den 13 in die statistische Auswertung eingeschlossenen Patient*innen waren 11 männlich und 2 weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 65,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,1 Jahre. Aus der Gruppe der Patient*innen waren insgesamt zwei im Rahmen der Schlaganfalltherapie thrombektomiert und drei lysiert worden. Im Durchschnitt wurde die fMRT-Messung 3,4 Tage und die TMS-Messung 4,5 Tage nach Schlaganfallereignis durchgeführt.

Tabelle 1: in die Statistik aufgenommene Schlaganfallpatient*innen (n=13)

Geschlecht	Alter	Händigkeit	Untersuchte Hemisphäre	Tage nach Schlaganfall (bis fMRT)
M	62	rechts	rechts	8
W	82	rechts	links	5
W	60	links	links	
				2
M	54	rechts	links	4
M	68	rechts	links	2
M	83	rechts	rechts	2
M	43	rechts	rechts	1
M	78	rechts	links	4
M	78	rechts	links	5
M	64	rechts	rechts	1
M	54	rechts	rechts	1
M	69	links	links	1
M	59	rechts	rechts	8

4.1.2. Gesunde Kontrollproband*innen

Im Durchschnitt waren die gesunden Kontrollproband*innen 66,2 Jahre (SD = 7,7 Jahre) alt.

Tabelle 2: in die Statistik aufgenommene Kontrollproband*innen (n=13)

Geschlecht	Alter	Händigkeit	Untersuchte Hemisphäre
W	62	rechts	rechts
M	65	rechts	links
M	57	rechts	rechts
M	62	rechts	rechts
M	65	rechts	links
M	71	rechts	links
M	73	rechts	links
M	70	rechts	links
M	71	rechts	rechts
W	78	rechts	links
M	76	rechts	rechts
M	50	links	links
W	60	rechts	rechts

4.2 Klinisch-funktionelle (behaviorale) Testungen

In der Gruppe der Patient*innen betrug der im ARAT erreichte Punktedurchschnitt der betroffenen Hand 51,7 Punkte (SD 6,3 Punkte; max: 57) während alle mit der gesunden Hand die volle Punktzahl von 57 Punkten erreichten. Alle gesunden Kontrollproband*innen erreichten, wie zu erwarten, mit beiden Händen die volle Punktzahl.

Der Mittelwert der relativen Griffkraft betrug für die Patient*innen im Durchschnitt 0.79 (SD 0.24), während die gesunden Proband*innen eine relative Griffkraft von durchschnittlich 0.92 (SD 0.19) aufwiesen. In der Gruppe der gesunden Proband*innen wurde hierbei zu 50% die nicht-dominante Hand getestet, wodurch der Wert unter Eins (100%) erklärt werden kann. In der Gruppe der Patient*innen wurde bei fünf von 13 Proband*innen (38%) die nicht-dominante Hand getestet. Im Gruppenvergleich unterschieden sich die beiden Gruppen in der relativen Griffkraft statistisch nicht signifikant.

Der NIHSS der Patient*innen betrug bei Aufnahme im Durchschnitt 5,0 Punkte (SD 4,5), am Tag der TMS-Messung 2,2 Punkte (SD 1,9) und bei Entlassung 1,3 Punkte (SD 1,3). Hier zeigt sich, dass die Patient*innen sich vom Schlaganfallereignis bis zur Messung im Durchschnitt

bereits um 2,9 Punkte verbessert hatten und diese Verbesserung bis zur Entlassung auf 3,7 Punkte erweitert werden konnte. Für alle gesunden Proband*innen ergab der NIHSS, wie zu erwarten, null Punkte.

Die Ruhemotorschwelle (RMT) betrug in der Patient*innengruppe im Durchschnitt 52,8% der maximalen Stimulatorleistung, in der gesunden Kontrollgruppe 56,7% und unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Gruppen.

4.3 BOLD-Aktivierung

Beim Fingertippen mit der untersuchten (bei Patient*innen die betroffene) Hand konnte die typische Lateralisierung des Aktivierungsmusters auf die kontralaterale (bei Patient*innen die ipsiläsionelle) Hemisphäre sowohl bei den Patient*innen als auch bei den gesunden Proband*innen im funktionellen MRT nachgewiesen werden (s. Abb. 1). Hier fanden sich nach FWE-Cluster-level-Korrektur ($p < 0,05$; Cluster-forming threshold: $p < 0,001$) ipsiläsionell signifikante Aktivierungsmaxima im primären Motorkortex (M1) sowie bilaterale Aktivierungen im dorsalen und ventralen Prämotorkortex (dPMC, vPMC), im anterioren Intraparietalsulkus (aIPS), im supplementären motorischen Areal ²⁹, im Lobulus parietalis superior (SPL) und in der Inselregion.

Im Gruppenvergleich konnten jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede der BOLD-Aktivierungskarten zwischen Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen festgestellt werden.

Es lassen sich lediglich Gruppenunterschiede in der Streuung der Aktivierung beschreiben: Im Vergleich der Aktivierungskarten stellten sich beim Fingertippen in der Gruppe der Patient*innen ausgedehntere Aktivierungen in verschiedenen Motorregionen und weniger genau differenzierbare Aktivierungspeaks dar als bei den gesunden Proband*innen. Die ausgedehnteren Aktivierungen zeigten sich bei Patient*innen kontralateral (ipsiläsionell) in M1, SPL und aIPS sowie ipsilateral (kontraläsionell) in dPMC, vPMC, aIPS, IPL und dIPFC. Bei den Gesunden war indes im Vergleich zu den Patient*innen eine stärkere Aktivierung in den Basalganglien feststellbar. Während in der Gruppe der Gesunden im (zur untersuchten Hand) kontralateralen M1 ein stärker zentralisierter BOLD-Aktivierungs-Peak zu beobachten war, konnte in der Gruppe der Patient*innen ein weniger konzentriertes BOLD-Signal mit breiterer Streuung über M1 festgestellt werden.

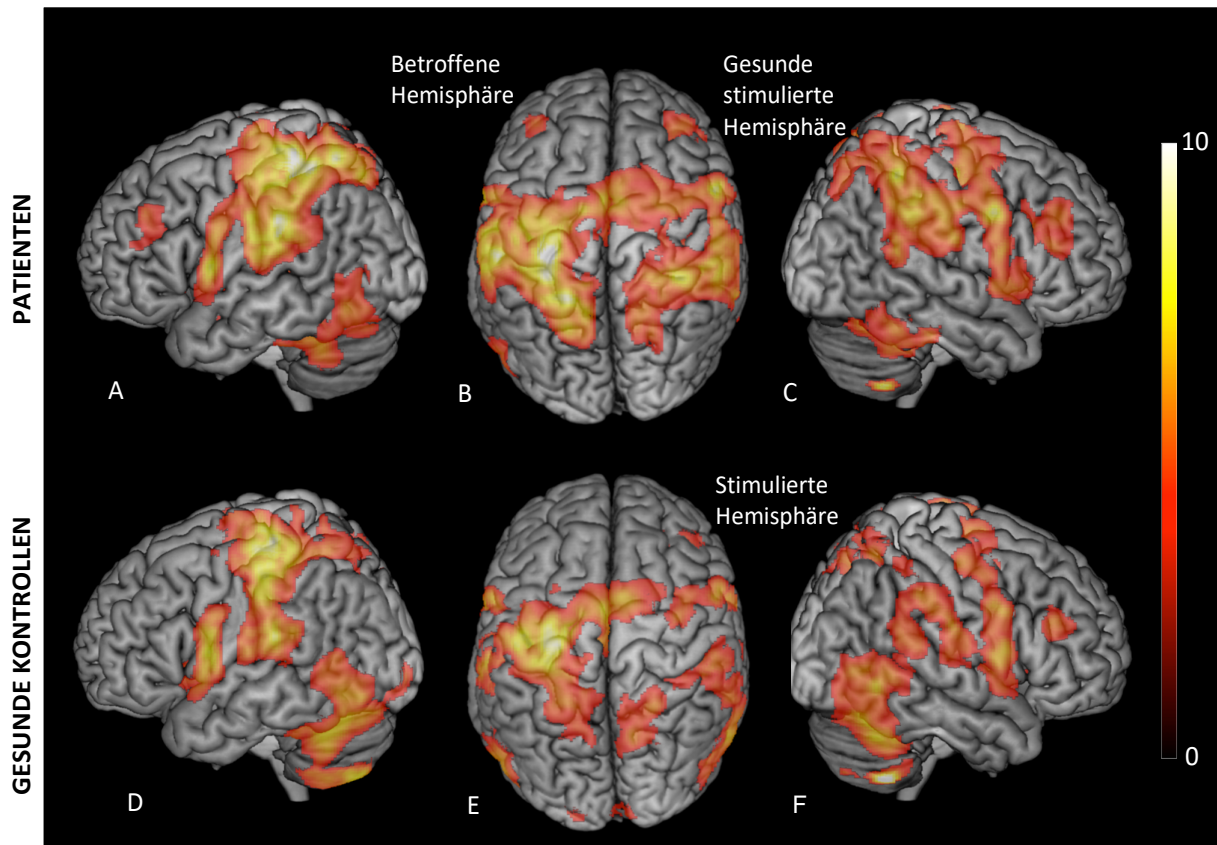


Abb. 8: BOLD-Signal bei Fingertippen mit der betroffenen/untersuchten Hand bei Patient*innen (A-C) und gesunden Kontrollproband*innen (D-F). Cluster-forming-threshold <0.001 ; Cluster-level-korrigiert $p(\text{FWE}) < 0.05$ mit Kovariaten NIHSS und Tage nach Schlaganfallereignis (days post-stroke)
aus verschiedenen Perspektiven: Aufsicht von links (A+D); Aufsicht von parietal (B+E); Aufsicht von rechts (C+F)

4.4 Motorperformanz bei Transkranieller Magnetstimulation

Die im Folgenden beschriebenen Effekte beziehen sich auf die Funktion der betroffenen/gemessenen Hand bei Stimulation der kontraläsionellen/zur Hand ipsilateralen Regionen.

4.4.1. Gruppenunterschiede in der Motorperformanz „ohne Stimulation“ (unter Kontrollstimulation) bei Fingertippen

Zum Vergleich der Performanz der beiden Probandengruppen unter Sham-Stimulation (Kontrollstimulation = „ohne“ Stimulation) konnten mittels T-Test (FDR-korrigiert) der Mediane aller Proband*innen signifikante Unterschiede in verschiedenen Parametern festgestellt werden.

Beim Fingertippen wies die Gruppe der gesunden Kontrollen eine signifikant höhere Frequenz ($p=0,011$, FDR-korrigiert) und eine durchschnittlich signifikant höhere maximale Geschwindigkeit ($p = 0,029$, FDR-korrigiert) auf als die Patient*innengruppe. Zudem zeigte sich bei den Patient*innen ein Trend zu höheren „Numbers of inversions“, welche darauf

hinweisen, dass die Tippbewegungen der Patient*innen im Durchschnitt nicht so flüssig waren wie die der gesunden Kontrollproband*innen ($p = 0,060$, FDR-korrigiert, Abbildung 2).

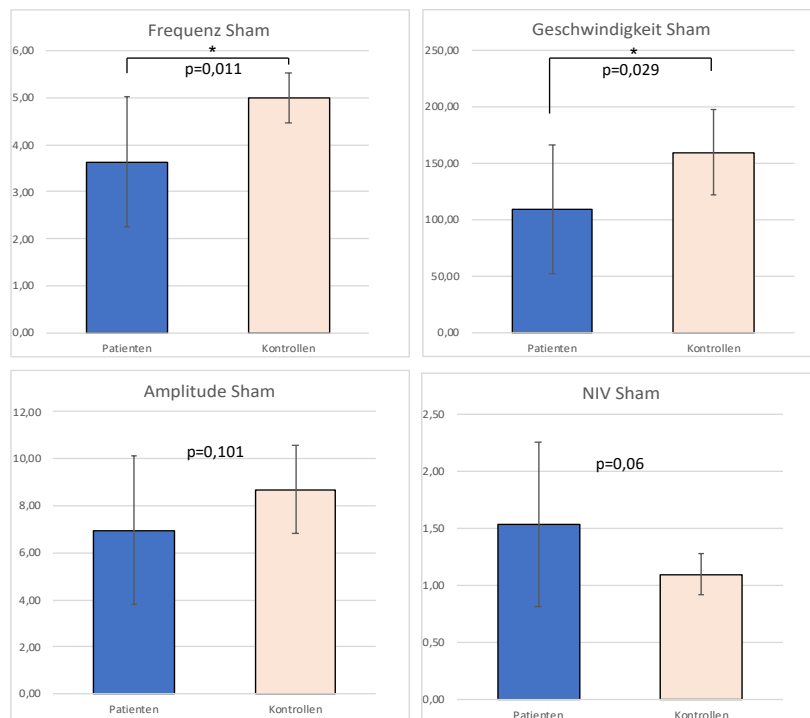


Abb. 9: Gruppenvergleich bei Sham- (Kontroll-) Stimulation zwischen Patient*innen (blau) und gesunden Kontrollproband*innen (rosa) hinsichtlich der unterschiedlichen gemessenen Parameter. FDR-korrigiert ($p < 0,05$)

In der Amplitude ließ sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,101$, FDR-korrigiert) beobachten. Hier zeigt sich, dass sich anhand der Amplitude, welche ohnehin vornehmlich als Kontrollparameter zur Einordnung der Frequenz hinzugenommen wurde, als Bewegungsparameter an sich keine große Aussage über die Funktionseinschränkung treffen lässt. Aus diesem Grunde wurde sie später für die weiteren Berechnungen der Zusammenhänge mit dem BOLD-Signal nicht berücksichtigt.

4.4.2. ANOVA

(1) Zwischengruppeneffekte

Die orientierende ANOVA-Berechnung hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen Stimulationsart („Real“ vs. Sham), Parameter (Frequenz, max. Geschwindigkeit, Amplitude und NIV) und Gruppe („Patient*innen“ und „gesunde Kontrollproband*innen“) ergab bei Stimulation aller Regionen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (für dPMC: $F(1,24) = 6,599$, $p = 0,017$; für M1: $F(1,24) = 6,331$, $p = 0,019$; für aIPS: $F(1,24) = 5,765$, $p = 0,024$).

