

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

**Transkraniell evozierte Hirnaktivität nach
ischämischem Schlaganfall:
Ein neues Werkzeug zur Vorhersage der
motorischen Erholung**

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

vorgelegt von
Sebastian Dern
aus Wiesbaden

promoviert am 20.09.2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln im Jahr 2024

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

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. habil. C. Grefkes-Hermann
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. Vogt
3. Gutachter: Prof. Dr. med. H. J. Bätzner

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:

Frau Dr. med. C. Tscherpel
Herr Universitätsprofessor Dr. med. habil. C. Grefkes-Hermann

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

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

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimente sind von mir mit Unterstützung von Frau Dr. med. C. Tscherpel und Herr Universitätsprofessor Dr. med. habil. C. Grefkes-Hermann durchgeführt worden.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 27.06.2023

Unterschrift: 

Danksagung

Aus elektronischer Veröffentlichung entfernt

Für Birgit Dern

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG.....	11
2. EINLEITUNG.....	12
2.1 Der ischämische Schlaganfall	12
2.1.1. Epidemiologie.....	12
2.1.2. Klassifikation.....	13
2.1.3. Risikofaktoren	14
2.1.4. Symptome und Klinik	14
2.1.5. Pathophysiologie	15
2.1.6. Diagnostik.....	15
2.1.7. Therapie	17
2.1.7.1. Akuttherapie	17
2.1.7.2. Rehabilitation	18
2.1.8. Prädiktive Faktoren und zentrale Reorganisationsmechanismen zur Vorhersage der funktionellen motorischen Erholung	20
2.1.8.1. Prädiktion mittels klinischer Parameter und struktureller Bildgebung	20
2.1.8.2. Prädiktion mittels funktioneller Bildgebung	22
2.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	24
2.2.1. Technische und physikalische Grundlagen	25
2.2.2. Neurophysiologische Grundlagen	26
2.2.3. Neuroanatomische Grundlagen	28
2.2.4. Transkranielle Magnetstimulation zur Untersuchung des motorischen Systems ...	29
2.2.5. Transkranielle Magnetstimulation bei Patientinnen und Patienten nach ischämischem Schlaganfall	30
2.3 Elektroenzephalographie (EEG).....	32
2.3.1. Technische Grundlagen	32
2.3.2. Neurophysiologische Grundlagen	33
2.3.3. EEG-Aktivität in Ruhe.....	35
2.3.4. EEG-Veränderungen nach ischämischem Schlaganfall.....	37
2.3.5. Evozierte Potentiale	38
2.4 Transkranielle Magnetstimulation in Kombination mit der Elektroenzephalographie (TMS-EEG)	39

2.4.1.	Transkraniall evozierte Potentiale (TEPs)	39
2.4.2.	Kortikale Oszillation und natürliche Frequenz	41
2.4.3.	TMS-EEG nach ischämischem Schlaganfall	43
2.5	Fragestellung und Ziel der Arbeit	48
3.	MATERIAL UND METHODEN	50
3.1	Stichprobe	50
3.2	Transkraniale Magnetstimulation (TMS)	51
3.2.1.	Rahmenlose stereotaktische Neuronavigation	53
3.2.2.	Bestimmung der Ruhemotorschwelle (RMT)	54
3.2.3.	Bestimmung der kortikalen Erregbarkeit	54
3.3	Elektroenzephalographie (EEG)	55
3.4	Transkraniall evozierte Potentiale (TEPs)	56
3.5	Behaviorale Untersuchungen	57
3.5.1.	Edinburgh Händigkeitinventar (EHI)	57
3.5.2.	Handkraftmessung	58
3.5.3.	Action Research Arm Test (ARAT)	58
3.5.4.	Motricity Index (MI)	59
3.6	Erhebung des neurologischen Status	60
3.7	Versuchsablauf	60
3.8	Datenauswertung	61
3.8.1.	Transkraniall evozierte Potentiale (TEPs)	61
3.8.2.	Komplexität des transkraniall evozierten Potentials	62
3.8.3.	Lokale mittlere Feldstärke (LMFP)	62
3.8.4.	Analyse der natürlichen Frequenz	63
3.8.5.	Behaviorale Daten	63
3.9	Statistik	64
4.	ERGEBNISSE	66
4.1	Behaviorale Daten	68
4.2	Kortikale Erregbarkeit	70

4.2.1.	Zusammenhang zwischen der kortikalen Erregbarkeit und dem motorischen und neurologischen Status	72
4.3	Transkraniall evozierte Potentiale (TEPs)	73
4.4	Komplexität des evozierten Potentials	76
4.5	Lokale mittlere Feldstärke (LMFP)	77
4.6	Natürliche Frequenz	79
4.7	Zusammenhang zwischen EEG-Veränderungen und dem Defizit in der Subakutphase	81
4.8	Zusammenhang zwischen dem evozierten Potential und der motorischen Erholung	83
5.	DISKUSSION	86
5.1	Behaviorale Parameter und kortikale Erregbarkeit	87
5.1.1.	Motorische Tests und neurologisches Defizit	87
5.1.2.	Kortikale Erregbarkeit und Ruhemotorschwelle (RMT)	88
5.2	Transkraniall evozierte Aktivität in der Subakutphase	91
5.2.1.	Vollständige Disruption des physiologischen Frequenzmusters in einer Subgruppe motorisch schwer betroffener Patientinnen und Patienten	97
5.3	Natürliche Frequenz in der Subakutphase	99
5.3.1.	Einfluss subkortikaler Läsionen auf die neuronale Oszillation	102
5.4	Zusammenhang zwischen behavioralen, TMS-MEP- und TMS-EEG-Parametern mit der funktionellen motorischen Erholung nach drei Monaten	103
5.4.1.	Behaviorale Parameter	104
5.4.2.	TMS-MEP-Parameter	104
5.4.3.	TMS-EEG-Parameter	107
5.5	Limitationen der Untersuchung	111
5.6	Ausblick	116
6.	LITERATURVERZEICHNIS	123
7.	ANHANG	144
7.1	Abbildungsverzeichnis	144

7.2	Tabellenverzeichnis.....	145
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN.....	146

Abkürzungsverzeichnis

ARAT - Action Research Arm Test

CT - Computertomographie

dB - Dezibel

DTI - Diffusions-Tensor-Imaging

DWI - Diffusion-Weighted Imaging

EHI - Edinburgh Händigkeitsinventar

EEG - Elektroenzephalographie

EKG - Elektrokardiographie

EOG - Elektroofukulographie

ERSP - Ereigniskorrelierte spektrale Perturbationen

EP - Evozierte Potentiale

EPSP - Exzitatorisches postsynaptisches Potential

EpTMS - Einzelpuls transkranielle Magnetstimulation

FLAIR - Fluid-attenuated inversion recovery

fMRT - Funktionelle Magnetresonanztomographie

GABA - Gamma-Aminobuttersäure

GMFP - Global mean field power

Hz - Hertz

ICA - Independent component analysis

IPSP - Inhibitorisches postsynaptisches Potential

kAmp - Kiloampere

kPa - Kilopascal

kOhm - Kiloohm

LMFP - Local mean field power

M1 - Primär motorischer Kortex

max. - Maximum

Md - Median

MEP - Motorisch evoziertes Potential

mg - Milligramm

MI - Motricity Index

min. - Minimum

ml - Milliliter

mm - Millimeter

mmHg - Millimeter Quecksilbersäule

MRT - Magnetresonanztomographie

ms - Millisekunden
MSO - Maximum stimulator output
mV - Millivolt
 μ V - Mikrovolt
NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale
PET - Positronen-Emissions-Tomographie
PCA - Principal component analysis
PREP - Predict Recovery Potential
RMT - Ruhemotorschwelle
ROI - Region of interest
rTMS - Repetitive transkranielle Magnetstimulation
s - Sekunde
SPM - Statistical parametric mapping
tDCS - Transkranielle Gleichstromstimulation
TEP - Transkraniell evoziertes Potential
TIA - Transitorische ischämische Attacke
TMS - Transkranielle Magnetstimulation
TMS-EEG - Transkranielle Magnetstimulation und Elektroenzephalographie
VLSM - Voxel lesion symptom mapping
ZNS - Zentrales Nervensystem

1. Zusammenfassung

Nach einem Schlaganfall leiden viele Betroffene unter langfristigen motorischen Defiziten, welche mit hohen sozio-ökonomischen Kosten verbunden sind und die Lebensqualität erheblich einschränken. Eine Vorhersage des Potentials zur motorischen Erholung ist auf individueller Ebene jedoch bisher insbesondere bei motorisch schwer betroffenen Patientinnen und Patienten nicht zuverlässig möglich, da valide Surrogatmarker fehlen welche das individuelle Potenzial zur Funktionserholung widerspiegeln. Einen vielversprechenden Ansatz bietet die Kombination von transkranieller Magnetstimulation (TMS) und Elektroenzephalographie (EEG). Diese Methode ermöglicht es, lokale Stimulationseffekte sowie veränderte kortiko-kortikale und kortiko-subkortikale Netzwerkeffekte zu erfassen und somit Störungen des funktionellen neuronalen Netzwerkes nach einem Schlaganfall zu erheben, welche einen Zusammenhang mit der motorischen Erholung liefern könnten.

Um dieses Potential zu untersuchen erhielten 25 Schlaganfallpatientinnen und -patienten in der Subakutphase eine TMS-Stimulation des ipsiläsionalen primär motorischen Kortex. Das evozierte Potential wurde zeitgleich mittels EEG abgeleitet. 15 altersgleiche Personen dienten dabei als Kontrollgruppe. Als Parameter der evozierten Aktivität wurde die Komplexität, die mittlere Feldstärke und die natürliche Frequenz bestimmt. Die motorische Funktion wurde sowohl in der Subakutphase als auch nach drei Monaten erhoben und die individuelle Erholung mit den erhobenen Parametern in Zusammenhang gebracht.

Nach TMS-Stimulation zeigten sich Unterschiede in allen erhobenen Parametern, welche vor allem bei motorisch schwer Betroffenen beobachtet werden konnten. Zudem fand sich in einer Untergruppe der motorisch schwer Betroffenen lediglich eine simple, biphasische EEG-Antwort, wogegen die restlichen Betroffenen eine mit der Kontrollgruppe vergleichbare Morphologie des transkraniell evozierten Potentials aufwiesen. Vor allem die Komplexität korrelierte stark mit der motorischen Erholung nach drei Monaten und die erhobenen Parameter lieferten einen deutlichen Mehrwert in der Prädiktion der motorischen Erholung als bisherige Parameter des klinischen Status oder konventioneller TMS-Parameter.

Der kombinierte Einsatz von TMS-EEG eignet sich zur Darstellung schlaganfallbedingter Veränderungen innerhalb des motorischen Netzwerkes und zur Prädiktion des individuellen Potentials zur motorischen Erholung in einem klinisch heterogenen Kollektiv. Dies umfasste insbesondere die Untergruppe motorisch schwer betroffener Patientinnen und Patienten, ohne motorisch evozierbares Potential, für welche eine Prädiktion bisher nur sehr eingeschränkt möglich war. TMS-EEG hat somit das Potential, einen vielversprechenden neurophysiologischen Marker zur Vorhersage der motorischen Erholung darzustellen und einen deutlichen Mehrwert zu bisherigen Methoden der Prädiktion und Steuerung der motorischen Erholung beizutragen.

2. Einleitung

Der Schlaganfall ist weltweit ¹ und speziell in der westlichen Zivilisation ^{2,3} eine der häufigsten Ursachen für eine langfristige und alltagsrelevante Behinderung. Dabei ist der ischämische Schlaganfall mit einem Anteil von circa 85 % ursächlich für den Großteil der Betroffenen ⁴. Aufgrund der Fortschritte in der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls, d.h. die Rekanalisation mittels Lysetherapie und interventioneller Thrombektomie, konnte eine deutliche Verringerung der Mortalität erreicht werden. Zwischen 1990 und 2016 nahm diese um circa 36 % ab, sodass im Jahr 2016 weltweit circa 80 Millionen Menschen einen Schlaganfall überlebten ¹. Trotz und insbesondere wegen dieser therapeutischen Erfolge in der Akutsituation, nimmt der Anteil der an persistierenden neurologischen Defiziten leidenden Patientinnen und Patienten zu, was auch mit dem demografischen Wandel unserer immer älter werdenden Gesellschaft zusammenhängt ⁵. Neben den erheblichen sozioökonomischen Auswirkungen dieser Fortschritte (geschätzte Schlaganfall-Kosten in Deutschland zwischen 2015 und 2025: circa 50 Milliarden Euro) ⁶ führen Schlaganfall-induzierte Behinderungen zu einer stark eingeschränkten Lebensqualität und Teilhabe der Betroffenen an den Aktivitäten des täglichen Lebens ^{2,7}. Nicht zuletzt ist aus diesen Gründen ein tiefergehendes Verständnis pathophysiologischer Mechanismen mit dem Ziel der Entwicklung und Umsetzung von neuen und individualisierten Ansätzen in der Therapie und in der Neurorehabilitation essenziell.

2.1 Der ischämische Schlaganfall

Ein Schlaganfall ist definiert als ein plötzlich auftretender Verlust einer oder mehrerer fokal neurologischer Funktionen, welche aufgrund einer Ischämie oder einer Blutung im Gehirn, der Retina oder des Rückenmarks entstehen ⁸. Diese Defizite müssen zur Bestätigung der Diagnose entweder länger als 24 Stunden bestehen oder sich als korrespondierende Zeichen in einer Schnittbildgebung (Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)) zeigen ⁸. Die Dauer der bestehenden Symptome ist dabei kein sicherer Anhaltspunkt für den Ausschluss einer dauerhaften Gewebeschädigung. Veränderungen in einer diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung (*diffusion-weighted imaging* (DWI)), können bereits kurz nach Symptombeginn nachweisbar sein und zeigen eine irreversible ischämische Schädigung des Hirngewebes an ⁴. Besteht die neurologische Symptomatik nur vorübergehend und lässt sich in der Bildgebung keine Ischämie oder Blutungszeichen nachweisen, spricht man von einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) ⁹.

2.1.1. Epidemiologie

Jedes Jahr erleiden in Deutschland circa 260 000 Menschen einen Schlaganfall, wobei etwa dreiviertel davon (circa 200.000) erstmalige Ereignisse sind ³. Circa 85 % der Schlaganfälle sind ischämisch bedingt, die übrigen Anteile sind im Wesentlichen hämorrhagischer Genese.

Venöse Ursachen, wie z.B. die Sinus- oder zerebrale Venenthrombose, machen insgesamt weniger als 1 % aller Schlaganfallsyndrome aus ⁴. Die Mortalität des ischämischen Schlaganfalls ist in den letzten Jahren durch verbesserte Therapiemöglichkeiten deutlich rückläufig ¹ und hat sich in den letzten 20 Jahren um mehr als 50 % verringert ¹⁰. Die mittlere Lebenszeitprävalenz für einen Schlaganfall liegt in Deutschland in der Altersgruppe von 40 - 79 Jahren bei 2,5 % für Frauen und 3,3 % bei Männern ¹¹. Dabei nimmt das Risiko ab einem Alter von 40 Jahren mit steigendem Lebensalter zu ^{2,11}, wobei das mittlere Risiko von Frauen von 1,1 % bei den 40 - 49-jährigen auf insgesamt 6,3 % bei den 70 - 79-jährigen ansteigt ¹¹. Bei Männern steigt dieses Risiko von 0,7 % bei den 40 bis 49-jährigen auf 8,1 % bei den 70 - 79-jährigen ¹¹. Die altersangepassten Inzidenzraten sind wie hier dargestellt bei Männern höher als bei Frauen. Aufgrund der höheren Lebenserwartung sind jedoch absolut mehr Frauen als Männer von einem Schlaganfall betroffen ³. Weitere Faktoren, welche die Lebenszeitprävalenz negativ beeinflussen sind zudem ein niedriger sozioökonomischer Status ¹¹, die ethnische Herkunft ¹²⁻¹⁵ und die Akkumulation verschiedener Risikofaktoren ².

2.1.2. Klassifikation

Der ischämische Schlaganfall lässt sich nach der TOAST-Klassifikation nach Adams et al. ¹⁶ in folgende fünf Ursachen einteilen:

1. Arteriosklerose der großen Arterien (makroangiopathisch)
2. Okklusion der kleinen Gefäße (mikroangiopathisch)
3. Kardioembolisch
4. Schlaganfall mit anderer Ätiologie (andere)
5. Schlaganfall mit ungeklärter Ätiologie (kryptogen)

Da jedoch die genaue Ursachenabklärung nicht nur prognostisch wichtig ist, sondern auch therapeutische Relevanz besitzt und circa 20 % aller Schlaganfälle unter die Kategorie „sonstige“ fallen ⁹, beinhaltet diese Klassifikation Schwächen in der Beschreibung der Ätiologie. Im Jahr 2013 wurde aus diesem Grund von Amarenco et al. ¹⁷ die ASCOD-Klassifikation eingeführt. „ASCOD“ steht dabei als Akronym für die folgenden Ätiologien:

- A* - *arteriosclerosis* (makroangiopathisch)
- S* - *small vessel disease* (mikroangiopathisch)
- C* - *cardiac causes* (kardioembolisch)
- O* - *other causes* (sonstige und kryptogen)
- D* - *dissection* (Dissektionen)

Die ASCOD-Klassifikation bietet gegenüber der TOAST-Klassifikation den Vorteil, dass sie neben der Einführung der Dissektion als Ursache eines Schlaganfalls andere Ursachen nach der Auftretenswahrscheinlichkeit auflistet und somit eine genauere Eingrenzung der Ätiologie zulässt¹⁷. Bei der Ursachenforschung muss zudem bedacht werden, dass auch mehrere Mechanismen im Zusammenspiel zu einem Infarkt führen können, z.B. embolische Prozesse durch Plaqueruptur bei bereits vorbestehenden mikro- oder makroangiopathischen Veränderungen¹⁸. Die Auftretenswahrscheinlichkeit der beschriebenen Ätiologien wird dabei durch verschiedene Risikofaktoren oder Vorerkrankungen beeinflusst, welche im Folgenden kurz erläutert werden.

2.1.3. Risikofaktoren

In zwei großen, multinationalen Fall-Kontroll-Studien konnten zehn Risikofaktoren herausgearbeitet werden, welche insgesamt für ca. 90 % aller Schlaganfälle verantwortlich waren. Die fünf häufigsten Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall, welche für ca. 80% der Schlaganfälle ursächlich sind, waren die arterielle Hypertonie, der Nikotinabusus, die abdominelle Adipositas, Fehlernährung und physische Minderaktivität^{19,20}. Weitere Risikofaktoren, welche von O'Donnell et al.²⁰ und Feigin et al.¹⁹ herausgearbeitet wurden, waren Diabetes mellitus, erhöhter Alkoholkonsum, psychosozialer Stress, Depression, Hyperlipoproteinämie und Herzerkrankungen (z.B. Vorhofflimmern, Myokardinfarkt und Herzklappenerkrankungen), welche als Risikofaktoren weitere 10 % der Schlaganfälle begünstigen.

2.1.4. Symptome und Klinik

Die Verdachtsdiagnose „Schlaganfall“ ergibt sich meist aus einer gezielten Anamnese und der fokussierten, körperlichen Untersuchung. Typische Symptome eines Schlaganfalls sind plötzlich einsetzend und betreffen zu 80 % nur eine Körperhälfte²¹. Das genaue Schädigungsmuster ergibt sich dabei aus der Lokalisation und der Größe der Läsion²². Typischerweise kommt es bei den Patientinnen und Patienten zu Symptomen wie z.B. einer Hemiparese bzw. Hemiplegie, einer einseitigen Sensibilitätsstörung, ein einseitiger schmerzloser Visusverlust, Doppelbilder, Sprach- und Sprechstörungen, Ataxie und zentraler Schwindel²³. Zudem kann sich ein Schlaganfall auch durch atypische oder unspezifische Symptome wie Übelkeit, binokulare Blindheit, Amnesie, Anosognosie, Dysarthrie, Dysphagie, Kopfschmerzen, Krampfanfälle oder einer Bewusstseinsstörung bemerkbar machen⁸. Je nach Lokalisation der Ischämie können die beschriebenen Symptome sowohl isoliert als auch im Zusammenspiel auftreten²².

2.1.5. Pathophysiologie

Neurone haben aufgrund ihrer hohen metabolischen Aktivität und der hohen Syntheseleistung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat einen hohen Bedarf an Sauerstoff und Glukose als Substrate zur oxidativen Energiegewinnung ^{24,25}. Aus diesem Grund sind Nervenzellen bei einer Minderversorgung mit diesen Substraten, wie sie z.B. im Rahmen einer Ischämie auftritt, besonders vulnerabel ²⁶. Der daraus folgende Energiemangel bewirkt auf zellulärer Ebene einen Ausfall verschiedenster energieabhängiger Mechanismen, wie z.B. Ionenpumpen und der Wiederaufnahme von Neurotransmittern, insbesondere Glutamat ^{25,26}. Dies geschieht bei Unterschreitung einer kritischen Perfusionsschwelle von weniger als 6 ml/100 mg/min ^{27,28}. Durch die verminderte Aktivität der Ionenpumpen kommt es zu einer intrazellulären Akkumulation von Natrium, welche in der Folge zu einem osmotisch bedingten, zytotoxischen Ödem der Nervenzelle führt ^{25,26}. Zudem akkumulieren sich intrazellulär Calciumionen, welche zu einer hypoxischen Depolarisation der Nervenzelle führen und damit die Ausschüttung von Glutamat verstärken, welches eine sog. "Exzitotoxizität" zur Folge hat ^{25,26}. Der hohe intrazelluläre Gehalt an Calcium verursacht zudem eine Aktivierung von Lipasen, Proteasen und Nukleasen ²⁹. Durch diese Mechanismen kommt es zu einer irreversiblen Schädigung von Neuronen und Gliazellen, welche schlussendlich durch die Aktivierung lysosomaler Enzyme zur Apoptose, Nekrose oder Autophagie der Zellen führen. Insgesamt stellen diese Prozesse eine irreversiblen Schädigung der Zellen dar ³⁰. Neben diesen zellulären Effekten kommt es in der Akutphase zu einer inflammatorischen Reaktion innerhalb des ischämischen Gewebes, welche eine Einwanderung von Leukozyten, insbesondere Lymphozyten, sowie neutrophile Granulozyten und Monozyten bewirkt ³¹. In direkter Umgebung dieser irreversiblen Zellschädigung befindet sich Gewebe, welches in kritischem Maße mit einem zerebralen Blutfluss von circa 7 - 20 ml/100 mg/min hypoperfundiert ist ²⁷. Dieses Gewebe, welches im Rahmen der Minderperfusion durch einen gestörten Funktionsstoffwechsel und erhaltenem Strukturstoffwechsel verfügt, wird als „Penumbra“ bezeichnet ³². Da dieses Gewebe zwar kritisch minderdurchblutet ist, jedoch noch keine strukturellen Schäden an den Zellen entstanden sind, welche eine Apoptose induzieren, können die Nervenzellen innerhalb der Penumbra durch eine rechtzeitige Rekanalisation des betroffenen Gefäßes potenziell gerettet werden ^{33,34}. Um dies im Rahmen der Schlaganfalldiagnostik zu klären und somit das weitere therapeutische Vorgehen festzulegen, kommen in der weiteren Diagnostik vor allem bildgebende Verfahren zum Einsatz ^{4,35}.

2.1.6. Diagnostik

Jeder klinische Verdacht auf einen Schlaganfall sollte zu einer sofortigen diagnostischen Abklärung führen. Dies ist insbesondere essenziell, um das weitere therapeutische Vorgehen zu determinieren ^{4,9,35}. Neben einer symptomorientierten Anamnese, mit Fokus auf

Eingrenzung des Symptombeginns und der Medikamentenanamnese, gefolgt von einer fokussierten neurologischen Untersuchung, sollten als weitere Basismaßnahmen eine zerebrale Bildgebung, ein 12-Kanal-EKG und eine Laboruntersuchung durchgeführt werden⁹. Zur zuverlässigen und objektiven Determinierung des neurologischen Defizits und somit zur Abschätzung des Schweregrads des Schlaganfalls, kommt die Erhebung mittels „*National Institutes of Health Stroke Scale*“ (NIHSS) zum Einsatz^{9,36}. Neben der akuten Einschätzung dient diese auch während des weiteren Aufenthalts zur Verlaufsbeurteilung des neurologischen Defizites und wird in der Postakutphase mehrmals täglich erhoben⁹.

Eine schnellstmöglich durchgeführte bildgebende Diagnostik ist zur Differenzierung zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Schlaganfall essenziell, da diese anhand der klinischen Präsentation nicht voneinander unterschieden werden können. Zum anderen dient sie auch zur Einschätzung der Ischämiezeit und der Infarktgröße, da auch diese Parameter den Einsatz rekanalisierender Maßnahmen beschränken können^{4,9,35}. Als Mittel der Wahl kommt hierbei in der Akutsituation das CT zum Einsatz, welches einen sofortigen Blutungsschluss bzw. -nachweis liefert und eine erste grobe Einschätzung über das Alter der Läsion liefern kann^{9,35}. Bei Verdacht auf einen proximalen intrakraniellen Gefäßverschluss sollte diese Untersuchung um eine CT-Angiographie, d.h. eine Darstellung der Gefäße, erweitert werden⁹. An der Uniklinik Köln wird bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf einen akuten Schlaganfall in der Regel beides (Nativ-CT plus CT-Angiographie) durchgeführt (Stroke-CT-Protokoll) und ggf. um eine CT-Perfusionsmessung erweitert, um die Penumbra bzw. das "*tissue at risk*" besser eingrenzen zu können.

Neben dem CT kann auch eine MRT-Untersuchung unter Verwendung verschiedener Sequenzen (T1-Wichtung, T2-Wichtung, T2*-Wichtung, flüssigkeitsgewichtete inversions-recovery Sequenz (FLAIR), DWI, MR-Angiographie) zum Einsatz kommen. Die MRT-Untersuchung bietet insbesondere eine höhere Sensitivität in der Beurteilung des Gewebezustands⁹. Das CT ist durch seine ubiquitäre Verfügbarkeit, der kürzeren Untersuchungsdauer und der besseren Möglichkeit der Überwachung kritischer Patientinnen und Patienten in vielen Kliniken jedoch die Methode der Wahl in der initialen Diagnostik⁹. Zudem hat das MRT einen Nachteil, welche sich durch mehr Kontraindikationen im Vergleich zum CT ergeben. Dies umfasst insbesondere Herzschrittmachern und metallische Implantate. Dennoch ersetzt die MRT-Schlaganfall-Bildgebung zunehmend das CT und gilt an der Uniklinik Köln mittlerweile als die Bildgebung der Wahl bei nicht zeitkritischen Therapieentscheidungen. Insbesondere umfasst dies Patientinnen und Patienten außerhalb des Zeitfensters für eine rekanalisierende Therapie oder Patientinnen und Patienten mit unklarem Zeitfenster. Bei bereits mehr als viereinhalb Stunden anhaltenden Symptomen, unklarem Symptombeginn (z.B. Symptome erst nach dem Aufwachen bemerkt, sog. „*wake-up stroke*“), sowie bei klinischem Verdacht auf Infarkte, welche das vertebro-basiläre

Stromgebiet betreffen, oder auch bei nicht eindeutiger klinischer Symptomatik, kommt daher primär ein MRT zum Einsatz ³⁷. Hierbei eignet sich zum Nachweis einer Ischämie insbesondere die DWI-Sequenz, welche bereits innerhalb von Minuten ischämisch geschädigtes Gewebe nachweist ⁹. Bei unklarem Symptombeginn kann vor allem die FLAIR-Sequenz zur zeitlichen Eingrenzung beurteilt werden, da sich Läsionen in dieser Sequenz erst nach circa vier bis fünf Stunden bildmorphologisch manifestieren ^{33,35}. Vor allem eine Diskrepanz zwischen dem Ischämienachweis in der DWI (Infarktkern, welcher durch das zytotoxische Ödem eine erhöhte Diffusion aufweist) und einem fehlenden bzw. allenfalls sich minimal abzeichnenden Infarktnachweis in der FLAIR (sog. DWI-FLAIR-Mismatch) zeigt, dass neben dem Infarktkern hypoperfundiertes Gewebe existiert (Penumbra), welches durch rekanalisierende Maßnahmen potenziell gerettet werden kann ³³.

2.1.7. Therapie

Die Therapie des ischämischen Schlaganfalls besteht aus einer Akuttherapie, welche das Ziel hat, die Perfusion in den minderdurchbluteten Arealen wiederherzustellen und somit die Infarktausdehnung zu verhindern sowie kritisch hypoperfundiertes Gewebe zu retten ^{4,38}.

2.1.7.1. Akuttherapie

In der medikamentösen Therapie des ischämischen Schlaganfalls spielt die Rekanalisation und damit die Wiederherstellung der Perfusion eine entscheidende Rolle. Diese kann durch zwei verschiedene Verfahren erfolgen. Während bei den meisten Patientinnen und Patienten die medikamentöse Thrombolyse bereits in der Notaufnahme zum Einsatz kommt, können thrombembolische Prozesse innerhalb des arteriellen Systems unter bestimmten Bedingungen minimalinvasiv mechanisch thrombektomiert werden ^{4,38}. Die anschließende Überwachung erfolgt in Deutschland meist auf zertifizierten Schlaganfallstationen, sog. „Stroke Units“, oder einer neurologischen Intensivstation ⁹.