Zur genaueren Untersuchung zeigten sich in post-hoc T-Tests auch bei „Real“-Stimulation ähnliche Unterschiede in der jeweiligen Motorperformanz zwischen den beiden Gruppen wie unter Sham-Stimulation. Bei dPMC-Stimulation konnte die gleiche Beobachtung bezüglich der Gruppenunterschiede gemacht werden, wie unter Sham-Stimulation (s.o.), während sich bei Stimulation von M1 und aIPS lediglich die Frequenz signifikant zwischen den Gruppen unterschied (M1: $p = 0.013$; aIPS: $p = 0.015$, je FDR-korrigiert). Die Geschwindigkeit (M1: $p = 0.0054$; aIPS: $p = 0.090$, je FDR-korrigiert) und Numbers of Inversions (M1: $p = 0.058$; aIPS: $p = 0.074$, je FDR-korrigiert) zeigten in diesen Regionen lediglich einen Trend. Diese Werte beziehen sich jedoch auf die medianen Performanzwerte im Gruppenvergleich und nicht auf den Stimulationseffekt im Vergleich zu Sham. Dies wurde im Folgenden weiter untersucht.

(2) Effekte bei aIPS-Stimulation

In der genaueren Betrachtung der Innersubjekteffekte in der ANOVA-Berechnung konnten hinsichtlich der Stimulationsart („Real“ vs. Sham) lediglich bei aIPS-Stimulation signifikante Interaktionseffekte festgestellt werden.

Alle anderen Regionen wiesen keine relevanten signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die Stimulationsart auf. Lediglich für „Parameter“ konnte ein signifikanter Unterschied berechnet werden, welches bei unterschiedlichen Einheiten der Parameter einen nicht aussagekräftigen Unterschied darstellt.

Nach Greenhouse-Geisser-Korrektur unter der Annahme, dass hier keine Sphärizität vorlag, zeigte sich in der ANOVA zur aIPS-Stimulation ein signifikanter Interaktionseffekt für die Faktoren „Gruppe“ x „Stimulationsart“ ($F(1,24) = 4,841$, $p = 0,038$). Gleichzeitig zeigte der Haupteffekt für den Faktor „Stimulationsart“ alleine in dieser Region jedoch keine Signifikanz ($F(1,24) = 0,678$, $p = 0,418$), welches darauf schließen lässt, dass der Einfluss der Stimulation in aIPS abhängig von der jeweiligen Gruppe ist.

Dies bestätigte sich in den anschließend durchgeführten post-hoc T-Tests hinsichtlich der Gruppenunterschiede in Bezug auf die Relative Abweichung bei aIPS-Stimulation von der Kontrollstimulation. Hierbei fand sich zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied der Relativen Abweichungen der maximalen Geschwindigkeit ($p = 0,023$, FDR-korrigiert) und der Amplitude ($p = 0,017$, FDR-korrigiert). Die Patient*innen wiesen bei aIPS-Stimulation durchschnittlich eine Erhöhung der maximalen Geschwindigkeit ($RD = 0,08$) und der Amplitude ($RD = 0,05$) auf, während die Kontrollproband*innen im Durchschnitt eher eine Abnahme der Geschwindigkeit und der Amplitude ($RD = 0,02$) unter Stimulation zeigten.

Im darüber hinaus durchgeführten T-Test zu Gruppenunterschieden in Bezug auf die *absolute* Abweichung bei aIPS-Stimulation von der Kontrollstimulation konnte dieser Effekt nicht bestätigt werden. Hier fand sich lediglich unkorrigiert ein signifikanter Unterschied der

Abweichung in der maximalen Geschwindigkeit bei aIPS-Stimulation, welcher jedoch der FDR-Korrektur nicht standhielt.

Daneben konnte eine signifikante Interaktion von „Gruppe“ x „Stimulationsart“ x „Parameter“ festgestellt werden ($F(1,24) = 4,711$, $p = 0,040$). Da die Parameter aufgrund der unterschiedlichen Einheiten jedoch naturgemäß signifikante Unterschiede aufweisen, ist der Unterschied in diesem Zusammenhang nicht gesondert zu werten.

Bei Stimulation von M1 sowie dPMC konnten keine signifikanten Stimulationseffekte nachgewiesen werden. Auch innerhalb der Gruppen fand sich kein signifikanter Stimulationseffekt.

4.5 Region of interest (ROI) -Analysen

4.5.1. Korrelation des BOLD-Signals im kontraläsionellen M1 mit dem TMS-Effekt bei Stimulation des kontraläsionellen M1

Innerhalb einer Sphäre von 10mm (AD) (sowie 4mm in RD) Radius um die korrigierte mittlere M1-Stimulationskoordinate herum konnte eine signifikante negative Korrelation ($p = 0,045$, FWE-korrigiert, Cluster-forming -threshold: $p < 0,001$) zwischen der Stärke des BOLD-Signals und dem Stimulationseffekt (absolute Abweichung) bei kontraläsioneller M1-Stimulation auf die Number of inversions festgestellt werden. (s. Abbildung 3.) Diese Korrelation fand sich sowohl bei Berechnung mit der Absoluten als auch mit der Relativen Abweichung der Bewegungen.

Im Hinblick auf die konkrete Bedeutung für die Bewegung der Hand bedeutet dies: je mehr Aktivierung im kontraläsionellen M1 vorhanden ist, desto flüssiger wird die Tippbewegung bei Stimulation. Hier zeigt sich, dass die „Störung“ des kontraläsionellen M1 zu einer Verbesserung der Flüssigkeit der Bewegung führt und spricht im Umkehrschluss dafür, dass eine hohe Aktivierung im kontraläsionellen primären Motorkortex störend auf die Flüssigkeit der Handbewegung einwirkt.

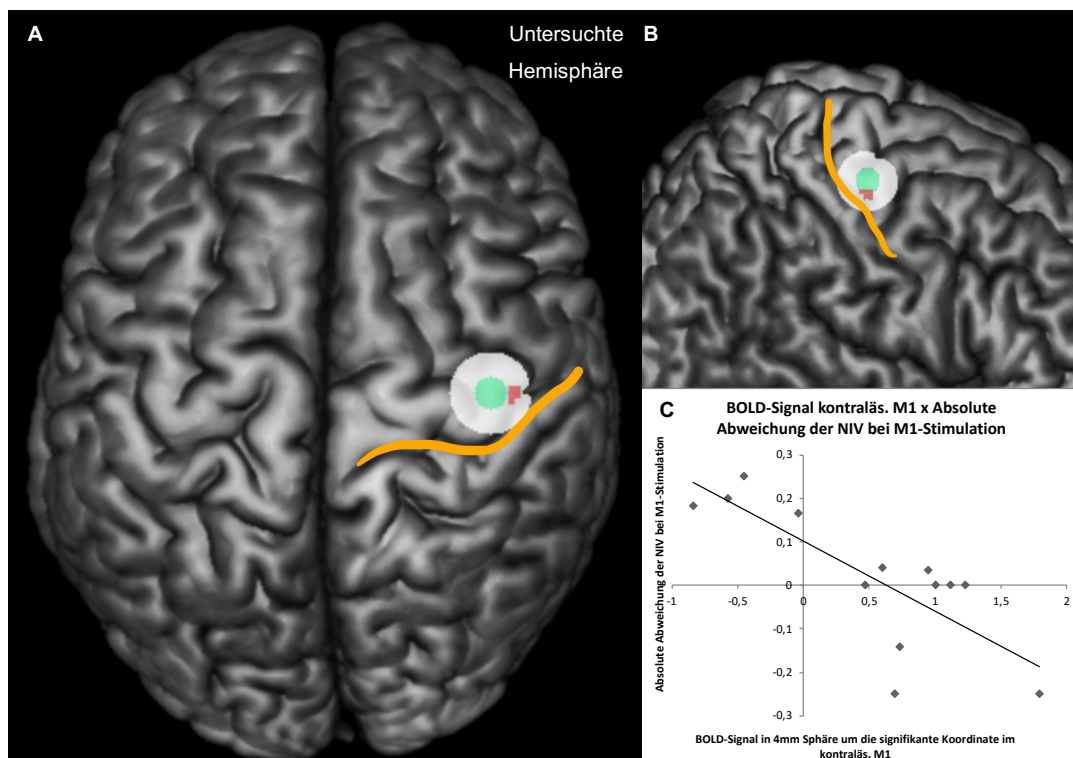


Abb.10: A+B: signifikantes Aktivierungscluster in M1: rot: signifikantes Aktivierungscluster bei negativer Korrelation von BOLD-Signal im M1 mit TMS-Effekt auf NIV bei kontraläsioneller M1-Stimulation um grün= 4mm-Sphäre um medianes M1-Aktivierungsmaximum herum; hellgrau= 10mm-Sphäre um medianen Stimulationspunkt herum; Aufsicht von parietal (A) und von rechts (B)
C: Diagramm Korrelation der BOLD-Werte im signifikanten Cluster mit der absoluten Abweichung der NIV bei Stimulation der kontraläsionellen M1; orange Linie = Sulcus centralis

4.5.2. Korrelation des BOLD-Signals im ipsiläsionellen M1 mit dem Stimulationseffekt bei Stimulation des kontraläsionellen M1

Auch ipsiläsionell lässt sich die Aktivierung im primärmotorischen Kortex mit dem Stimulationseffekt auf die Bewegungsflüssigkeit bei Stimulation des kontraläsionellen Kortex korrelieren. Hier zeigt sich innerhalb einer Sphäre von zehn Millimetern um die DCM-Koordinate herum ein Aktivierungscluster, welches eine signifikante negative Korrelation mit der Bewegungsflüssigkeit bei Stimulation des kontraläsionellen primären Motorkortex aufweist (Cluster-level $p = 0.048$, FWE-korrigiert; Cluster-forming-threshold: $p < 0,001$). Im Umkehrschluss kann daher auf einen störenden Einfluss des kontraläsionellen M1 in Bezug auf die Flüssigkeit der Bewegung in Verbindung mit der Aktivierung im ipsiläsionellen M1 geschlossen werden.

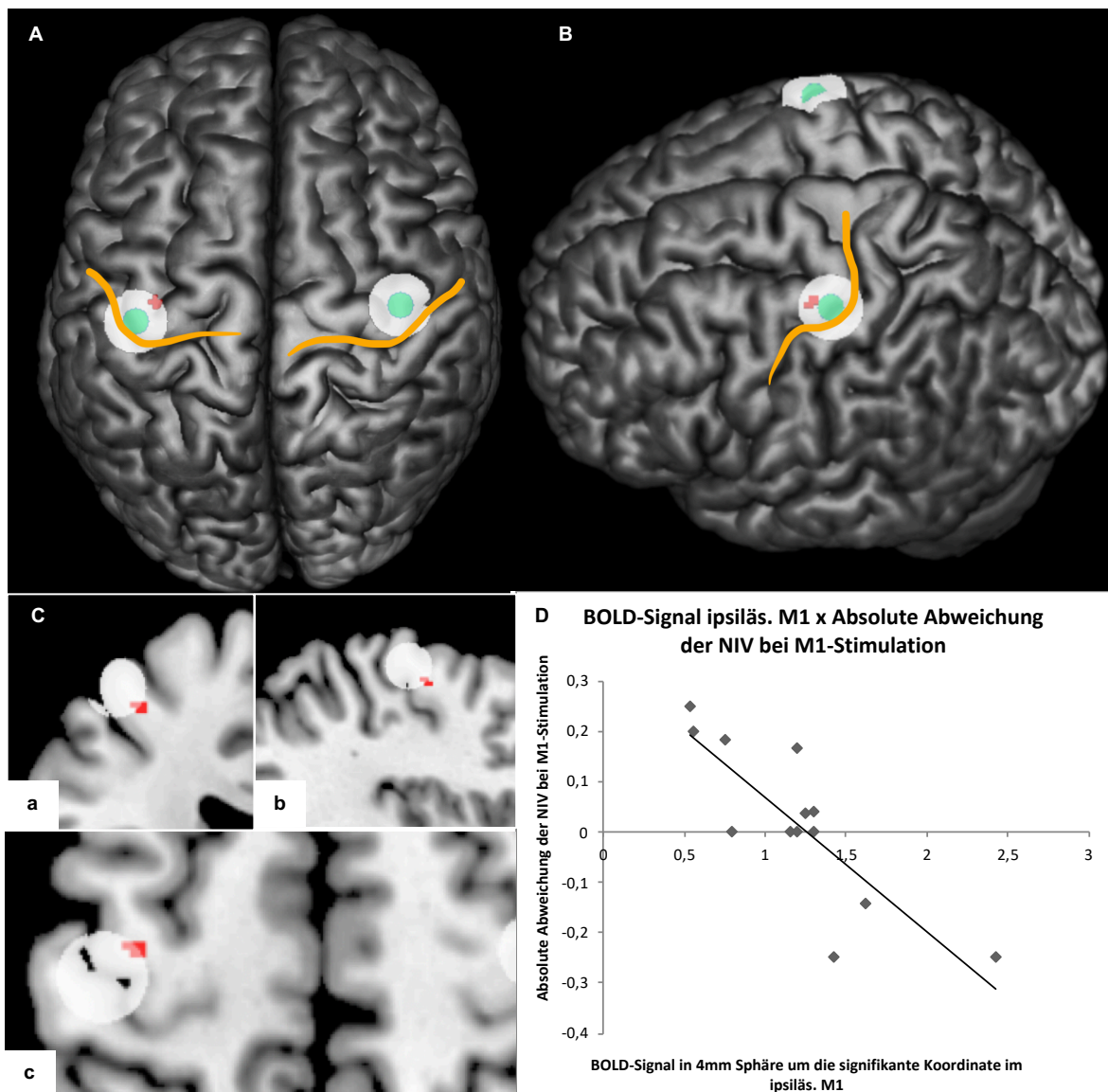


Abb. 11: A-C signifikantes Aktivierungscluster (Cluster-level-korrigiert $p(\text{FWE}) < 0.05$) im ipsiläsionellen M1: rot: signifikantes Aktivierungscluster bei neg. Korrelation von BOLD-Signal im M1 mit TMS-Effekt auf die NIV bei kontraläsioneller M1-Stimulation; grün= 4mm-Sphäre bzw. hellgrau= 10mm-Sphäre um medianes Aktivierungsmaximum; Aufsicht von parietal (A), von links (B); (C) Schnittbilder in coronarer (a), sagittaler (b) und transversaler (c) Schnittebene; (D) Diagramm Korrelation der BOLD-Werte im signifikanten Cluster mit der absoluten Abweichung der NIV bei Stimulation des kontraläsionellen M1; orange Linie=Sulcus centralis

4.5.3. Korrelationen des BOLD-Signals im ipsiläsionellen dPMC mit dem TMS-Effekt bei kontraläsioneller dPMC-Stimulation

Ipsiläsionell zeigen sich zudem BOLD-Aktivierungen im dPMC, welche mit dem mit dem TMS-Effekt auf die maximale Geschwindigkeit sowie auf die Flüssigkeit der Bewegungen signifikant korreliert sind (Cluster-level $p = 0.022$, FWE-korrigiert; Cluster-forming-threshold: $p < 0,001$). Je mehr Aktivierung im ipsiläsionellen dPMC vorhanden ist, desto schneller werden die Patient*innen dementsprechend in der Tippaufgabe und desto flüssiger werden die Tippbewegungen bei kontraläsioneller TMS-Stimulation des dPMC. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass eine ipsiläsionelle Erhöhung der Aktivierung im dPMC mit einem negativen Einfluss durch den kontraläsionellen dPMC im Zusammenhang steht.