Zur medikamentösen Thrombolyse kommen rekombinante Gewebsplasminogen-Aktivatoren zum Einsatz, welche durch enzymatische Spaltung von Fibrin die Vernetzung der Thrombozyten innerhalb des Thrombus auflösen ³⁹. Diese werden gewichtsadaptiert intravenös unter Beachtung absoluter Kontraindikationen (z.B. intrazerebrale Blutung) und relativer Kontraindikationen (z.B. Symptombdauer > 4,5 Stunden, „*International normalized ratio*“ (INR) > 1,7, Blutdruck >185/110 mmHg, NIHSS > 25) ^{4,38} verabreicht. In Deutschland kommt hierbei am häufigsten das Fibrinolytikum „Alteplase“ zum Einsatz. Die Anwendung der Lysetherapie ist auf einen Zeitraum von 4,5 Stunden nach Symptombeginn eingeschränkt und kann als individueller Heilversuch auf bis zu sechs Stunden ausgeweitet werden ³⁸. Daten der WAKE-UP Studie zeigten, dass jedoch auch Patientinnen und Patienten mit einem unklaren Ischämiezeitraum von einer Lysetherapie profitieren, wenn in der MRT-Bildgebung ein FLAIR-DWI-Mismatch vorliegt ³³.

Im Gegensatz zur intravenösen Lysetherapie wird bei der mechanischen Thrombektomie den zuvor sedierten Betroffenen ein Katheter über eine arterielle Leistenpunktion bis vor das verschlossene Gefäß geführt, wobei der Embolus mittels Stent-Retriever umschlossen und über einen Hohlkatheter abgesaugt wird ³⁸. Dieser Eingriff findet unter angiographischer Kontrolle statt. Die Thrombektomie ist laut Leitlinie auf einen Zeitraum bis zu sechs Stunden nach Symptombeginn zugelassen und wird häufig mit der medikamentösen Thrombolyse kombiniert ³⁸. Jedoch ist sie zurzeit noch auf Verschlüsse großer arterieller Hirngefäße beschränkt ^{4,38}. Neuere Ergebnisse zeigen jedoch, dass bei radiologischem Nachweis einer Penumbra Betroffene auch nach einem Zeitfenster von 16 Stunden noch von einer Intervention profitieren ⁴⁰. Auch die Daten der DAWN-Studie zeigten einen Vorteil, wenn eine Thrombektomie bis zu 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik durchgeführt wird und eine Diskrepanz zwischen dem klinischen Defizit und dem bildgebenden Befund besteht ⁴¹. Trotz dieser Fortschritte führen diese Rekanalisationsmaßnahmen häufig nicht zu einer vollständigen Rückbildung des neurologischen Defizits ^{42,43}. Dies gilt auch wenn sie innerhalb des empfohlenen Zeitrahmens durchgeführt werden. Ferner kann aufgrund der zuvor genannten Kontraindikationen nur ein kleiner Teil der Patientinnen und Patienten überhaupt einer rekanalisierenden Therapie zugeführt werden (Lysetherapie: circa 20 %; Thrombektomie: circa 10 % der Betroffenen) ⁴⁴, weshalb der Großteil der Patientinnen und Patienten häufig ein alltagsrelevantes Defizit behalten. Demzufolge schließt sich an die Akuttherapie eine rehabilitative Phase an, welche das Ziel der Verbesserung von Funktionsstörungen und der Wiedererlangung von Fähigkeiten verfolgt ^{22,45}.

2.1.7.2. Rehabilitation

Der zuvor beleuchteten Akuttherapie schließt sich eine rehabilitative Therapie an, welche zum Ziel hat, gestörte Funktionen, die Berufs- bzw. Alltagsfähigkeit sowie die gesellschaftliche Teilhabe wiederherzustellen. Insgesamt weisen circa 60 - 80 % aller Patientinnen und Patienten ein sensomotorisches Defizit einer Körperhälfte auf, welches bei einem Großteil brachiofazial betont ist ⁴⁵. Vor allem motorischen Störungen haben einen sehr großen negativen Einfluss auf die Lebensqualität, Eigenständigkeit und die Teilhabe der Betroffenen ^{22,46}, weswegen die Rehabilitation von motorischen Fähigkeiten einen Großteil der Nachsorge ausmacht ²². Dieser Erholungsprozess wird in der rehabilitativen Phase deutlich durch Maßnahmen wie Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie unterstützt, welche die Prognose zusätzlich verbessern ^{47,48}.

An die Akuttherapie auf der Stroke Unit, welche das primäre Ziel der Überwachung neurologischer sowie kardiovaskulärer Parameter, insbesondere nach einer medikamentösen oder mechanischen Rekanalisation, verfolgt, schließt sich für manche Betroffene eine sog. „Frührehabilitation“ an ⁴⁹. Diese ist gekennzeichnet durch eine Kombination aus Behandlung,

Diagnostik und Rehabilitation und kommt vorwiegend bei Betroffenen mit einem hohen Bedarf an weitergehender medizinischer Versorgung im Akutkrankenhaus, hohem pflegerischem Unterstützungsbedarf und einer noch verminderten Mitwirkungsfähigkeit an Rehabilitationsmaßnahmen zum Einsatz ⁴⁵. Die Frührehabilitation dient zur weiteren Stabilisierung neurologischer und kardiorespiratorischer Störungen, zur weiteren Ermittlung der individuellen Risikofaktoren und daraus abgeleitet der optimalen Langzeittherapie im Sinne einer Sekundär- bzw. Tertiärprävention. Zudem finden hier auch bereits frühzeitig erste Interventionen zur spezifischen Therapie der individuellen Defizite, wie z.B. einer Hemiparese, Dysphagie, Dysarthrie, neurokognitive Störungen, etc., statt ^{45,49,50}. Dazu kümmert sich ein interdisziplinäres Team, bestehend aus ärztlichem und pflegerischem Personal, wie auch Personal aus den Bereichen der Physiotherapie, Ergotherapie, Psychologie und Logopädie um die Versorgung der Betroffenen ^{49,50}.

An die Therapiephasen in der Akutklinik schließt sich meist in der zweiten oder dritten Woche nach dem Schlaganfall eine ambulante oder stationäre Therapie in einer spezialisierten Rehabilitationsklinik an. Hierbei steht das Funktions- und Aktivitätstraining und anschließend das kompensatorische Training mit Schwerpunkt auf individuelle Bedürfnisse im Vordergrund ²². Der größte Teil der funktionell bedeutsamen Erholung erfolgt typischerweise innerhalb der ersten drei bis sechs Monate, wobei jedoch auch nach diesem Zeitraum noch Verbesserungen erzielt werden können ^{22,51,52}. Welche Fortschritte während der Rehabilitation, vor allem in der motorischen Erholung, möglich und realistisch sind, ist jedoch interindividuell sehr verschieden und kann bisher noch nicht zuverlässig für jede Patientin und jeden Patienten vorhergesagt werden.

Zusammenfassend zeigt sich durch die immer effektiveren Therapieoptionen und die intensive Akutversorgung, dass eine wachsende Zahl von Menschen von einer schnellen und spezifischen Schlaganfalltherapie profitieren. Viele Menschen leiden jedoch trotz dieser Therapie- und intensiven Rehabilitationsmaßnahmen im Nachgang an einem oder mehreren neurologischen Defiziten, wobei das interindividuelle Potential der Erholung eine große Spannweite aufweist ^{5,45}. Es existieren einige determinierende Faktoren, welche das generelle Rehabilitationspotential abschätzen können. Zudem lieferten bildgebende Verfahren einen Einblick in die physiologischen und pathophysiologischen zentralnervösen Anpassungsmechanismen in der akuten und chronischen Phase des Schlaganfalls und lassen damit eine gewisse Prognose zu. Folglich ist ein insgesamt tiefergehendes Verständnis über die physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen der strukturellen und funktionellen Erholung nach einem Schlaganfall essenziell, um diese Prozesse und deren interindividuelle Variabilität besser steuern zu können und das funktionelle Outcome für die Betroffenen zu verbessern.

2.1.8. Prädiktive Faktoren und zentrale Reorganisationsmechanismen zur Vorhersage der funktionellen motorischen Erholung

Die neurobiologische Grundlage der funktionellen Erholung nach einem Schlaganfall beruht auf den plastischen Eigenschaften des Gehirns und der Fähigkeit der funktionellen Reorganisation. Diese Prozesse setzen bereits wenige Minuten nach dem Schlaganfallereignis ein und beeinflussen nicht nur die Funktion in der Infarktregion selbst, sondern führen auch zu Veränderungen in entfernten Hirnregionen, welche nicht direkt von der Ischämie betroffen sind⁵³⁻⁵⁶. Im Folgenden soll eine Übersicht gegeben werden, welche Rolle diese Prozesse in der Schlaganfallerholung spielen und welche prognostischen Aussagen durch Darstellung dieser Prozesse möglich sind.

2.1.8.1. Prädiktion mittels klinischer Parameter und struktureller Bildgebung

Die Fähigkeit zur Wiedererlangung eingeschränkter Fähigkeiten ist hauptsächlich von der Integrität des Gehirns sowie der Fähigkeit der funktionellen Reorganisation und Kompensation abhängig⁴⁵. Hierbei spielen eine Vielzahl von abhängigen und unabhängigen Faktoren eine Rolle, welche synergistisch den Erholungsprozess beeinflussen können. Generell nimmt die Fähigkeit zur funktionellen Erholung mit dem Alter der Betroffenen ab, weshalb das Alter als unabhängiger Einflussfaktor auf die motorische Erholung gilt⁴⁵. Des Weiteren spielt das allgemeine Aktivitätslevel der Betroffenen vor dem Schlaganfallereignis eine Rolle, wobei einem aktiven Lebensstil ein positiver Einfluss auf das Rehabilitationspotential zugesprochen wird⁵⁷. Dies wurde insbesondere auf die Modifikation relevanter Risikofaktoren und Vorerkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Diabetes und Adipositas zurückgeführt, welche sich durch körperliche Aktivität positiv beeinflussen lassen⁵⁷.

Neben diesen allgemeinen Faktoren konnte die klinische Präsentation im Rahmen der neurologischen Routineuntersuchung in der Akutsituation eine erste Einschätzung über das Potential zur motorischen Erholung liefern. Entscheidend war hierbei vor allem das Ausmaß des initialen neurologischen Status bei Einlieferung in die Klinik, welcher mit dem NIHSS erfasst wird. Dieser gilt als robuster Prädiktor für die selbstständige Alltagsbewältigung drei Monate nach Schlaganfall⁴⁶ und somit einer der wichtigsten prognostischen Faktoren⁵⁸ welcher mit geringem Aufwand erhoben werden kann. Generell lässt sich sagen, dass Patientinnen und Patienten mit einem schweren motorischen Defizit ein potenziell schlechteres Outcome im Vergleich zu Betroffenen mit einem leichten motorischen Defizit hatten^{51,59-62}. Neben dieser eher allgemeinen Einschätzung ließen sich durch isolierte Funktionstests auch spezifischere motorische Funktionen vorhersagen. Das Potential zur funktionellen Wiederherstellung der Armfunktion nach sechs Monaten, lies sich beispielsweise mit hoher Zuverlässigkeit durch die Fähigkeit der aktiven Schulterabduktion und Fingerextension innerhalb der ersten 72 Stunden

nach Schlaganfall abschätzen^{61,63,64}. Die Fähigkeit zur aktiven Extension des Handgelenks und der Finger in der Frühphase war zudem ein guter klinischer Prädiktor zum Grad der Wiedererlangung der Handfunktion⁶⁵. Diese Parameter können somit eine gute erste Einschätzung zur Wiedererlangung motorischer Fähigkeiten der oberen Extremität liefern. Jedoch existiert auch hier keine eindeutige Linearität, welche eine zuverlässige Prognose zulässt⁶⁶. Vor allem die Aussagekraft für motorisch schwer betroffene Patientinnen und Patienten, d.h. mit einer sehr geringen motorischen Restaktivität bzw. einer Plegie, war im Vergleich zu leicht Betroffenen deutlich eingeschränkt. Dies lag vor allem daran, dass diese motorisch schwer betroffenen Patientinnen und Patienten, unabhängig ihres initialen Defizits, eine große Varianz in der Ausprägung der Erholung aufwiesen⁶⁷. Klinische Parameter lieferten außerdem keine zuverlässige Prognose für Betroffene, welche in ihrer klinischen Ausprägung zwischen diesen Spektren liegen und damit mittelschwer betroffen sind^{60,61,67-69}. Auch dieses große Kollektiv an Patientinnen und Patienten zeigte eine sehr große Heterogenität und Variabilität in der funktionellen motorischen Erholung auf, womit eine zuverlässige Einschätzung aufgrund behavioraler Parameter insgesamt sehr schwierig ist^{51,59}. Nicht nur die motorisch mittelschwer, sondern vor allem die motorisch schwer betroffenen Patientinnen und Patienten haben zudem den größten Bedarf an Rehabilitationsmaßnahmen, sodass gerade hier die größte Notwendigkeit einer reliablen, individualisierten Prädiktion des Erholungspotenzials sowie das Ansprechen von bestimmten Therapieformen und Interventionen notwendig ist.

Neben klinischen Parametern liefern auch bildgebende Verfahren einen Hinweis auf das Potential der motorischen Erholung. Dabei sind zum Beispiel bereits vorhandene, degenerative Veränderungen des Gehirns ein eher allgemeiner prognostischer Faktor, welcher mit einer geringeren Erholung assoziiert wird. Betroffene nach einem Schlaganfall, mit bildgebenden Zeichen einer Leukokariose und mikroangiopathischen Marklagerveränderungen, wiesen ein insgesamt geringeres Rehabilitationspotential, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne diese bildmorphologischen Veränderungen, auf⁷⁰. Eine bedeutendere Rolle in der prognostischen Beurteilung durch bildgebende Verfahren spielt außerdem die Lokalisation des Schlaganfalls. Hierbei zeigte sich eine schlechtere Prognose für die Arm- und Handfunktion bei Läsionen mit direkter Beteiligung des kortikospinalen Traktes^{71,72}. Läsionen innerhalb dieser Region wiesen einen starken Zusammenhang mit langfristigen motorischen Defiziten und einer insgesamt eher schlechten Prognose auf⁷³ und waren vor allem mit der motorischen Funktion der oberen Extremität assoziiert^{74,75}. Die Größe des Infarktes spielte hierbei eine eher untergeordnete Rolle, da bereits kleine Läsionen in kritischen Faserbahnen zu schwerwiegenden motorischen Ausfällen führten⁷⁶. Insbesondere eine Beteiligung der posterioren Capsula interna war mit einem schlechteren neurologischen Status nach 90 Tagen assoziiert⁷⁷. Diese Beteiligung der

posterioren Capsula interna, durch welche ein Großteil der motorischen Faserbahnen verlaufen, war dabei ein stärkerer individueller Prädiktor des neurologischen Status nach 90 Tagen als der NIHSS drei Tagen nach Krankenhausaufnahme. Auch hierbei spielte lediglich die Lokalisation und nicht die Größe der Läsion eine entscheidende Rolle ⁷⁷. Jedoch konnte die rein strukturelle Bildgebung insgesamt, sowohl isoliert wie auch in Zusammenschau mit den klinischen Parametern, insbesondere bei schwer betroffenen Patientinnen und Patienten, keinen signifikanten, prädiktiven Mehrwert zu den in der Routine erhobenen klinischen Parametern liefern ^{78,79}.

Zusammengefasst können die in diesem Abschnitt vorgestellten Verfahren in der Akutphase eine Aussage über die Lokalisation, Größe der Läsion und über die Integrität der betroffenen Strukturen liefern. Jedoch bieten strukturelle bildgebende Verfahren wie CT und MRT keinen relevanten prädiktiven Mehrwert im Gegensatz zum neurologischen bzw. motorischen Status in der körperlichen Untersuchung. Dies trifft insbesondere bei motorisch mittelschwer bis schwer betroffenen Patientinnen und Patienten zu. Zudem lassen sie keine Aussage über die Funktionsfähigkeit von vitalem Gewebe zu und können Veränderungen auf Ebene des funktionellen Netzwerkes nicht darstellen. Vor allem funktionelle Erkenntnisse motorischer Areale, wie auch Erkenntnisse über den Einfluss der funktionellen Konnektivität zwischen motorischen Netzwerken könnten Hinweise auf die individuelle Kapazität zur Reorganisation und motorischen Erholung liefern ^{54,55,76}. Dies könnte somit einen signifikanten Mehrwert zur individuellen Prädiktion der funktionellen motorischen Erholung liefern. Ein geeignetes Verfahren, welches funktionelle Parameter, wie auch die Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnarealen darstellen kann, sind funktionelle Bildgebungsverfahren, insbesondere die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), welche im folgenden Abschnitt betrachtet werden.

2.1.8.2. Prädiktion mittels funktioneller Bildgebung

Funktionelle Bildgebungsverfahren in der Untersuchung der motorischen Erholung umfassen hauptsächlich Methoden wie fMRT und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Diese liefern indirekt Informationen über die Stoffwechselaktivität des Gehirns sowohl im Ruhezustand als auch während neuronaler Aktivität und stellen diese graphisch dar. Die Erhebung der Stoffwechselaktivität erfolgt bei fMRT indirekt in Abhängigkeit des Sauerstoffgehalts des Hämoglobins, welcher sich bei neuronaler Aktivität verändert ⁸⁰, bzw. des Glukoseverbrauchs bei Messungen mittels PET ⁸¹. Diese Verfahren können somit Informationen liefern, ob Veränderungen des intra- und interhemisphärischen Aktivitätszustandes einen Zusammenhang mit der motorischen Erholung aufzeigen. Zudem kann untersucht werden, ob relevante Unterschiede der Aktivität verschiedener Hirnregionen

zwischen verschiedenen Patientinnen- und Patientengruppen mit unterschiedlicher Erholung einhergehen.

Erste Studien, welche funktionelle Veränderungen der motorischen Erholung erfassten, wurden bereits Anfang der 1990er-Jahre durchgeführt. Diese wiesen mittels PET bei Fingerbewegungen der betroffenen Extremität eine erhöhte bihemisphärische neuronale Aktivität nach, welche sowohl primär motorische als auch nicht motorische Areale einschloss. Dieses bihemisphärische Muster wurde im Vergleich weder für die nicht-betroffene Extremität noch bei den gesunden Kontrollen nachgewiesen.^{82,83} Auch nachfolgende fMRT-Studien bestätigten diese Erkenntnisse, welche zu verschiedenen Zeitpunkten, meist Wochen bis Monate nach dem Schlaganfallereignis, ähnliche Aktivitätsmuster der ipsi- und kontraläsionalen Hemisphäre der Betroffenen nachweisen konnten⁸⁴⁻⁸⁶. Insbesondere in der Akutphase führte ein Schlaganfall zu einer Veränderung der neuronalen Aktivität beider Hirnhälften⁸⁷. Dabei kam es in der geschädigten Hemisphäre zu einer allgemeinen Aktivitätsreduktion sowie einer Überaktivierung kontraläsionaler Areale, welche zu einer Asymmetrie der Aktivität zwischen dem ipsiläsionalen und kontraläsionalen Motorkortex (M1) führte⁸⁸. Vor allem die Aktivität des ipsiläsionalen M1 in der Subakutphase war sowohl mit der motorischen Erholung als auch der motorischen Armfunktion nach sechs Wochen⁸⁹ und nach drei Monaten⁹⁰ negativ korreliert. Während des weiteren Rehabilitationsprozesses und der damit einhergehenden Verbesserung der motorischen Funktion näherte sich diese Asymmetrie wieder dem physiologischen Ausgangszustand an, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit guter motorischer Erholung^{84,87}. Diese Annäherung an den physiologischen Ausgangszustand, insbesondere im ipsiläsionalen M1, zeigte sich in einer Metaanalyse als einer der besten Vorhersagewerte bezüglich der Erholung der motorischen Handfunktion⁹¹. Jedoch konnten auch in diesen Untersuchungen aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität prognostische Aussagen nicht mit ausreichend hoher Genauigkeit hinsichtlich des Erholungspotenzials auf individueller Ebene getroffen werden. Wie auch schon für die strukturellen Daten beschrieben lieferte die Hinzunahme von fMRT-Daten insbesondere bei schwer betroffenen Patientinnen und Patienten keinen signifikanten Zugewinn an Vorhersagekraft im Vergleich zu klinischen Parametern⁶⁷. Zudem bestand ein kritisches Zeitfenster, wobei der Einsatz des fMRT lediglich in den ersten Tagen nach dem Schlaganfallereignis eine ausreichende Prädiktion zulässt^{92,93}. Lediglich die Erhebung des aktivierten motorischen Systems, welches innerhalb der ersten Woche nach dem Schlaganfallereignis durch repetitiven Faustschluss der ipsi- und kontraläsionalen Extremität während einer fMRT-Messung erhoben wurde, ließ eine adäquate Prädiktion der motorischen Erholung in einem heterogenen Kollektiv zu⁵⁹. Hierbei waren vor allem die Aktivitätsmuster ipsiläsionaler motorischer Areale und des kontraläsionalen Cerebellum von prognostischer Relevanz.

Zusammengefasst ist trotz dieser zahlreichen Erkenntnisse und anhand der aktuellen Studienlage, immer noch unklar, welche Patientinnen und Patienten sich in welchem Umfang von ihren neurologischen Defiziten erholen und wer von einer bestimmten Rehabilitationsmaßnahme profitieren wird. Insbesondere für motorisch schwer betroffene Patientinnen und Patienten sind die bislang etablierten Methoden kaum zugänglich und es existiert kein robuster Parameter, der vorhersagen könnte, ob eine Erholung in dieser Gruppe an Betroffenen wahrscheinlich ist oder nicht. Insgesamt fehlen noch immer valide, in der klinischen Routine bestimmbare Surrogatmarker, welche zum einen das Potential zur Funktionserholung widerspiegeln und zum anderen auch im klinischen Alltag erhoben werden können⁹⁴. Ein Großteil der bisherigen Daten stammt aus fMRT-Messungen, welche nicht nur sehr aufwendig und ressourcenintensiv, sondern auch artefaktanfällig sind und zudem kooperationsfähige Patientinnen und Patienten voraussetzen. Insbesondere die Fähigkeit, den Kopf während der circa zehnminütigen fMRT-Messung möglichst still (< 2 mm Bewegung) zu halten, ist bei vielen Patientinnen und Patienten nicht gegeben. Zu starke Bewegungen während einer fMRT-Messung können jedoch zu nicht korrigierbaren Signalstörungen führen und die Daten letztendlich unbrauchbar machen. Zudem besitzen fMRT-Messungen, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit einer relevanten Makro- bzw. Mikroangiopathie, nur eine eingeschränkte Aussagekraft⁵⁴. Angesichts dessen ist es notwendig, ein Verfahren zu etablieren, welches zu jedem Zeitpunkt und ohne großen Aufwand im klinischen Alltag durchführbar ist. Dieses muss außerdem für möglichst viele Patientinnen und Patienten geeignet sein, unabhängig von deren mentalen Status bzw. der Fähigkeit zur Mitarbeit sein sowie nicht wesentlich durch relevante ätiologische Faktoren des Schlaganfalls beeinflusst werden und auch aus ökonomischer Sicht als Routinediagnostik in Frage kommen. Ein neuer und vielversprechender methodischer Ansatz, welcher diese Eigenschaften erfüllt, ist der kombinierte Einsatz der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) und der gleichzeitigen Ableitung der evozierten Potentiale mittels Elektroenzephalographie (EEG)^{94,95}.

2.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

TMS ist eine nicht-invasive Technik der indirekten Neurostimulation und Neuromodulation. Hierbei werden kortikale Neuronenverbände durch ein starkes Magnetfeld nach dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion aktiviert, bzw. in ihrer Aktivität oder Erregbarkeit moduliert⁹⁶. Das erzeugte Magnetfeld dient dabei der Generierung eines intrakortikalen elektrischen Feldes, welches in der Folge bioelektrische Zellvorgänge beeinflusst⁹⁷. Somit führt TMS indirekt zu einer Beeinflussung neuronaler Strukturen. Die erste Anwendung dieser Technik wurde bereits im Jahr 1985 beschrieben, wobei diese durch Stimulation des M1 ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) an den Muskeln der kontralateralen Hand und des kontralateralen

Beins ableiten konnten⁹⁸. Seither hat sich TMS weltweit zu einer häufig genutzten Methode innerhalb der Neurowissenschaften etabliert. Im klinischen Kontext kann TMS Erkenntnisse über die pathophysiologischen Korrelate verschiedenster Erkrankungen des zentralen Nervensystems liefern^{96,99-103}.

2.2.1. Technische und physikalische Grundlagen

TMS funktioniert nach dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Diese beschreibt in der Physik die Wechselwirkung von magnetischen und elektrischen Feldern¹⁰⁴. Im Rahmen der TMS erzeugt die magnetische Stimulation ein intrakortikales, elektrisches Feld, welches in der Folge Einfluss auf die Aktivität der Nervenzellen nimmt⁹⁷. Essenziell ist hierbei eine rasche Fluktuation des Magnetfeldes, mit einer optimalen Zeit von circa 50 - 100 μ s, zur Generierung eines physiologisch wirksamen elektrischen Feldes⁹⁷. Zur Generierung dieses rasch fluktuierenden magnetischen Feldes werden ein oder mehrere Kondensatoren elektrisch geladen und geben über eine zentrale Steuereinheit einen Puls eines hochfrequenten Wechselstroms mit einer Dauer von circa 100 - 200 μ s und einer hohen Intensität von circa 4 - 8 kAmp ab. Dieser Wechselstrom fließt in Form eines elektrischen Schwingkreises zwischen dem Kondensator und einer mit Plastik umhüllten Kupferspule und erzeugt durch die rasche Fluktuation ein starkes lokales Magnetfeld von bis zu drei Tesla^{97,105,106}. Das generierte Magnetfeld richtet sich senkrecht zur Ebene der Spule aus, baut sich zeitgleich mit dem Puls auf und bildet sich zeitgleich mit Ende des Pulses zurück⁹⁶. Die Bauform der Spule spielt hierbei eine zentrale Rolle, da diese die Form, die Fokazität und damit auch die Stärke des lokalen magnetischen Feldes bestimmt¹⁰⁷. Während runde Einzelspulen innerhalb des Kupferringes ein zentral lokalisiertes, aber nicht sehr fokales, Magnetfeld generieren, wird z.B. durch eine achtförmige Spule ein sehr konzentriertes und fokales Magnetfeld erzeugt^{97,107}, welches eine räumliche Auflösung von circa 5 mm³ aufweist¹⁰⁵ (siehe Abbildung 1).

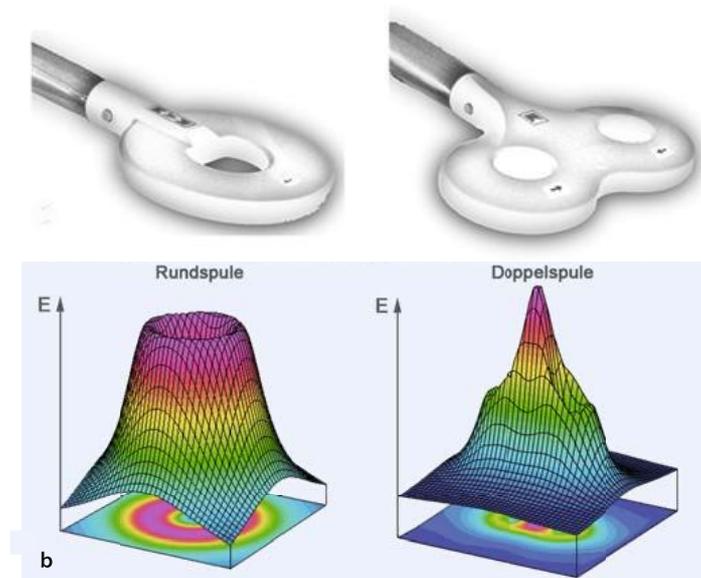


Abbildung 1: Dreidimensionale Verteilungen und Darstellung der Fokalität des induzierten elektrischen Feldes (E) je nach Spulenform. Links abgebildet ist eine Rundspule, rechts abgebildet ist eine achtförmige Spule. Auf der y-Achse abgebildet ist der Betrag des elektrischen Feldes. Modifiziert nach Siebner & Ziemann ⁹⁷ und Rotenberg, Horvarth & Pascual-Leone ¹⁰⁵.

Das erzeugte Magnetfeld kann den Schädelknochen ungehindert durchdringen und erzeugt nach dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion ein elektrisches Feld im darunterliegenden Hirngewebe. Dieses elektrische Feld breitet sich parallel zur Spule aus, d.h. bei tangential zum Schädel aufliegender Spule parallel zum Kortex und damit zur Oberfläche der darunterliegenden Gyri ^{96,108}. Hierbei nimmt die Stärke des elektrischen Feldes, in Abhängigkeit von der Eindringtiefe, exponentiell ab und wird zusätzlich durch die inhomogenen Leitungs- und Gewebeeigenschaften von Knochen, Hirngewebe und Flüssigkeiten (z.B. Liquor cerebrospinalis) abgeschwächt ¹⁰⁹. Hieraus ergibt sich, in Abhängigkeit der verwendeten Spule, eine maximale kortikale Eindringtiefe des elektrischen Feldes von circa 1,5 - 2 cm ¹⁰⁷. Demzufolge lassen sich durch konventionelle TMS-Spulen lediglich kortikale Neuronenverbände beeinflussen, wohingegen subkortikale Strukturen nicht von der Magnetstimulation erreicht und beeinflusst werden.

2.2.2. Neurophysiologische Grundlagen

Die Erregung von kortikalen Neuronen durch TMS basiert prinzipiell auf den gleichen Mechanismen wie eine Erregung von Nervenzellen bei der klassischen Elektrostimulation. Dabei kommt es durch den magnetisch induzierten elektrischen Gradienten, welcher auf die erregbare biologische Membran der Neurone einwirkt, zu einer Konformationsänderung von spannungsabhängigen Ionenkanälen, insbesondere von Natriumkanälen ⁹⁷. Diese Ionenkanäle befinden sich als Transmembranproteine innerhalb der Zellmembran der Nervenzelle. Die Konformationsänderung führt für wenige Millisekunden zu einer erhöhten

Permeabilität der Zellmembran für Natriumionen, worauf diese entlang eines elektrochemischen Gradienten von extrazellulär nach intrazellulär strömen ¹¹⁰. Dieser Einstrom von positiv geladenen Natriumionen führt zu einer Depolarisation, d.h. zu einer Veränderung des Ruhemembranpotentials (circa -90 bis -70 mV) in positive Richtung ^{97,110}. Wird im Rahmen dieser Depolarisation eine kritische Schwelle, das sog. Schwellenpotential, überschritten, kommt es in der direkten Umgebung zur Öffnung weiterer spannungsabhängiger Natriumkanäle und folglich zur Ausbildung eines Aktionspotentials ⁹⁷. Hierbei herrscht ein Alles-oder-nichts Prinzip, d.h. überschreitet die Depolarisation das Schwellenpotential, wird ein immer gleichförmiges Aktionspotential ausgelöst, welches sich anterograd entlang der Membran des Axons ausbreitet ⁹⁷, um entweder auf ein anderes Neuron oder ein Zielorgan übertragen zu werden ¹¹⁰.

Die Reizweiterleitung zwischen zwei Nervenzellen erfolgt über Verbindungsstellen, den sog. Synapsen. Bei den vorherrschenden chemischen Synapsen stehen die präsynaptische und die postsynaptische Membran nicht in direktem Kontakt, sondern sind durch einen kleinen, extrazellulären Zwischenraum, dem synaptischen Spalt, getrennt. Die Reizweiterleitung erfolgt hier chemisch durch die präsynaptische Ausschüttung von Botenstoffen in den synaptischen Spalt, den sog. Neurotransmittern (z.B. Acetylcholin, Glutamat, Gamma-Aminobuttersäure (GABA)) ¹¹⁰. Die Neurotransmitter binden als Ligand an spezifische Rezeptoren, welche sich in der postsynaptischen Membran, z.B. als Teil von Ionenkanälen befinden. Diese Liganden-Rezeptor-Interaktion führt zu einer Konformationsänderung der Ionenkanäle und somit zu einem transmitterspezifischen Einstrom von Ionen in das Zytoplasma des postsynaptischen Neurons. Im Falle der Ausschüttung von Glutamat, kommt es zu einem Einstrom von Natriumionen und folglich zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran. Dies wird als exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) bezeichnet. Dagegen verursacht z.B. GABA den Einstrom von Chlorid, einem negativ geladenen Ion, welches zu einer Hyperpolarisation führt und somit zur Ausbildung eines inhibitorischen postsynaptischen Potential (IPSP) ^{97,110}.

Jede Nervenzelle steht durch ihre Dendriten mit einer Vielzahl von Axonen anderer Nervenzellen in Verbindung. Ein einzelnes EPSP oder IPSP reicht hierbei nicht aus, um das Schwellenpotential des postsynaptischen Neurons zu erreichen und somit ein neues Aktionspotential zu generieren. Folglich spielt die Summe aller ankommenden EPSPs oder IPSPs eine entscheidende Rolle. Diese können sich entweder räumlich, d.h. durch viele gleichzeitige Potentiale verschiedener Nervenverbindungen, oder zeitlich, d.h. durch viele hintereinandergeschaltete Potentiale, aufsummieren. Durch diese Summation von exzitatorischen und inhibitorischen Signalen ergibt sich, ob das kritische Schwellenpotential der Nervenzelle erreicht wird und ob somit eine Weiterleitung des Signals zum nächsten Neuron erfolgt ^{97,110}.

2.2.3. Neuroanatomische Grundlagen

Die Hirnrinde ist eine hochkomplexe Struktur, welche aus einer Vielzahl verschiedener Nervenzellen besteht. Durch die Morphologie der Hirnrinde, welche in Gyri und Sulci gegliedert ist, sind diese Nervenzellen nicht wie in einem peripheren Nerven parallel als Faserbündel ausgerichtet, sondern besitzen eine unterschiedliche räumliche Anordnung. Daher werden nicht nur Axone, sondern auch Somata und Dendriten von Nervenzellen durch das TMS-induzierte elektrische Feld depolarisiert ⁹⁷. Hierbei werden Neurone am besten stimuliert, wenn das elektrische Feld vom Dendriten zum Axon fließt, sowie bei hohen lokalen Spannungsdifferenzen. Diese befinden sich bei Ausbreitung des elektrischen Feldes gehäuft am gebogenen Übergang des Axons in die weiße Substanz ¹¹¹ (siehe Abbildung 2).

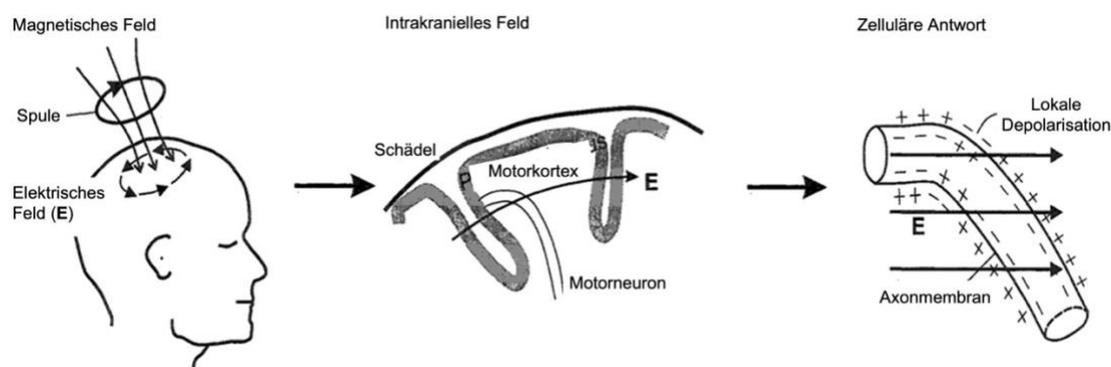


Abbildung 2: Prinzip der TMS-Stimulation. Die Spule erzeugt ein magnetisches Feld, welches ein elektrisches Feld (E) senkrecht zur Spule erzeugt. Dieses Feld verläuft bei M1 Stimulation parallel zur Oberfläche des Gyrus präcentralis und führt in den Neuronen der Pyramidenbahn auf mikroskopischer Ebene zu einer Depolarisation der axonalen Membran und in der Folge einer efferenten Weiterleitung des Aktionspotentials im Tractus kortikospinalis. Adaptiert nach Ilmoniemi, Ruohonen & Karhu ¹⁰⁶.

Je nach spezifischer Funktion der stimulierten Hirnregion ergeben sich unterschiedliche Effekte, welche durch TMS erzielt werden. Eine Stimulation des Gyrus präcentralis (M1) löst über die Aktivierung von kortikalen Neuronen der Pyramidenbahn eine lokale Muskelkontraktion an der kontralateralen Extremität aus ^{98,112}. Die erzeugte Erregung wird in Form eines Aktionspotentials entlang der Pyramidenbahn, des sog. Tractus kortikospinalis, weitergeleitet. Der Tractus kortikospinalis stellt die efferente Leitungsbahn des M1, welche als absteigende Faserbahn durch die Capsula interna und den Hirnstamm bis in den lumbosakralen Teil des Rückenmarks verläuft ¹¹². Die Übertragung auf das zweite Motoneuron des jeweiligen Muskels erfolgt innerhalb des Hirnstamms in den motorischen Nervenkerne oder innerhalb des Rückenmarks im Vorderhorn der grauen Substanz ^{112,113}. Im Rahmen der elektromechanischen Kopplung, kommt es von hier aus durch chemische Übertragung an der motorischen Endplatte zu einer Muskelkontraktion. Diese lässt sich über eine Oberflächenelektrode als sog. motorisch evoziertes Potential (MEP) elektrisch messen lässt. Durch eine fokale Stimulation ist es dabei möglich, einzelne Muskelgruppen, wie z.B.

die kleinen Handmuskeln, gezielt anzusteuern, wenn die jeweils korrespondierende Hirnregion des M1 erregt wird ¹¹³.

2.2.4. Transkranielle Magnetstimulation zur Untersuchung des motorischen Systems

Die Art der Stimulation bestimmt die neurophysiologischen und behavioralen Effekte, welche durch TMS erzielt werden. TMS kann in Form eines Einzelpulses (epTMS), oder in Form von mehreren aufeinanderfolgenden Pulsen als sog. repetitives TMS (rTMS) appliziert werden. EpTMS umfasst die Abgabe einzelner Stimulationspulse, welche typischerweise im Intervall von vier bis sechs Sekunden appliziert werden. Durch dieses Interstimulusintervall wird eine Aufsummierung der Effekte der Stimulation verhindert und es erfolgt keine Veränderung der neuronalen Reaktion auf die Magnetstimulation bzw. eine zeitlich überdauernde, neuronale Erregungsveränderung, wie sie bei rTMS eintritt ⁹⁶. EpTMS eignet sich somit insbesondere zur Untersuchung der Erregbarkeit einzelner Hirnareale und der Integrität intrakortikaler, wie auch kortikospinaler, Faserverbindungen ¹⁰⁵. Zudem eignet sich diese Art der Stimulation zur Diagnostik, Untersuchung der zugrundeliegenden Pathophysiologie, Darstellung des Krankheitsfortschritts und zur Untersuchung von rehabilitativen Maßnahmen verschiedenster neurologischer Erkrankungen ¹¹⁴.

Ein großer Schwerpunkt des Einsatzes von epTMS liegt vor allem in der Untersuchung der Neurophysiologie des motorischen Systems ¹⁰⁵. Hierbei lässt sich die direkte Erregbarkeit des M1 unter Ruhebedingungen oder während willkürlicher Muskelaktivität untersuchen ¹⁰⁵. Die neuronale Erregbarkeit wird mittels der Ruhemotorschwelle (*resting motor threshold* (RMT)) quantifiziert, welche die geringste Stimulationsintensität bezeichnet, bei welcher in fünf von zehn Stimulationen eine motorische Antwort in Form eines MEPs, mit einer Amplitude von mindestens 0,5 mV, abgeleitet werden kann ¹¹⁵. Als Parameter des erzeugten MEPs dienen hierbei insbesondere die Latenz des MEP, welche die Zeit zwischen der Applikation des TMS-Pulses und dessen Ableitung beschreibt (siehe Abbildung 3). Neben der Latenz kann das MEP auch anhand seiner Form, der Amplitude und der Fläche unter der Kurve weiter beschrieben werden. Eine direkte Differenzierung zwischen spinaler Integrität und kortikalen Mechanismen ist hierbei jedoch nicht vollständig möglich, da die Messung stets nur über das gesamte kortiko-spinale-muskuläre System erhoben werden können ¹⁰⁵.

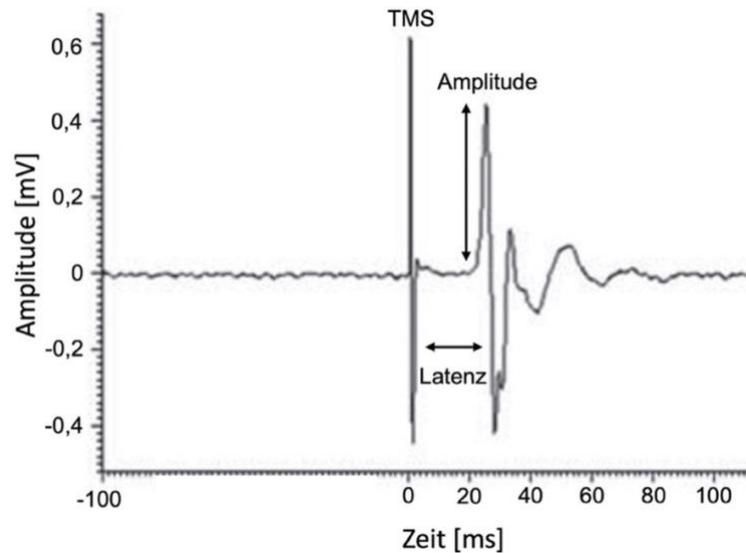


Abbildung 3: Darstellung eines peripher abgeleiteten MEP nach TMS-Stimulation des kontralateralen M1. Dargestellt ist auf der x-Achse die Zeit in ms und auf der y-Achse die Amplitude in mV. Nach Stimulation kann nach einer gewissen Latenzzeit das MEP über dem entsprechenden Muskel abgeleitet und verschiedene Parameter, wie z.B. die Amplitude, bestimmt werden. Aus Fitzgerald, Williams & Daskalakis ¹¹⁶, adaptiert nach Rotenberg, Horvarth & Pascual-Leone ¹⁰⁵.

2.2.5. Transkranielle Magnetstimulation bei Patientinnen und Patienten nach ischämischem Schlaganfall

Wie in Kapitel 2.1.8.2. beschrieben, kommt es im Rahmen eines Schlaganfalls üblicherweise zu funktionellen Veränderungen, welche sich in TMS-Untersuchungen durch Veränderungen der neuronalen Erregbarkeit äußern. Diese Veränderungen präsentieren sich z.B. durch eine erhöhte bzw. nicht mehr ableitbare RMT der ipsiläsionalen Hemisphäre ¹¹⁷⁻¹²¹. Die Höhe der individuellen RMT hängt dabei eng mit dem Ausmaß des motorischen Defizits zusammen ¹¹⁷. Zudem können TMS-Untersuchungen einen Hinweis auf das Potential zur motorischen Erholung liefern. Bereits das Vorhandensein eines MEPs in der Frühphase nach Schlaganfall, als Marker einer erhaltenen Integrität des kortikospinalen Traktes, zeigte einen Zusammenhang mit der motorischen Erholung ^{51,122,123}.

Ableitungen mittels epTMS können bei Patientinnen und Patienten nach Schlaganfall zudem indirekt Informationen über die Lokalisation der Läsion liefern. Hierbei zeigte sich vorwiegend bei Betroffenen mit rein motorischen Symptomen und subkortikalen Läsionen der Capsula interna, oder der Pons, eine signifikant erhöhte RMT des ipsiläsionalen M1, verglichen mit dem kontraläsionalen M1 oder mit Betroffenen mit einer rein kortikalen Läsion ¹²⁴. Eine Ursache der erhöhten RMT kann somit in der direkten Diskonnektion kortikaler Neurone von spinalen Motorneuronen begründet sein, sodass höhere Stimulationsintensitäten nötig sind, um die restlichen funktionierenden Neurone zu aktivieren und eine entsprechende Muskelantwort in Form eines MEP zu erzeugen. Hierbei wäre jedoch die kortikale Erregbarkeit nicht zwangsläufig vermindert. MEPs sind somit kein einfacher Parameter für die

Funktionalität des M1, sondern verfolgen die funktionelle Integrität entlang der gesamten kortiko-motorischen Bahnen und werden daher von kortikalen, subkortikalen, spinalen und auch peripheren Mechanismen mitbestimmt und beeinflusst^{124,125}. Diese Einflussfaktoren sind dabei nicht nur auf Strukturen des kortikospinalen Traktes und der Motorneurone bzw. der Zielmuskulatur beschränkt, auch Strukturen außerhalb des kortikospinalen Traktes können einen Einfluss auf das MEP bei Betroffenen nehmen. Ein ischämischer Kleinhirnfarkt im Bereich des Nucleus dentatus zeigte in einer Untersuchung mit acht Patientinnen und Patienten eine zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte RMT des kontraläsionalen M1¹²⁶. Somit scheinen nicht nur kortiko-kortikale, sondern auch cerebello-kortikale Netzwerke Einflüsse auf die Erregbarkeit des M1 zu haben. Folglich kann bei Betroffenen trotz eines nicht ableitbaren MEP eine motorische Restfunktion vorhanden sein.

Während sich MEP-positive Patientinnen und Patienten im Allgemeinen eher gut motorisch erholen, schließt ein schweres motorisches Defizit, ohne nachweisbares MEP, eine gute motorische Erholung jedoch nicht vollständig aus^{60,61,67-69}. Zur Verbesserung der individuellen Prädiktion wurden daher in der Vergangenheit zusätzliche Parameter in verschiedenen Algorithmen miteinander integriert. Vor allem der PREP2-Algorithmus (*Predict Recovery Potential*), eine Weiterentwicklung des PREP-Algorithmus, welcher Daten einer MRT-Messung voraussetzte⁶¹, konnte unter Einbezug des MEP-Status und des NIHSS-Scores innerhalb der ersten drei Tage nach dem Schlaganfallereignis eine motorische Erholung mit einer Voraussagezuverlässigkeit von circa 70 % erreichen⁶⁴. Jedoch ist auch mit diesem PREP2-Algorithmus die Voraussage insbesondere für schwer Betroffene ohne MEP nicht differenziert möglich, da Betroffenen ohne erhaltenes MEP ein generell schlechtes Outcome vorhergesagt wird⁶⁴. Demzufolge ist es notwendig, vor allem für diese Gruppe bessere Prognosetools, unter Einbezug weiterer Parameter, zu etablieren⁵¹.

Zusammenfassend lassen sich durch einen MEP bzw. RMT basierten Ansatz von epTMS aufgrund der Messtechnik schlussendlich nur indirekt Auskünfte über die Integrität des kortikospinalen Traktes und des intrakortikalen Netzwerkes erheben. Im Falle einer Diskonnektion entlang der kortiko-spinalen-muskulären Achse, beispielsweise durch einen Infarkt im Bereich der Capsula interna, können aufgrund der fehlenden Ableitbarkeit von MEPs keine Informationen über die kortikale Erregbarkeit mehr gewonnen werden. Ferner bleiben die Aussagen auf das motorische System, bzw. den kortikospinalen Trakt, beschränkt, erlauben keine Einblicke in die funktionelle Integrität anderer Hirnregionen¹⁰⁵ und lassen somit relevante Netzwerkeffekte unberücksichtigt. Um direkte Stimulationseffekte von TMS auf die lokale kortikale Aktivität und dessen Netzwerkeffekte zu untersuchen, muss TMS folglich mit anderen bildgebenden Verfahren bzw. Methoden zur Darstellung von Hirnaktivität kombiniert werden^{96,127}. Ein Verfahren, welches non-invasiv und mit relativ geringem Aufwand

die neuronale Erregung sowie deren Netzwerkeffekte mit hoher zeitlicher Auflösung abbilden kann ¹²⁸, ist die Elektroenzephalographie (EEG) ¹²⁸.

2.3 Elektroenzephalographie (EEG)

Das EEG ist eine nicht-invasive Methode zur Darstellung der neuronalen Aktivität im Zeitverlauf. Die erste Ableitung eines EEG gelang Hans Berger vor knapp 100 Jahren, welcher während eines entspannten Wachheitszustandes mittels zwei Elektroden zwischen dem frontalen und dem okzipitalen Kortex eine rhythmische Oszillation von circa 10 Hz aufzeichnete ¹²⁹. Dies zeigte zum einen, dass sich die elektrische Hirnaktivität ohne Trepanation, und somit durch oberflächlich aufgebrachte Elektroden auf dem Schädel, ableiten lässt und zum anderen, dass das Gehirn eine rhythmische, oszillatorische Eigenfrequenz besitzt. Aus diesen Beobachtungen konnte erstmalig abgeleitet werden, dass diese Oszillationen mit mentalen Prozessen, wie z.B. Aufmerksamkeit, Bewusstsein und Lernen, assoziiert sein könnten ¹³⁰.

2.3.1. Technische Grundlagen

Das EEG stellt die Potentialunterschiede, welche durch neuronale Aktivität entstehen, im Zeitverlauf graphisch dar. Dazu werden Spannungsunterschiede kortikaler Areale zwischen mindestens zwei oberflächlichen Elektroden aufgezeichnet ¹³¹⁻¹³³. Heutzutage kann dies hochauflösend mit bis zu 512 Elektroden geschehen. Zur standardisierten Ableitung oberhalb definierter Kortexareale und zur besseren interindividuellen Vergleichbarkeit bei verschiedenen Schädelgrößen und -formen, hat sich ein relatives Abstandsmaß der Elektrodenposition, das sog. 10/20 System, etabliert ¹³⁴. Dieses wurde bereits 1957 eingeführt und ermöglicht eine vergleichbare Positionierung der Elektroden bei verschiedenen Schädelgrößen und -formen oberhalb definierter Kortexareale. Zudem ermöglicht dieses System eine international einheitliche Bezeichnung der Elektroden ¹³⁴. Die Positionen der Elektroden werden durch den Abstand verschiedener Bezugspunkte des Schädels definiert, welche in Abständen von 10 bzw. 20 % des Gesamtabstandes zueinander positioniert werden. Dabei dient der Abstand zwischen dem Nasion (Nasenansatz) und des Inions (Protuberantia occipitalis externa) sowie der Abstand der beiden präaurikulären Bezugspunkte vor dem Tragus als Referenzrahmen ¹³⁵ (siehe Abbildung 4).

Die Ableitung und Qualität des EEG-Signals hängt maßgeblich von der Gewebsleitfähigkeit sowie den Widerständen zwischen den einzelnen Gewebsstrukturen des Schädels ab. Den größten Einfluss nimmt dabei der Übergang der Hautschicht des Schädels zur umgebenden Luft ein, wobei der Widerstand der umgebenden Luft unendlich groß ist ¹³². Aus diesem Grund ist es essenziell, vor Ableitung des EEG-Signals die oberste trockene Hornhautschicht

unterhalb der Elektroden mechanisch zu entfernen und den Widerstand mittels eines elektrolythaltigen Elektrodengels zwischen der Haut und den Elektroden zu verringern ^{132,136}.

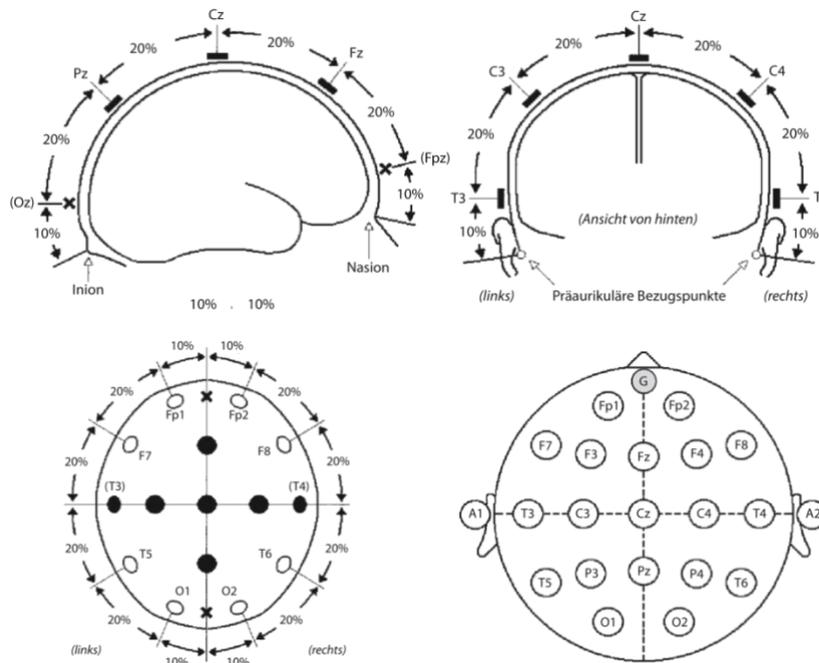


Abbildung 4: Festlegung der Elektrodenpositionen nach den relativen Abständen des 10/20 Systems und schematische Zeichnung der Anordnung der Elektroden analog des 10/20 Systems auf dem Schädel. Dargestellt sind die anatomischen Landmarken Nasion, Inion und die beiden präaurikulären Bezugspunkte, welche Abstände zueinander die relativen Anordnungen der Elektroden ergeben. Modifiziert nach Zschocke & Hansen ¹³⁵.

Das Ergebnis der EEG-Messung ist die Ableitung eines Summenaktionspotentials, welches eine physiologische Spannung zwischen 10 und 100 μV aufweist. Diese Aktivität wird jedoch von anderen Störquellen, wie z.B. der Spannung von elektrischen Feldern durch Stromleitungen, elektrischen Geräten oder Muskelartefakten, sehr stark überlagert, sodass dieses sog. „Rauschen“ zusammen mit den physiologischen Signalen abgeleitet wird ¹³². Zur Minimierung dieser Störeinflüsse und somit zur Optimierung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses, ist es zum einen essenziell Störeinflüsse möglichst zu minimieren und zum anderen kann das winzige EEG-Signal durch eine Verstärkereinheit deutlich verstärkt werden ¹³². Deswegen ist ein geringer Widerstand zur Ableitung notwendig, um das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erhöhen und ein möglichst optimales neuronales Signal zu erhalten.

2.3.2. Neurophysiologische Grundlagen

Das EEG erfasst die elektrische Hirnaktivität nicht durch direkte Ableitung von Aktionspotentialen, d.h. die Aktivität einzelner Neurone, sondern erfasst lediglich elektrische Felder, welche durch die synchronisierte Aktivität von größeren Neuronenverbänden entstehen ^{132,137}. Diese elektrischen Felder werden durch extrazelluläre Potentialschwankungen generiert, welche im Rahmen von Aktionspotentialen durch postsynaptische Potentiale entstehen ^{131,133,137,138}. Wie bereits zuvor beschrieben (siehe

Kapitel 2.2.2.) führt ein EPSP, bzw. ein IPSP, zu intra- und extrazellulären Ionenbewegungen. Der in diesen Situationen entstehende Dipol, eine Region mit positiver Ladung, die z.B. durch eine Biomembran von einer Region mit negativer Ladung getrennt ist, kann dabei von einer naheliegenden, oberflächlichen Elektrode erfasst werden ^{131,132,135,137,139} (siehe Abbildung 5).

Aus rechtlichen Gründen darf die Abbildung online nicht veröffentlicht werden.

Abbildung 5: Schematische Abbildung der Potentialentstehung des EEG-Signals. Subkortikale Axone vermitteln als afferente Eingänge an Dendriten der kortikalen Neurone ein exzitatorisches Potential, womit es zu einer Depolarisation und dadurch zum Einstrom geladener Natriumionen und einem Ausstrom geladener Kaliumionen kommt. Hierdurch entsteht im Extrazellularraum kortexnaher Areale ein elektrischer Dipol mit einer negativen Ladung. Dieser Dipol wird von einer EEG-Elektrode, welcher der Schädeloberfläche aufliegt, registriert und graphisch dargestellt. Modifiziert nach Klinke, Pape, Kurtz & Silbernagl ¹³⁹.

Das EEG erfasst somit hauptsächlich Ladungen und Ionenbewegungen des extrazellulären Milieus, welche indirekt die Ausbildung intrazellulärer Aktionspotentiale widerspiegeln ^{132,137}. Eine Elektrode kann diesen extrazellulären Dipol jedoch nur erfassen, wenn sie entweder dem positiven oder dem negativen Pol naheliegt. Daher tragen vor allem orthogonal zur Schädeloberfläche gelegene Neurone zum EEG-Signal bei ^{131,132,135,137,139}. Den größten Anteil haben dabei Neurone, welche in den Schichten III, IV und V des Kortex liegen, welche je nach Hirnregion thalamo-kortikale, kortiko-kortikale und kortikospinale Neuronen beinhalten ¹³¹. Eine bedeutende Rolle spielt dabei der Thalamus ^{137,140}, welcher insbesondere Afferenzen sowie auch efferente, rückkoppelnde Regelungsmechanismen, z.B. des motorischen Systems, zu kortikalen Neuronen projiziert und die synchronisierte Aktivität der kortikalen Neurone mit beeinflusst. ¹³⁵.

Ein Aktionspotential und der daraus entstehende Dipol eines einzelnen Neurons nicht ausreichend, um mittels EEG registriert zu werden. Eine Elektrode registriert bei der Ableitung des Signals lediglich die Summe der Ladungen in ihrer direkten Umgebung, wodurch sich das Gesamtsignal aus der Summe der räumlich und zeitlich addierten EPSPs und IPSPs ergibt^{131,132,137}. Aus diesem Grund wird durch das EEG nicht die Aktivität einzelner Neurone erfasst, sondern das Summenaktionspotential der in der Umgebung der Elektrode gelegenen Neurone. Somit können, je nach Ausprägung der EPSPs und IPSPs, sowohl positive als auch negative Ausschläge in der graphischen Darstellung des EEG abgeleitet werden (siehe Abbildung 6). Die Ausprägung der Ausschläge, d.h. ob ein positives oder ein negatives Potential abgeleitet wird, ist davon abhängig, ob sich nahe der Kortexoberfläche ein positives oder negatives extrazelluläres Milieu bildet^{132,137}.

Aus rechtlichen Gründen darf die Abbildung online nicht veröffentlicht werden.

Abbildung 6: Räumliche und zeitliche Summation der neuronalen Aktivität. Die afferenten Eingänge der kortikalen Neurone tragen durch räumliche und zeitliche Summation zum Summenaktionspotential bei, welches durch die EEG-Ableitung dargestellt wird. Eine desynchronisierte Aktivität (links) führt zu einer höheren Frequenz und einer geringeren Amplitude des abgeleiteten Signals. Im Rahmen einer insgesamt synchronisierten Aktivität der afferenten Eingänge (rechts) wird ein Signal mit einer niedrigeren Frequenz und einer erhöhten Amplitude abgeleitet. Modifiziert nach Klinke, Pape, Kurtz & Silbernagl¹³⁹.

2.3.3. EEG-Aktivität in Ruhe

Das EEG dient sowohl der Ableitung der Aktivität des Gehirns im Ruhezustand, während neuronaler Aktivität, wie auch während der Verarbeitung von Stimuli. Die neuronale Ruheaktivität wird dabei hauptsächlich von subkortikalen Strukturen generiert. Hierbei spielt vorrangig der Thalamus als wichtige subkortikale Struktur eine entscheidende Rolle, welcher durch seine Efferenzen sowohl während des Schlafes als auch im Wachzustand den neuronalen Ruherhythmus generiert bzw. modifiziert^{131,133,137,140}. Dieser generierte Rhythmus wird als Frequenz in Hertz (Hz) erfasst. Neben der Frequenz lässt sich zudem die Amplitude des abgeleiteten Signals bestimmen. Die Frequenz liefert Informationen über die Synchronität der neuronalen Aktivität und die Amplitude kann darüber hinaus einen Eindruck über die Anzahl der erregten Neuronen vermitteln (siehe Abbildung 6).