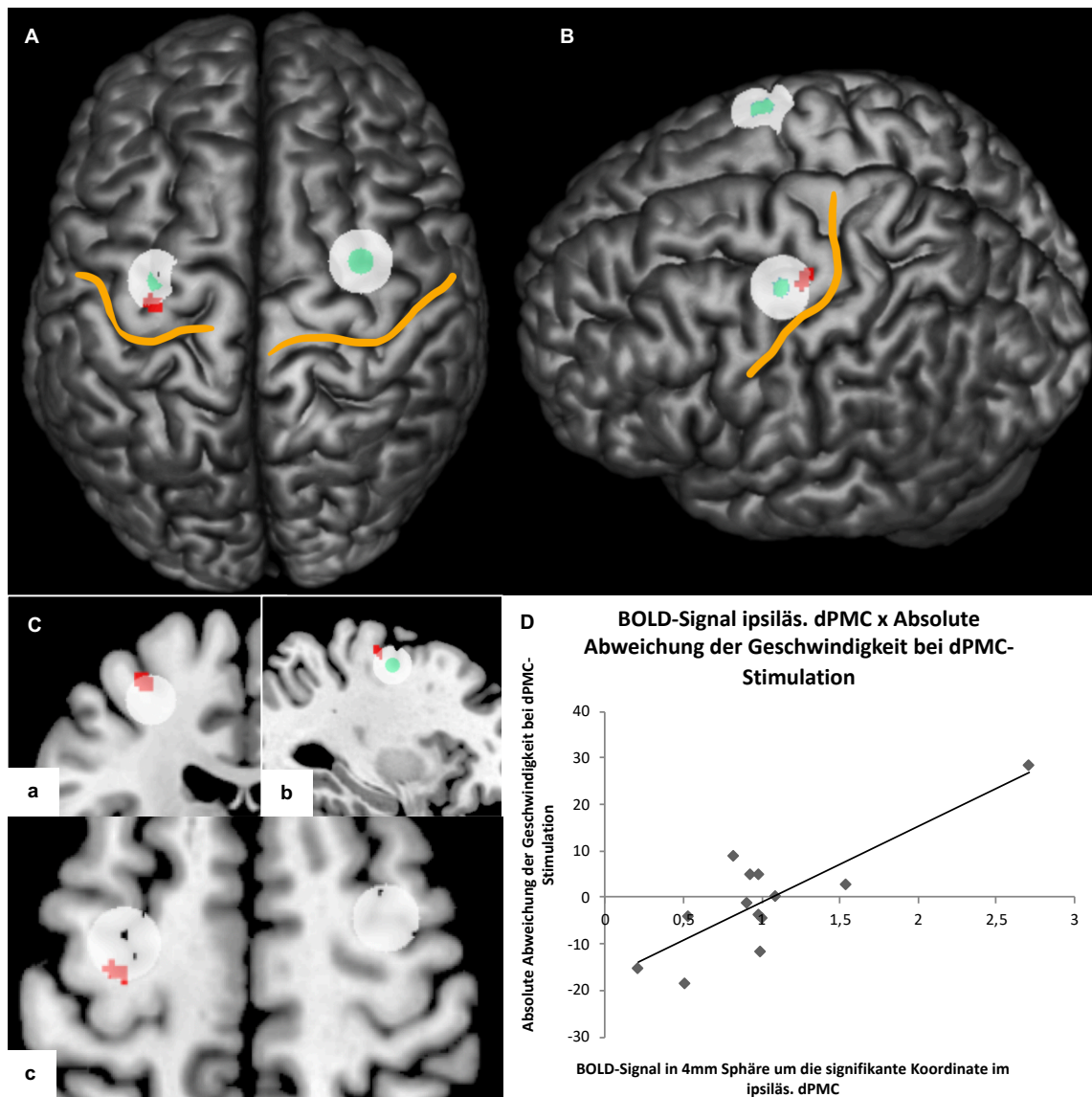


Abb. 12: A-C signifikantes Aktivierungscluster (Cluster-level-korrigiert $p(\text{FWE}) < 0.05$) im ipsiläsionellen dPMC: rot: signifikantes Aktivierungscluster bei positiver Korrelation von BOLD-Signal im dPMC mit TMS-Effekt auf die maximale Geschwindigkeit bei kontraläsioneller dPMC-Stimulation um grün= 4mm-Sphäre; hellgrau= 10mm-Sphäre um medianes Aktivierungsmaximum herum; Aufsicht von parietal (A) und von links (B); (C) Schnittbilder in coronarer (a), sagittaler (b) und transversaler (c) Schnittebene; (D) Diagramm Korrelation der BOLD-Werte im signifikanten Cluster mit der absoluten Abweichung der max. Geschwindigkeit bei Stimulation des kontraläsionellen dPMC; orange Linie= Sulcus centralis

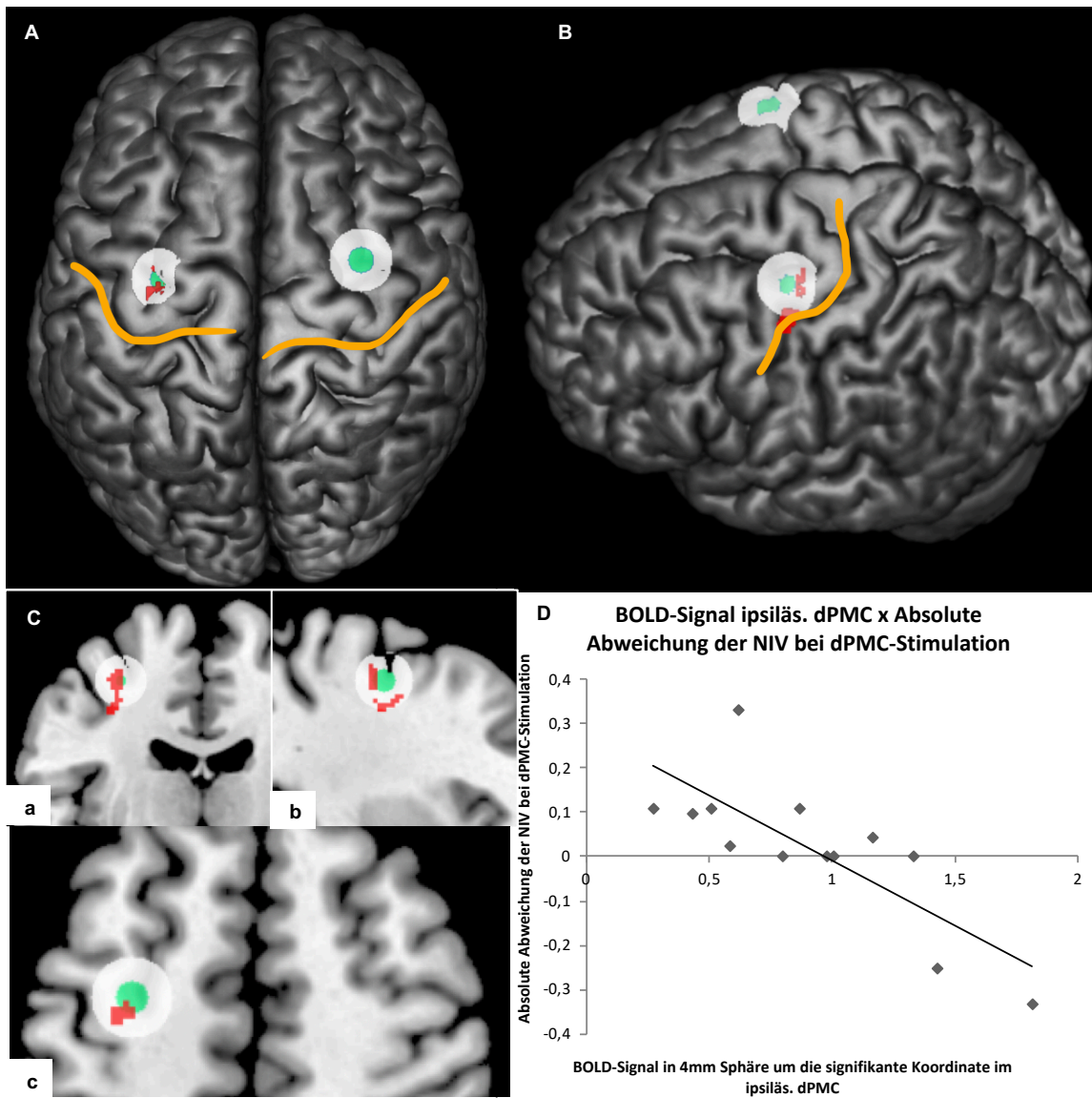


Abb. 13: A-C signifikantes Aktivierungscluster (Cluster-level-korrigiert $p(\text{FWE}) < 0.05$) im ipsiläsionellen dPMC: rot: signifikantes Aktivierungscluster bei positiver Korrelation von BOLD-Signal im dPMC mit TMS-Effekt auf die Number of Inversions bei kontraläsioneller dPMC-Stimulation um grün= 4mm-Sphäre; hellgrau= 10mm-Sphäre um medianes Aktivierungsmaximum herum; Aufsicht von parietal (A) und von links (B); (C) Schnittbilder in coronarer (a), sagittaler (b) und transversaler (c) Schnittebene; (D) Diagramm Korrelation der BOLD-Werte im signifikanten Cluster mit der absoluten Abweichung der NIV bei Stimulation des kontraläsionellen dPMC; orange Linie = Sulcus centralis

4.5.4. Weitere Ergebnisse kontraläsionell

Des Weiteren konnten bei der ROI-Analyse mehrere Korrelationen gefunden werden, welche mit einem Cluster-forming threshold $p < 0,001$ jedoch lediglich auf Peak-level unkorrigiert signifikant waren:

(1) Kontraläsionelle M1-Stimulation

So wies die negative Korrelation des BOLD-Signals im kontraläsionellen M1 mit dem Stimulationseffekt dieser Region auf die maximal erreichte Geschwindigkeit ein Cluster mit zwei Peaks auf, die auf Peak-Level einen unkorrigierten p-Wert von <0.05 erreichten. Dies

kann als Hinweis darauf gedeutet werden, dass die Geschwindigkeit bei größerer Aktivierung dieser Region positiv beeinflusst wird.

Zudem konnte eine weitere negative Korrelation (auf Peak-level unkorrigiert) zwischen dem BOLD-Signal in dieser Region und der der maximalen Geschwindigkeit festgestellt werden, welche für einen positiven Einfluss der Region auf die Geschwindigkeit spricht

(2) Kontraläsionelle dPMC-Stimulation

Auch im dPMC ließen sich Hinweise auf Zusammenhänge finden, die auf Peak-level unkorrigiert Signifikanzen aufwiesen. So zeigte sich hier eine negative Korrelation zwischen der Aktivierung in dieser Region und dem Stimulationseffekt auf die NIV bei kontraläsioneller dPMC-Stimulation. Dies spricht für einen störenden Effekt des kontraläsionellen dPMC auf die Flüssigkeit der Bewegung.

Ein weiterer Hinweis auf einen Stimulationseffekt auf die Flüssigkeit der Handbewegung zeigte sich bei Korrelation des BOLD-Signals im kontraläsionellen aIPS mit dem Stimulationseffekt auf die NIV in dieser Region. Allerdings scheint hier eine größere Aktivierung mit einer Verschlechterung der Bewegungsflüssigkeit durch Stimulation einherzugehen, welches dafür spricht, dass die Aktivierung im kontraläsionellen aIPS einen positiven Effekt auf die Flüssigkeit besitzt.

4.5.5. Weitere Ergebnisse ipsiläsionell

Ipsiläsionell konnte im aIPS ein gegensätzlicher Effekt beobachtet werden. Hier ist die Aktivierung im aIPS negativ mit dem kontraläsionellen Stimulationseffekt auf die NIV korreliert. Je größer die Aktivierung im ipsiläsionellen aIPS desto flüssiger wird demzufolge die Bewegung bei Stimulation des kontraläsionellen aIPS.

5. Diskussion

Die vorliegende Studie zielte auf die Untersuchung der funktionellen Rolle kontraläsioneller Motorregionen für die motorische Handfunktion in der subakuten Phase nach einem Schlaganfall ab. Hierfür wurden funktionelle MRT-Messungen sowie kortikale Interferenzen mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation (TMS) während repetitiver Fingerbewegungen durchgeführt. Dabei wurden die BOLD-Aktivierungs-Veränderungen, der TMS-Effekt bei Stimulationen der kontraläsionellen Motorregionen dPMC, M1 oder aIPS auf einzelne Handbewegungen sowie der Zusammenhang des TMS-Effekts mit der BOLD-Aktivierung dieser Regionen untersucht.

5.1 BOLD-Aktivierung im fMRT

Eine der initial formulierten Hypothesen ging in der subakuten Phase nach Schlaganfall von erhöhter BOLD-Aktivierung der kontraläsionellen (ipsilateralen) Motorregionen dPMC, aIPS und M1 bei Bewegung der beeinträchtigten Hand aus. Diese Hypothese konnte nur eingeschränkt be- beziehungsweise widerlegt werden.