Die Frequenz lässt sich in sog. Frequenzbänder einteilen, welche einen definierten Frequenzbereich umschreiben (siehe Abbildung 7). Diese ermittelten Frequenzbänder können eine Aussage über den Wachheitszustand und den neurokognitiven Status zulassen ¹⁴¹, wobei ein erhöhtes Aktivitätsniveau oder eine neuronale Prozessierung typischerweise mit einer erhöhten Frequenz einhergeht. In der Literatur haben sich in den letzten Jahrzehnten die in Abbildung 7 dargestellten Einteilungen der Frequenzen und korrespondierenden Funktionszustände des Gehirns etabliert ¹⁴².

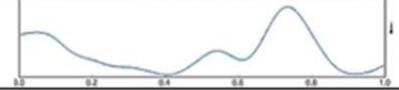
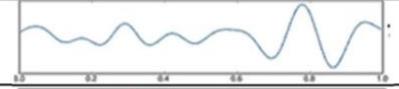
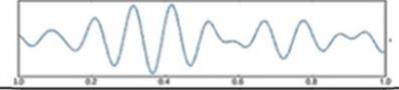
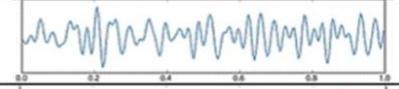
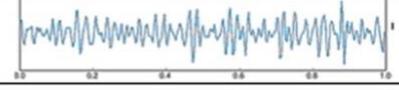
	Frequenz (Hz)	Mentaler Zustand	EEG Ableitung
Delta	0,5 - 4	Tiefschlaf	
Theta	4 - 8	Leichter Schlaf Meditation	
Alpha	8 - 13	Entspannter Wachzustand	
Beta	13 - 30	Mental Aktiv	
Delta	> 30	Hohe Konzentration	

Abbildung 7: Frequenzspektren der EEG-Ableitung mit den typischen Frequenzbereichen und dem korrespondierenden mentalen Zustand. In der rechten Spalte ist exemplarisch eine typische EEG-Ableitung der beschriebenen Frequenzbereiche dargestellt. Modifiziert nach Oon, Saidatul & Ibrahim ¹⁴².

Bestimmte Frequenzbereiche können bestimmten korrespondierenden Funktionszuständen des Gehirns zugeordnet werden. Auch verschiedene Hirnregionen weisen unterschiedliche und charakteristische Aktivitätsmuster unter Ruhebedingungen auf, wobei allgemein die Frequenz unter Ruhebedingungen von rostral nach kaudal abnimmt ¹³³. Delta und Theta-Aktivität treten bei gesunden Personen fast ausschließlich im Schlaf auf, weswegen humane EEG-Studien bei Teilnehmenden im wachen Zustand meistens Aktivitäten im Alpha-, Beta- und Gamma-Bereich erfassen ^{133,143}. Die Alpha-Aktivität wird vor allem in zentralen, temporalen und okzipitalen Hirnregionen unter Ruhebedingungen generiert, wenn ein entspannter Wachzustand vorliegt und ist am deutlichsten oberhalb der Sehrinde des okzipitalen Kortex bei Augenschluss zu beobachten ^{129,131,133,137}. Über frontalen Hirnregionen, insbesondere dem präfrontalen Kortex, verschiebt sich die dominierende Ruhefrequenz in das Beta-Frequenzspektrum ¹³³. Bei mentalen Aktivierungsprozessen nimmt somit der Einfluss von subkortikalen Rhythmusgeneratoren ab und der Einfluss kortiko-kortikaler-Generatoren zur Prozessierung überwiegt ¹³¹.

2.3.4. EEG-Veränderungen nach ischämischem Schlaganfall

Während das EEG hauptsächlich in der Diagnostik des Schlafs, von Epilepsien, veränderten Bewusstseinszuständen und der Hirntoddiagnostik zum Einsatz kommt, spielt es im klinischen Alltag zur Diagnostik und auch zur Verlaufskontrolle bei Schlaganfallpatientinnen und -patienten keine relevante Rolle ^{144,145}. Jedoch lassen sich auch Veränderungen nach einem ischämischen Schlaganfall mittels EEG erfassen, welche im Folgenden kurz erläutert werden sollen.

Giaquito et al. ¹⁴⁵ untersuchten nach subakutem Schlaganfall im Stromgebiet der A. cerebri media die elektrische Hirnaktivität und fanden eine Asymmetrie der elektrischen Aktivität zwischen den Hemisphären, welche sich jedoch drei Monaten an die Aktivität der kontraläsionalen Hemisphäre angleich. Diese Veränderungen waren bei motorisch schwer Betroffenen deutlicher ausgeprägter, ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der motorischen Erholung wurde jedoch nicht nachgewiesen ¹⁴⁵. Eine differenzierte Ableitung der elektrischen Aktivität in der Subakutphase, oberhalb sensomotorischer Areale, bestätigte diese Erkenntnisse durch den Nachweis einer relativen Überaktivierung der ipsiläsionalen Hemisphäre ¹⁴⁶, welche vorwiegend bei Betroffenen mit einer kortikalen Läsion am ausgeprägtesten war ¹⁴⁷. Auch in diesem Kollektiv an Patientinnen und Patienten näherte sich diese initial relative Asymmetrie im Laufe von drei Monaten wieder der kontraläsionalen Hemisphäre an ¹⁴⁶. Dabei war sowohl die initiale Ausprägung ¹⁴⁷ als auch diese Annäherung an die kontraläsionale Hemisphäre positiv mit der motorischen Erholung in der chronischen Phase korreliert ¹¹⁸. Jedoch scheint nicht nur eine relative Überaktivität hoher Frequenzbänder mit einer schlechteren motorischen Funktion assoziiert zu sein. Dies galt auch für eine ipsiläsionale Überaktivität niedriger Frequenzbereiche (Delta- und Theta-Band) in der chronischen Phase, d.h. mindestens sechs Monate nach dem Schlaganfallereignis ¹⁴⁸. Der Vergleich des bihemisphärischen Frequenzspektrums kann zusammengefasst einen Hinweis auf die motorische Erholung liefern, wobei eine Angleichung der interhemisphärischen Dysbalance mit einer verbesserten motorischen Funktion verknüpft war ¹⁴⁹. Eine Limitation einer alleinigen EEG-Messung ist jedoch, dass diese eine Unterscheidung und Prädiktion lediglich auf Gruppenebene, d.h. zwischen Gesunden und Betroffenen, treffen konnte, jedoch konnte eine Prädiktion auf individueller Ebene mit dieser Methode nicht erreicht werden ⁵¹. Somit eignet sich die Ableitung von Ruhe-EEG Messungen nicht als Instrument zur Prädiktion bei Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall.

Eine weitere Möglichkeit neben dem Ruhe-EEG Informationen über die Funktionsfähigkeit des Gehirns zu erhalten, ist die Erfassung der elektrophysiologischen Hirnaktivität während der Applikation eines Stimulus. In den folgenden Abschnitten soll aus diesem Grund kurz auf die Ableitung der Prozessierung von externen Stimuli mittels EEG eingegangen werden,

welche als sog. evozierte Potentiale oder ereigniskorrelierte Potentiale erfasst werden und welche Möglichkeiten sich hieraus für die Schlaganfallforschung ergeben könnten.

2.3.5. Evozierte Potentiale

Neben der elektrischen Ruheaktivität lassen sich mit dem EEG neuronale Muster erfassen, welche, während der Prozessierung von Stimuli erzeugt, durch Sinnesorgane oder periphere Nerven registriert und schließlich im zentralen Nervensystem verarbeitet werden. Diese sog. evozierten Potentiale sind neurophysiologische Prozesse, welche strikt auf ein bestimmtes Ereignis, z.B. einen externen Stimulus, mit einer zeitlichen Latenz folgen und mittels EEG registriert werden können^{150,151}. Neben dem Muster der zentralen Verarbeitung, liefern diese EP auch Informationen über die Integrität peripherer Nervenbahnen. Zur Erfassung der Integrität zentraler Leitungsbahnen, werden vor allem visuell evozierte Potentiale, somatosensorisch evozierte Potentiale und akustisch evozierte Potentiale erhoben. Diese kommen dabei im Rahmen der Diagnostik entzündlicher und demyelinisierender ZNS-Erkrankungen sowie bei Vigilanzminderungen und in der Hirntoddiagnostik zum Einsatz¹⁵¹. Im Rahmen der Diagnostik von Schlaganfällen spielt, wie auch schon das Ruhe-EEG, die Erhebung dieser EP keine Rolle in der klinischen Routine.

Eine weitere Form der ereigniskorrelierten Potentiale, welche durch externe Stimulation motorischer Areale des ZNS in Form von MEPs abgeleitet werden und welche prognostische eine Aussage über die motorische Erholung liefern können, wurden bereits ausführlich in Kapitel 2.2.5. besprochen. Der Status des MEP bezieht sich jedoch lediglich auf den Output des M1 und die Integrität des kortikospinalen Traktes. Hingegen hängt die motorische Leistung von der Funktion eines breiten sensomotorischen Netzwerks ab, welches nicht ohne Weiteres durch TMS beurteilt werden kann. Einen neuen und innovativen Ansatz hierzu bietet die Ableitung der kortikalen elektrophysiologischen Antwort, welche durch die Stimulation mittels TMS generiert wird. Diese transkranial evozierte Aktivität lässt sich nach TMS-Stimulation mittels EEG ableiten und dadurch über einen Zeitverlauf, in den direkt erregten und auch entfernten Hirnregionen, darstellen⁹⁵. Hierüber können Informationen über die Funktionsfähigkeit lokaler Neuronengruppen gewonnen werden und darüber hinaus die Integrität kortikaler und subkortikaler Faserbahnen und des funktionellen Netzwerkes untersucht werden⁹⁵. Da ein Schlaganfall, wie bereits in Kapitel 2.1.8.2. beschrieben, in der Akutphase zu lokalen Funktionseinschränkungen, wie auch Störungen innerhalb funktioneller Netzwerke führen kann^{54,55,152}, könnte die TMS-evozierte Aktivität auch in der Schlaganfallforschung eine wichtige Rolle in der Untersuchung der Integrität des gesamten motorischen Netzwerkes spielen.

2.4 Transkranielle Magnetstimulation in Kombination mit der Elektroenzephalographie (TMS-EEG)

Der kombinierte Einsatz von TMS-EEG stellt einen sehr neuen und innovativen methodischen Ansatz dar, welcher die direkte Ableitung der induzierten Stimulationseffekte im Bereich von Millisekunden erlaubt. Hierdurch ergibt sich die Möglichkeit, die Erregbarkeit und Funktionsfähigkeit von Neuronenpopulationen direkt und objektiv zu erheben ¹⁵³⁻¹⁵⁶. Das transkraniell evozierte Potenzial (TEP) wird durch epTMS erzeugt, welches zu einer unmittelbaren Erregung der Neurone fokal unterhalb der Spule führt und sich mittels EEG durch Weiterleitung innerhalb funktioneller neuronaler Netzwerke über dem gesamten Kortex ableiten lässt ⁹⁵. TMS-EEG kann zusammengefasst Aussagen über verschiedene kortikale und neuronale Eigenschaften geben. Insbesondere lassen sich Informationen über die Balance und Integrität von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronenpopulationen, die Generation oszillatorischer Aktivität sowie die kortikale Konnektivität, gemessen über die Weiterleitung der Stimulation zu entfernten Hirnregionen, gewinnen ^{95,153,156}. Somit hat dieses Verfahren ein bedeutsames Potenzial bei Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall eine direkte Aussage über die Funktionsfähigkeit der Neurone im Läsionsareal, z.B. des motorischen Systems, zu treffen und darüber hinaus kausale Zusammenhänge über die Konnektivität von funktionellen Netzwerken zu gewinnen ^{94,127,156}.

2.4.1. Transkraniell evozierte Potentiale (TEPs)

TEPs beschreiben die evozierte, neurophysiologische Antwort des Gehirns auf eine Magnetstimulation mittels TMS. Sie sind quantifizierbare Marker des physiologischen Zustands des Gehirns, welche sich durch eine komplexe Wellenform auszeichnen. Diese hält für circa 300 ms an und kann mit einer gewissen Latenz auf eine TMS-Stimulation mittels EEG erfasst werden ¹⁵⁷. TEPs sind dabei lediglich bei Stimulation von vitalem neuronalem Gewebe ableitbar ¹⁵⁸ und im Gegensatz zu MEPs in hohem Maße intra- und interindividuell reproduzierbar ^{128,159}. Zudem können TEPs auch bereits bei unter-schwelliger Stimulationsintensität, welche kein MEP induziert, bei Gesunden zuverlässig erfasst werden ¹⁶⁰. Neben intakter kortikaler Neurone ist die Morphologie des TEPs außerdem von der Integrität subkortikaler Strukturen abhängig, da diese modifizierende Einflüsse auf die kortikale Aktivität besitzen ¹⁶¹. TEPs lassen somit durch Erfassung der Weiterleitung des evozierten Potentials zu entfernten Hirnregionen auch Aussagen über die Integrität der funktionellen Konnektivität des stimulierten Areals zu ¹⁶². Somit können TEPs ein neurophysiologische Korrelat und einen prognostischen Marker bei Personengruppen darstellen, welche aufgrund von Schädigungen des kortikospinalen Traktes keine MEPs aufweisen ¹²⁸. Zudem können TEPs auch bei Patientinnen und Patienten mit veränderten Bewusstseinszuständen erhoben werden und verlangen demnach keine Fähigkeit zur aktiven

Mitarbeit ^{163,164}. Aus diesem Grund könnten sich TEPs hervorragend zur Untersuchung von Betroffenen nach einem Schlaganfall eignen, auch wenn diese aufgrund ihrer Erkrankung über schwere motorische Störungen oder neuropsychologische Defizite verfügen ⁹⁴. TEPs besitzen bei Stimulation bei Gesunden eine charakteristische oszillierende Form, welche die Erfassung typischer Komponenten in einer bestimmten zeitlichen Abfolge zulässt (siehe Abbildung 8). Die Ausprägung dieser Komponenten und ihre zeitliche Dynamik spiegeln die Abfolge von exzitatorischen und inhibitorischen Einflüssen auf lokale Neuronenpopulationen wider ^{95,128,154,156}. Die Morphologie ist dabei abhängig vom Stimulationsort, d.h. die Morphologie ist je nach Stimulationsort verändert und charakteristisch für die jeweilige Hirnregion ¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Die Amplituden der Komponenten hängen von der Anzahl der erregten Neurone ab und sind somit ein direkter Marker der kortikalen Erregbarkeit ¹⁶⁸. Wie auch bereits für die Morphologie beschrieben, unterscheiden sich auch die Amplituden des TEPs je nach Stimulationsort, wobei Stimulationen des M1 die größten Amplituden erzeugen ¹⁶⁹. Die charakteristischen Komponenten bei Stimulation des M1 sind drei negative Komponenten nach circa 15 ms (N15), 45 ms (N45) und 100 ms (N100) bzw. zwei positive Komponenten nach circa 30 ms (P30) und bei 60 ms (P60) (siehe Abbildung 8). Die frühen Komponenten bis circa 50 ms spiegeln eher direkte Stimulationseffekte wider, während die späteren Komponenten eher mit der Weiterleitung innerhalb des funktionalen Netzwerkes zusammenhängen ^{154,156,170}. Außerdem zeigten TMS-EEG Studien mit neuropharmakologischer Intervention, dass die frühen positiven Komponenten hauptsächlich von exzitatorischer Aktivität abhängen. Die negativen Komponenten N45 und N100 sind stark mit kortikalen Inhibitionsprozessen, vermittelt durch GABAerge Neurone, assoziiert ¹⁵⁶.

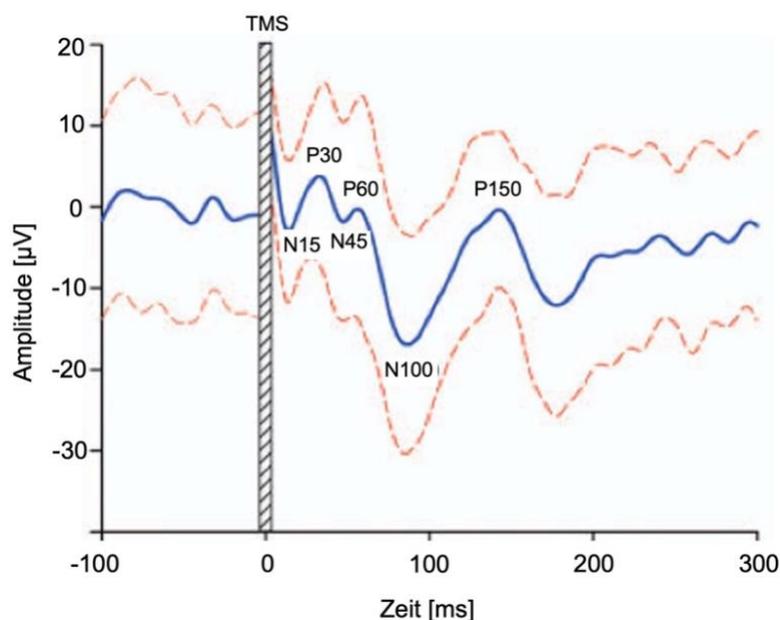


Abbildung 8: Ableitung eines TEP oberhalb des M1 (Elektrode C3) mit den typischen Komponenten (N15, P30, N45, P60, N100, P150). Auf der x-Achse ist die Zeit in ms und auf der y-Achse die Amplitude des Signals in µV abgebildet. Modifiziert nach Rogasch & Fitzgerald ⁹⁵.

Bei Stimulation des M1 lässt sich als erster Stimulationseffekt oberhalb des Stimulationsareals ein negativer Ausschlag nach circa 15 ms (N15) ableiten. Diese Komponente gilt als Korrelat der direkten TMS-induzierten Aktivierung von Neuronen innerhalb des Stimulationsareals^{128,171}. Zudem ist diese Komponente mit einer geringen zeitlichen Latenz auch über dem kontralateralen M1 ableitbar¹²⁸. Ferreri und Rossini¹²⁸ sahen dies als direkte Weiterleitung über das Corpus callosum, welches die Hemisphären über Faserbahnen verknüpft und entsprechend Teil des bilateralen funktionellen motorischen Netzwerkes ist. Die folgende positive Komponente nach circa 30 ms (P30) zeigt ihre stärkste Ausprägung nach M1 Stimulation im fronto-zentralen Bereich und ist bilateral nachweisbar¹⁷¹. Diese Aktivierung spiegelt vermutlich die direkte Weiterleitung des evozierten Potentials über kortikale und subkortikale Neuronenverbände wider und gibt somit Auskunft über die Integrität neuronaler Faserbahnen, sowie die Konnektivität der Hemisphären^{170,171}. Die nachfolgende negative Komponente nach circa 45 ms (N45) ist bihemisphärisch, jedoch am deutlichsten in der kontralateralen Hemisphäre ausgeprägt und stellt am ehesten den Zeitpunkt einer subkortikal vermittelten Re-Synchronisierung (weitere Erläuterungen siehe Kapitel 2.4.2.) der Neurone im M1 dar¹⁷². Die folgende negative Komponente nach circa 100 ms (N100) ist der dominierende Ausschlag in TMS-EEG Ableitungen, welche bihemisphärisch abgeleitet werden kann. Dieser Komponente liegt vermutlich ein TMS-induzierter Inhibitionsprozess, vermittelt durch den Neurotransmitter GABA zugrunde^{128,170}. Während dies den aktuellen Wissenstand beschreibt, sind die exakten neurophysiologischen Korrelate des TEPs, insbesondere aufgrund der zeitlichen und räumlichen Summation von EPSPs und IPSPs^{132,137}, schwer zu interpretieren und somit weiterhin Gegenstand der Forschung⁹⁵.

Wie bisher beschrieben führt eine kortikale Stimulation mittels TMS nicht nur zu einer charakteristischen lokalen Aktivitätsänderung in Form eines TEP, sondern induziert und beeinflusst auch die elektrische Aktivität in weiteren kortikalen Regionen über die Projektion intra- und interhemisphärischer Faserbahnen. Eine Besonderheit stellt dabei die Re-synchronisierung der oszillatorischen Aktivität dar, welche hauptsächlich durch subkortikale Strukturen, insbesondere den Thalamus, generiert wird^{131,137}. Da Schlaganfälle häufig mit subkortikalen Läsionen einhergehen, könnte die natürliche Frequenz einen Parameter zur Untersuchung der Funktionsfähigkeit subkortikaler Netzwerke, insbesondere des thalamo-kortikalen Systems, darstellen¹⁷³.

2.4.2. Kortikale Oszillation und natürliche Frequenz

Wie bereits in Kapitel 2.3.3. beschrieben, oszillieren verschiedene Hirnregionen im wachen Ruhezustand in charakteristischen Frequenzspektren, welche vor allem durch subkortikale Strukturen, insbesondere durch den Thalamus, generiert werden¹³¹. Im Rahmen der koordinierten Aktivität zwischen verschiedenen Hirnarealen, z.B. bei kognitiver Aktivität oder

der Planung motorischer Tätigkeiten, entstehen diese synchronisierten kortikalen Oszillationsmuster als Folge einer synchronisierten Aktivität innerhalb neuronaler Netzwerke¹⁷⁴. Die Oszillationsmuster unterliegen im Ruhe-EEG einer hohen Variabilität und sind durch Faktoren, wie der Vigilanz, der motorischen Aktivität, kognitiver Aktivität oder der Verarbeitung externer Stimuli, höchst variabel. Aus diesem Grund ist es schwierig, Aussagen über die synchronisierte Aktivität verschiedener Hirnregionen, durch Ruhe-EEG Untersuchungen zu treffen und hierdurch funktionelle neuronale Netzwerke aufzudecken¹⁷³. Eine Möglichkeit, die Eigenfrequenz einer Hirnregion, wie auch die Abstimmung der Frequenzen innerhalb eines neuronalen Systems zu untersuchen, ist die externe Stimulation einer Hirnregion und der Ableitung der daraus resultierenden Schwingungen, der sog. natürlichen Frequenz¹⁷³. Eine erste Studie zur kortikalen Oszillation nach TMS-Stimulation erfolgte bei einer kleinen Stichprobe von sieben Teilnehmenden, welche 120 TMS-Einzelpulse über dem M1 der dominanten Hemisphäre appliziert bekamen. Hierbei konnte bei fünf Teilnehmenden Oszillationen im Beta-Bereich (15 - 30 Hz) über dem Stimulationsgebiet abgeleitet werden. Diese waren hochgradig synchronisiert und hielten für mehrere hundert Millisekunden an¹⁷². (siehe Abbildung 9). Inwieweit dieses lokale Muster durch einen induzierten Synchronisationsmechanismus entstand oder durch andere intrakortikale Taktgeber generiert wurde, konnte jedoch aufgrund der Untersuchung eines einzelnen Hirnareals von den Autoren jedoch nur spekuliert werden. Charakteristische Frequenzen für weitere Kortexareale wurden daher in nachfolgenden Studien weiter herausgearbeitet. Hierbei wurden für den frontalen Kortex Frequenzen im oberen Beta- bzw. Gamma-Bereich nachgewiesen¹⁷⁵, während für den M1 Oszillationen hauptsächlich im Alpha- und Beta-Bereich^{172,176-178} und für den okzipitalen Kortex im Alpha-Bereich¹⁷³ charakteristisch waren. Diese generierten Oszillationen waren unabhängig des Stimulationsortes und der Stimulationsintensität¹⁷³ und spiegeln somit aufgrund der Charakteristik der induzierten Frequenz für jedes Hirnareal die natürliche Frequenz dieser spezifischen Hirnregion wider¹⁷³ (siehe Abbildung 9). Dabei zeigt sich ein ähnliches Muster der natürlichen Frequenzen, welches auch schon in Ruhe-EEG Untersuchungen beschrieben wurde. Auch hierbei nimmt die abgeleitete Frequenz von rostral nach kaudal ab, mit Frequenzen innerhalb des Beta- und Gamma-Bereiches in frontalen Hirnregionen, Beta-Frequenzen in zentralen Regionen und einer Alpha-Aktivität über okzipitalen Regionen bei Augenschluss¹³³ (siehe Abbildung 9). Somit entsprachen die in der Studie von Rosanova et al.¹⁷³ erfassten natürlichen Frequenzen nach TMS-Stimulation in etwa den Frequenzen bei Gesunden während einer wachen Ruheaktivität^{131,133}.

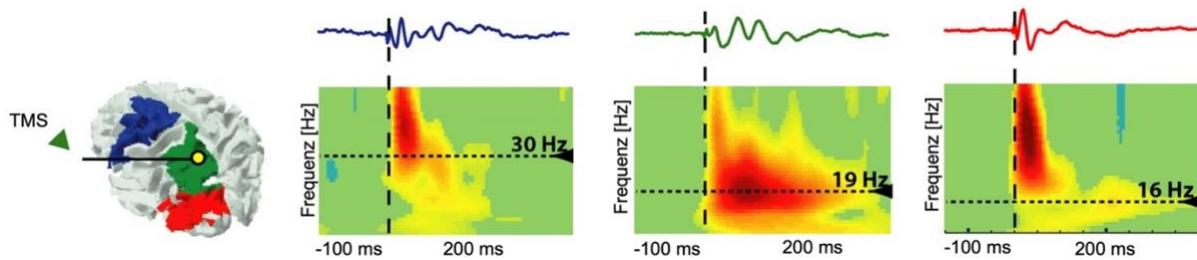


Abbildung 9: Darstellung der Eigenfrequenz des frontalen Kortex (blau), des motorischen Kortex (grün) und des parietalen Kortex (rot) nach TMS-Stimulation des M1. Diese wird als ERSP über eine Zeitreihe von -100 bis 200 ms nach TMS-Stimulation dargestellt. Die gestrichelten Linien stellen die Spitzenfrequenz für jede Lokalisation dar. Es zeigt sich, dass nach M1 Stimulation jedes kortikale Gebiet mit einer bestimmten Eigenfrequenz oszilliert, wobei ein absteigendes Frequenzmuster von rostral nach kaudal beobachtet werden kann. Modifiziert nach Rosanova et al. ¹⁷³.

Diese Ergebnisse suggerieren, dass diese erfassten Oszillationen nicht durch die Stimulation selbst erzeugt werden, sondern durch eine kurzfristige Wiederherstellung des oszillatorischen Grundrhythmus entstehen. Dieser wird vor allem durch den Thalamus generiert und durch kortiko-thalamische Verbindungen vermittelt ¹⁷³. Diese Erkenntnisse wurden durch verschiedene Studien mit Patientenpopulationen unterstützt, da neurologische und psychiatrische Erkrankungen häufig mit einer Dysfunktion kortikaler und subkortikaler Verbindung einhergehen ¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Somit können auch diese Erkrankungen Auswirkungen auf die natürliche Frequenz haben. Beispielsweise zeigten an Morbus Parkinson erkrankte Patientinnen und Patienten im Nachgang an eine unilaterale ventrolaterale Thalamotomie über dem ipsilateralen M1 verglichen mit der kontralateralen Hemisphäre eine signifikant verminderte Amplitude der Beta-Oszillationen auf ¹⁷⁷. Eine weitere Studie, mit Fokus auf Patientinnen und Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, konnte nach TMS-Stimulation eine verminderte Oszillationsfrequenz des prämotorischen Kortex, sowohl im Rahmen von depressiven Störungen, bipolaren Störungen als auch bei Schizophrenie, im Vergleich zu Gesunden nachweisen ¹⁸².

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass verschiedene Kortexareale nach TMS-Stimulation in einem spezifischen Rhythmus oszillieren, welcher hauptsächlich durch den Thalamus generiert und mittels thalamo-kortikalen Faserbahnen an kortikale Neurone projiziert wird. Da auch ein Schlaganfall zu Veränderungen innerhalb neuronaler Netzwerke führt ^{56,76}, liegt es nahe, dass es zu Veränderungen in der akuten Phase, wie auch im Verlauf der motorischen Rehabilitation kommen könnte, welche die läsionsinduzierte Netzwerkstörung widerspiegeln.

2.4.3. TMS-EEG nach ischämischen Schlaganfall

Der kombinierte Einsatz von TMS-EEG wird als vielversprechender Ansatz in der Untersuchung schlaganfallbedingter, neuronaler Veränderungen auf lokaler Ebene, wie auch Veränderungen der funktionellen Konnektivität angesehen ^{94,156} und besitzt dadurch ein großes Potential als Surrogatmarker in der Prädiktion der funktionellen motorischen Erholung

^{94,156}. Aus diesen Gründen kam TMS-EEG bereits zur Untersuchung der TMS-induzierten Aktivität, sowohl der ipsi- als auch der kontraläsionalen Hemisphäre wie auch in der subakuten und chronischen Phase nach einem Schlaganfall zum Einsatz ¹⁴⁹. Es existieren jedoch bisher nur wenige Studien zur Untersuchung der TMS-evozierten Aktivität und deren Zusammenhang mit der motorischen Erholung.

Eine erste Untersuchung bei Schlaganfallpatientinnen und -patienten stammte von Manganotti et al. ¹⁸³. Ziel der Studie war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem TEP in der Akutphase und der motorischen Erholung nach einem und nach drei Monaten. Hierbei zeigte sich bei Betroffenen mit einer ipsiläsional erhaltenen N100-Komponente eine bessere motorische Erholung, unabhängig des Vorhandenseins eines MEP in der Eingangsuntersuchung ¹⁸³. Die Autorinnen und Autoren schlossen aus ihren Daten, dass durch die Kombination von TMS und EEG eine bessere prognostische Einschätzung zur motorischen Erholung möglich ist, da sowohl die Integrität des kortikospinalen Traktes, als auch kortiko-subkortikale Bahnen untersucht und erfasst werden konnten ¹⁸³. Eine andere Studie untersuchte die Morphologie und Latenz des TEPs in der chronischen Phase, d.h. mindestens 12 Monate nach dem Schlaganfallereignis ¹⁸⁴. Zudem verglichen die Autorinnen und Autoren den Zusammenhang zwischen den TEP-Parametern und der motorischen Funktion. Es konnte dabei kein Unterschied zwischen den Betroffenen und den Gesunden in der Morphologie und Latenz des TEP festgestellt werden ¹⁸⁴. Bei differenzierterer Betrachtung der einzelnen Elektroden für verschiedene Kortexareale, wurde jedoch eine erhöhte Amplitude für die P30-Komponente beschrieben, welche insbesondere von frontalen und parietal-okzipitalen Elektroden abgeleitet wurde. Zudem zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der höchsten Amplitude der N45-Komponente über dem ipsiläsionalen M1 und der mittleren Griffkraft in der chronischen Phase. Die Autorinnen und Autoren schlossen aus ihren Daten auf eine schlaganfallinduzierte veränderte Aktivität des motorischen Netzwerkes, welche durch eine erhöhte Rekrutierung sekundär motorischer Areale zur Kompensation des motorischen Defizits beiträgt. Zudem könnte die Amplitude der N45-Komponente einen Zusammenhang mit sensomotorischen Parametern bei Patientinnen und Patienten in der chronischen Phase nach einem Schlaganfallereignis liefern ¹⁸⁴.