Bei Betrachtung der gesamten BOLD-Aktivierung im Gruppenvergleich konnte im Rahmen dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ausgemacht werden. Es zeigte sich, wie auch in vorangegangenen Studien, sowohl in der Gruppe der Patient*innen als auch in der der Kontrollproband*innen die typische Lateralisierung der Aktivierung nach kontralateral zur bewegten Hand ^{16,36}. Hierbei ließ sich im Gruppenvergleich zwar - insbesondere kontraläsionell- eine breitere Streuung der Aktivierung bei Patient*innen im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachten, jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der BOLD-Aktivierung zwischen den Gruppen nachweisen. Auch Rehme et al. konnten bereits im Rahmen ihrer fMRT-Studie 2011 zeigen, dass in der (sub-)akuten Schlaganfallphase in der Gesamt-Patient*innenengruppe keine signifikante Aktivierungszunahme nachzuweisen war. Bei Unterteilung der Patient*innen in Subgruppen zeigte sich jedoch, dass innerhalb der Patient*innengruppe ein signifikanter Unterschied zwischen mild und stark betroffenen Patient*innen bestand. Mild betroffene Patient*innen (mit initialem ARAT-Score zwischen 43-55, einem leichten Handfunktionsdefizit entsprechend) zeigten hierbei im Gegensatz zu den schwerer Betroffenen (initialer ARAT-Score zwischen 0-38, schwere Handfunktionsstörung) im Vergleich mit der Kontrollgruppe keine signifikante Zunahme des BOLD-Signals in der kontraläsionellen Hemisphäre innerhalb der ersten zwei Wochen nach Schlaganfall ¹⁶. Die im Rahmen der hier vorliegenden Studie gemessenen Patient*innen waren allesamt mild betroffen mit einem hohen ARAT-Score von 51,7 (SD 6,3) der betroffenen Hand (Maximalpunktzahl: 57). Dies kann die nicht statistisch signifikanten Gruppenunterschiede in den vorliegenden BOLD-Aktivierungskarten erklären. Da es sich in der hier vorgestellten Studie jedoch um feinmotorisch, teilweise komplexere Aufgaben handelt, als es in der Studie von Rehme et al. der Fall war, waren schwer betroffene Patienten nicht in der Lage, die entsprechenden Bewegungen auszuführen und konnten daher nicht in die Studie eingeschlossen werden. Der Vorteil war jedoch die Möglichkeit einer genaueren Untersuchung der einzelnen feinmotorischen Kinematikparameter.

5.2 TMS-Stimulationseffekte und Zusammenhang mit der BOLD-Aktivierung

Zur Untersuchung der Rolle der drei kontraläsionellen (Prä-) Motorregionen für die Funktion der betroffenen Hand in der subakuten Phase nach Schlaganfall untersuchten wir zunächst die Effekte bei TMS-Stimulation („Störung“) der jeweiligen Regionen im Vergleich zur

Kontrollregion und korrelierten im folgenden Schritt diese TMS-Effekte mit der BOLD-Aktivierungsstärke (bei Fingerbewegung im fMRT) in der jeweiligen Region.

5.2.1. Kontraläsioneller aIPS

Bei Untersuchung des Stimulationseffekts auf die Motorperformanz bei Stimulation der jeweiligen kontraläsionellen Motorregionen im Vergleich zur Kontrollstimulation konnte ein signifikanter Unterschied des relativen TMS-Effekts auf die maximale Geschwindigkeit sowie die Amplitude bei aIPS-Stimulation zwischen den Gruppen festgestellt werden. Dies legte eine störende Rolle des kontraläsionellen aIPS in der subakuten Phase nach Schlaganfall nahe und zeigte sich kongruent zu den Erkenntnissen von Oliveri et al, welche eine Reduktion der Symptomatik bei Schlaganfallpatient*innen mit visuell-räumlichem Hemineglect bei kontraläsioneller aIPS-Interferenz beobachteten ⁶¹. Da in der vorliegenden Patient*innengruppe aufgrund der strengen Ausschlusskriterien kein Neglect vorlag, sprechen die vorliegenden Ergebnisse dafür, dass der kontraläsionelle aIPS nach Schlaganfall auch einen negativen Einfluss auf die motorische Funktion der Hand unabhängig von Vorliegen eines visuell-räumlichen Neglects hat.

Dies lässt sich damit erklären, dass man davon ausgeht, dass der aIPS -wie bereits in diversen Studien untersucht- eine Rolle im Rahmen der Bewegungsplanung, beispielsweise für die visuell-motorische beziehungsweise propriozeptiv-motorischen Koordination für Bewegungen der oberen Extremität ^{28,62} und in der Bewegungsplanung ⁶³ spielt.

Um die Rolle der Aktivierungsstärke des kontraläsionellen aIPS hierbei genauer zu verstehen, wurde im zweiten Schritt der vorliegenden Studie der Zusammenhang zwischen BOLD-Aktivierung der Region im fMRT und dem Stimulationseffekt genauer beleuchtet. Obwohl die TMS-Stimulation über dem kontraläsionellen aIPS im Gruppenvergleich einen signifikanten Effekt auf die Motorik ergab, schien diese jedoch nicht signifikant von der Aktivierungsstärke über dem kontraläsionellen aIPS abhängig zu sein, da sich hierbei lediglich Hinweise ergaben, welche einer FWE-Korrektur nicht standhielten. Hieraus kann gefolgert werden, dass der kontraläsionelle aIPS zwar einen negativen Einfluss auf die motorische Funktion der oberen Extremität in der subakuten Phase nach Schlaganfall hat, dies jedoch unabhängig von der BOLD-Aktivierungsstärke dieser Region ist.

Ein bereits mehrfach diskutierter Erklärungsansatz für den Einfluss kontraläsioneller Motorregionen auf die Motorik ist eine reduzierte interhemisphärische Inhibition ⁴². Diese wurde mittels Konnektivitätsanalyse durch Hensel et al. auf Basis der vorliegenden Daten weiter untersucht, wobei hierbei insbesondere für den aIPS eine ausgeprägte Vernetzung mit den anderen Motorregionen, insbesondere dem M1 kontra- und ipsiläsionell und der interhemisphärischen Konnektivität zwischen beiden M1 festgestellt werden konnte, welches

eine Erklärung für den Stimulationseffekt auf aIPS ohne Zusammenhang mit dem BOLD-Signal in dieser Region sein könnte⁶⁴.

Zusammengefasst scheint der kontraläsionelle aIPS eine (negative) Rolle bei der Motorperformanz im Gruppenvergleich zu spielen. Die *Stärke* der Aktivierung allein im aIPS scheint jedoch nicht primär relevant zu sein. Eine andere Erklärung ist das Zusammenspiel mit anderen Regionen. Die Konnektivitätsanalyse von Hensel et al. zeigt, dass die BOLD-Signalerhöhung im aIPS und damit verbundenen anderen Regionen relevant ist⁶⁴.

5.2.2. Kontraläsioneller M1

Bei Stimulation des kontraläsionellen M1 (sowie auch dPMC) konnten -entgegen der initial aufgestellten Hypothese- keine signifikanten Stimulationseffekte im Zwischengruppenvergleich ausgemacht werden.

Bei weitergehender Analyse des Zusammenhangs zwischen BOLD-Aktivierung und dem Stimulationseffekt und im fMRT ließ sich hingegen feststellen, dass eine verstärkte BOLD-Aktivierung sowohl im kontraläsionellen als auch im ipsiläsionellen M1 mit einem verschlechternden Einfluss (durch TMS-Interferenz verbessert) des kontraläsionellen M1 auf die Flüssigkeit von Fingertippbewegungen (gemessener Parameter: Numbers of Inversions) korreliert war. Auch Grefkes und Kollegen zeigten bereits 2008 in einer Konnektivitäts-Studie mittels fMRT bei subakuten Schlaganfallpatienten einen stärkeren inhibitorischen Einfluss des kontraläsionellen M1 im Vergleich zu gesunden Probanden, einhergehend mit schlechterer Motorperformanz bei Bewegung der betroffenen Hand⁶⁵. Dies deckt sich mit den vorliegenden Ergebnissen.

Andere TMS-Studien, welche den Einfluss des kontraläsionellen M1 auf die Motorperformanz nach stattgehabtem Schlaganfall untersuchten, zeigten diesbezüglich jedoch kontroverse Ergebnisse mit Nachweis eines negativen⁶⁶ sowie eines positiven Einflusses³⁵. Volz et al. fanden 2017 eine mögliche Erklärung, indem sie zeigten, dass die Zeit nach Schlaganfall hierbei eine relevante Rolle spielt und sich die Korrelation zwischen kontraläsioneller M1-Aktivierung und TMS-Effekt bei Stimulation des kontraläsionellen M1 mit zunehmender Regenerationszeit verändert.²⁶ Die vorliegenden signifikanten Ergebnisse zeigten sich dabei kongruent mit dem Ergebnis von Volz et al., dass eine erhöhte Aktivierung des kontraläsionellen M1 in der subakuten Phase mit einem negativen Einfluss auf die Handbewegung korreliert ist, wobei sich jedoch die beeinflussten Bewegungsparameter unterschieden. Volz et al. wiesen ein signifikantes Ergebnis bei Korrelation mit der Frequenz auf während in der hier diskutierten Studie nur der Einfluss auf die Bewegungsflüssigkeit eine signifikante Korrelation ergab.

Das Ergebnis, dass in der medianen BOLD-Aktivierungskarte der Patient*innen kein signifikantes Aktivierungcluster innerhalb des kontraläsionellen Handknopfs im M1 zu finden

ist, unterstreicht, dass die Aktivierung in dieser Region, sofern vorhanden, scheinbar besonders stark mit einem störenden Einfluss des M1 auf die Flüssigkeit der Handbewegung assoziiert ist. Auch die Tatsache, dass sich hinsichtlich des Stimulationseffekts alleine keine signifikanten Gruppenunterschiede bei kontraläsioneller M1-Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation nachweisen ließen, zeigt, dass der störende Einfluss nur bei vorhandener erhöhter BOLD-Aktivierung vorhanden ist.

Die teilweise divergierenden Ergebnisse bei Korrelation zwischen BOLD-Aktivierung und TMS-Effekten auf die unterschiedlichen Bewegungsparameter unterstreicht jedoch die Relevanz einer differenzierten Betrachtung der verschiedenen Bewegungsparameter innerhalb einer Bewegung. Hier zeigt sich die Notwendigkeit, nicht nur die allgemeine Verbesserung oder Verschlechterung einer Bewegung zu bewerten, sondern verschiedene Bewegungskomponenten einzeln zu betrachten. Insbesondere in Bezug auf die hier untersuchte Feinmotorik scheinen diese jeweils unterschiedliche Rollen zu spielen und möglicherweise mit den Rollen der unterschiedlichen (prä-)motorischen Arealen zusammenzuhängen.

5.2.3. Kontraläsioneller dPMC

Hinsichtlich des reinen Stimulationseffekts über dem kontraläsionellen dPMC im Vergleich zur Kontrollstimulation im Gruppenvergleich konnten analog zur M1-Stimulation (s.o.) lediglich Trends festgestellt werden.

Dies deckte sich mit den Ergebnissen einer ähnlichen Studie von Tscherpel et al., worin festgestellt werden konnte, dass auch hier die Zeit nach Schlaganfall eine Rolle spielt, da sich erst 3 Monate nach Schlaganfall ein Stimulationseffekt über dem kontraläsionellen dPMC zeigte ⁶⁷. Hierbei zeigt sich erneut, wie dynamisch der Reorganisationsprozess nach Schlaganfall ist und sich im Rahmen dessen auch die Rollen der unterschiedlichen (Prä-) Motorregionen verändern.

Allerdings ergab sich bei Korrelation mit der BOLD-Aktivierung eine signifikante Abhängigkeit des Stimulationseffekts über dem kontraläsionellen dPMC vom BOLD-Signal im ipsiläsionellen dPMC. Hierbei zeigte sich ein negativer Einfluss auf die maximale Geschwindigkeit und Flüssigkeit der Bewegung abhängig von der Stärke der ipsiläsionellen BOLD-Aktivierung. Der Einfluss des kontraläsionellen dPMC auf die Motorfunktion der oberen Extremität scheint daher abhängig von der Aktivität des ipsiläsionellen dPMC zu sein. Auch hierfür könnte interhemisphärische Inhibition eine Erklärung sein.

Es zeigt sich zwar kein Gruppeneffekt BOLD-Signal in M1 und dPMC, jedoch eine Abhängigkeit von der Stärke des BOLD-Signals.

5.3 Kinematikparameter

Die Auswertung der Kinematik im Gruppenvergleich ergab, dass unter Shamstimulation (= „ohne Stimulation“) lediglich die Parameter „Frequenz“ ($p=0,011$) und „Geschwindigkeit“ ($p=0,029$) einen signifikanten Unterschied zwischen Patient*innen und Kontrollproband*innen ergab. Zudem zeigte der Gruppenvergleich hinsichtlich des Parameters „Numbers of Inversions“ einen Trend ($p=0,06$), welches dafürspricht, dass diese Parameter für die Funktionseinschränkung nach Schlaganfall tatsächlich eine Rolle spielen.

Um die Auswirkung der einzelnen Regionen in Bezug auf die alltägliche Behinderung der Patienten bewerten zu können wäre es von großem Interesse, die unterschiedlichen Bewegungsparameter nach Relevanz für verschiedene Bewegungen und für den Alltag zu ordnen.

Die Rolle unterschiedlicher Kinematikparameter für die Schlaganfallforschung und die Notwendigkeit, diese weiter differenziert zu untersuchen, finden sich auch in den Guidelines der World Stroke Organisation wieder ⁶⁸. Zudem ist eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien durch Einsatz unterschiedlicher Parameter und Messmethoden eingeschränkt.

Schwarz et al. analysierten in einem systematischen Review die Verwendung verschiedener Motoraufgaben und Kinematikparameter in Studien zu Motorik der oberen Extremität nach Schlaganfall. Bei hoher Variabilität der Parameter erwiesen sich hierbei die Kinematikparameter maximale Geschwindigkeit (Peak velocity) als am häufigsten verwendeter Geschwindigkeitsparameter und Anzahl der Geschwindigkeits-Peaks (Numbers of velocity peaks äquivalent zu Numbers of inversions in der vorliegenden Studie) als am häufigsten verwendeter „Flüssigkeitsparameter“ mit jeweils ausreichender Evidenz. Dies bezog sich allerdings auf die Kinematik von Rumpf, Schulter und Ellbogen, unterstreicht jedoch die Relevanz dieser Kinematikparameter im Vergleich zu anderen Parametern für die Untersuchung der oberen Extremität ⁶⁹.

5.3.1. Amplitude

Zur Vereinheitlichung der Amplitude wurde im Rahmen des Experiments eine Begrenzung der Fingertippbewegung nach oben angebracht, da diese lediglich als Kontrollparameter erhoben wurde. Während der Versuchsdurchführung musste jedoch festgestellt werden, dass die angebrachte Begrenzung nicht als komplett einheitlich gesehen werden konnte, da interindividuelle Unterschiede, wie die Fingerdicke und -länge, für die letztendlich zurückgelegten Strecke eine Rolle spielen. Zudem zeigte sich im Gruppenvergleich der Stimulationseffekte bei aIPS-Stimulation eine signifikante Veränderung der Amplitude im Vergleich zur Sham-Stimulation. Da diese jedoch kongruent zur Geschwindigkeit unter Stimulation zunahm und gleichzeitig keine signifikante Veränderung der Frequenz bei aIPS-

Stimulation zu verzeichnen war, für welche die Amplitude als Kontrollparameter fungieren sollte, unterstützte dies lediglich die anderen Ergebnisse, hatte jedoch als eigener Parameter keine Relevanz.

5.4 Limitationen

5.4.1. Gruppengröße und Patient*innenkollektiv

Insgesamt war die Gruppengröße der hier eingeschlossenen Patient*innen und Kontrollproband*innen aufgrund der strengen Einschlusskriterien sehr klein, daher war auch die Aussagekraft begrenzt. Wie beschrieben zeigten sich mehrfach nicht signifikante Trends, welche möglicherweise in einer größeren Kohorte Signifikanzen aufweisen würden. Die Problematik der Gruppengröße und der Patient*innenselektion ist im Rahmen von Studien zur Neuroplastizität bekannt^{34,70}. Zudem bestand eine starke Selektion im Patient*innenkollektiv, da alle eingeschlossenen Patient*innen kognitiv und motorisch in der Lage sein mussten, die Motoraufgaben durchzuführen, wodurch zu schwer Betroffene nicht eingeschlossen werden konnten. Darüber hinaus war eine gewisse Ausdauer notwendig, da die Aufgaben repetitiv durchgeführt werden mussten, um eine Randomisierung zu ermöglichen.

Zur Untersuchung schwerer Betroffener könnten Versuchsprotokolle mittels TMS-EEG eine technische Alternative bieten, um die Rolle der diversen Motorregionen zu untersuchen, hierbei können jedoch nicht die einzelnen kinematischen Parameter verglichen werden.

5.4.2. Sham-Stimulation

Zudem besteht im Rahmen der TMS-Stimulation das Problem der Verfälschung der Ergebnisse durch die Geräusche der TMS-Spule und ein teilweise ziehendes Gefühl an der Kopfhaut aufgrund von Reizung von Hautnerven bei Stimulation. Um einer Verfälschung der Ergebnisse vorzubeugen, wurde die beschriebene „Sham“-Stimulation zum Vergleich durchgeführt. Diese ist jedoch im Gegensatz zu den anderen Stimulationslokalisationen nicht lateralisiert sondern als einziger Stimulationsort okzipital zentriert, daher ist eine Differenzierung zwischen „Real“- und „Sham“-Stimulation durch die jeweiligen Proband*innen und Patient*innen theoretisch möglich. Hier bleibt es zu untersuchen, inwiefern die hier durchgeführte Sham-Stimulation als solche durch die Getesteten tatsächlich identifiziert wurde.

Auch eine komplette Doppelverblindung war mittels dieser Methode nicht möglich, da der/die Untersuchende den Unterschied zwischen Real- und Kontroll-Stimulation meist wahrnimmt. Eine Alternative hierzu wäre die Testung mit einer Sham-Spule, mithilfe derer die gleichen Stimulationspunkte angelotet, jedoch keine effektive TMS-Stimulation erfolgen würde. Hierbei waren bei den derzeit verfügbaren Sham-Spulen die akustischen Signale der Spule identisch mit einer „Real“-Spule, jedoch fallen die somatosensorischen Reize hierbei weg.⁷¹ Im Rahmen

des komplexen und langen Versuchsaufbaus war dies jedoch nicht sinnvoll durchführbar, da ein Wechsel der Spulen zu einer weiteren Verlängerung des Versuchs, damit konsekutiv zu einer Erschöpfung der Proband*innen führen und damit einen weiteren Bias verursachen würde und zudem insbesondere bei der Testung von Patient*innen nicht vertretbar wäre. Um einen Detectionbias zu verhindern wurde die Auswertung der Kinematik und Spulenführung personell getrennt. Die auswertende Person der Kinematik (SR) war daher während der Datenanalyse verblindet, da sie bei Auswertung keine Information über die Spulenposition während der jeweils analysierten Kinematik vorliegen hatte.

5.5 Zusammenfassung

Die Untersuchung zeigt, dass vor allem eine verstärkte Aktivierung sowohl im kontraläsionellen als auch im ipsiläsionellen M1 mit einem verschlechternden Einfluss des kontraläsionellen M1 auf die Flüssigkeit von Fingertippbewegungen einhergeht. In Hinblick auf den dPMC zeigte sich lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhter Aktivierung des ipsiläsionellen dPMC und verschlechterndem Einfluss auf die Bewegungsflüssigkeit sowie auf die maximale Geschwindigkeit bei kontraläsioneller dPMC-Stimulation. TMS-Interferenz über dem aIPS ergab einen Stimulationseffekt, der einen negativen Einfluss des aIPS in der subakuten Phase nach Schlaganfall nahelegt, dieser zeigte sich jedoch unabhängig von der BOLD-Aktivierung in dieser Region.

Weitere Hinweise auf die Korrelation mit kontraläsioneller Aktivierung von dPMC oder aIPS in Verbindung mit TMS-Effekten bei Stimulation erwiesen sich als nicht signifikant. Da sich jedoch durchaus Trends erkennen lassen und es sich hier um eine kleine Stichprobengröße handelt, liegt die Vermutung nahe, dass eine entsprechende Untersuchung mit größerer Stichprobengröße zu signifikanten Ergebnissen führen kann.

Zudem zeigt sich die Notwendigkeit einer genaueren Differenzierung der unterschiedlichen Bewegungsparameter, deren Relevanz und den Zusammenhang mit dem jeweiligen Einfluss der Motorregionen. Die Bewegungsparameter selbst, der genaue Zusammenhang mit den einzelnen Regionen, sowie deren Relevanz für die alltägliche Einschränkung für Patienten sollte daher näher untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**(9859): 2095-128.
2. WHO WHO. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. 2018.
3. Nichols-Larsen DS, Clark PC, Zeringue A, Greenspan A, Blanton S. Factors influencing stroke survivors' quality of life during subacute recovery. *Stroke* 2005; **36**(7): 1480-4.
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine* 2021; **49**(11): e1063-e143.
5. GBD 2016 DaH. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; **390**(10100): 1260-344.
6. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980; **58**(1): 113-30.
7. Hankey GJ. Stroke. *Lancet* 2017; **389**(10069): 641-54.
8. Hennerici MG, Kern R, Thomalla G, Fazekas F, Mattle H. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* 2017.
9. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke* 2013; **44**: 2064-89.
10. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; **36**(1): 1-5.
11. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; **24**(1): 35-41.
12. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; **27**(5): 502-8.
13. Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand* 2009; **119**(1): 1-16.
14. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988; **19**(12): 1497-500.
15. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol* 2008; **63**(3): 272-87.
16. Rehme AK, Fink GR, von Cramon DY, 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**(4): 756-68.
17. Hong KS. Disability-adjusted life years analysis: implications for stroke research. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)* 2011; **7**(3): 109-14.
18. Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EE, Ket JC, Heymans MW. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. *Stroke* 2011; **42**(5): 1482-8.
19. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; **87**(24): 9868-72.
20. Schneider F, Fink GR. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2 ed; 2013.
21. Barker AT, Jalilou R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; **1**(8437): 1106-7.
22. Siebner H, Ziemann U. Das TMS-Buch 2007.
23. 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. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; **108**(1): 1-16.
24. Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2000; **1**(1): 73-9.
 25. Volz LJ, Hamada M, Rothwell JC, Grefkes C. What Makes the Muscle Twitch: Motor System Connectivity and TMS-Induced Activity. *Cereb Cortex* 2015; **25**(9): 2346-53.
 26. Volz LJ, Vollmer M, Michely J, Fink GR, Rothwell JC, Grefkes C. Time-dependent functional role of the contralesional motor cortex after stroke. *Neuroimage Clin* 2017; **16**: 165-74.
 27. Dum RP, Strick PL. Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol Behav* 2002; **77**(4-5): 677-82.
 28. Grefkes C, Ritzl A, Zilles K, Fink GR. Human medial intraparietal cortex subserves visuomotor coordinate transformation. *Neuroimage* 2004; **23**(4): 1494-506.
 29. Siero JC, Bhogal A, Jansma JM. Blood Oxygenation Level-dependent/Functional Magnetic Resonance Imaging: Underpinnings, Practice, and Perspectives. *PET clinics* 2013; **8**(3): 329-44.
 30. Monakow Cv. Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde / von C.v. Monakow. Wiesbaden :: J.F. Bergmann; 1914. p. 0-.
 31. Feeney DM, Baron JC. Diaschisis. *Stroke* 1986; **17**(5): 817-30.
 32. Grefkes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *Lancet Neurol* 2014; **13**(2): 206-16.
 33. Buetefisch CM. Role of the Contralesional Hemisphere in Post-Stroke Recovery of Upper Extremity Motor Function. *Front Neurol* 2015; **6**: 214.
 34. 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**(3): 2771-82.
 35. 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. *The Journal of Neuroscience* 2006; **26**(22): 6096-102.
 36. Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991; **29**(1): 63-71.
 37. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain : a journal of neurology* 2003; **126**(Pt 6): 1430-48.
 38. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain : a journal of neurology* 2003; **126**(Pt 11): 2476-96.
 39. Maulden SA, Gassaway J, Horn SD, Smout RJ, DeJong G. Timing of initiation of rehabilitation after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; **86**(12 Suppl 2): S34-s40.
 40. Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. *Restor Neurol Neurosci* 2004; **22**(3-5): 281-99.
 41. Finger S. Chapter 51: recovery of function: redundancy and vicariation theories. *Handb Clin Neurol* 2010; **95**: 833-41.
 42. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; **55**(3): 400-9.
 43. Kwakkel G, Kollen B, Twisk J. Impact of time on improvement of outcome after stroke. *Stroke* 2006; **37**(9): 2348-53.
 44. Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; **99**(22): 14518-23.
 45. Grefkes C, Fink GR. Disruption of motor network connectivity post-stroke and its noninvasive neuromodulation. *Curr Opin Neurol* 2012; **25**(6): 670-5.
 46. Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med* 1996; **35**(3): 346-55.

47. Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, et al. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage* 1995; **2**(1): 45-53.
48. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; **102**(27): 9673-8.
49. Friston KJ, Jezzard P, Turner R. Analysis of functional MRI time-series. *Human Brain Mapping* 1994; **1**(2): 153-71.
50. Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, Hummel F, Leiguarda RC, Cohen LG. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain : a journal of neurology* 2004; **127**(Pt 4): 747-58.
51. Fink GR, Frackowiak RS, Pietrzyk U, Passingham RE. Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *Journal of neurophysiology* 1997; **77**(4): 2164-74.
52. Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. *Leipzig: Barth* 1909.
53. Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, et al. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain : a journal of neurology* 1997; **120** (Pt 1): 141-57.
54. Grefkes C, Fink GR. The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *Journal of anatomy* 2005; **207**(1): 3-17.
55. 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. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; **91**(2): 79-92.
56. Nettekoven C, Volz LJ, Kutscha M, et al. Dose-dependent effects of theta burst rTMS on cortical excitability and resting-state connectivity of the human motor system. *J Neurosci* 2014; **34**(20): 6849-59.
57. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; **20**(7): 864-70.
58. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *International journal of rehabilitation research Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung Revue internationale de recherches de readaptation* 1981; **4**(4): 483-92.
59. Schneider S, Schonle PW, Altenmüller E, Munte TF. Using musical instruments to improve motor skill recovery following a stroke. *Journal of neurology* 2007; **254**(10): 1339-46.
60. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage* 2005; **26**(3): 839-51.
61. Oliveri M, Bisiach E, Brighina F, et al. rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology* 2001; **57**(7): 1338-40.
62. Binkofski F, Dohle C, Posse S, et al. Human anterior intraparietal area subserves prehension. *A combined lesion and functional MRI activation study* 1998; **50**(5): 1253-9.
63. Verhagen L, Dijkerman HC, Medendorp WP, Toni I. Cortical dynamics of sensorimotor integration during grasp planning. *J Neurosci* 2012; **32**(13): 4508-19.
64. Hensel L, Tscherpel C, Freytag J, et al. Connectivity-Related Roles of Contralesional Brain Regions for Motor Performance Early after Stroke. *Cereb Cortex* 2021; **31**(2): 993-1007.
65. Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, et al. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008; **63**(2): 236-46.
66. 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**(6): 741-7.
67. Tscherpel C, Hensel L, Lemberg K, et al. The differential roles of contralesional frontoparietal areas in cortical reorganization after stroke. *Brain Stimul* 2020; **13**(3): 614-24.
68. Kwakkel G, van Wegen EEH, Burridge JH, et al. Standardized Measurement of Quality of Upper Limb Movement After Stroke: Consensus-Based Core Recommendations From the Second Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Neurorehabil Neural Repair* 2019; **33**(11): 951-8.

69. Schwarz A, Kanzler CM, Lamercy O, Luft AR, Veerbeek JM. Systematic Review on Kinematic Assessments of Upper Limb Movements After Stroke. *Stroke* 2019; **50**(3): 718-27.
70. Eickhoff SB, Nickl-Jockschat T, Kurth F. Metaanalysen in der klinischen Hirnforschung. *Der Nervenarzt* 2010; **81**(1): 32-8.
71. Duecker F, Sack AT. Rethinking the role of sham TMS. *Front Psychol* 2015; **6**: 210.

7. Anhang

Im Anhang werden Verwendete Geräte, Hard- und Software, die verwendeten behavioralen Scores zur Funktionseinschränkung aufgezeigt, darüber hinaus findet sich hier das Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.

7.1 Verwendete Geräte: Hard- und Software:

7.1.1. fMRT

fMRT-Scanner: Siemens MAGNETOM Prisma mit 64-Kanal-Kopf-Nacken-Spule, 3 Tesla Feldstärke, Voxelgröße 2x2x2 mm³, Repetitionszeit 0,72 Sekunden

7.1.2. TMS

- Presentation Version 16.3, 2012, Neurobehavioral Systems, Inc.
- 3D-Neuronavigationssystem Brainsight Version 2.0.7 (7944), 2009, Rogue Resolutions Ltd
- Zebris Type CMS20S – USB SN 1110020-0597-0645 und WinData, Zebris Medical GmbH
- LabChart v8.05, 2014, ADInstruments Pty Ltd.
- TMS-MTAT 2.0 (TMS-Motorthreshold Assessment Tool)
- TMS-Stimulationsgerät, inomed Medizintechnik GmbH:
 - o magstim Rapid² P/N 3012-00, S/N CO772, 2011-02
 - o magstim P7N 3014-00, S7N BO361, 2011-03
 - o magstim Coil P7N 2910-00, S/N 0216, DN820

7.1.3. Bildverarbeitung/Datenauswertung:

- MATLAB R2014a, 8.3.0.532,64-bit (maci64), MathWorks Ltd.11.02.2014
- SPM 8, (Statistical Parametric Mapping), 2008, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging
- 3D-Bewegungsanalyse mit 3DAWin 1.2, Medical Computing
- Microsoft Excel Windows 7 64-bit deutsch ⁵ (9.6)
- MRICron, Version 12/2012 for Mac OSX
(<http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.html>)
- SPSS Statistics, IBM Corp. Released 2018. IBM SPSS Statistics for Mac, Armonk, NY: IBM Corp.