Während diese Ergebnisse lediglich die Effekte auf den ipsiläsionalen Kortex beschrieben, betrachteten andere Arbeiten zusätzlich die Effekte eines ischämischen Schlaganfalls auf den kontraläsionalen Kortex. Tecchio et al. ¹⁸⁵ untersuchten in einer kontrollierten Querschnittstudie den Einfluss eines subkortikalen Infarktes in der Subakutphase auf das MEP, wie auch der transkranial evozierten Aktivität des ipsi- als auch kontraläsionalen M1. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ließen sich nach ipsiläsionaler Stimulation eine erhöhte transkranial evozierte Aktivität ableiten bei gleichzeitig verminderter MEP-Amplitude. Eine Stimulation kontraläsionaler Hemisphäre zeigte ein gegenteiliges Ergebnis, mit erhöhten

MEP-Amplituden und einer verminderten transkraniell evozierten Aktivität. Die transkraniell evozierte Aktivität wurde als „*global field power*“ (GFP) erfasst, welche die Dynamik der globalen EEG-Aktivität im Zeitverlauf beschreibt und als Gesamtwert zu jedem Zeitpunkt für die gesamte ipsi- und kontraläsionale Hemisphäre bestimmt wurde ¹⁸⁵. Diese GFP war im Vergleich zu den Gesunden innerhalb der ersten 100 ms erhöht und erreichte einen statistischen Unterschied circa 100 ms nach TMS-Stimulation. Tecchio et al. ¹⁸⁵ erklärten diesen Effekt mit einer exzessiven Übererregbarkeit der ipsiläsionalen Hemisphäre, welche mit einer gleichzeitigen reduzierten Erregbarkeit der kontraläsionalen Hemisphäre einhergingen und beurteilten dies als Netzwerkeffekt, welcher durch exzitatorische und inhibitorische Einflüsse zwischen dem ipsi- und kontraläsionalen M1 vermittelt wurde.

Eine Querschnittsstudie, welche lediglich die Effekte in der chronischen Phase untersuchte, erfasste die kortikalen Oszillationen des ipsi- und kontraläsionalen M1 in Ruhe und während einer isometrischen Kraftaufgabe nach mindestens zwei Jahren nach dem Schlaganfallereignis ¹⁸⁶. Ipsiläsional ließen sich während motorischer Aktivität signifikant erhöhte Oszillationen im Beta-Bereich im Vergleich zu den Kontrollpersonen und zur kontraläsionalen Hemisphäre ableiten ¹⁸⁶. Während der Ruhebedingung ließ sich kein Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Dies wurde als ein möglicher funktioneller Reorganisationsprozess im Nachgang an einen Schlaganfall diskutiert, welcher insbesondere bei Betroffenen mit persistierendem Defizit einen kompensatorischen Mechanismus darstellt. Da eine erhöhte Beta-Frequenz des M1 während einer motorischen Aufgabe mit Veränderungen inhibitorischer Neurone einhergeht, diskutierten die Autorinnen und Autoren zudem, ob diese Veränderungen einen Surrogatmarker für Veränderungen in der GABA-Aktivität auf neurophysiologischer Ebene darstellen könnte ¹⁸⁶. Eine weitere Querschnittsstudie in der chronischen Phase untersuchte die interhemisphärische Balance nach Stimulation der ipsi- und kontralateralen Hemisphäre und deren Zusammenhang mit der motorischen Funktion ¹⁸⁷. In der Gruppe der Schlaganfallpatientinnen und -patienten zeigte sich nach ipsiläsionaler Stimulation eine interhemisphärische Dysbalance, welche sich durch eine fehlende interhemisphärische Suppression der TMS-induzierten Aktivität der kontraläsionalen Hemisphäre sichtbar machte. Nach Stimulation der kontraläsionalen Hemisphäre war die kontralaterale Suppression und damit das Muster der Aktivitätsreduktion erhalten und unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe, sondern zeigte ein gleiches Muster nach Stimulation beider Hemisphären. Eine verminderte Asymmetrie, d.h. eine verminderte kontraläsionale Aktivitätsreduktion in der chronischen Phase war zudem mit einer verminderten Handkraft verbunden. Dementsprechend wiesen Patientinnen und Patienten mit einer wiederhergestellten Asymmetrie bessere Handkraftwerte auf. Die Autorinnen und Autoren diskutierten die schlechtere motorische Funktionsfähigkeit mit einer

läsionsinduzierten, persistierenden Störung der interhemisphärischen Balance, welche vor allen den ipsiläsionalen Kortex betrifft und auf den kontraläsionalen Kortex vermittelt wird ¹⁸⁷. Eine erste und bisher einzige kontrollierte Längsschnittstudie zur Determination neurophysiologischer Korrelate der TMS-Stimulation mit der funktionellen motorischen Erholung stammt von Pellicciari et al. ¹⁸⁸. Im Vergleich zur Kontrollgruppe erzeugte die TMS-Stimulation bei Betroffenen über dem ipsiläsionalen M1 in der Akutphase ein morphologisch vergleichbares TEP mit jedoch geringeren Amplituden. Diese Amplituden wurden als „*global mean field power*“ (GMFP) erfasst, welche die mittlere globale EEG-Aktivität nach Stimulation beschreibt ¹⁸⁹ und als Gesamtwert für die gesamte ipsi- und kontraläsionale Hemisphäre bestimmt. Dabei wurde die GMFP für drei Zeitfenster von 10 - 50 ms, 50 - 100 ms und 100 - 150 ms erfasst und mit Gesunden verglichen. Die evozierte oszillatorische Aktivität war nach ipsiläsionaler M1 Stimulation bihemisphärisch im Alpha- und Beta-Frequenzband im Zeitraum von 20 - 200 ms vermindert. Im zeitlichen Verlauf nahm die GMFP bei Stimulation des ipsiläsionalen M1 Tagen signifikant zu und glich sich nach 180 Tagen der kontraläsionalen Hemisphäre wieder an. Ein ähnliches Muster zeigte sich für die ipsiläsionale Alpha-Aktivität, welche nach 40, 60 und 180 Tagen signifikant zur kontraläsionalen Hemisphäre erhöht war. In der Längsschnittanalyse zeigte insbesondere die ipsiläsionale oszillatorische Alpha-Aktivität einen Zusammenhang mit der funktionellen motorischen Erholung. Die klinische Verbesserung nach 180 Tagen im Vergleich zur Eingangsuntersuchung mittels NIHSS und die Verbesserung der motorischen Armfunktion verpassten in diesem Studiendesign knapp das festgesetzte Alpha-Niveau von fünf %. Die Autorinnen und Autoren vermuteten, dass insbesondere die oszillatorische Aktivität im Alpha-Bereich einen frühen prädiktiven Marker darstellt, welcher das rehabilitative Potential nach einem Schlaganfall widerspiegeln könnte. Zudem könnte die veränderte ipsiläsionale Erregbarkeit des M1 im zeitlichen Verlauf eine direkte Ableitung der kortikalen Reorganisationsmechanismus darstellen ¹⁸⁸.

Bisher untersuchten somit lediglich drei Studien ipsiläsionale TEPs bei Patientinnen und Patienten in der Subakutphase ^{183,185,188}. Zwei dieser Studien erfassten dabei in einer kontrollierten Längsschnittstudie einen möglichen Zusammenhang zwischen TEPs in der Subakutphase und der motorischen Erholung ^{183,188}. Beide Untersuchungen weisen jedoch methodische Schwächen auf, welche die Aussagekraft limitieren. Die explorative Studie von Manganotti et al. ¹⁸³ beurteilte lediglich wenig differenzierte, globale klinische Scores (Barthel-Index und European Stroke Scale), konzentrierte sich nur auf eine spezifische Komponente der TMS-EEG Stimulation (N100) und untersuchte lediglich eine relativ kleine und sehr heterogene Stichprobe (neun Betroffene nach ischämischem Schlaganfall mit Läsionen in verschiedensten kortikalen und subkortikalen Regionen; sieben Teilnehmende in der Kontrollgruppe). Herauszustellen ist vor allem, dass die Autorinnen und Autoren hierbei keine Korrelation zwischen der TMS-evozierten Aktivität und klinischen Merkmalen fanden. Die

Einbeziehung früherer TEP-Komponenten konnte bereits in einer kleinen Stichprobe von acht chronisch Betroffenen eines Schlaganfalls erhoben werden, wobei insbesondere die frühen Komponenten (P30, N45) mit dem motorischen Defizit assoziiert waren ¹⁸⁴. Die Einbeziehung dieser früheren Komponenten könnte eine Aussage über die direkte Responsivität der Motoneurone ^{154,156,170} und damit eine mögliche prädiktive Einschätzung bei subakuten Patientinnen und Patienten erlauben. Des Weiteren verzichteten die Autorinnen und Autoren auf jegliche Präprozessierung der Daten und infolgedessen auf eine ausreichende Artefaktkorrektur in ihrer Datenanalyse. Die Notwendigkeit bei TMS-EEG-Messungen physiologische (z.B. Muskelartefakte, Augenbewegungen) und nicht physiologische Störsignale (z.B. das magnetisch induzierte Störsignal der TMS-Stimulation) vor der Berechnung der TEPs zu entfernen, wurde bereits ausführlich in der Literatur beschrieben ^{94,190} und stellt einen weiteren limitierenden Faktor der Ergebnisse dar. Pellicciari et al. ¹⁸⁸ untersuchten mittels einer Längsschnittuntersuchung Zusammenhänge zwischen der evozierten Aktivität und der motorischen Erholung in einer kleinen, klinisch heterogenen Stichprobe mit dreizehn Betroffenen mit subkortikalen Läsionen und zehn Teilnehmenden einer Kontrollgruppe. Sie fanden hierbei eine Korrelation zwischen dem Ergebnis des Berg-Balance-Scores und der TMS-evozierten Alpha-Aktivität, aber keine Assoziation zwischen elektrophysiologischen Veränderungen und dem NIHSS bzw. dem Fugl-Meyer-Score, welcher die motorische Funktion erhebt. Zudem ließ der kleine Stichprobenumfang keine Differenzierung der heterogenen Gruppe der Betroffenen zu, was die Verfehlung des Signifikanzniveaus erklären könnte. Jedoch ist vor allem die Gruppe an schwer betroffenen Patientinnen und Patienten eine Prädiktion bisher nur sehr schwer möglich, weswegen eine differenzierte Betrachtung dieser Subgruppe nötig ist, um das Potential von TMS-EEG zur individuellen Prädiktion zu untersuchen.

Trotz der bisherigen Erkenntnisse zu TMS-EEG Veränderungen nach Schlaganfall erscheint es aufgrund verschiedenster Limitationen und der noch geringen Datenlage dringend notwendig, weitere Studien durchzuführen. Daher ist es dringend nötig, die TMS-induzierten Effekte lokal sowie auch in entfernten Hirnregionen in einer kontrollierten Quer- und Längsschnittuntersuchung zu erheben ^{156,188}. Diese Daten sollten außerdem mit der Schwere des initialen Defizits bzw. mit dem funktionellen Outcome verglichen werden, um mögliche Zusammenhänge aufzudecken und hieraus potenzielle neue Biomarker abzuleiten. Außerdem sollten die in der Literatur beschriebenen Techniken zur Artefaktkorrektur bei der Analyse beachtet werden, um ein Höchstmaß an Reliabilität und Validität zu erreichen ^{190,191}.

2.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Zusammenfassend ist bisher nur wenig darüber bekannt, inwieweit TEPs die gestörte Netzwerkstruktur des Gehirns nach einem Schlaganfall widerspiegeln. Basierend auf den fMRT-Studien unserer Arbeitsgruppe^{54,55} ist anzunehmen, dass vor allem die Responsivität des ipsiläsionalen M1 einen starken Zusammenhang mit dem motorischen Defizit aufweist, was sich vor allem in den frühen Komponenten der TEP-Antwort widerspiegeln könnte. Die bisher verfügbaren Parameter wie Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) oder fMRT-Messwerte können Netzwerkstörungen jedoch nur durch indirekte Effekte erfassen und sind daher in ihrer Aussagekraft limitiert. Die transkraniell evozierte Aktivität dagegen spiegelt direkt die neuronalen Antworten wider. Somit ist anzunehmen, dass die abgeleitete TMS-Antwort nicht nur die lokale Erregbarkeit der stimulierten Region, sondern des gesamten motorischen Netzwerkes widerzuspiegeln kann, was einen sehr vielversprechender Surrogatmarker für die funktionelle Netzwerkintegrität darstellt. TMS-EEG besitzt ein großes Potential, als neues diagnostisches Verfahren etabliert zu werden, welches in Zukunft die Behandlung und Rehabilitation von Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfallereignis verbessert. Diese Faktoren wurden berücksichtigt, um in der vorliegenden Studie somit in einer kontrollierten Quer- und Längsschnittuntersuchung die akuten Veränderungen verschiedener Parameter der TMS-evozierten Aktivität, insbesondere der TEPs und der kortikalen Oszillation bei Schlaganfallpatientinnen und -patienten mit subkortikalen Läsionen untersuchen. Dabei war das Ziel herauszufinden, inwieweit sich die exzitatorischen und inhibitorischen Eigenschaften der Motorneurone der ipsiläsionalen Hemisphäre verändern und welchen Einfluss ein subkortikaler ischämischer Infarkt auf die oszillatorischen Eigenschaften der ipsiläsionalen kortikalen Neurone nimmt. Dabei soll die Schwere des motorischen Defizits Berücksichtigung finden, welches mittels differenzierter motorischer Tests sowohl in der subakuten als auch in der chronischen Phase erhoben wird. Weiterhin soll anhand der vermuteten Veränderungen der evozierten Aktivität überprüft werden, wie sich diese Parameter während des Erholungsprozesses verändern und ob diese mit der motorischen Erholung der Patientinnen und Patienten drei Monate später in Zusammenhang stehen.

Aus diesen Zielen ergeben sich folgende Fragestellungen und Hypothesen:

- Sind die typischen Komponenten N15, P30, N45, P60 und N100 bei Patientinnen und Patienten mit subkortikalen, ischämischen Läsionen ableitbar?
 - Hypothese: Die typischen Komponenten lassen sich bei Patientinnen und Patienten mit subkortikalen Läsionen in der Subakutphase ableiten.

- Unterscheidet sich die typische Morphologie eines TEPs mit den charakteristischen Komponenten N15, P30, N45, P60 und N100 bei Patientinnen und Patienten mit subkortikalen Läsionen von einer gesunden Kontrollgruppe?
 - Hypothese: Die typischen Komponenten eines TEPs unterscheiden sich bei Betroffenen in der Subakutphase im Vergleich zu Gesunden.

- Gibt es Veränderungen der natürlichen Frequenz des ipsiläsionalen Kortex nach einem subkortikalen Schlaganfall?
 - Hypothese: Die ipsiläsionale natürliche Frequenz weist bei Patientinnen und Patienten in der Subakutphase im Vergleich zu Gesunden Veränderungen auf.

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der transkranial evozierten Aktivität und dem klinischen Status in der Subakutphase?
 - Hypothese: Sowohl das ipsiläsionale TEP als auch die natürliche Frequenz der ipsiläsionalen Hemisphäre zeigen einen Zusammenhang mit dem klinischen Status in der Subakutphase.

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Parametern der transkranial evozierten Aktivität in der Subakutphase, und der motorischen Erholung der Patientinnen und Patienten drei Monate später?
 - Hypothese: Die erhobenen Parameter der transkranial evozierten Aktivität in der Subakutphase können als prognostischer Marker die individuelle Erholung nach drei Monaten voraussagen.

3. Material und Methoden

3.1 Stichprobe

Die Stichprobe dieser Studie umfasst 25 Patientinnen und Patienten mit erstmaligem, ischämischem Schlaganfall (22 männlich und 3 weiblich, $66,2 \pm 10,1$ Jahre, Altersspanne zwischen 49 und 85 Jahren, 21 Rechtshänderinnen und Rechtshänder und vier Linkshänderinnen und Linkshänder nach Edinburgh Händigkeitinventar (EHI), Lateralitätsindex $> 75 \%$). Alle Patientinnen und Patienten wurden während ihres stationären Aufenthaltes in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln rekrutiert (für eine detaillierte Übersicht über die Teilnehmenden siehe Kapitel 4.1). Die Einschlusskriterien für die Auswahl der Patientinnen und Patienten stellten sich wie folgt zusammen:

- Alter zwischen 40 und 90 Jahren
- Nachweis eines ischämischen Schlaganfalls mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie (DWI)
- Subakutstadium, d.h. weniger als 14 Tage nach Symptombeginn
- Unilaterales motorisches Defizit der Hände bei Aufnahme ins Krankenhaus sowie zur Eingangsuntersuchung der Studie
- Erstmaliges Schlaganfallereignis

Die Altersspanne der Patientinnen und Patienten wurde ausgewählt, um eine repräsentative Stichprobe an Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall gewinnen zu können^{2,11}. Als Kontrollgruppe dienten 15 altersgleiche Personen ohne bisherigen Nachweis einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung (13 Männer und 2 Frauen, $65,4 \pm 5,8$ Jahre, Altersspanne zwischen 51 und 76 Jahren, 14 Rechtshänderinnen und Rechtshänder und eine Linkshänderin bzw. Linkshänder nach EHI, Lateralitätsindex $> 75 \%$). Zur Bestimmung der motorischen Erholung konnten alle 25 Patientinnen und Patienten der Eingangsuntersuchungen nach circa drei Monaten ($132,4 \pm 23,5$ Tage nach Schlaganfallereignis) wiederholt getestet werden. Nach diesem Zeitraum kommt es üblicherweise zu einer Stagnation der neuronalen Kompensationsmechanismen und der Verbesserung der behavioralen Defizite^{92,93}, was den Übergang in die chronische Phase markiert. Eine Nachfolgemessung der Kontrollgruppe wurde nicht durchgeführt, da keine behavioralen Veränderungen in einer gesunden Kohorte zu erwarten war.

Neben den o.g. Einschlusskriterien für die Patientinnen und Patienten, galten folgende typische Ausschlusskriterien für die TMS-Untersuchung¹⁹².

Generelle Ausschlusskriterien:

- bekannte Epilepsie
- Schwangerschaft
- Bewusstseinsstörung oder schwere neuropsychologische Defizite
- metallhaltige oder elektrische Implantate
- Implantierte Medikamentenpumpen
- Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung
- Einnahme von Medikamenten, welche die neuronale Erregbarkeit beeinflussen

Besondere Ausschlusskriterien für Schlaganfallpatientinnen und -patienten:

- Schriftliche Einwilligungsfähigkeit nicht erhalten
- Geschäftsfähigkeit nicht erhalten aufgrund von Bewusstseinsstörungen
- Bihemisphärische Infarkte
- Intrazerebrale Blutung

Vor Einschluss in die Untersuchung wurden alle Teilnehmenden über die Vorgehensweise und die verwendeten Methoden der Studie aufgeklärt. Besondere Beachtung fanden dabei alle möglichen Gefahren und Nebenwirkungen, wie beispielsweise vorübergehende Kopfschmerzen oder die Möglichkeit epileptischer Anfälle, welche durch die Stimulation auftreten können. Nach vollständiger Aufklärung gaben die Teilnehmenden ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Im Rahmen der Studie wurden alle Daten mittels eines vierstelligen Zahlencodes pseudonymisiert erhoben und lediglich für die Studienleiter zugänglich gesichert und aufbewahrt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln im Vorfeld genehmigt (Ethik-Votum Nr. 14-141). Die Ausführung der Studie erfolgte im Einklang mit der revidierten Deklaration von Helsinki (Version von Oktober 2013) ¹⁹³. Die Teilnehmenden der Kontrollgruppe erhielten für ihre Teilnahme eine Aufwandsentschädigung von 10 € pro Stunde, welche im Anschluss an die Untersuchung ausgezahlt wurde. Der Gruppe der Patientinnen und Patienten wurde diese Aufwandsentschädigung nicht ausgezahlt, da sie sich zum Zeitpunkt der ersten Testung in stationärer Behandlung der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln befanden. Für das Follow-up wurde den Patientinnen und Patienten eine Wegstreckenentschädigung bzw. Übernahme der Taxikosten gewährt.

3.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die Einzelpulsstimulation der Teilnehmenden erfolgte in aufrecht sitzender Position mittels einer TMS-Achterspule (Alpha Coil, 70 mm standard coil, Magstim Co.[®], Whitland, Dyefield, Vereinigtes Königreich). Diese wurde über einen Magstim Super Rapid² Stimulator (Magstim Co.[®], Whitland, Dyefield, Vereinigtes Königreich) betrieben. Die Stimulation erfolgte bei

Patientinnen und Patienten über dem ipsiläsionalen M1 und bei gesunden Teilnehmenden über dem dominanten M1. Hierbei wurde der genaue Stimulationsort, der sog. motorische "Hot Spot", über die Spulenposition definiert, welche ein MEP mit der höchsten Amplitude und kürzester Latenz, gemessen über dem ersten Musculus interosseus dorsalis, auslöst. Die Spule wurde dazu 45° in anterior-posteriorer Ausrichtung tangential zur Kopfhaut positioniert, wobei der Stiel der Spule in Richtung dorsal-lateral der Teilnehmenden zeigte (siehe Abbildung 10). Diese Orientierung erzeugt einen senkrechten Strom innerhalb des M1¹⁹⁴ und aktiviert trans-synaptisch das kortikospinale System¹⁹⁵. Die MEPs wurden mittels Silber/Silberchlorid-Oberflächenelektroden (Kendall H124SG, 30 x 24 mm, Meditronic®, Minneapolis, USA) abgeleitet. Hierzu wurde eine Elektrode über dem Muskelbauch des ersten Musculus interosseus dorsalis platziert. Zwei weitere Elektroden dienten als Erdungs- bzw. Referenzelektrode. Diese beiden Elektroden wurden dazu ipsilateral über dem distalen Interphalangealgelenk des Zeigefingers und palmarseitig über dem Handgelenk aufgeklebt. Das abgeleitete Signal wurde mithilfe eines Analog-Digital-Wandlers (PowerLab 26T, ADInstruments®, Oxford, UK) registriert, verstärkt, mit einem 0,5 Hz Hochpass- und 30 - 300 Hz Bandpassfilter gefiltert und digitalisiert aufgezeichnet. Die Ausgabe und graphische Darstellung erfolgte mittels der Software LabChart (Version 8.0, ADInstruments, Sydney, Australien). Zur Sicherstellung der optimalen Spulenposition über dem „Hot Spot“ während der gesamten Untersuchung wurde diese im Bezug zum Teilnehmenden durch ein rahmenloses stereotaktisches Neuronavigationssystem registriert und die Position der Spule hierdurch kontinuierlich überprüft. Dieses soll im Folgenden genauer erläutert werden.



Abbildung 10: Teilnehmer mit angelegtem EEG-System und der TMS-Spule (X) in Stimulationsposition über dem dominanten M1. Der Proband ist mit einem Stirnband mit passiv-reflektierenden Markern der rahmenlosen, stereotaktischen Neuronavigation ausgestattet (Y), welche auch an der TMS-Spule angebracht sind (Z). Die Kabel der EEG-Elektroden sind nach lateral, d.h. von der Spule weg, positioniert und die Kappe zur Reduktion von somatosensorischen Einflüssen.

3.2.2. Bestimmung der Ruhemotorschwelle (RMT)

Die Bestimmung der RMT erfolgte vor und nach Anlage der EEG-Kappe über dem zuvor bestimmten motorischen „Hot Spot“. Die RMT beschreibt ein quantifizierbares Maß der neuronalen Erregbarkeit¹¹⁵ und diente im weiteren Verlauf der Studie als Ausgangspunkt für die Determination der Stimulationsintensität. Die Bestimmung der individuellen RMT erfolgte standardisiert über den Algorithmus der frei verfügbaren Software MTAT 2.0 (*TMS Motor Threshold Assessment Tool (MTAT)*, <http://www.clinicalresearcher.org/software.htm>). Die Software arbeitet nach der "*maximum-likelihood-threshold-hunting-procedure*", welche als zuverlässige Methode zur Bestimmung der RMT gilt¹⁹⁶. Das Programm zeigt dabei die zu applizierende Stimulationsintensität an, wobei mit einer Stimulusintensität von 45 % der maximalen Stimulatorleistung (*maximum stimulator output (MSO)*) gestartet wird. Die Untersucherin bzw. der Untersucher stellt die von der Software generierten Intensitäten am Stimulator selbstständig ein, appliziert den Stimulus und gibt anschließend in das Programm ein, ob die applizierte Stimulation ein MEP auslöste oder nicht. Anschließend wird automatisiert eine neue Intensität, in Abhängigkeit, ob die vorherige Stimulation ein MEP auslöste oder nicht, generiert. Hierdurch lässt sich die neuronale Erregbarkeitsschwelle innerhalb eines Konfidenzintervalls, mit einem Konfidenzniveau von 95 %, eingrenzen¹⁹⁶. Ließ sich bei den Patientinnen und Patienten trotz maximaler Stimulatorleistung kein MEP ableiten, wurden diese, analog dem Vorgehen des PREP bzw. PREP 2 Algorithmus^{61,64}, für die spätere Analyse als MEP-negativ klassifiziert. Dies betraf in dieser Untersuchung 15 Patientinnen und Patienten, bei welchen trotz maximaler Stimulatorleistung kein MEP induzierbar war. Bei diesen Versuchspersonen wurde der motorische „Hot Spot“ mit der korrespondierenden, individuellen RMT auf der gesunden Hemisphäre bestimmt und zur Bestimmung des ipsiläsionalen Stimulationsortes auf die geschädigte Hemisphäre gespiegelt, bzw. durch anatomische Landmarken (wie z.B. das motorische Handareal) festgelegt. Dieses Vorgehen stellt eine vergleichbare Stimulationsintensität sicher, da sich die kontraläsionale Erregungsschwelle bei Patientinnen und Patienten nicht von gesunden Personen unterscheidet¹²¹. Die Bestimmung der RMT erfolgte, analog dem zuvor beschriebenen Vorgehen, erneut nach Anlage des EEG-Systems, da bedingt durch die EEG-Kappe ein größerer Abstand der Spule zur Schädeloberfläche bestand. Eine Stimulation mit der RMT, welche vor Anlage des EEG abgeleitet wurde, hätte somit zu falsch niedrigen Intensitäten für die TMS-EEG Messungen geführt.

3.2.3. Bestimmung der kortikalen Erregbarkeit

Vor Anlage des EEG-Systems wurde, wie im Kapitel 3.2.1. beschrieben, die RMT des ipsiläsionalen M1 bei Patientinnen und Patienten, bzw., der dominanten Hemisphäre bei Gesunden, bestimmt. Zur Erfassung der kortikalen Erregbarkeit wurden anschließend zehn

MEPs mit einer überschwelligen Intensität von 110 % dieser individuellen RMT induziert und die Amplitude des MEP bestimmt. Die Stimulation erfolgte mit einem Interstimulusintervall von $7,25 \pm 1,25$ s.

3.3 Elektroenzephalographie (EEG)

Zur Ableitung des EEG während der Magnetstimulation kam ein TMS-kompatibles 64-Kanal EEG-System zum Einsatz (BrainAmp DC, Brain Products[®], München, Deutschland), welches mittels 62 TMS-kompatiblen Elektroden (BrainCap TMS, Brain Products[®], München, Deutschland) die kortikale Aktivität hochauflösend ableitet. Die passende Kappengröße für die jeweiligen Versuchspersonen wurde durch die Messung des Kopfumfangs bestimmt. Die Elektroden wurden nach dem internationalen 10/20 System¹³⁴ auf folgenden Positionen angeordnet: *Fp1, Fpz, Fp2, AF7, AF3, AF4, AF8, F7, F5, F3, F1, Fz, F2, F4, F6, F8, FT7, FC5, FC3, FC1, FC2, FC4, FC6, FT8, T7, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, T8, TP7, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, TP8, P7, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, P8, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, PO9, O1, Oz, O2*. Eine weitere Elektrode auf Position *Afz* diente als Erdungselektrode und eine Elektrode auf Position *FCz* als Referenzelektrode für die Ableitung. Zwei weitere Elektroden dienten der Aufzeichnung der Augenbewegungen und wurden zur Ableitung horizontaler Augenbewegungen lateral des linken Auges (*EOG1*) und zur Ableitung vertikaler Augenbewegungen kaudal des linken Auges (*EOG2*) angebracht. Zusätzlich wurde eine weitere Elektrode zur Erfassung der elektrokardiographischen Aktivität (*EKG*) auf der linken Brust platziert. Zur Gewährleistung eines geringen Hautwiderstands von $< 5 \text{ k}\Omega$ wurden alle Stellen der Kopfhaut, welche sich bei angelegter EEG-Kappe direkt unter den Elektroden befanden, vorab mit einem Hautdesinfektionsmittel gereinigt. Anschließend folgte die Behandlung der Kopfhaut mit einem abrasiven Gel (Nuprep Skin Prep Gel, Weaver and Company[®], Aurora, USA) und die Elektroden wurden abschließend mit einem Elektrodengel, mit hohem Salzanteil (Abralyt HiCl, Easycap[®], Herrsching, Deutschland), gefüllt. Der Hautwiderstand wurde im Anschluss an die Vorbereitung für jede Elektrode einzeln mittels der Brain Vision Recorder Software (Brain Vision[®], München, Deutschland) überprüft und einzelne Elektroden bei Bedarf mittels Elektrodengel nachbearbeitet (siehe Abbildung 12).

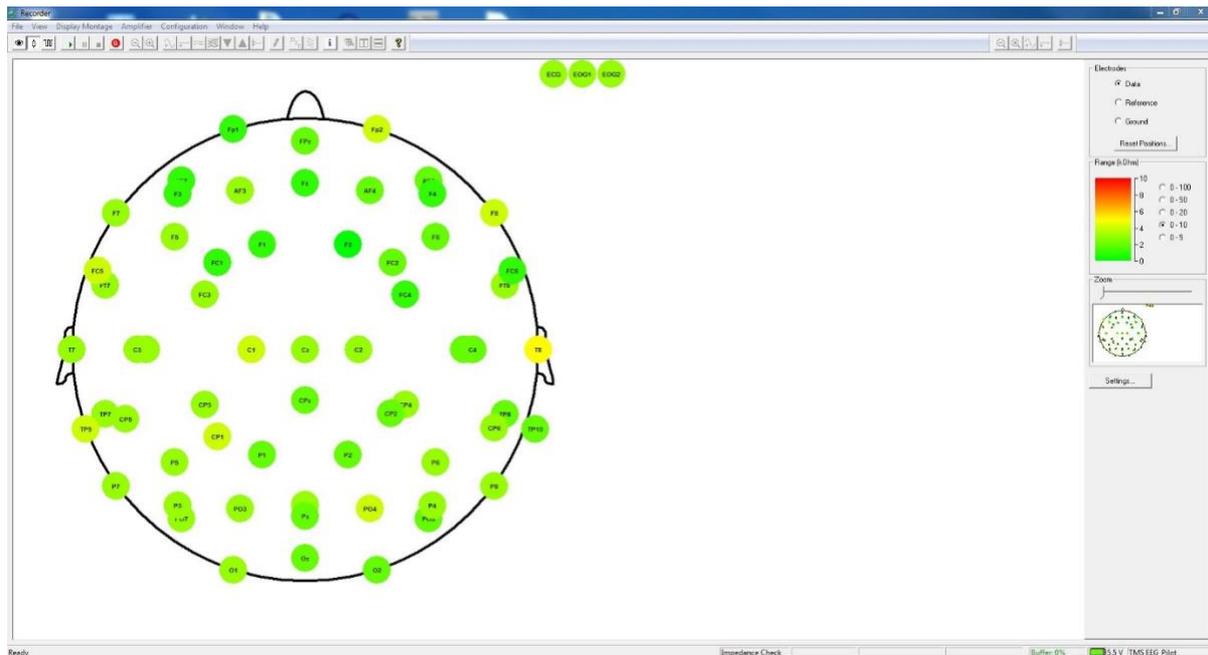


Abbildung 12: Darstellung der Impedanzen für jede der verwendeten Elektroden in der Software Brain Vision® Recorder. Hierbei wird die Impedanz in kOhm für jeden Elektrode durch eine farbliche Visualisierung dargestellt. Eine grüne bis gelbe Darstellung entspricht dabei einer optimalen Impedanz von < 5kOhm und eine rote Darstellung einer Impedanz von ≥ 10 kOhm.

Abschließend wurde zur Verringerung des TMS-Artefaktes der Großteil der Elektrodenkabel nach kontralateral zur Spule laufend ausgerichtet, um eine direkte Stimulation der Kabel zu vermeiden. Außerdem wurde die Elektrodenkappe zur zusätzlichen Fixierung während der Stimulation mit einer dünnen Schicht Plastikfolie umwickelt (siehe Abbildung 10), um mögliche Vibrationseffekte der Stimulation und somit eine somatosensorische Beeinflussung zu verringern¹⁹⁷ (siehe Abbildung 10). Zur Vermeidung akustisch evozierter Potentiale wurden die Versuchspersonen mittels Ohrenstöpsel ausgestattet. Dieses Vorgehen führt zur Reduktion evozierter Potentiale und kann dadurch den zuvor genannten Effekt deutlich minimieren^{154,198}. Die anschließende Datenaufnahme erfolgte mit der Software Brain Vision Recorder (Brain Vision®, München, Deutschland). Hierzu wurde eine Abtastrate von 5000 Hz, bei einer Auflösung von 0,1 µV pro Bit und ein Tiefpassfilter von 1000 Hz ausgewählt.

3.4 Transkranial evozierte Potentiale (TEPs)

Zur Ableitung der TEPs saßen die Versuchspersonen in aufrechter Position vor einem 24 Zoll großen Monitor (Dell U2413, Dell Technologies Inc.®, Round Rock, USA) in circa einem Meter Entfernung. Dieser war auf einem 75 cm hohen Tisch platziert. Auf dem Monitor wurde mittig ein 3 x 3 cm großes, rotes Kreuz auf schwarzem Hintergrund präsentiert. Hierzu wurde die Software Presentation® (Neurobehavioral Systems Inc.®, Berkeley, USA) benutzt. Die Versuchspersonen wurden vor Beginn der Messung instruiert das Kreuz visuell zu fixieren, während der Untersuchung wenig zu blinzeln und zur Vermeidung von Muskelartefakten den

Kiefer und Nackenbereich möglichst zu entspannen. Die Stimulation erfolgte computergesteuert oberhalb des ipsiläsionalen M1, mit einem Interstimulusintervall von $7,25 \pm 1,25$ s. Dieses Intervall wurde zur Verhinderung eines Hysteresis-Effektes gewählt, welcher eine Beeinflussung der elektrophysiologischen Antwort durch vorausgegangene Stimulationen beschreibt ¹⁹⁹⁻²⁰¹. Insgesamt wurden den Teilnehmenden mindestens 100 Stimulationen mittels epTMS appliziert und die EEG-Aktivität kontinuierlich aufgezeichnet. Die Stimulationen erfolgten unterschwellig, mit einer Intensität von 80 % der zuvor ermittelten RMT. Diese Intensität war laut Literatur ausreichend, um eine reliable Ableitung der transkranial evozierten Aktivität zu erreichen ^{160,202} und reduziert die Ableitung somatosensorisch-propriozeptiver Einflüsse (z. B. Muskelkontraktion), welche sich als Störsignal in der EEG-Antwort widerspiegeln können ^{169,172}. Insgesamt betrug die Dauer des gesamten Stimulationsprotokolls zwischen 12 und 15 Minuten.

3.5 Behaviorale Untersuchungen

Im folgenden Abschnitt werden die behavioralen Untersuchungen, welche zur Erfassung der Händigkeit im Alltag und des motorischen Status zum Einsatz kamen, beschrieben.

3.5.1. Edinburgh Händigkeitsinventar (EHI)

Der EHI erfragt den Gebrauch der rechten und linken Hand bei verschiedenen Alltagsaktivitäten und dient somit zur Erfassung der Händigkeit ²⁰³. Hierbei werden die Teilnehmenden gebeten anzugeben, mit welcher Hand sie im Alltag bevorzugt folgende Tätigkeiten ausführen: *Schreiben, Zeichnen, Werfen, Benutzung einer Schere, Zähneputzen, Schneiden mit einem Messer (ohne gleichzeitige Benutzung einer Gabel), Benutzen eines Löffels, Benutzen eines Besens (obere Hand am Besen), Anzünden eines Streichholzes und öffnen einer Schachtel*. Zwei weitere Fragen explorierten, welchen Fuß die Teilnehmenden zum *Schuss eines Balles* benutzen und welches ihr *dominantes Auge* beim einäugigen Betrachten eines Gegenstands ist. Die Einschätzung erfolgt für jede Tätigkeit separat und es wurde zusätzlich zwischen dem Gebrauch lediglich einer Extremität oder einer bimanuellen Ausführung für jede Tätigkeit differenziert. Anhand der Bewertung wird ein Lateralitätsquotient erstellt, wobei ein Wert von 100 für eine ausschließliche Tätigkeit mit der rechten Hand spricht, ein Wert von 0 für bimanuelle Tätigkeiten und ein Wert von -100 für eine ausschließliche Tätigkeit mit der linken Hand spricht. Die Berechnung des Lateralitätsquotienten setzt sich aus der folgenden Formel zusammen:

$$\text{Lateralitätsquotient} = \frac{(\text{Summe (rechte Hand)} - \text{Summe (linke Hand)})}{\text{Summe (Gesamt)}} * 100$$

3.5.2. Handkraftmessung

Die Messung der Handkraft erfolgte mittels eines Vigorimeters (KLS Martin Group®, Tuttlingen, Deutschland). Dieses besteht aus einem hohlen Gummiball, welcher über einen Gummischlauch mit einem analogen Druckmesser verbunden ist. Zur verlässlichen Einschätzung der maximalen Griffkraft starteten Patientinnen und Patienten mit ihrer motorisch nicht betroffenen Hand. Die Teilnehmenden der Kontrollgruppe starteten mit ihrer dominanten Hand, welche zuvor im EHI bestimmt wurde. Anschließend folgte die Bestimmung der Maximalkraft der motorisch betroffenen Hand der Patientinnen und Patienten, bzw. der nicht dominanten Hand der Teilnehmenden der Kontrollgruppe. Hierzu wird der Ball maximal mit einer Hand zusammengedrückt und der maximale Ausschlag des Druckmessers erfasst. Dieses Vorgehen wurde insgesamt dreimal wiederholt und aus den drei einzelnen Messwerten ein Mittelwert gebildet. Anschließend wurde dieses Vorgehen für die andere Hand wiederholt. Aus diesen beiden Werten wurde ein Griffkraftindex gebildet, welcher die relative Griffkraft der motorisch betroffenen Hand im Vergleich zur gesunden Hand abbilden soll. Dieses Vorgehen wurde lediglich für die Patientinnen und Patienten angewendet, da in der Kontrollgruppe kein neurologisch bedingtes Kraftdefizit zwischen den Körperhälften angenommen wurde. Die Berechnung des Griffkraftindex setzt sich wie folgt zusammen:

$$\text{Griffkraftindex} = \frac{\text{Griffkraft (paretische Hand)}}{\text{Griffkraft (gesunde Hand)}} * 100$$

3.5.3. Action Research Arm Test (ARAT)

Der Action Research Arm Test (ARAT) ist ein sehr geeignetes und etabliertes Instrument zur Erhebung der motorischen Funktion der oberen Extremität nach einem Schlaganfall, welcher mittels 19 Einzelaufgaben differenziert die Funktionsfähigkeit der Arm-, Hand- und Fingermotorik untersucht ²⁰⁴. Die 19 Einzelaufgaben lassen sich dabei folgenden vier übergeordneten Kategorien zuordnen: *Greifen*, *Halten*, *Präzisionsgriff* und *Motorik des gesamten Armes*. Jede der übergeordneten Kategorien besteht aus mehreren Einzelaufgaben, welche sich in ihrem Schwierigkeitsgrad unterscheiden und von motorisch anspruchsvoll bis motorisch wenig anspruchsvoll reichen. Bei jeder Einzelaufgabe starteten die Patientinnen und Patienten zunächst mit ihrer nicht betroffenen Extremität bzw. die gesunden Teilnehmenden mit ihrer dominanten Extremität. Direkt im Anschluss an jede Einzelaufgabe erfolgen die Ausführung der jeweils anderen Extremität für den direkten Seitenvergleich. Die Untersuchungen jeder Kategorie wurden dabei wie folgt absolviert:

Jede Kategorie startet immer mit der jeweils schwierigsten, d.h. motorisch anspruchsvollsten, Einzelaufgabe. Wird diese erfolgreich mit einer Hand absolviert, wird die maximale Punktzahl

für diese Kategorie vergeben und keine weitere Aufgabe ist in dieser Kategorie zu absolvieren. Kann die schwierigste Bedingung nicht ausgeführt werden, folgt die jeweils einfachste Bewegungsaufgabe der jeweiligen Kategorie. Falls diese Aufgabe nicht adäquat erfüllt werden kann, wird eine Gesamtpunktzahl von 0 für diese Kategorie vergeben und es wird mit der nächsten Kategorie fortgesetzt. Wurde die einfachste Bedingung erfolgreich absolviert, müssen mit der jeweiligen Extremität die weiteren Einzelaufgaben der jeweiligen Kategorie absolviert werden. Hierbei wird der Schwierigkeitsgrad schrittweise erhöht und mit einer jeweils höheren Punktzahl bei erfolgreicher Absolvierung bewertet. Dieses Vorgehen dient der differenzierten Erhebung des motorischen Status.

Die Teilnehmenden konnten für jede Extremität, nach Addition aller Einzelergebnisse, einen Minimalwert von 0 und einen Maximalwert von 57 erreichen, wodurch sich eine Differenzierung der motorischen Funktion der jeweiligen Extremität vornehmen lässt. Zur Reduktion des Einflusses einer möglichen intra- und interindividuelle Reliabilität zwischen Untersuchern wurden die Empfehlungen von Van der Lee et al. ²⁰⁵ beachtet und die motorische Funktion von zwei erfahrenen Untersuchern unabhängig voneinander bewertet.

3.5.4. Motricity Index (MI)

Der Motricity Index (MI) stellt ein weiteres, zuverlässiges Messinstrument zur Erhebung der motorischen Funktion der oberen und unteren Extremität nach einem Schlaganfall dar ^{206,207}. Zur Untersuchung der Funktion der oberen Extremität wurden die Teilnehmenden aufgefordert einen Würfel mit 2,5 cm Kantenlänge zwischen ihren Zeigefingern und Daumen einzuklemmen und diesen gegen eine Zugkraft festzuhalten. Anschließend wurden die Teilnehmenden aufgefordert eine Ellenbogenflexion von 90° sowie eine Abduktion im Schultergelenk durchzuführen. Zur Erhebung der motorischen Funktion der unteren Extremität wurden die Teilnehmenden aufgefordert eine Dorsalflexion im Sprunggelenk, eine Extension des Kniegelenks sowie eine Flexion des Hüftgelenks auszuführen. Alle Bewegungen wurden auf beiden Körperhälften ausgeführt. Im Falle eines voll erhaltenen Bewegungsumfangs wurde ein mechanischer Widerstand durch den Untersucher aufgebaut, z.B. durch Gegenhalten. Die Qualität der Bewegungen und die Kraft, mit welcher diese ausgeführt werden, wurden im Vergleich zur nicht betroffenen Extremität ermittelt und anhand einer sechsstufigen Skala bewertet. Diese Skala beschreibt dabei folgende Zustände: *keine Bewegung, Muskelkontraktion ohne Bewegung, Bewegung unter Ausschaltung der Schwerkraft, Bewegung gegen die Schwerkraft, voller Bewegungsumfang mit geringerer Kraft als die Gegenseite, volle Kraft*. Abschließend wurden die erhobenen Werte zu einem Endwert addiert. Je niedriger der erreichte Wert im MI, desto weniger motorische Funktion war vorhanden, bzw. desto ausgeprägter war das motorische Defizit. Der minimale Wert bei einer vollständigen Plegie entspricht im MI einem Wert von 0 und der volle Wert, bei voll erhaltener

Muskelkraft im Vergleich zur Gegenseite, beträgt 33. Für jede Extremität konnte somit, nach Addition für das proximale, mittlere und distale Gelenk, ein Maximalwert von 99 erreicht werden.

3.6 Erhebung des neurologischen Status

Zur Erhebung des neurologischen Status diente der NIHSS, welcher ein zuverlässiges Instrument der neurologischen Befunderhebung bei Betroffenen nach einem Schlaganfall darstellt und zur reliablen Einschätzung des neurologischen Defizits dient ³⁶. Folglich kommt der NIHSS auch in der klinischen Routine zur Ersteinschätzung und Verlaufskontrolle bei Patientinnen und Patienten zum Einsatz. Die Einschätzung der Betroffenen umfasst die Bewertung folgender 15 Funktionssysteme: *Bewusstsein, Orientierung, Kommandos, Blickbewegung, Gesichtsfeld, faziale Parese, Halten rechter Arm für 10 s, Halten linker Arm für 10 s, Halten rechtes Bein für 5 s, Halten linkes Bein für 5 s, Extremitätenataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie bzw. Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect)*. Hierbei werden je nach erhaltener Funktion Werte von 0 bis maximal 4 für jedes Funktionssystem vergeben, wobei ein Maximalwert von 42 erreichbar ist. Ein hoher Wert spricht für eine ausgeprägte Symptomatik bzw. ein schweres Defizit, wogegen ein Wert von 0 für keine neurologische Symptomatik, bzw. ein allenfalls kaum ausgeprägtes Defizit spricht. Wichtig ist zu betonen, dass der NIHSS die motorischen Funktionen nur sehr grob prüft (z.B. keine dezidierte Prüfung der Hand) und es somit möglich wäre, dass feinmotorische Störungen ohne weitere motorische Tests, z.B. mittels ARAT, im NIHSS unentdeckt geblieben wären.

3.7 Versuchsablauf

Die gesamte Datenerhebung erfolgte im TMS-Labor der Arbeitsgruppe Neuromodulation und Neurorehabilitation der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln. Die Aufklärung, der Ausschluss von Kontraindikationen sowie der schriftlichen Einholung der Einwilligung der Patientinnen und Patienten erfolgte durch die Studienärztin bzw. den Studienarzt mindestens 24 Stunden vor Untersuchungsbeginn. Die Untersuchung startete mit der Erhebung der Händigkeit mittels EHI. Anschließend wurde die maximale Griffkraft beider Hände erhoben sowie der motorische Status durch den ARAT und den MI bestimmt. Bei den Patientinnen und Patienten erfolgte zusätzlich eine Einschätzung des neurologischen Defizits durch den NIHSS. Wie im Kapitel 3.6 beschrieben, erfasst der NIHSS die motorischen Funktionen nur grob, da lediglich die Haltefunktion des Arms erfasst wird. Somit wäre es möglich, dass ein Patient mit einer unauffälligen Motorik im NIHSS dennoch Störungen im Bereich der Armfunktion oder der Feinmotorik aufweisen kann. Der ARAT und der MI spiegeln im Gegensatz dazu spezifisch die motorische Funktion wider, wobei der ARAT differenziert die Funktion der oberen Extremität und der MI die grobe motorische Funktion der kontraläsionalen

Extremität erfasst ^{87,91}. Zudem ließ die Erhebung des ARAT und der Griffkraft eine zuverlässige Einteilung von Patientinnen und Patienten in der subakuten Phase anhand ihres motorischen Defizits zu ⁵⁹. Dies erklärt insgesamt die Auswahl der Tests sowie deren ergänzenden Charakter.

Anschließend erfolgte die Bestimmung der Lokalisation des motorischen „Hot Spot“ und die Bestimmung der ipsiläsionalen RMT bei Patientinnen und Patienten bzw. der dominanten Hemisphäre der Kontrollgruppe. Bei Patientinnen und Patienten, bei welchen sich ipsiläsional keine MEP auslösen ließ, wurde die RMT der kontraläsionalen Hemisphäre bestimmt und diese im weiteren Verlauf verwendet. Nach erfolgreicher Bestimmung der RMT wurde das EEG-System angelegt und die RMT erneut zur Determination der Stimulationsintensität zur Ableitung der TEPs bestimmt. Während der TMS-EEG-Messung saßen die Teilnehmenden circa einen Meter vor einem 24-Zoll-Monitor in bequemer aufrechter Position. Bei motorisch schwer(st) betroffenen Patientinnen und Patienten, welche eine sitzende Position nicht einnehmen konnten ($n = 10$), erfolgte die Messung in liegender Oberkörperhochlagerung, mit einem Winkel von circa 45°. Die Dauer der Gesamtuntersuchung betrug circa zwei Stunden.

3.8 Datenauswertung

Im Folgenden soll das Vorgehen bei der Datenauswertung der Parameter der transkranial evozierten Aktivität und der behavioralen Parameter näher beschrieben werden. Die erhobenen EEG-Daten wurden mittels Matlab R2017b (MathWorks®, Natick, USA) und der frei verfügbaren EEGLab Toolbox (v13.5.6b; <https://sccn.ucsd.edu/eeglab/>) ²⁰⁸ analysiert.

3.8.1. Transkranial evozierte Potentiale (TEPs)

Das methodische Vorgehen bei der Auswertung der TEPs orientiert sich an den Empfehlungen zur Auswertung von TMS-EEG Daten von Rogasch et al. ¹⁹¹. Im ersten Analyseschritt wurden die Elektrodenpositionen in das Programm geladen und die kontinuierlich aufgezeichneten Rohdaten visuell inspiziert. Hierbei sollten deutlich sichtbare Artefakte (z.B. Muskelartefakte) sowie fehlerhafte Elektrodenableitungen aus dem Rohsignal entfernt werden. Nach visueller Inspektion blieben für die Patientinnen und Patienten $96,8 \pm 10,4$ und für die Kontrollpersonen $97,5 \pm 25,0$ artefaktfreie Einzelstimulationen für die weitere Auswertung übrig. Diese Anzahl an Datenpunkten ist zur Generierung reliabler TMS-EEG Daten suffizient und vergleichbar mit weiteren TMS-EEG Untersuchungen ^{169,209}. Anschließend wurde das TMS-induzierte Artefakt aus dem Rohsignal in allen Kanälen entfernt. Dies geschah in einem ersten Schritt durch Beseitigung des abgeleiteten Rohsignals 2 ms vor- bis 10 ms nach Stimulation. In einem zweiten Schritt wurde das entfernte TMS-Störsignal mit der Baseline-Messung ersetzt, um einen Datenverlust zu vermeiden. Dieses Vorgehen bietet im Gegensatz zur Interpolation den Vorteil, dass keine Datenpunkte fehlerhaft

errechnet werden, welche das Gesamtergebnis negativ beeinflussen können ¹⁹¹. Anschließend wurde das Rohsignal gefiltert, wobei ein Bandpass-Filter von 1 - 60 Hz, ein Bandstopp-Filter von 49 - 51 Hz und ein Butterworth-Filter dritter Ordnung zum Einsatz kamen. Zur Begrenzung der Dateigröße und zur Realisierbarkeit der weiteren Analyseschritte wurden die Daten auf eine Abtastrate von 625 Hz reduziert ¹⁹¹ und es erfolgte eine ereignisabhängige Segmentierung der bearbeiteten Daten. Diese bestanden anschließend aus einzelnen Segmenten von insgesamt 2000 ms (1000 ms vor- bis 1000 ms nach TMS-Stimulation). Fehlerhafte Elektroden wurden mittels EEGLAB sphärisch interpoliert ¹⁶⁹, was $5,0 \pm 1,4$ Kanäle für die Patientinnen und Patienten und $3,9 \pm 2,1$ Kanäle für die Kontrollgruppe umfasste. Anschließend wurde das Signal aller Kanäle gemittelt und das daraus resultierende Signal als Referenzelektrode für jede einzelne Elektrode gesetzt. Zudem wurde anschließend erneut die Baseline korrigiert. Diese Schritte dienen vor allem als Vorbereitung und zur Verbesserung der Qualität der Unabhängigkeitsanalyse (*independent component analysis* (ICA)) ¹⁹¹, welche anschließend erfolgte. Im nächsten Schritt wurden die segmentierten Potentiale mittels ICA aufgespalten (EEGLAB Befehl „runica“), wodurch das Gesamtsignal in 64 Einzelkomponenten differenziert und diese anschließend separat dargestellt wurden. Diese Einzelkomponenten wurden durch zwei erfahrene Untersucher inspiziert und nicht-physiologische Signale manuell entfernt. Dieser Schritt diente dazu noch verbliebene TMS-induzierter Artefakte, okuläre und muskuläre Artefakte und weitere Störsignale zu entfernen ^{190,210}.

3.8.2. Komplexität des transkraniell evozierten Potentials

Zur Untersuchung der Komplexität wurde das TEP unterhalb der für den M1 korrespondierenden Elektrode (C3 bzw. C4) dargestellt und die signifikanten Oszillationen innerhalb eines Intervalls von 300 ms nach Stimulation berechnet. Zur Ermittlung dieser signifikanten Oszillationen kam ein Bootstrap-Verfahren zum Einsatz ($N_{\text{Permutationen}} = 1000$, $\alpha < 0,001$). Als Ausgangswert zur Berechnung diente der Basiswert zwischen -300 - -50 ms vor Applikation eines Stimulus. Jede Aktivität oberhalb dieser errechneten Grenze wurde als signifikant gewertet.

3.8.3. Lokale mittlere Feldstärke (LMFP)

Die Berechnung der mittleren Feldstärke dient zur Einschätzung einer Hirnregion nach TMS-Stimulation. Die lokale mittlere Feldstärke (*local mean field power* (LMFP)) berechnet sich dabei aus der Quadratwurzel der quadrierten TEPs, gemittelt über alle Kanäle eines definierten Areal (*region of interest*; (ROI)) und gibt somit die evozierte elektrische Aktivität des M1 als Funktion über die Zeit wieder ²⁰⁹. Als ROI wurden hierbei die Elektroden definiert, welche nächstgelegen um den Stimulationsort, d.h. den M1 lokalisiert sind (FC1-FC3-Cz-C1-C3 bzw. FC2-FC4-Cz-C2-C4) ²⁰⁹. Anschließend wurde zur Bewertung des Unterschiedes der

induzierten LMFP, verglichen mit der Baseline (-300 - -50 ms), ein Bootstrap-Verfahren ($N_{\text{Permutationen}} = 1000$, $\alpha < 0,01$) eingesetzt, welches für jeden Teilnehmenden einzeln berechnet wurde^{164,169}. Zur Gruppenanalyse diente das gemittelte Integral der signifikanten Aktivierungen zwischen 10 - 200 ms nach TMS-Stimulation. Dieses Zeitfenster wurde in zwei Intervalle unterteilt: ein frühes Intervall zwischen 10 - 100 ms und ein spätes Intervall zwischen 100 - 200 ms. Dieses Vorgehen wurde aufgrund der simplen, neurophysiologischen Antwort innerhalb der ersten 100 ms in einer Untergruppe der Patientinnen und Patienten gewählt, um eine interindividuelle Vergleichbarkeit in der weiteren Analyse zu gewährleisten.

3.8.4. Analyse der natürlichen Frequenz

Zur Untersuchung der spektralen Merkmale der TMS-Stimulation wurden die Spektralbereiche in der Zeit-Frequenz-Domäne durch Berechnung der ereigniskorrelierten spektralen Perturbationen (ERSP) erfasst. Dies geschah auf Grundlage einer Morlet-Wavelet-Transformation mit 3,5 Zyklen. Dieses Vorgehen wurde durch die EEGLAB Funktion „newtimef“ ausgeführt und entspricht im Vorgehen den Empfehlungen von Grandchamp und Delorme²¹¹, welche hierdurch insbesondere in kleinen Stichproben eine Verbesserung des Signal-zu-Rausch Verhältnis beschreiben. Hierbei erfolgte zuerst eine absolute Normalisierung der Frequenzspektren auf Einzelversuchsebene, welche zuerst eine Einzelversuchskorrektur über die gesamte Epochenlänge erfordert. Anschließend erfolgte eine Korrektur der Baseline, welche in einem Zeitraum von -500 - -100 ms vor Stimulus, gemittelt auf alle ERSP, durchgeführt wurde. Im Weiteren determinierte ein Bootstrap-Verfahren ($N_{\text{Permutationen}} = 1000$, $\alpha < 0,05$) signifikante ERSP im Vergleich zur Baseline. Die ERSP wurden anschließend in einem Zeitraum von 20 - 200 ms, mit einer Frequenz zwischen 5 - 50 Hz, gemittelt. Dieses Vorgehen diente zur Vermeidung von TMS-induzierten Artefakten¹⁷³. Zur Erfassung dieser natürlichen Oszillationen wurde ipsilateral zur Stimulation die Eigenfrequenz des M1 (C3 bzw. C4) des präfrontalen Kortex (F3 bzw. F4) und des parietalen Kortex (P3 bzw. P4) erfasst.

3.8.5. Behaviorale Daten

Die behavioralen Daten dienen zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen dem klinischen Ausmaß des Schlaganfalls und der evozierten Aktivität sowie der funktionellen Erholung nach drei Monaten. Hierzu fassten wir analog dem Vorgehen von Rehme et al.⁸⁷ die Werte der Eingangsuntersuchung des ARAT, des MI für den betroffenen Arm und der relativen Griffkraft für die betroffene Extremität mittels einer Hauptkomponentenanalyse (*principal component analysis* (PCA)) zu einem motorischen Index, dem sog. motorischen Gesamtwert zusammen. Die Daten des NIHSS flossen nicht in diese Analyse des motorischen Indexes mit ein, da dieser neben der Motorik auch weitere neurologisch relevante Funktionssysteme erfasst. Die Ergebnisse des motorischen Gesamtwertes und des NIHSS

dienten zur Berechnung der Korrelation zwischen dem motorischen bzw. neurologischen Defizit mit den Parametern der evozierten Aktivität. Auch die motorische, funktionelle Erholung wurde analog dem Vorgehen von Rehme et al.⁸⁷ durch einen Erholungswert berechnet und somit operationalisiert. Zur Berechnung diente die relative Differenz zwischen dem motorischen Gesamtwert in der Subakutphase und der Erholungsphase nach drei Monaten. Die Formel zur Berechnung des Index lautete wie folgt:

$$\text{Erholungsindex} = \frac{(\text{Eingangsuntersuchung} - \text{Follow-up})}{1 + \text{Follow-up}}$$

Dieser motorische Erholungsindex wurde z-transformiert und anschließend mittels PCA zu einem Erholungswert berechnet. Hierbei repräsentierte die erste Komponente die motorische Erholung der oberen Extremität⁸⁷.