		Datum		Zeitpunkt															
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4		
Bewusstsein	Wach = 0, somnolent = 1, soporös = 2, komatös = 3																		
Orientierung	Monat, Alter beim 1. Versuch = 0, eine richtige Antwort, intubiert, Sprachbarriere = 1, keine Frage richtig, Aphasie, Koma = 2																		
Kommandos	Befolgt beide = 0, befolgt eins = 1, befolgte keine Aufforderung, Koma = 2																		
Blickbewegung	Normal = 0, isolierte Augenmuskelparesen, überwindbare Blickparese = 1, fixierte Blickdeviation (die auch beim komatösen Patienten nicht überwunden werden kann) = 2																		
Gesichtsfeld	Normal/fehlende Beurteilbarkeit = 0, Quadrantenanopsie oder inkompl. Hemianopsie = 1, kompl. Hemianopsie = 2, Blindheit/Koma = 3																		
Fazialisparese	Normal = 0, geringe zentr. Parese, verstrichene Nasolabialfalte = 1, deutliche zentrale Parese oder Paralyse = 2, bds. zentrale oder periphere Fazialisparese oder Koma = 3																		
Halten rechter Arm 10 sek.	Normal = 0, langsames Absinken/Pronation = 1, schnelles vollständiges Absinken = 2, Herabfallen = 3, keine Bewegung oder Koma = 4																		
Halten linker Arm 10 sek.	Normal = 0, langsames Absinken/Pronation = 1, schnelles vollständiges Absinken = 2, Herabfallen = 3, keine Bewegung oder Koma = 4																		
Halten rechtes Bein 5 sek.	Normal = 0, langsames Absinken = 1, schnelles vollständiges Absinken = 2, Herabfallen = 3, keine Bewegung oder Koma = 4																		
Halten linkes Bein 5 sek.	Normal = 0, langsames Absinken = 1, schnelles vollständiges Absinken = 2, Herabfallen = 3, keine Bewegung oder Koma = 4																		
Ataxie (keine paresebedingte Ataxie)	Keine Ataxie, Pat. versteht die Übung nicht oder Koma = 0, eine Extremität = 1, zwei Extremitäten = 2																		
Sensibilität	Normal = 0, Hypästhesie = 1, Anästhesie oder Koma = 2																		
Sprache	Normal = 0, leichte Aphasie = 1, deutlich gestörte Kommunikation = 2, globale Aphasie, stumm oder komatös = 3																		
Dysarthrie	Keine = 0, Dysarthrie, gut verständlich = 1, kaum verständlich, antwortet nicht/ unverständlich/ Koma = 2																		
Auslöschung	Keine/Koma = 0, Neglect einer Sinnesmodalität = 1, mehrere Modalitäten (visuell/räumlich, taktil, auditiv, eigener Körper) = 2																		
	Gesamtpunktzahl																		
	Uhrzeit (6-stündlich, maximaler Abstand nachts 8 h, z. B. 7 – 13 – 19 – 23 Uhr)																		
	Handzeichen																		

7.2.2. ARAT

Action Research Arm Test (ARAT)

Patient:

Untersuchungsdatum:

Betroffene Hand:

Untersucher:

Scoring-System für alle Aufgaben

0 = kann die Aufgabe nicht ausführen

1 = kann die Aufgabe teilweise ausführen, die Bewegung ist aber nicht vollständig

2 = kann die Aufgabe innerhalb einer Minute ausführen, zeigt aber keine normalen Bewegungskomponenten oder ist stark verlangsamt

3 = normale Bewegungsabführung

Scoring: Wenn erste Unteraufgabe 3, dann wird Gesamtpunktzahl für gesamte Aufgabe vergeben. Wenn erste Unteraufgabe 0, dann wird 0 für die gesamte Aufgabe vergeben.

A. Greifen (grasp)

Material: Ablage, 4 verschieden große Würfel aus Holz, 1 Ball, 1 Stein

Instruktion: „Bitte legen Sie den Gegenstand (Würfel, Ball, Stein) auf die Ablage.“

	Links	Rechts
1 Würfel 10 cm		
2 Würfel 2.5 cm		
3 Würfel 5 cm		
4 Würfel 7.5 cm		
5 Ball		
6 Stein		
Gesamtwert	/18	/18

B. Halten (grip)

Material: 2 Becher, langes Bord mit befestigten Stiften, 2 Metallröhren, 1 flacher Ring (Unterlegscheibe, engl. „washer“)

Instruktion 1: „Bitte gießen Sie das Wasser von einem Glas in das andere Glas.“

Instruktion 2: „Bitte stecken Sie die große Röhre auf den hinteren Stift.“

Instruktion 3: „Bitte stecken Sie die kleine Röhre auf den hinteren Stift.“

Instruktion 4: „Bitte stecken Sie den Ring auf den hinteren Stift.“

	Links	Rechts
1 Wasser von einem Glas ins andere gießen		
2 Große Röhre		
3 Kleine Röhre		
4 Flacher Ring		
Gesamtwert	/12	/12

C. Feinmotorik

Material: 1 kleine Metallkugel, 1 größere Glaskugel, Ablage, 1 Schälchen mit Vertiefung vor Patient, eins ohne Vertiefung auf der Ablage.

Instruktion: „Bitte heben Sie die Kugel mit Ring-/Zeige-/Mittelfinger und Daumen auf.“

	Links	Rechts
1 Kleine Kugel mit Ringfinger und Daumen		
2 Glaskugel mit Ringfinger und Daumen		
3 Kleine Kugel mit Mittelfinger und Daumen		
4 Kleine Kugel mit Zeigefinger und Daumen		
5 Glaskugel mit Mittelfinger und Daumen		
6 Glaskugel mit Zeigefinger und Daumen		
Gesamtwert	/18	/18

D. Armmotorik

Material: keins

Instruktion: „Bitte führen Sie Ihre Hand hinter den Kopf / über den Kopf / vor den Mund.“

	Links	Rechts
1 Hand hinter den Kopf		
2 Hand auf den Kopf		
3 Hand zum Mund		
Gesamtwert	/9	/9

	Links	Rechts
ARAT Gesamtwert	/57	/57

7.2.3. Griffkraft

Griffkraft

Datum _____

Untersucher _____

Proband-ID _____

	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Mittelwert
Rechts				
Links				

7.3 Abbildungsverzeichnis

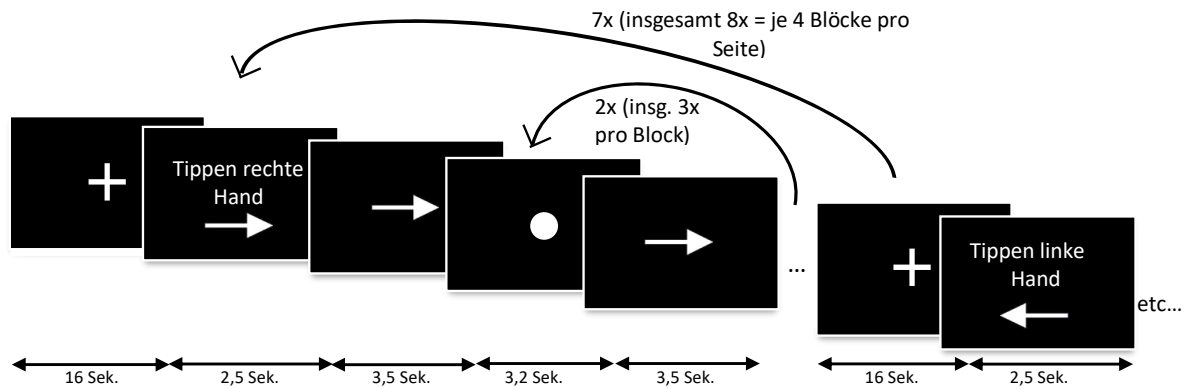


Abb. 1: visuelle Instruktionen mithilfe der Software *Presentation* über einen Bildschirm vermittelt.
Kreuz: bereithalten, visuell Fixieren ohne Bewegung der Hand; Pfeil: Zuvor angekündigte Aufgabe ausführen (zusätzlich akustisches Signal zu Beginn und Ende der Ausführung); Punkt: Pause zwischen den Wiederholungen, bereithalten ohne Bewegung der Hand¹

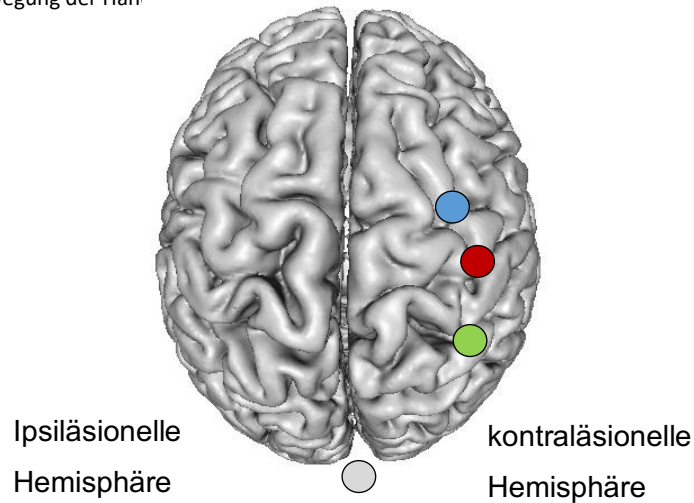


Abb. 2: Lokalisierung der vier stimulierten Regionen in der kontraläsionellen Hemisphäre:

blau = dPMC; rot = M1; grün = alPS; grau = Sham

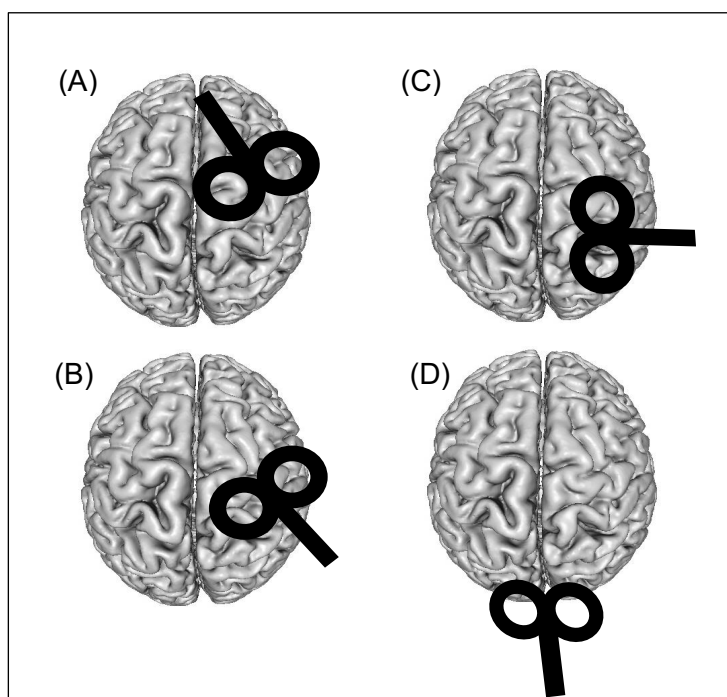


Abb. 3: Ausrichtung der Spule je Region:

- (A) bei dPMC-Stimulation
- (B) bei M1-Stimulation
- (C) bei alPS-Stimulation
- (D) bei Sham-Stimulation

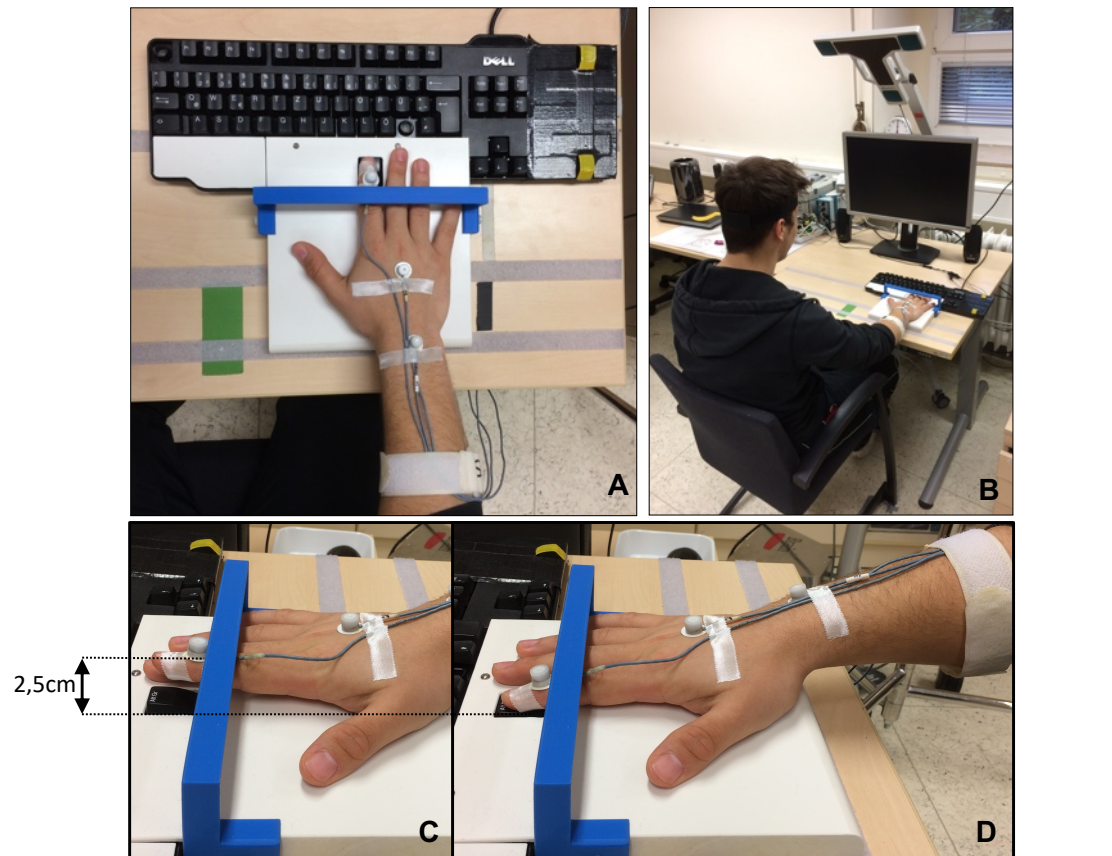


Abb. 4a: Versuchsaufbau (A+B) und Aufgabe „Tapping“ Fingertippen (C+D): Die Aufgabe bestand darin so schnell wie möglich den Finger zwischen der oberen Begrenzung (C) und der Taste auf und ab zu bewegen und die Taste dabei herunterzudrücken. (D)