3.9 Statistik

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS (Version 23, IBM®, Endicott, USA) durchgeführt. Alle Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Zusätzlich wird bei den behavioralen Daten und elektrophysiologischen Parametern der Median wie auch das Minimum und Maximum dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Analysen mit einem $p < 0,05$ festgelegt.

Im ersten Analyseschritt wurde als Voraussetzung für den Einsatz parametrischer bzw. nicht-parametrischer statistischer Verfahren die Normalverteilung der relevanten Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests ermittelt. Die behavioralen Daten sowie die kortikale Erregbarkeit wurden mittels Mann-Whitney-U-Test zwischen den Patientinnen und Patienten und der Kontrollgruppe in der Eingangsuntersuchung verglichen. Dieser nicht-parametrische Vergleich kam auch für die Untersuchung der behavioralen Daten und der kortikalen Erregbarkeit innerhalb der Patientengruppe zum Einsatz. Hierbei wurden die Ergebnisse der Eingangsuntersuchung mit dem Follow-up verglichen. Patienten ohne auslösbares MEP bei maximaler Stimulatorleistung wurden mit 100 % in die Analysen mit einbezogen. Für abhängige Vergleiche innerhalb der Gruppe der Patientinnen und Patienten kam ein Wilcoxon-Test, als nicht-parametrischer Vergleich, zum Einsatz. Zur Analyse der Gruppeneffekte zwischen der Subgruppe der motorisch schwer betroffenen Patientinnen und Patienten, der motorisch leicht betroffenen Patientinnen und Patienten und der Kontrollgruppe für die Parameter Komplexität, LMFP und natürlichen Frequenz, wurde jeweils ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Als post-hoc Analyse wurden Mann-Whitney-U-Tests verwendet. Alle Ergebnisse der post-hoc Analysen wurden zur Vermeidung einer Kumulierung des Alpha-Fehlers bei multiplen Vergleichen nach Bonferroni korrigiert.

Zur Untersuchung des Einflusses des motorischen Defizits im frühen subakuten Stadium zwischen den Gruppen kam eine „*k-Means-Cluster*“ Analyse zum Einsatz, welche die Teilnehmenden der Studie anhand ihres motorischen Defizits eine motorisch schwer und eine motorisch leicht betroffene Gruppe zusammenfasst ⁵⁹. Hierbei zeigte sich in früheren Untersuchungen bereits eine sehr gute Einordnung, wenn sich die Werte des ARAT mindestens 12 Punkte und die der Griffkraft mindestens um 20 % zwischen den Gruppen unterscheiden ^{61,212}.

Zum Einfluss des Zusammenhangs zwischen dem motorischen und neurologischen Defizit, mit den behavioralen Tests und TMS-EEG-Parametern, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Zur Untersuchung des Zusammenhangs dieser Parameter mit der motorischen Erholung wurde eine partielle Korrelation mit zwischen den konventionellen TMS-Parametern, wie auch den TMS-EEG-Parametern ermittelt. Da das initiale motorische Defizit einen entscheidenden Einfluss auf die Erholungsfähigkeit hat ^{51,59-62}, wurde dieses zur Vermeidung von Scheinkorrelationen in die Analyse mit einbezogen. Fehlende Werte wurden durch listenweisen Fallausschluss von den partiellen Korrelationsanalysen ausgenommen. Abschließend wurde zur Ermittlung des Potentials der motorischen Erholung eine lineare Regressionsanalyse zwischen der motorischen Erholung und dem motorischen Defizit ermittelt und diese durch konventionelle TMS-Parameter und die erhobenen TMS-EEG-Parameter ergänzt. Fehlende Werte wurden als listenweiser Fallausschluss von der Regressionsanalyse ausgenommen.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse setzen sich aus den Daten von 25 Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall im frühen, subakuten Stadium zusammen. Die erste Datenerhebung fand im Schnitt $6,8 \pm 2,6$ Tage nach stationärer Aufnahme in die Klinik für Neurologie statt. Das Patientenkollektiv bestand aus 22 männlichen und 3 weiblichen Teilnehmenden, mit einem Altersdurchschnitt von $66,2 \pm 10,1$ Jahren. Alle Patientinnen und Patienten erlitten einen ischämischen Schlaganfall, wobei bei 21 Teilnehmenden die rechte Hemisphäre und bei vier die linke Hemisphäre betroffen war. Als Kontrollgruppe dienten 15 altersgleiche Personen ($65,4 \pm 5,8$ Jahre) mit einer vergleichbaren Geschlechtsverteilung von 13 Männern und zwei Frauen. Zur Bestimmung der funktionellen motorischen Erholung konnten alle 25 Patientinnen und Patienten circa drei Monate später, d.h. $132,4 \pm 23,5$ Tage nach dem Schlaganfallereignis, für eine weitere Messung rekrutiert werden. Für weitere detaillierte Informationen zu den einzelnen Patientinnen und Patienten, zur Läsionslokalisation, RMT, MEP-Amplitude und den behavioralen Daten siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Darstellung der Merkmale, der behavioralen Daten und der TMS-Parameter der Patientinnen und Patienten.

Patient	Alter	Geschlecht	Händigkeit	Betroffene Hemisphäre	Lokalisation der Läsion	Tage nach Schlaganfall	RMT [%]		MEP [mV]		Relative Griffkraft [%]		ARAT		Motricity Index		NIHSS	
							Sitzung I	Sitzung II	Sitzung I	Sitzung II	Sitzung I	Sitzung II	Sitzung I	Sitzung II	Sitzung I	Sitzung II	Sitzung I	Sitzung II
1	71	M	R	R	Striatokapsulär	5	100,0	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	19,5	25,5	9,0	7,0
2	63	M	R	R	A. cerebri media	5	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	14,1	4,0	50,0	58,0	86,0	7,0	1,0
3	68	M	R	R	Aa. Lenticulostriate, Parietookzipital	6	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	13,5	13,5	10,0	9,0
4	54	M	R	R	Lenticulostriate	7	100,0	56,0	0,0	0,1	19,3	47,6	3,0	57,0	49,0	79,5	8,0	2,0
5	49	F	R	R	A. cerebri media	6	100,0	62,0	0,0	0,1	48,3	59,9	27,0	51,0	47,0	69,5	5,0	3,0
6	78	M	L	L	Basalganglien	11	100,0	100,0	0,2	0,0	2,3	13,9	3,0	7,0	16,5	67,5	7,0	3,0
7	59	M	L	L	Capsula interna	5	83,0	77,0	0,0	0,5	58,3	38,8	54,0	53,0	86,5	87,5	1,0	1,0
8	61	M	R	L	A. cerebri media	9	100,0	-	3,6	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	31,0	12,0	6,0
9	71	M	R	R	Aa. lenticulostriate	5	59,0	71,0	0,6	0,6	88,8	70,3	54,0	57,0	87,5	87,5	1,0	0,0
10	53	M	R	R	A. cerebri media	7	54,0	63,0	0,6	0,1	85,9	100,0	55,0	57,0	91,5	99,0	2,0	0,0
11	85	M	R	R	Pons	9	56,0	53,0	2,5	1,8	94,7	91,3	48,0	57,0	80,0	95,0	4,0	0,0
12	69	M	R	R	A. cerebri media	2	53,0	57,0	0,2	1,5	79,5	86,1	45,0	51,0	84,5	85,5	4,0	0,0
13	63	M	R	R	A. cerebri media	9	56,0	70,0	0,0	0,2	48,7	92,1	48,0	57,0	88,5	99,0	4,0	0,0
14	74	M	L	L	Basalganglien	5	100,0	64,0	0,0	0,2	23,8	77,9	47,0	55,0	83,0	83,5	5,0	2,0
15	75	F	R	L	Pons	6	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	45,5	12,0	7,0
16	79	F	R	L	Corona radiata	7	100,0	50,0	0,0	0,1	0,0	63,5	0,0	20,0	18,5	81,5	10,0	2,0
17	80	M	R	R	Corona radiata	2	100,0	100,0	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	3,0	16,0	52,0	10,0	6,0
18	76	M	R	R	A. cerebri media	10	43,0	42,0	0,2	0,8	80,0	96,0	53,0	54,0	90,0	95,5	2,0	2,0
19	64	M	R	L	Capsula interna	7	54,0	56,0	0,0	0,1	83,3	58,3	31,0	54,0	76,5	81,5	5,0	1,0
20	59	M	L	R	Basalganglien	7	100,0	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	41,0	29,0	11,0	10,0
21	51	M	R	L	A. cerebri media	12	100,0	100,0	0,4	0,0	0,0	17,3	0,0	4,0	14,0	48,0	14,0	9,0
22	74	M	R	R	A. cerebri media	6	70,0	67,0	0,4	1,0	67,2	74,8	52,0	57,0	77,0	99,0	4,0	2,0
23	52	M	R	L	A. cerebri media	4	44,0	48,0	0,0	1,0	65,8	93,8	22,0	56,0	61,5	99,0	8,0	2,0
24	59	M	R	L	Capsula interna	7	100,0	46,0	0,1	0,0	29,3	26,9	3,0	38,0	45,5	67,5	7,0	5,0
25	68	M	R	L	Aa. lenticulostriate	11	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	13,5	16,0	11,0	9,0
Mittelwert	66,2					6,8	82,9	71,9	0,4	0,4	35,0	44,9	22,0	33,5	50,3	69,0	6,9	3,6
SD	10,1					2,6	22,6	21,3	0,9	0,5	36,5	38,0	23,6	25,7	32,7	28,1	3,7	3,3

4.1 Behaviorale Daten

Die Kohorte der Patientinnen und Patienten umfasste ein heterogenes und somit breites Spektrum an Ausprägungen des motorischen Defizits der oberen Extremität, mit einem hohen Anteil an motorisch schwer Betroffenen. Die Gesamtgruppe der Patientinnen und Patienten verfügte in den motorischen Tests über eine absolute Griffkraft der betroffenen Hemisphäre von $24,6 \pm 25,4$ kPa (Median (*Md*) 24,3; 0,0 - 69,3), eine relative Griffkraft von $35,0 \pm 36,5$ % (*Md* 23,8; 0,0 - 94,7). Im ARAT erreichten die Betroffenen einen Wert von $22,0 \pm 23,6$ (*Md* 4,0; 0,0 - 55,0), und im MI einen Wert von $50,3 \pm 32,7$ (*Md* 49,0; 0,0 - 91,5). Das neurologische Defizit, gemessen am NIHSS, betrug bei Aufnahme auf die hausinterne Stroke Unit $8,4 \pm 7,2$ (*Md* 7,0; 1,0 - 35,0) und unterschied sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit einem Wert von $6,9 \pm 3,7$ (*Md* 7,0; 1,0 - 14,0) nicht signifikant ($p = 0,27$). Insgesamt verfügten zehn Patientinnen und Patienten in den motorischen Tests über keine motorische Restfunktion der oberen Extremität und hatten somit eine vollständige Plegie (siehe Tabelle 1). Die Teilnehmenden der Kontrollgruppe zeigten in der Eingangsuntersuchung eine mittlere absolute Griffkraft der dominanten Hand von $86,3 \pm 18,9$ kPa (*Md* 87,3; 46,0 - 129,3), eine relative Griffkraft der dominanten Hand von $106,0 \pm 11,3$ % (*Md* 105,5; 84,6 - 124,0) einen ARAT-Wert von $57,0 \pm 0,0$ und einem MI-Wert von $99,0 \pm 0,0$. Da bei keinem der Teilnehmenden der Kontrollgruppe ein neurologisches Defizit bzw. eine neurologische Vorerkrankung vorlag, betrug der NIHSS $0,0 \pm 0,0$.

Alle 25 Teilnehmenden der Schlaganfallgruppe konnten für eine Verlaufsmessung nach circa drei Monaten $132,4 \pm 23,5$ Tage nach Schlaganfallereignis (*Md* 125,0 Tage) erneut rekrutiert werden. Hierbei präsentierten die Teilnehmenden eine absolute Griffkraft von $33,5 \pm 30,7$ kPa (*Md* 4,0; 0,0 - 55,0), eine relative Griffkraft von $44,9 \pm 38,0$ % (*Md* 47,6; 0,0 - 100,0), einen ARAT-Wert von $33,5 \pm 25,7$ (*Md* 51,0; 0,0 - 57,0), einen MI-Wert von $69,0 \pm 28,1$ (*Md* 81,5; 13,5 - 99,0) und einem NIHSS-Wert von $3,6 \pm 3,3$ (*Md* 2,0; 0,0 - 10,0).

Aus den Werten der motorischen Tests der Eingangsuntersuchung wurde mittels einer PCA ein motorischer Gesamtwert für alle Teilnehmenden gebildet. Diese Analyse lieferte eine einfaktorielle Lösung, wobei die erste Komponente der Gesamtvarianz 95,4 % der Varianzaufklärung lieferte. Die Faktorladungen setzten sich dabei wie folgt zusammen: ARAT 0,98, relative Griffkraft 0,97 und MI 0,98 und bilden somit die erhobenen Messwerte hervorragend ab. Zur Verlaufskontrolle wurde analog ein motorischer Erholungswert berechnet. Hier lieferte die erste Komponente eine Varianzaufklärung von 91,7 % zur Gesamtvarianz. Die Faktorladungen setzten sich dabei wie folgt zusammen: ARAT 0,96, relative Griffkraft 0,95 und MI 0,96 und bilden somit auch hier die erhobenen Messwerte hervorragend ab. Basierend auf diesem motorischen Gesamtwert verfügte die Gruppe der Patientinnen und Patienten in der Eingangsuntersuchung über eine signifikant reduzierte

motorische Funktion ($z = -5,239$, $p < 0,001$) und ein höheres neurologisches Defizit, gemessen am NIHSS ($z = -5,389$, $p < 0,001$) verglichen mit der Kontrollgruppe. Über einen Zeitraum von circa drei Monaten kam es in der Gruppe der Betroffenen zu einer signifikanten Reduktion des motorischen Defizits ($z = -3,861$, $p < 0,001$) und des neurologischen Defizits ($z = -4,218$, $p < 0,001$). Verglichen mit der Kontrollgruppe war das motorische Defizit auch nach drei Monaten noch signifikant ausgeprägt ($z = -2,975$, $p < 0,01$).

Zur weiteren Differenzierung und Analyse des sehr heterogenen Kollektivs an Patientinnen und Patienten wurden diese mittels einer Clusteranalyse in zwei verschiedene Gruppen mit verschiedenen Ausprägungen des motorischen Defizits der oberen Extremität eingeteilt. Diese Einteilung erfolgte, wie in der Untersuchung von Rehme et al.⁵⁹, durch die Werte des ARAT sowie der relativen Griffkraft, welche eine gute Differenzierung in einem heterogenen Kollektiv von Betroffenen nach einem Schlaganfall zuließ. Dabei wurde folgende Einteilung ermittelt: ein Cluster bestehend aus Patientinnen und Patienten mit geringem Defizit (Clustercenter mit 44,5 im ARAT und 72,8 % relative Griffkraft) und ein Cluster bestehend aus Patientinnen und Patienten mit schwerem Defizit (Clustercenter bei 4,3 im ARAT und 5,3 % der relativen Griffkraft). Diese Clusterlösung entspricht dabei in etwa den empfohlenen Kriterien, welche mindestens zwölf Punkte Unterschied zwischen den ARAT-Werten und eine Abweichung von mindestens 20 % im Griffkraftindex zwischen den Gruppen vorsieht^{61,212}. Hiernach wurden für die weiteren Analysen 14 Patientinnen und Patienten als motorisch schwer betroffen (Cluster 1) und 11 als motorisch leicht betroffen (Cluster 2) eingestuft.

Nach Differenzierung der zuvor beschriebenen Subgruppen (Cluster 1 und Cluster 2) wiesen die 14 Patientinnen und Patienten mit schwerem motorischem Defizit (Cluster 1) insgesamt eine absolute Griffkraft der betroffenen Hemisphäre von $5,0 \pm 10,2$ kPa (*Md* 0,0; 0,0 - 30,7) und eine relative Griffkraft von $5,3 \pm 10,4$ % (*Md* 0,0; 0,0 - 29,3) auf. Im ARAT erreichten die schwer Betroffenen initial einen Wert von $4,3 \pm 12,4$ (*Md* 0,0; 0,0 - 47,0) und im MI einen Wert von $27,7 \pm 24,0$ (*Md* 17,5; 0,0 - 83,0). Im Follow-up betrug absolute Griffkraft der betroffenen Hemisphäre der motorisch schwer Betroffenen insgesamt $13,6 \pm 19,7$ kPa (*Md* 5,2; 0,0 - 64,7), die relative Griffkraft $18,7 \pm 26,2$ % (*Md* 7,0; 0,0 - 77,9). Im ARAT erreichten die schwer Betroffenen einen Wert von $16,7 \pm 22,8$ (*Md* 3,5; 0,0 - 57,0) und im MI einen Wert von $51,9 \pm 26,0$ (*Md* 50,0; 13,5 - 86,0). Insgesamt erholten sich die schwer Betroffenen motorisch signifikant zur Eingangsuntersuchung ($z = -2,783$, $p < 0,01$), gemessen am motorischen Index. Das neurologische Defizit, gemessen am NIHSS, betrug bei Aufnahme auf die hausinterne Stroke Unit $10,5 \pm 8,5$ (*Md* 8,5; 3,0 - 36,0) und unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,94$) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung mit $9,5 \pm 2,5$ (*Md* 10,0; 5,0 - 14,0). Insgesamt kam es nach drei Monaten auch hier zu einer signifikanten Erholung der neurologischen Erholung ($z = -3,420$, $p < 0,01$) mit einer Reduktion des NIHSS-Werts auf 5,6

$\pm 3,1$ (*Md* 6,0; 1,0 - 10,0). Die 11 Patientinnen und Patienten mit leichtem motorischem Defizit (Cluster 2) verfügten in der Eingangsuntersuchung über eine absolute Griffkraft der betroffenen Hemisphäre von $49,5 \pm 14,0$ kPa (*Md* 53,7; 26,7 - 69,3), eine relative Griffkraft von $72,8 \pm 16,1$ % (*Md* 79,5; 48,3 - 94,7). Im ARAT erreichten die leicht Betroffenen einen Wert von $44,5 \pm 12,0$ (*Md* 48,0; 22,0 - 55,0) und im MI einen Wert von $79,1 \pm 13,7$ (*Md* 84,5; 47,0 - 91,5). Im Follow-up betrug absolute Griffkraft der leicht Betroffenen insgesamt $58,8 \pm 22,3$ kPa (*Md* 59,7; 27,0 - 96,7), die relative Griffkraft $78,3 \pm 19,5$ % (*Md* 86,1; 38,8 - 100,0). Im ARAT erreichten die leicht Betroffenen im Follow-up einen Wert von $54,9 \pm 2,4$ (*Md* 56,0; 51,0 - 57,0) und im MI einen Wert von $90,7 \pm 9,5$ (*Md* 95,0; 69,5 - 99,0). Auch die Gruppe der leicht Betroffenen erholte sich motorisch signifikant zur Eingangsuntersuchung ($z = -2,845$, $p = 0,004$), gemessen am motorischen Index. Das neurologische Defizit, gemessen am NIHSS, betrug bei Aufnahme auf die hausinterne Stroke Unit $5,7 \pm 4,1$ (*Md* 5,0; 1,0 - 14,0) und verringerte sich zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung nicht signifikant ($z = -1,842$, $p = 0,07$) auf $3,6 \pm 2,1$ (*Md* 4,0; 1,0 - 8,0). Wie auch für das motorische Defizit wies die Gruppe der leicht Betroffenen jedoch eine signifikante Veränderung des NIHSS-Wertes über drei Monate auf ($z = -2,699$, $p < 0,01$), wobei sich der Wert auf $1,0 \pm 1,1$ (*Md* 1,0; 0,0 - 3,0) verringerte.

4.2 Kortikale Erregbarkeit

Zur Erfassung von Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit wurde die RMT und das MEP der Patientinnen und Patienten erfasst und mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Hierbei zeigte sich im nicht-parametrischen Mittelwertvergleich eine signifikant erhöhte RMT des ipsiläsionalen M1 der Patientinnen und Patienten in der subakuten Phase ($z = -3,661$, $p < 0,001$), mit $82,9 \pm 22,6$ % MSO (*Md* 100,0; 43,0 - 100,0), im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe mit $55,0 \pm 11,2$ % MSO (*Md* 51; 39,0 % - 75,0). In der Follow-up-Messung der Patientinnen und Patienten betrug die RMT $71,9 \pm 20,8$ % MSO (*Md* 67; 42,0 - 100,0) und unterschied sich auch zu diesem Zeitpunkt signifikant von der Kontrollgruppe ($z = -2,518$, $p = 0,01$). Verglichen mit der RMT der Eingangsuntersuchung konnte jedoch keine signifikante Reduktion der RMT im Follow-up innerhalb der Gruppe der Patientinnen und Patienten festgestellt werden ($p = 0,15$). Bei insgesamt 15 der 25 Patienten ließ sich trotz maximaler Stimulatorleistung kein MEP ableiten. d.h. diese waren MEP-negativ. Bei diesen Patientinnen und Patienten wurde die RMT der kontralateralen Hemisphäre bestimmt. Die kontralaterale RMT dieser 15 Patientinnen und Patienten unterschied sich mit $59,5 \pm 13,4$ % MSO (*Md* 57; 44,0 - 100,0) weder von den Kontrollpersonen ($p = 0,27$) noch von den zehn Patientinnen und Patienten bei welchen sich ein MEP ableiten ließ ($p = 0,85$). Diese MEP-positiven wurden mit $57,2 \pm 11,8$ % MSO (*Md* 55; 43,0 - 88,0) stimuliert. Nach Differenzierung anhand des motorischen Defizits wurden auch die ermittelten Cluster separat betrachtet. In der Subgruppe

der motorisch schwer Betroffenen betrug die RMT initial $100,0 \pm 0,0$ % MSO (*Md* 100; 100,0 - 100,0), welche sich signifikant von der Kontrollgruppe unterschied ($z = -4,866$, $p < 0,001$). Die RMT reduzierte sich zum im Follow-up signifikant ($z = -2,201$, $p < 0,05$) auf $82,3 \pm 22,8$ % MSO (*Md* 100; 46,0 - 100,0). Im Cluster der motorisch leicht Betroffenen zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe in der Eingangsuntersuchung ($p = 0,26$) noch eine statistisch signifikante Veränderung der RMT von initial $61,1 \pm 17,1$ % MSO (*Md* 56; 43,0 - 100,0) auf $60,6 \pm 10,5$ % MSO (*Md* 62; 42,0 - 77,0) im Follow-up nach drei Monaten ($p = 0,53$).

Die MEP-Amplituden betragen bei den Patientinnen und Patienten $0,4 \pm 0,9$ mV (*Md* 0,0; 0,0 - 3,6) und unterschieden sich signifikant ($z = -2,653$, $p < 0,01$) von der Kontrollgruppe mit $0,5 \pm 0,4$ mV (*Md* 0,4; 0,1 - 1,4). Auch im Follow-up wiesen die Betroffenen eine MEP-Amplitude von $0,4 \pm 0,5$ mV (*Md* 0,1; 0,0 - 1,8), welche sich signifikant von denen der Kontrollgruppe unterschied ($z = -2,518$, $p = 0,01$). Im Vergleich mit der Eingangsuntersuchung konnte jedoch keine signifikante Veränderung im Zeitraum über drei Monate nachgewiesen werden ($p = 0,64$). Nach Ausschluss der 15 initial MEP-negativen (MEP $0,0 \pm 0,0$ mV, davon 14 Personen motorisch schwer betroffen, eine Person motorisch leicht betroffen) betrug die Amplitude der zehn MEP-positiven Patientinnen und Patienten $1,0 \pm 1,1$ mV (*Md* 0,5; 0,2 - 3,6), welche insgesamt keinen Unterschied zur Kontrollgruppe aufwiesen ($z = -0,995$, $p = 0,34$). Die MEP-Amplitude dieser Gruppe wurde im Follow-up mit $0,76 \pm 0,60$ mV (*Md* 0,7; 0,1 - 1,83) erhoben, welche sich damit nicht signifikant zur Eingangsuntersuchung unterschied. ($z = -0,153$, $p = 0,88$). Ein ähnliches Muster zeigte sich in der Analyse der Cluster der Ausprägung des motorischen Defizites. Die 11 motorisch leicht Betroffenen (zehn Personen MEP-positiv, eine Person MEP-negativ) verfügten in der Eingangsuntersuchung über eine MEP-Amplitude von $0,9 \pm 1,1$ mV auf (*Md* 0,4; 0,0 - 3,61), welche sich nicht von der Kontrollgruppe unterschied ($p = 0,61$) und auch im Follow-up keine signifikante Veränderung ($p = 0,93$) mit $0,7 \pm 0,6$ mV (*Md* 0,6; 0,1 - 1,8) aufwies. Das Cluster der 14 motorisch schwer Betroffenen (alle MEP-negativ) wies eine MEP-Amplitude in der Eingangsuntersuchung von $0,0 \pm 0,0$ mV (*Md* 0,0; 0,0 - 0,0) auf, welche sich signifikant ($z = -4,812$, $p < 0,001$) von der Kontrollgruppe unterschied. Im Follow-up wurde eine signifikante Erhöhung der MEP-Amplitude ($z = -2,023$, $p < 0,05$) von $0,0 \pm 0,1$ mV (*Md* 0,0; 0,0 - 0,2) im Vergleich zur Eingangsuntersuchung erfasst.

4.2.1. Zusammenhang zwischen der kortikalen Erregbarkeit und dem motorischen und neurologischen Status

In einer nicht-parametrischen Korrelationsanalyse mittels Rangkorrelation nach Spearman, zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der RMT und dem motorischen Defizit in der Eingangsuntersuchung, gemessen am motorischen Gesamtwert, wiesen Patientinnen und Patienten mit einem stärkeren motorischen Defizit eine höhere RMT und geringere MEP-Amplituden auf. Der motorische Gesamtwert war bei Analyse der Gesamtstichprobe negativ zur RMT korreliert ($r = -0,73$, $p < 0,001$; Patienten ohne MEP wurden mit $100,0\%$ RMT nach MSO in die Auswertung mit aufgenommen). Zudem zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Amplitude des MEP und des motorischen Gesamtwertes ($r = 0,68$, $p < 0,001$). Für das initiale neurologische Defizit, gemessen am NIHSS in der Eingangsuntersuchung konnte eine positive Korrelation mit der RMT ($r = 0,73$, $p < 0,001$) und eine negative Korrelation für die MEP-Amplitude ($r = -0,70$, $p < 0,001$) aufgezeigt werden (siehe Abbildung 13).

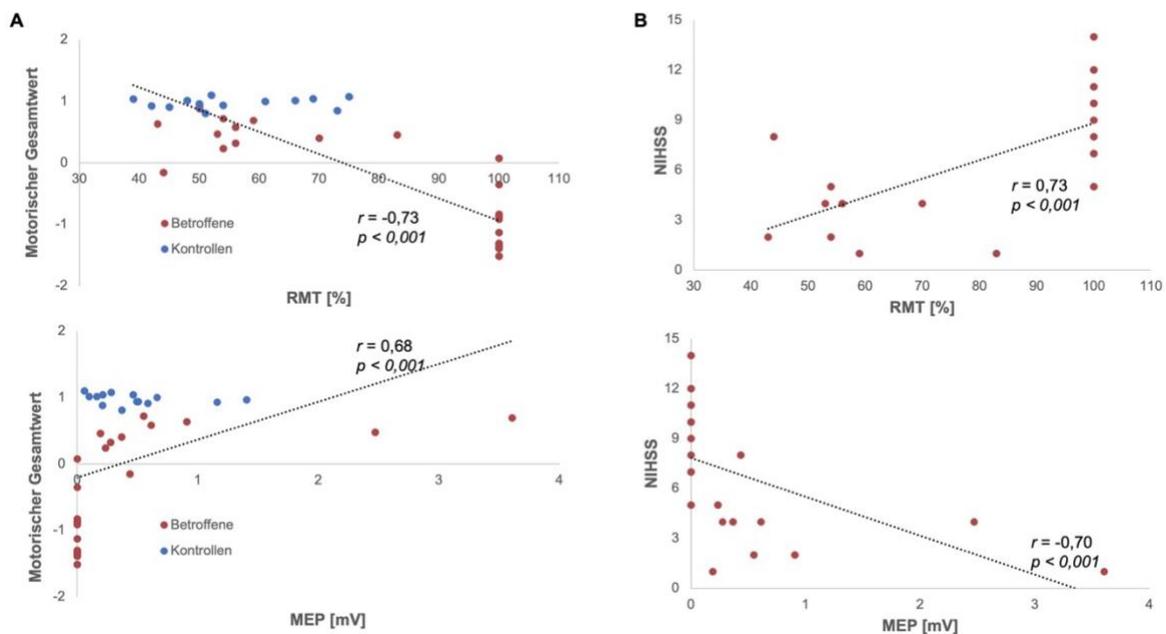


Abbildung 13: Darstellung der Korrelationen der RMT und der MEP-Amplitude mit A) dem motorischen Defizit, gemessen am motorischen Gesamtwert und B) dem neurologischen Defizit, gemessen am NIHSS, in der Subakutphase. Auf der x-Achse sind die RMT in %, bzw. die MEP-Amplitude in mV dargestellt.

Eine Differenzierung zwischen den motorisch schwer und den motorisch leicht Betroffenen konnte nicht sinnvoll durchgeführt werden, da in der Gruppe der schwer Betroffenen alle Eingeschlossenen eine RMT von $100,0 \pm 0,0\%$ MSO und eine MEP-Amplitude von $0,0 \pm 0,0$ mV aufwiesen und somit aufgrund der Konstanz einer der beiden Korrelationsvariablen keine Korrelationsanalyse möglich war.