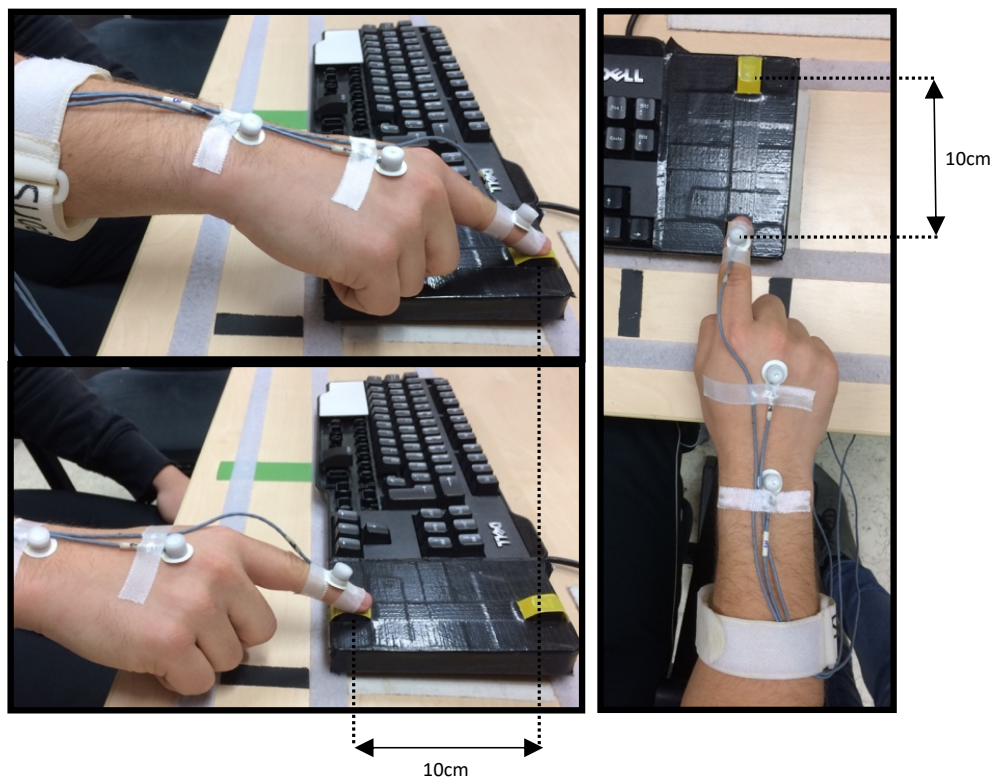


Abb. 4b: „Pointing“ Zeigeaufgabe: Die Proband*innen wurden aufgefordert, so schnell wie möglich zwischen zwei Tasten hin und her zu tippen, die eine Distanz von 10 cm aufwiesen.

Durchlauf	1								2								3							
Region	alPS		M1		dPMC		SHAM		M1		SHAM		alPS		dPMC		dPMC		alPS		SHAM		M1	
Aufgabe	T	P	P	T	P	T	T	P	P	T	P	T	T	P	T	P	T	P	T	P	P	T	P	T
Bewegungseinheiten	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x	7x

Abb. 5: Exemplarische schematische Reihenfolge der stimulierten Regionen, durchgeführten Aufgaben (T= Tapping; P = Pointing) und Bewegungseinheiten Die Abfolge der stimulierten Regionen innerhalb eines Durchlaufs sowie die Reihenfolge der Aufgaben innerhalb einer Region wurden durch mithilfe der Software „Presentation“ randomisiert.



Abb. 6: Griffkrafttestung

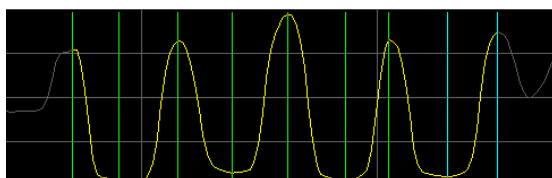


Abb. 7: Z-Achse beim Fingertapping nach Ausschluss der initialen und letzten unvollständigen Bewegung aus der Ruheposition/in die Ruheposition zurück, die senkrechten Linien kennzeichnen das jeweilige Maximum bzw. Minimum.

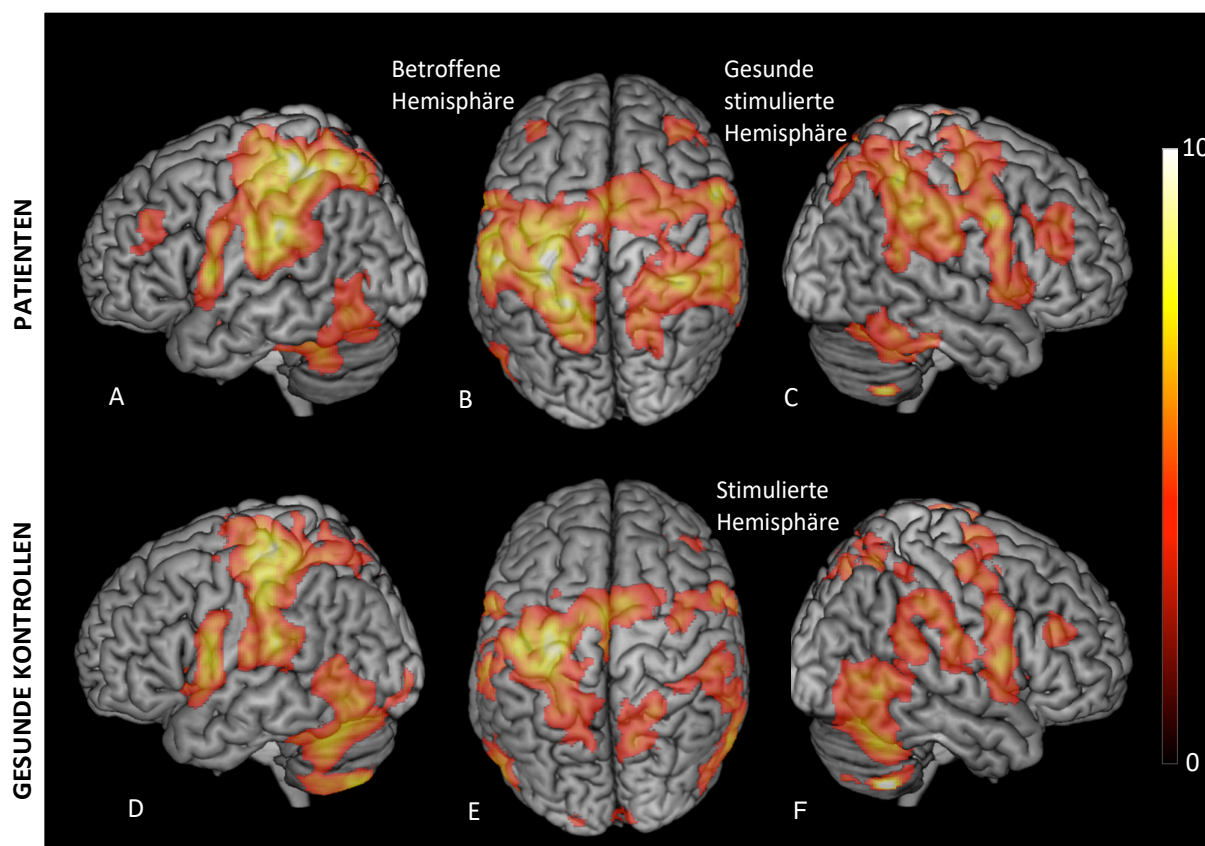


Abb. 8: BOLD-Signal bei Fingertippen mit der betroffenen/untersuchten Hand bei Patient*innen (A-C) und gesunden Kontrollproband*innen (D-F). Cluster-forming-threshold <0.001 ; Cluster-level-korrigiert $p(\text{FWE}) < 0.05$ mit Kovariaten NIHSS und Tage nach Schlaganfallereignis (days post-stroke) aus verschiedenen Perspektiven: Aufsicht von links (A+D); Aufsicht von parietal (B+E); Aufsicht von rechts (C+F)

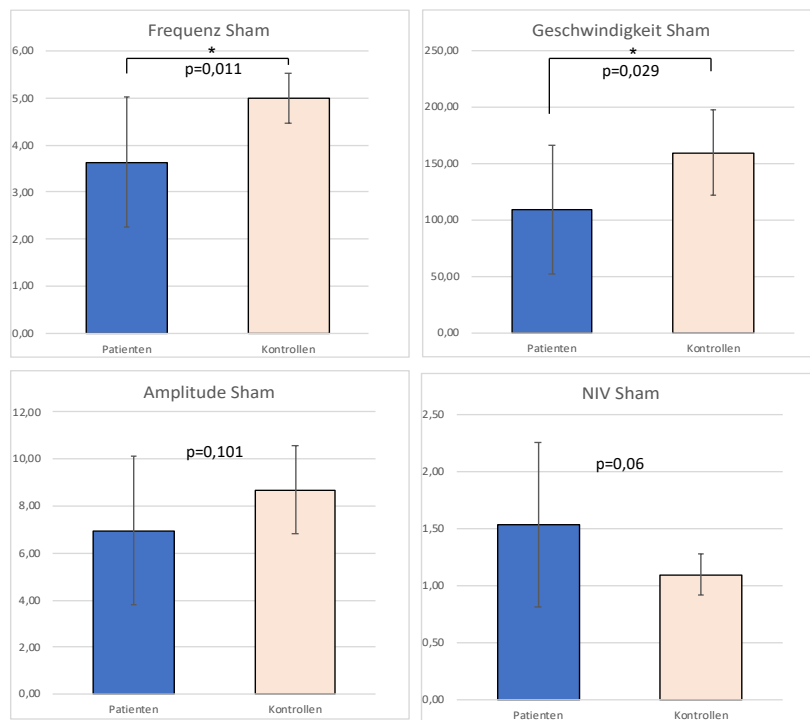


Abb. 9: Gruppenvergleich bei Sham- (Kontroll-) Stimulation zwischen Patient*innen (blau) und gesunden Kontrollproband*innen (rosa) hinsichtlich der unterschiedlichen gemessenen Parameter. FDR-korrigiert ($p < 0,05$)

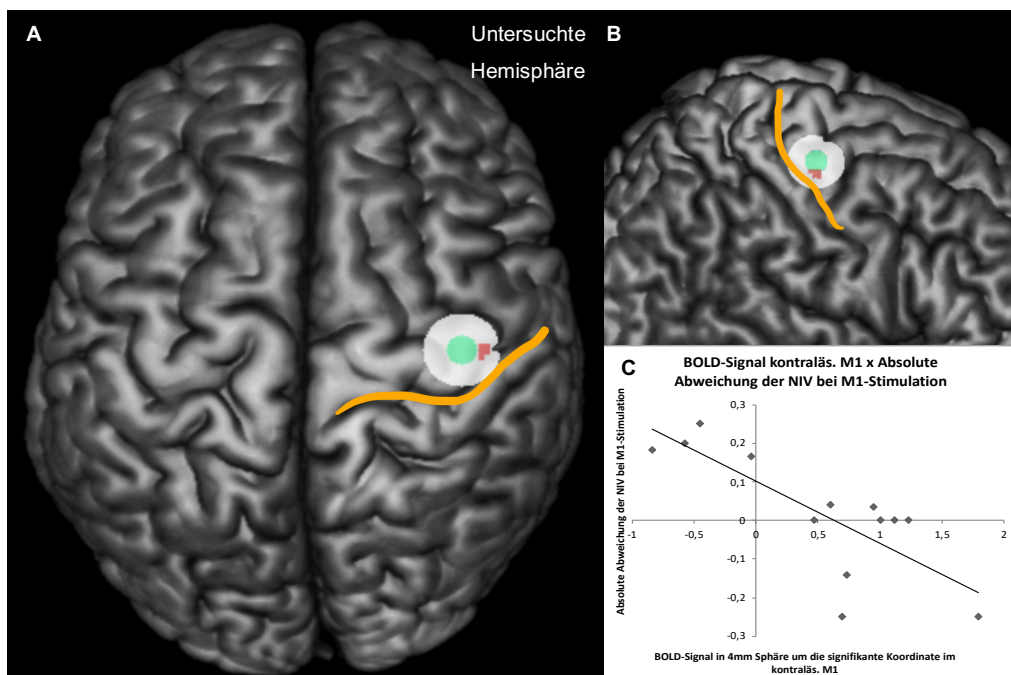


Abb. 10: A+B: signifikantes Aktivierungscluster in M1: rot: signifikantes Aktivierungscluster bei negativer Korrelation von BOLD-Signal im M1 mit TMS-Effekt auf NIV bei kontraläsioneller M1-Stimulation um grün= 4mm-Sphäre um medianes M1-Aktivierungsmaximum herum; hellgrau= 10mm-Sphäre um medianen Stimulationspunkt herum; Aufsicht von parietal (A) und von rechts (B)

C: Diagramm Korrelation der BOLD-Werte im signifikanten Cluster mit der absoluten Abweichung der NIV bei Stimulation der kontraläsionellen M1; orange Linie = Sulcus centralis

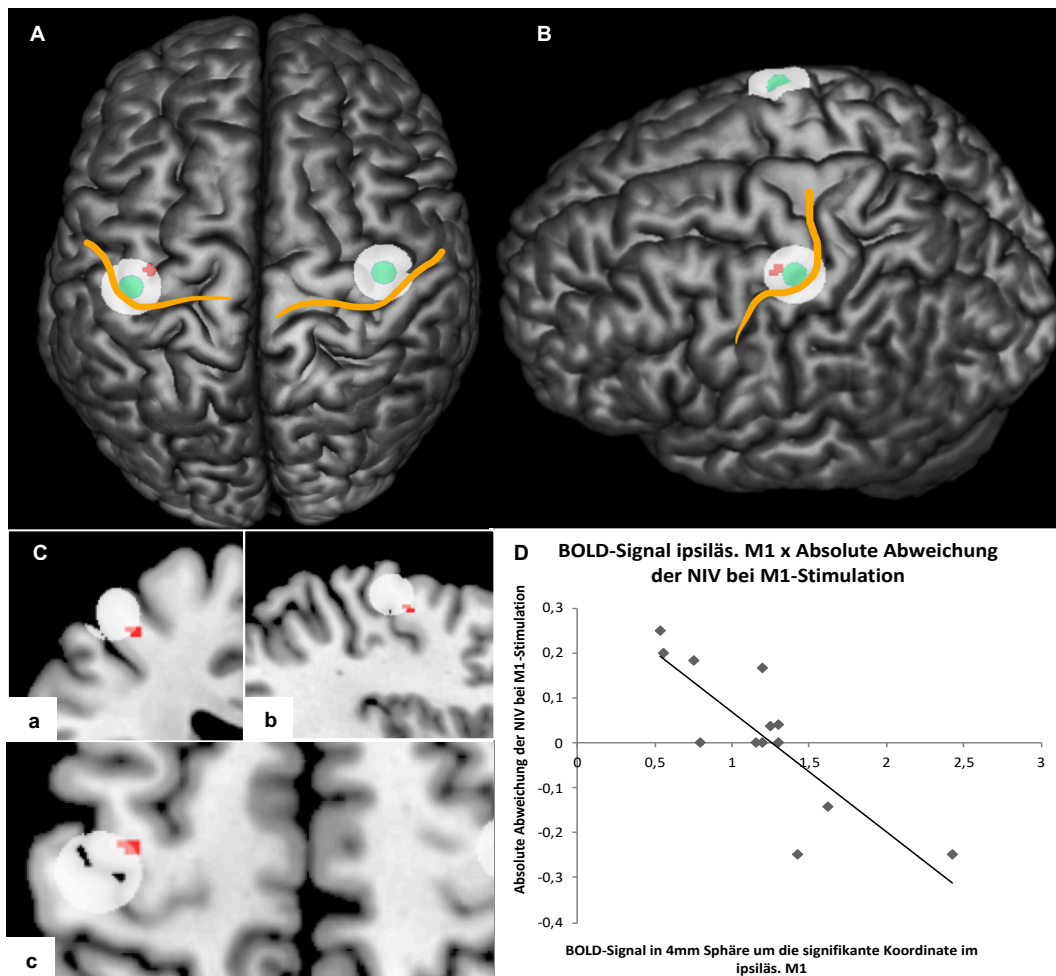


Abb. 11: A-C signifikantes Aktivierungscluster (Cluster-level-korrigiert $p(\text{FWE}) < 0.05$) im ipsiläsionellen M1: rot: signifikantes Aktivierungscluster bei neg. Korrelation von BOLD-Signal im M1 mit TMS-Effekt auf die NIV bei kontraläsioneller M1-Stimulation; grün= 4mm-Sphäre bzw. hellgrau= 10mm-Sphäre um medianes Aktivierungsmaximum; Aufsicht von parietal (A), von links (B); (C) Schnittbilder in coronarer (a), sagittaler (b) und transversaler (c) Schnittebene; (D) Diagramm Korrelation der BOLD-Werte im signifikanten Cluster mit der

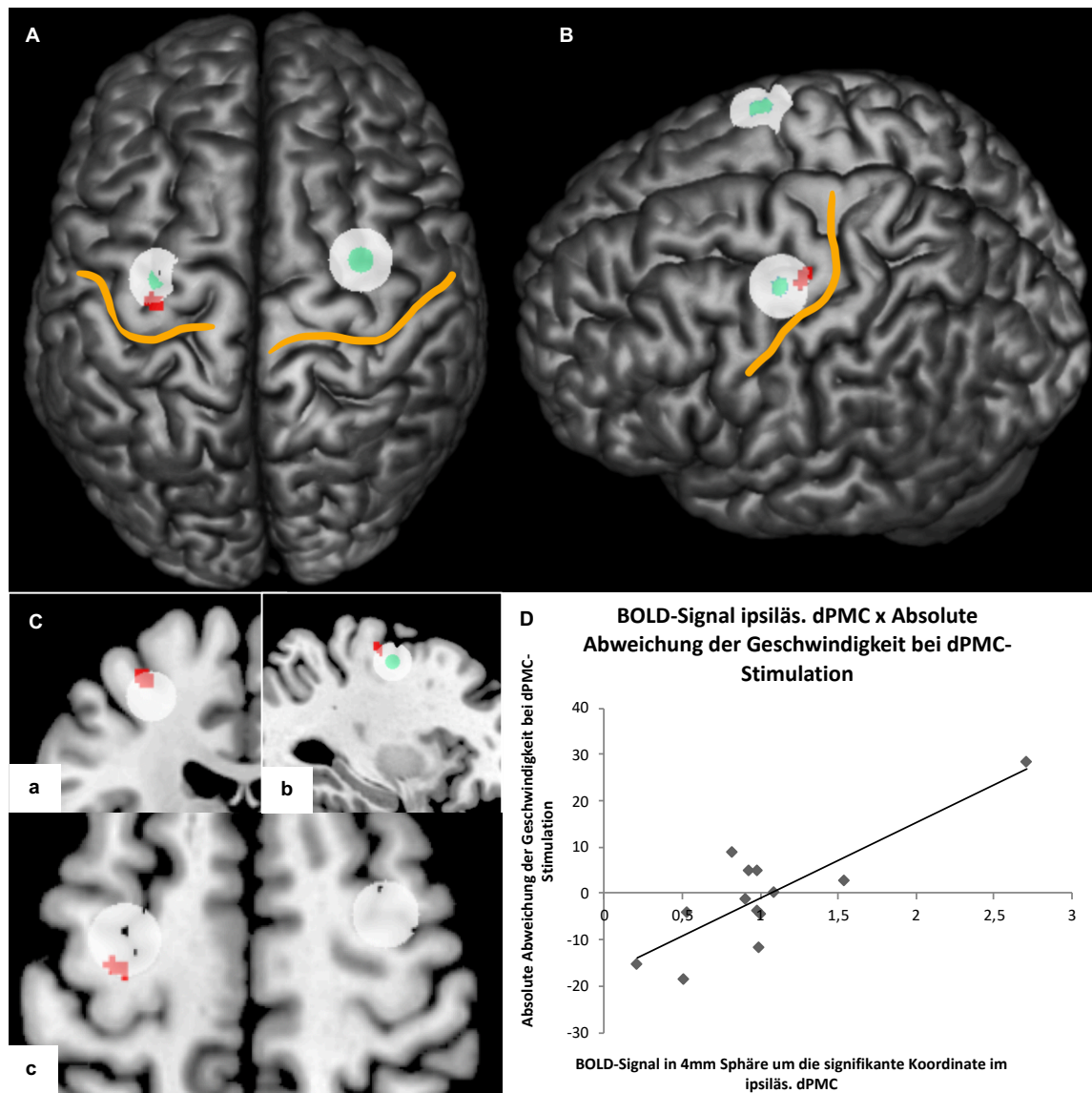


Abb. 12: A-C signifikantes Aktivierungscluster (Cluster-level-korrigiert $p(\text{FWE}) < 0.05$) im ipsiläsionellen dPMC: rot: signifikantes Aktivierungscluster bei positiver Korrelation von BOLD-Signal im dPMC mit TMS-Effekt auf die maximale Geschwindigkeit bei kontraläsioneller dPMC-Stimulation um grün= 4mm-Sphäre; hellgrau= 10mm-Sphäre um medianes Aktivierungsmaximum herum; Aufsicht von parietal (A) und von links (B); (C) Schnittbilder in coronarer (a), sagittaler (b) und transversaler (c) Schnittebene; (D) Diagramm Korrelation der BOLD-Werte im signifikanten Cluster mit der absoluten Abweichung der max. Geschwindigkeit bei Stimulation des kontraläsionellen dPMC; orange Linie= Sulcus centralis

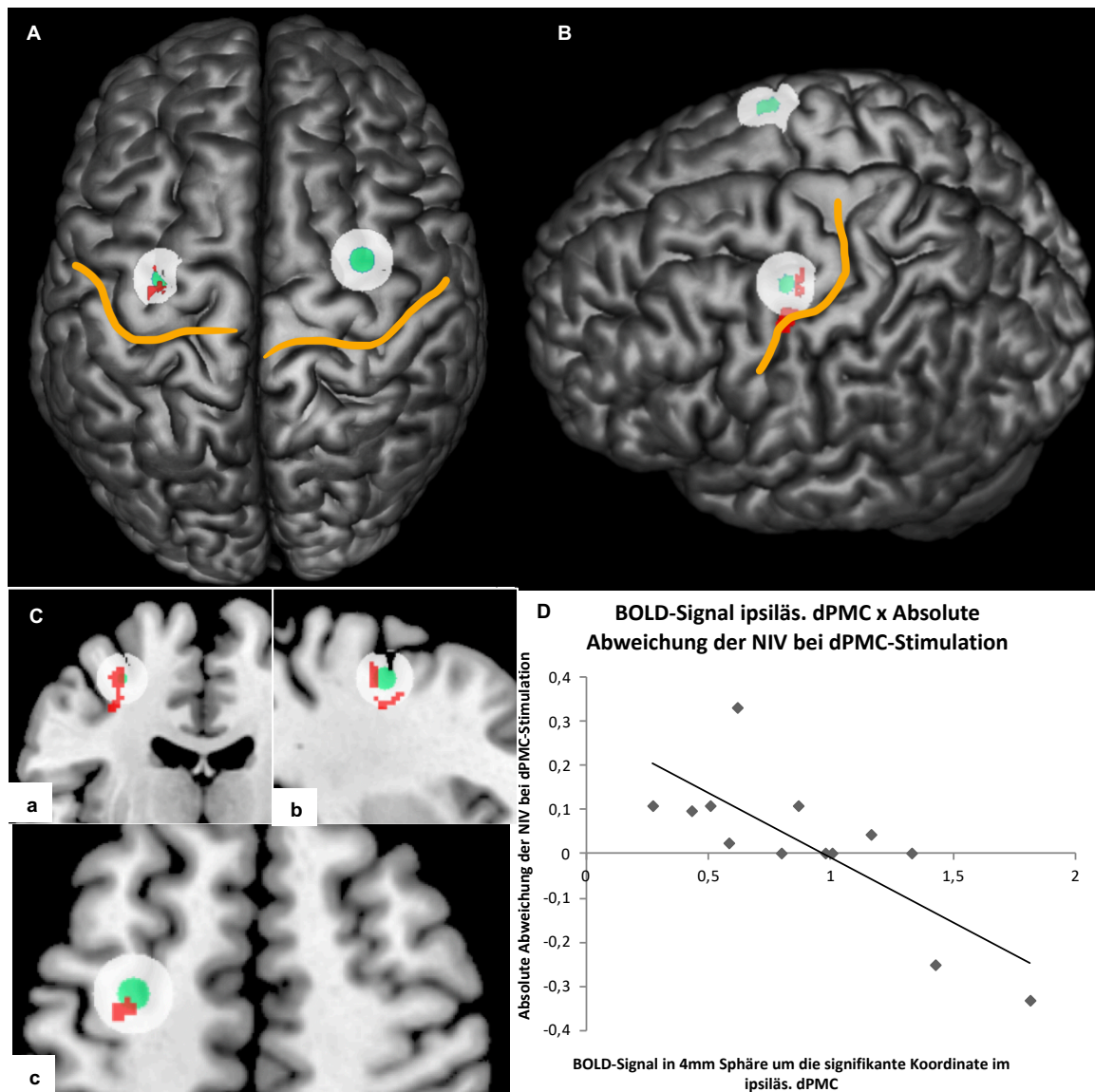


Abb. 13: A-C signifikantes Aktivierungscluster (Cluster-level-korrigiert $p(\text{FWE}) < 0.05$) im ipsiläsionellen dPMC: rot: signifikantes Aktivierungscluster bei positiver Korrelation von BOLD-Signal im dPMC mit TMS-Effekt auf die Number of Inversions bei kontraläsioneller dPMC-Stimulation um grün= 4mm-Sphäre; hellgrau= 10mm-Sphäre um medianes Aktivierungsmaximum herum; Aufsicht von parietal (A) und von links (B); (C) Schnittbilder in coronarer (a), sagittaler (b) und transversaler (c) Schnittebene; (D) Diagramm Korrelation der BOLD-Werte im signifikanten Cluster mit der absoluten Abweichung der NIV bei Stimulation des kontraläsionellen dPMC; orange Linie = Sulcus centralis

7.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: in die Statistik aufgenommene Schlaganfallpatient*innen (n=13)

Geschlecht	Alter	Händigkeit	Untersuchte Hemisphäre	Tage nach Schlaganfall (bis fMRT)
M	62	rechts	rechts	8
W	82	rechts	links	5
W	60	links	links	
				2
M	54	rechts	links	4
M	68	rechts	links	2
M	83	rechts	rechts	2
M	43	rechts	rechts	1
M	78	rechts	links	4
M	78	rechts	links	5
M	64	rechts	rechts	1
M	54	rechts	rechts	1
M	69	links	links	1
M	59	rechts	rechts	8

Tabelle 2: in die Statistik aufgenommene Kontrollproband*innen (n=13)

Geschlecht	Alter	Händigkeit	Untersuchte Hemisphäre
W	62	rechts	rechts
M	65	rechts	links
M	57	rechts	rechts
M	62	rechts	rechts
M	65	rechts	links
M	71	rechts	links
M	73	rechts	links
M	70	rechts	links
M	71	rechts	rechts
W	78	rechts	links
M	76	rechts	rechts
M	50	links	links
W	60	rechts	rechts

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Anteile der hier vorgestellten Daten wurden bereits auf folgenden Postersessions/ in der Veröffentlichung:

Hensel L, Tscherpel C, Freytag J, **Ritter S**, Rehme AK, Volz LJ, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C.

Connectivity-Related Roles of Contralesional Brain Regions for Motor Performance Early after Stroke. *Cereb Cortex*. 2020 PMID: 32995880.

Hensel L., Tscherpel C., Freytag J., **Ritter S.**, Volz L., Hoffstaedter F., Eickhoff S.B., Fink G.R., Grefkes C.

Hand movement kinematics after stroke represented in resting-state connectivity of the motor system. *(Poster) OHBM Singapore*

Hensel L., Tscherpel C., Freytag J., **Ritter S.**, Vollmer M., Volz L., Fink G.R., Grefkes C.

The Role of Contralesional Motor Areas in the First Days after Stroke – an fMRI-guided TMS-Study. *(Poster) DGKN Leipzig and OHBM Vancouver*

veröffentlicht. Dies umfasste die primären BOLD-Daten sowie behaviorale Daten. Die Daten wurden jedoch mittels Konnektivitätsanalysen hinsichtlich einer anderen Fragestellung analysiert. Die hier vorgestellte Auswertung der Kinematikdaten und deren Korrelation mit der BOLD-Aktivierung im fMRT wurden darin nicht veröffentlicht.