4.3 Transkraniell evozierte Potentiale (TEPs)

Zum Vergleich der evozierten Potentiale aller Teilnehmenden wurde das TEP der Patientinnen und Patienten mit dem TEP der Teilnehmenden der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Zudem sollten Unterschiede zwischen dem Cluster der motorisch schwer Betroffenen und der motorisch leicht Betroffenen betrachtet werden. Die Analyse des TEPs offenbarte deutliche Unterschiede innerhalb der Gruppe der Patientinnen und Patienten im subakuten Stadium. Diese ließen sich anhand der Morphologie in zwei Gruppen einteilen (siehe Abbildung 14, 15 und 17). Hierbei wurden vor allem zwei verschiedene charakteristische Muster bei den Patientinnen und Patienten evident, wobei eine Subgruppe der motorisch schwer Betroffenen ($n = 7$, alle MEP-negativ) deutlich vom Oszillationsmuster der restlichen Teilnehmenden abwich (siehe Abbildung 15). Die gesunden Teilnehmenden zeigten das typische Muster eines TEP^{95,171}. Dieses ist charakterisiert durch eine negative Komponente direkt nach Stimulation, gefolgt von einer positiven Komponente und einem dominanten negativen Ausschlag (siehe Abbildung 14). Die topographische Analyse zeigte eine Weiterleitung des evozierten Potentials zur kontralateralen Hemisphäre, auf welcher sich in der Folge positive und negative Potentialschwankungen ableiten ließen (siehe Abbildung 14). Die Amplituden betragen dabei zwischen circa -6 bis 6 μV und die Dauer des induzierten Potentials betrug circa 350 ms. Insgesamt verfügten 18 der 25 Betroffenen unabhängig der Ausprägung ihres motorischen Defizites über ein mit den Teilnehmenden der Kontrollgruppe vergleichbares und komplexes evoziertes Potential mit einem Muster von positiven und negativen Ausschlägen bei einer Amplitude von circa -10 bis 6 μV . Dieses evozierte Potential wurde wie auch in der Stichprobe der Kontrollgruppe auf die kontralaterale Hemisphäre übertragen und hielt für circa 300 ms an (siehe Abbildung 14 und 15). Im Gegensatz dazu zeigte eine Subgruppe von sieben der motorisch schwer betroffenen Patientinnen und Patienten ein relativ simples, biphasisches evoziertes Potential. Dieses biphasische Potential wies eine hohe Amplitude mit einer peak-to-peak Amplitude von circa 80 μV auf, wobei die positive Komponente für etwa 100 ms andauerte. Im Anschluss an die positive Komponente ließen sich keine weiteren deutlichen Oszillationen ableiten (siehe Abbildung 14 und 15). Da diese biphasische Komponente bei einer Untergruppe von schwer betroffenen Patientinnen und Patienten keinerlei Ähnlichkeit mit den TEP-Komponenten der gesunden Teilnehmenden aufwies und somit keine eindeutige Zuordnung zu den etablierten Latenzbereichen (z.B. N15, P30, N45, N100 etc., siehe Kapitel 2.4.1.) möglich war, wird im Weiteren bei diesen Patientinnen und Patienten lediglich von einer frühen Komponente bis 100 ms und einer darauffolgenden späten Komponente zwischen 100 und 200 ms gesprochen.

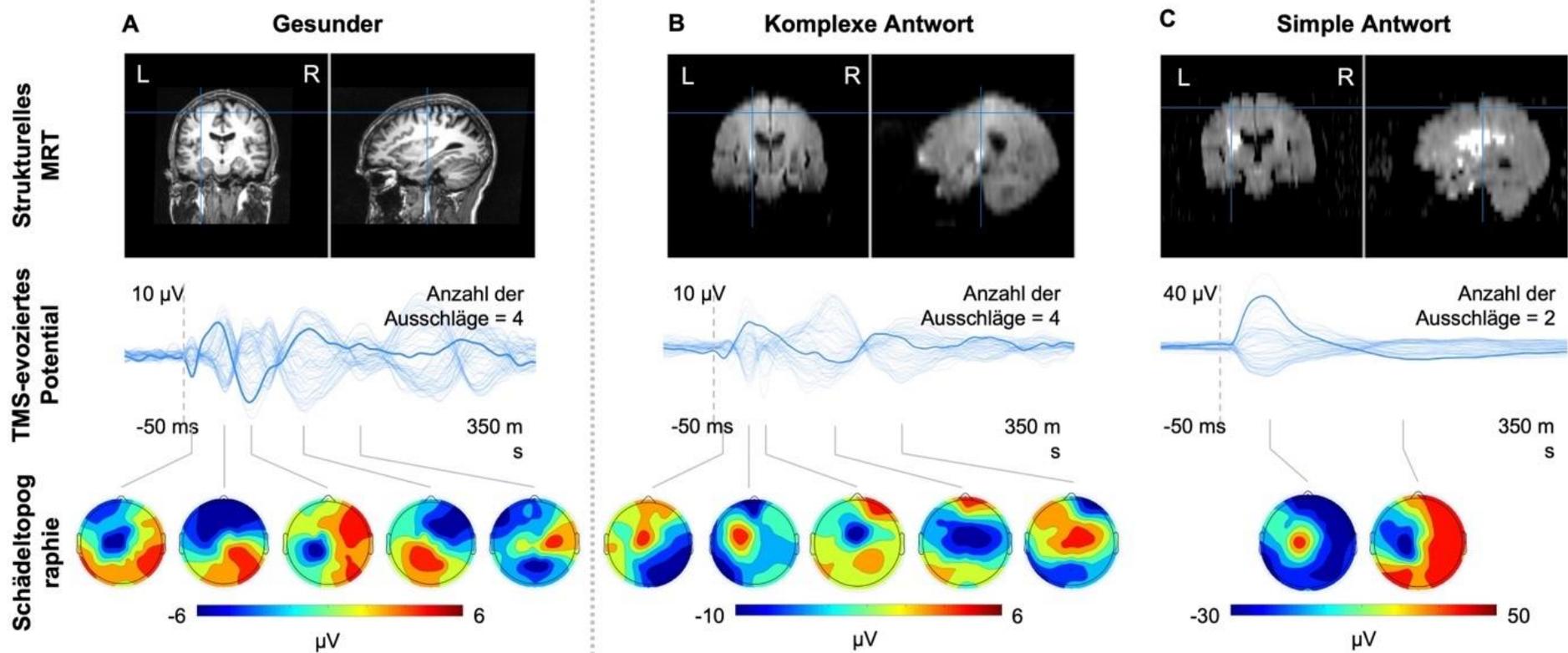


Abbildung 14: Exemplarische Darstellung der transkranial evozierten Aktivität (A) eines gesunden Teilnehmenden, (B) eines Teilnehmenden nach Schlaganfall mit einem komplexen Antwortmuster und (C) eines Teilnehmenden nach Schlaganfall mit einem simplen Antwortmuster. Obere Reihe: Lage der Läsion, dargestellt in einer DWI-Sequenz. Für den gesunden Teilnehmenden liegt das strukturelle MRT mittels T1-Wichtung vor. Mittlere Reihe: Schmetterlingsplot, welcher das TEP jeder der 62 EEG-Elektroden darstellt (fette Linie: Stimulationselektrode C3 bzw. C4). Die x-Achse repräsentiert in dieser Reihe die Zeit vor und nach Stimulation in ms, die y-Achse die Amplitude des TEPs in μV . Untere Reihe: Topographische Plots der TMS-evozierten Antworten über einen Zeitraum von -50 bis 350 ms nach Stimulation. Die farblichen Markierungen zeigen die transkranial evozierte Aktivität des jeweiligen Kortexareals in μV an.

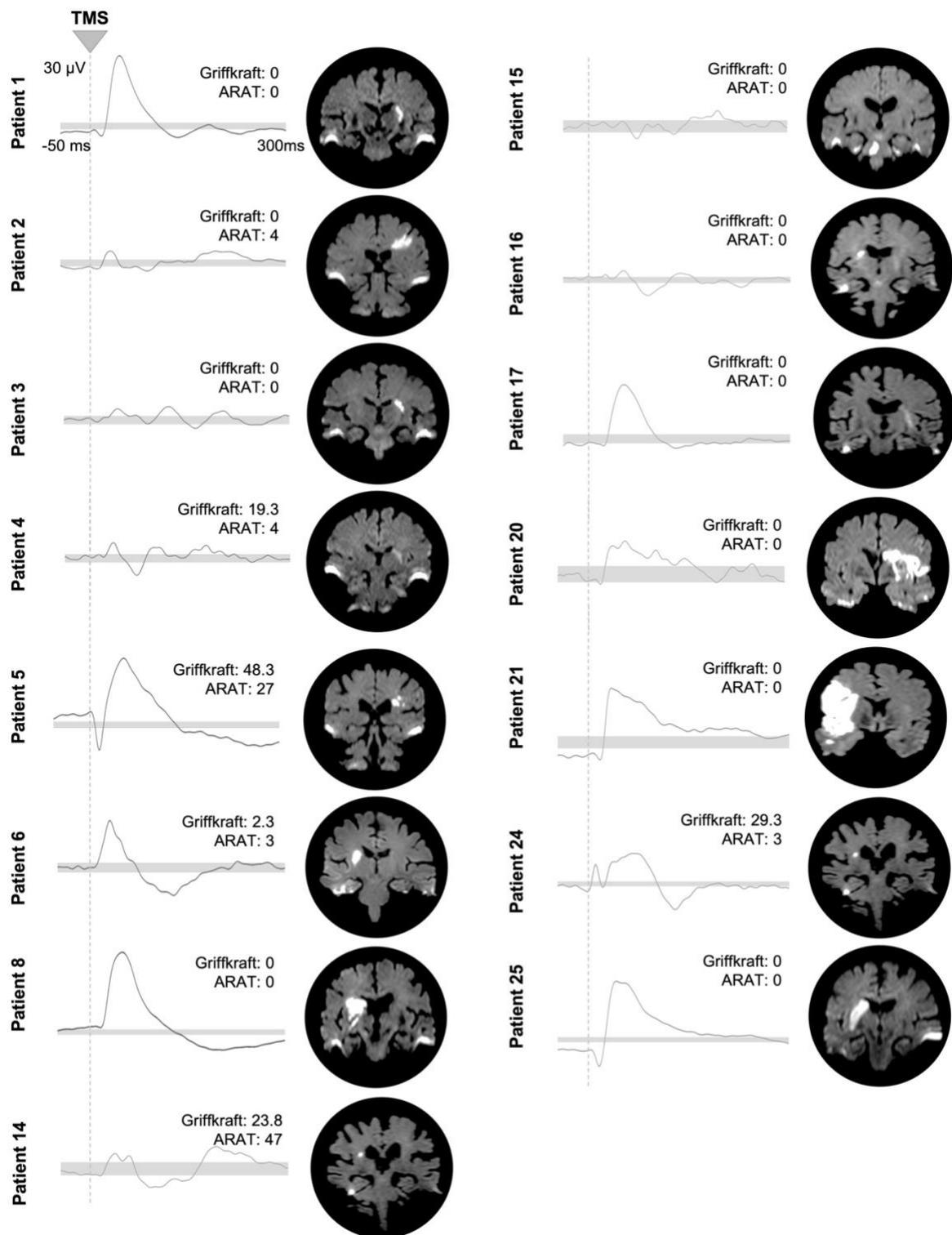


Abbildung 15: Individuelle TMS-EEG-Antworten des stimulierten ipsiläsionalen M1 für alle Patientinnen und Patienten ohne erhaltenes MEP (14 motorisch schwer betroffen, einer motorisch leicht betroffen) in der frühen subakuten Phase nach Schlaganfall. Die grauen Balken zeigen das 99%ige Konfidenzintervall an, das durch Bootstrap-Statistik abgeleitet wurde. Neben den TEP-Plots sind die entsprechenden motorischen Scores der einzelnen Patientinnen und Patienten dargestellt. Zusätzlich sind koronale Schnitte der einzelnen diffusionsgewichteten MRTs abgebildet, die die akute ischämische Läsion zeigen. Es muss beachtet werden, dass die bilateralen Hyperintensitäten an den Temporallappen aus Suszeptibilitätsartefakten resultieren.

4.4 Komplexität des evozierten Potentials

Zur Beurteilung und zum Vergleich der Komplexität der TMS-induzierten EEG-Aktivität wurden alle signifikanten Amplituden bis 300 ms nach Stimulus erfasst. Hierbei erfassten wir für die Gesamtgruppe der Patientinnen und Patienten $3,1 \pm 1,3$ Amplituden ($Md\ 3,0; 1,0 - 5,0$) und für die Teilnehmenden der Kontrollgruppe $4,8 \pm 1,0$ Amplituden ($Md\ 5,0; 3,0 - 7,0$) abgeleitet. In einem nicht-parametrischen Mittelwertvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test war die Komplexität des TEPs der Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ($z = -3,566, p < 0,001$) (siehe Abbildung 16). Bei differenzierter Betrachtung der verschiedenen Cluster an motorischer Einschränkung wiesen die motorisch schwer Betroffenen $2,4 \pm 1,2$ Amplituden ($Md\ 2,0; 1,0 - 4,0$) und die leicht Betroffenen $3,9 \pm 1,0$ Amplituden ($Md\ 4,0; 2,0 - 5,0$) auf. Ein Vergleich mittels Kruskal-Wallis-Test zur Untersuchung von Gruppenunterschieden anhand des Schweregrads der Beeinträchtigung deckte dabei einen signifikanten Einfluss der klinischen Symptomatik auf die Komplexität des TEPs auf ($p < 0,001, \chi^2(2) = 18,535$). In der post-hoc Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test fanden wir, dass dabei vorwiegend schwer betroffene Patientinnen und Patienten ein stark verringertes Komplexitätsmuster sowohl zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$; korrigiert nach Bonferroni für multiple Vergleiche) als auch zu den motorisch leicht Betroffenen ($p < 0,05$; korrigiert nach Bonferroni für multiple Vergleiche) aufweisen. Dagegen unterschieden sich motorisch leicht Betroffene ($p = 0,15$; korrigiert nach Bonferroni für multiple Vergleiche) nicht signifikant in ihrer Komplexität zur Kontrollgruppe (siehe Abbildung 16).

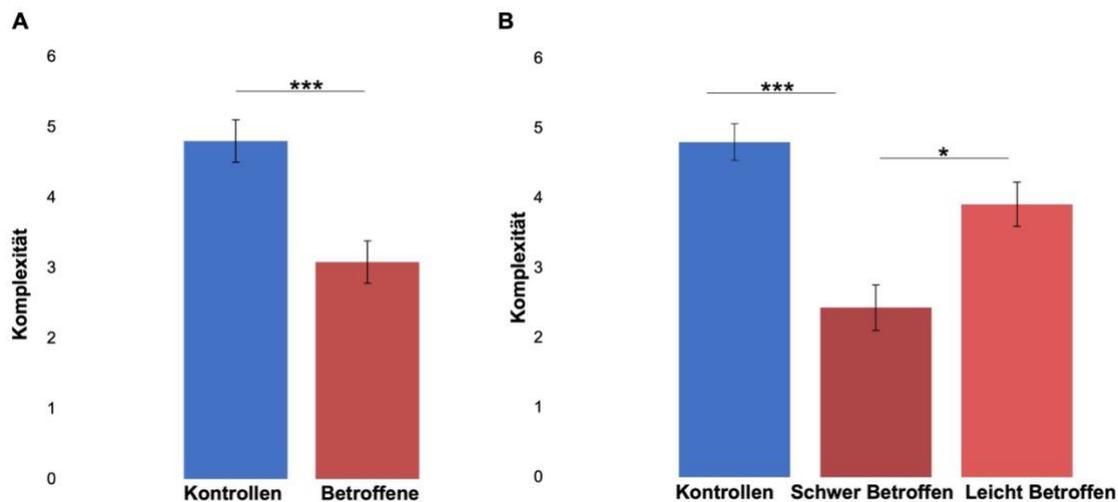


Abbildung 16: Gruppenvergleich der Komplexität des TEPs zwischen A) der der Kontrollgruppe (blau) und der Gesamtgruppe der Patientinnen und Patienten (rot) und B) zwischen der Kontrollgruppe (blau), den motorisch schwer Betroffenen (dunkelrot) und motorisch leicht Betroffenen (hellrot). Auf der y-Achse der Balkendiagramme sind die Mittelwerte mit Standardfehler der signifikanten Ausschläge des TEP dargestellt. Signifikante Unterschiede sind mit Sternchen markiert (* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$).

4.5 Lokale mittlere Feldstärke (LMFP)

Zur Ermittlung von Gruppenunterschieden und Charakteristiken der Amplituden wurde die LMFP für den stimulierten M1 innerhalb von 200 ms nach Stimulation erfasst (siehe Abbildung 17). Dies betrug für die Patientinnen und Patienten $209,8 \pm 133,4 \mu\text{V}$ (*Md* 163,7; 51,3 - 533,9) und für die Kontrollgruppe $137,3 \pm 83,9 \mu\text{V}$ (*Md* 108,0; 26,8 - 273,2). Diese Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ($z = -1,718$, $p = 0,09$). Aufgrund der deskriptiven Analyse des TEP, welches eine stark veränderte Morphologie in einer Subgruppe von Patientinnen und Patienten innerhalb der ersten 100 ms zeigte, wurde die LMFP analog zur weiteren Analyse separat für ein frühes Zeitfenster von 10 bis 100 ms und ein spätes Zeitfenster von 100 bis 200 ms nach Stimulation bestimmt. Während der ersten 10 bis 100 ms betrug die LMFP der Betroffenen $139,8 \pm 113,4 \mu\text{V}$ (*Md* 102,2; 24,8 - 439,9) und zwischen 100 bis 200 ms $80,8 \pm 40,1 \mu\text{V}$ (*Md* 75,5; 17,8 - 166,3). Bei den Teilnehmenden der Kontrollgruppe ließ sich nach Stimulation des M1 in den ersten 10 bis 100 ms eine LMFP von $61,4 \pm 38,2 \mu\text{V}$ (*Md* 49,5; 14,8 - 140,3) ableiten, welche sich signifikant von den Betroffenen unterschied ($z = -2,569$, $p < 0,01$). Für den Zeitraum zwischen 100 bis 200 ms nach TMS-Stimulation kein signifikanter Unterschied ($z = -0,612$, $p = 0,56$) für die LMFP zwischen der Kontrollgruppe mit $77,1 \pm 52,8$ (*Md* 55,0; 8,3 - 174,0) und den Betroffenen ermittelt werden (siehe Abbildung 18).

Des Weiteren wurden Patientinnen und Patienten zur detaillierteren Analyse des Zeitraums zwischen 10 ms und 100 ms anhand der Ausprägung ihres klinischen Beschwerdebildes miteinander verglichen. Bei Differenzierung zwischen den Subgruppen erzeugte die TMS-Stimulation eine LMFP in der Gruppe der schwer Betroffenen von $142,7 \pm 112,3 \mu\text{V}$ (*Md* 129,2; 24,8 - 439,9) und bei den leicht Betroffenen Werte von $136,3 \pm 120,1 \mu\text{V}$ (*Md* 101,7; 37,0 - 370,9). Wie auch im Vergleich der Gesamtgruppen, wurde durch die Subgruppenanalyse mittels Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen für den Zeitraum der ersten 10 ms bis 100 ms evident ($p = 0,03$, $\chi^2(2) = 6,751$). Bei genauerer Differenzierung zwischen den Subgruppen mittels post-hoc Tests (Mann-Whitney-U) innerhalb der ersten 100 ms nach Applikation des Stimulus zeigte sich, dass sich insbesondere die Gruppe der schwer Betroffenen (Cluster 1) von den Kontrollen unterscheidet ($p = 0,03$; korrigiert nach Bonferroni für multiple Vergleiche), während zwischen den motorisch leicht Betroffenen (Cluster 2) und der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied bestand ($p = 0,14$; korrigiert nach Bonferroni für multiple Vergleiche) (siehe Abbildung 19).

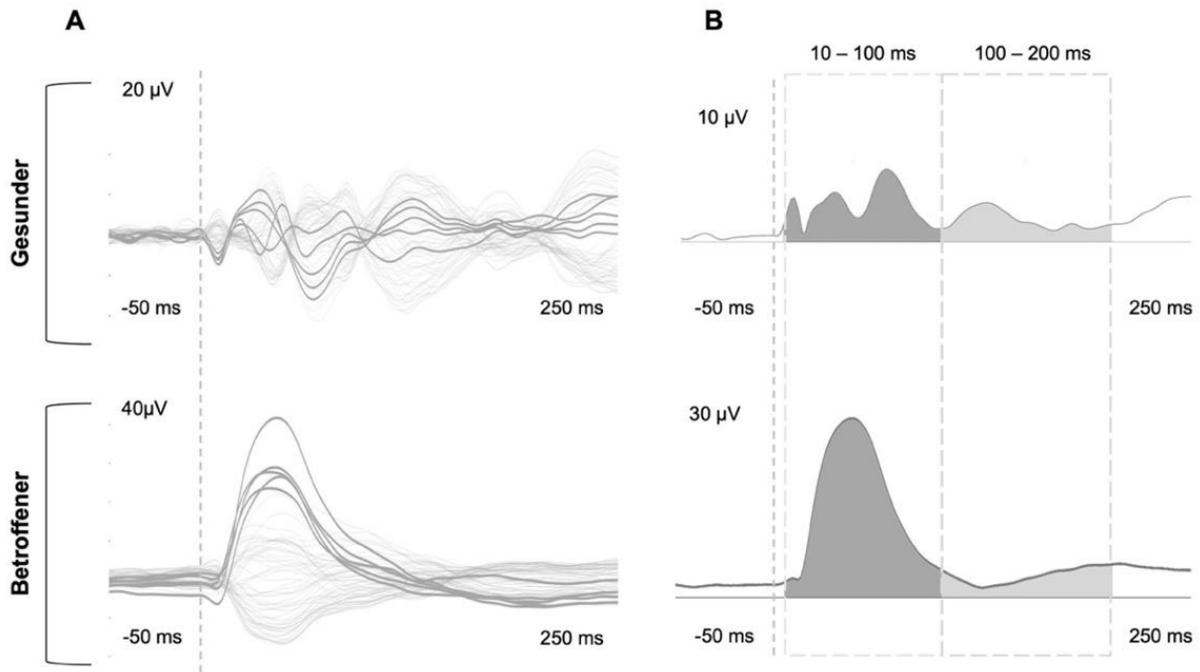


Abbildung 17: Darstellung (A) der TEPs und (B) der LMFP für jeweils einen repräsentativen Teilnehmenden der Kontrollgruppe (oben) und einen Teilnehmenden mit motorisch schwerem Defizit und simpler Antwort (unten). Die x-Achse repräsentiert die Zeit in ms, die y-Achse die Amplitude in µV. Die TEPs sind unter als Butterfly-Plots der EEG-Ableitung dargestellt, wobei jede Linie das gemittelte TEP über 100 Stimulationen einer EEG-Elektrode entspricht. Die hervorgehobenen Kanäle stellen den interessierenden Bereich dar, d.h. die Elektroden FC1-FC3-Cz-C1-C3 bzw. FC2-FC4-Cz-C2-C4. Die Darstellung der LMFP erfolgte unter für die beiden Zeitintervalle von 10-100 ms (dunkelgrau) und von 100-200 ms (hellgrau).

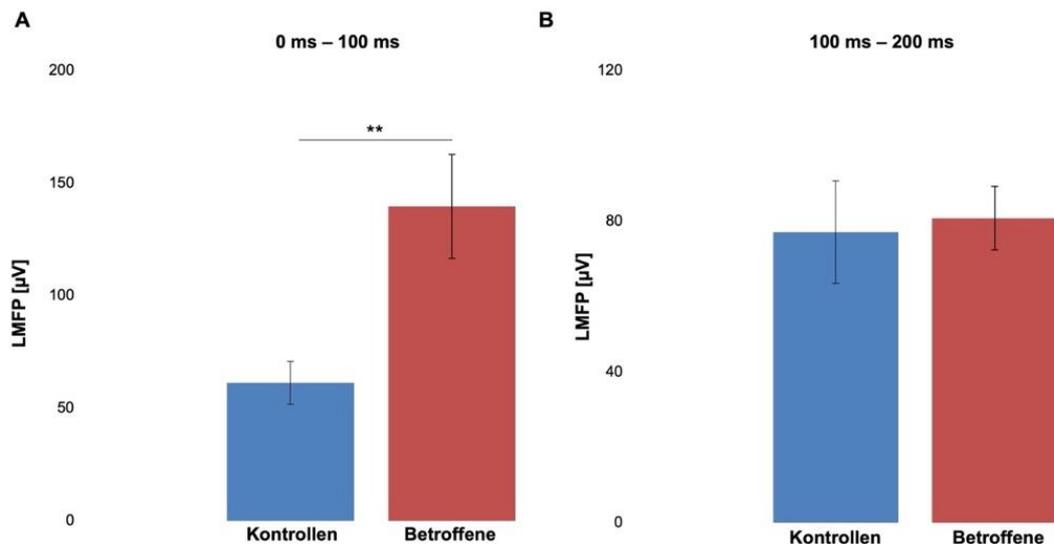


Abbildung 18: Darstellung des Vergleichs der LMFP zwischen der Kontrollgruppe (blau) und der Gesamtgruppe der Patientinnen und Patienten (rot) für die Zeiträume (A) von 0 bis 100 ms und (B) von 100 bis 200 ms nach TMS-Stimulation. Auf der y-Achse dargestellt ist die Amplitude der LMFP in µV. Die Balkendiagramme zeigen die Mittelwerte der Gruppen mit dem Standardfehler. Signifikante Unterschiede sind mit Sternchen markiert (** $p < 0,01$).

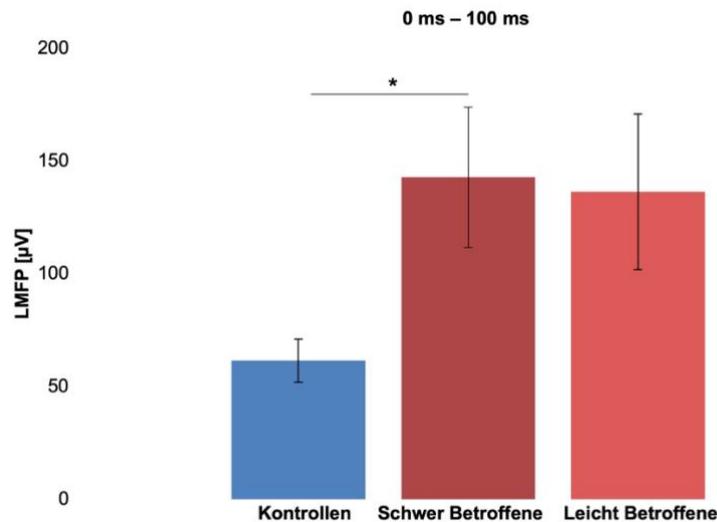


Abbildung 19: Darstellung des Vergleichs der LMFP innerhalb der ersten 100 ms nach TMS-Stimulation zwischen der Kontrollgruppe (blau) und den motorisch schwer Betroffenen (hellrot) und motorisch leicht Betroffenen (dunkelrot). Auf der y-Achse dargestellt ist die Amplitude der LMFP in μV . Das Balkendiagramm zeigt die Mittelwerte der Gruppen mit dem Standardfehler. Signifikante Unterschiede sind mit einem Sternchen markiert (* $p < 0,05$).

4.6 Natürliche Frequenz

Zur Erfassung der oszillatorischen Charakteristika der TMS-evozierten Reaktionen bei den Betroffenen nach einem Schlaganfall wurden die EEG-Reaktionen im Zeit-Frequenz-Bereich (ereigniskorrelierte spektrale Perturbationen (ERSP)) betrachtet. Dazu wurde die Hauptfrequenz der TMS-evozierten, oszillatorischen Hirnaktivität ipsilateral über dem präfrontalen, dem motorischen und dem parietalen Kortex für einen Zeitraum von 20 ms bis 200 ms nach Stimulation erfasst (siehe Abbildung 20). Für die Gesamtgruppe der Patientinnen und Patienten ergab sich hierbei in der Eingangsuntersuchung eine Frequenz von $6,6 \pm 3,1$ Hz (Md 5,1; 5,0 - 15,2) im präfrontalen Kortex, $9,1 \pm 6,3$ Hz (Md 6,1; 5,0 - 30,0) im M1 und $10,9 \pm 9,1$ Hz (Md 5,5; 5,0 - 35,7) im parietalen Kortex. Im Vergleich hierzu wurden bei der Kontrollgruppe Frequenzen von $16,3 \pm 14,2$ Hz (Md 8,0; 5,0 - 50,0) für den präfrontalen, $13,1 \pm 5,2$ Hz (Md 13,0; 5,0 - 26,0) für den M1 und $11,0 \pm 9,5$ Hz (Md 8,0; 5,0 - 41,0) für den parietalen Kortex erhoben (siehe Abbildung 21). Dieser Unterschied zwischen den Patientinnen und Patienten und der Kontrollgruppe in der natürlichen Frequenz war im Mittelwertvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test signifikant für den präfrontalen Kortex ($z = -2,817$, $p = 0,02$; korrigiert für multiple Vergleiche) und den M1 ($z = -2,560$, $p = 0,03$; korrigiert für multiple Vergleiche), jedoch nicht für den parietalen Kortex ($p = 0,68$) (siehe Abbildung 21). Neben diesem Gruppeneffekt ließ sich auch bei weiterer Differenzierung der Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied zwischen der natürlichen Frequenz im präfrontalen Kortex ($p = 0,02$, $\chi^2(2) = 7,941$) und im M1 ($p = 0,02$, $\chi^2(2) = 7,899$) feststellen, jedoch nicht für den parietalen Kortex ($p = 0,57$). Vor allem schwer betroffene Patientinnen

und Patienten wiesen dabei eine verlangsamte oszillatorische Aktivität in diesen Kortextarealen auf (präfrontal: $p = 0,03$, M1: $p < 0,01$; beide korrigiert nach Bonferroni für multiple Vergleiche), wogegen bei leicht betroffenen Patientinnen und Patienten kein Unterschied festgestellt wurde (präfrontal: $p > 0,05$, korrigiert nach Bonferroni für multiple Vergleiche; M1: $p = 0,34$) (siehe Abbildung 21).

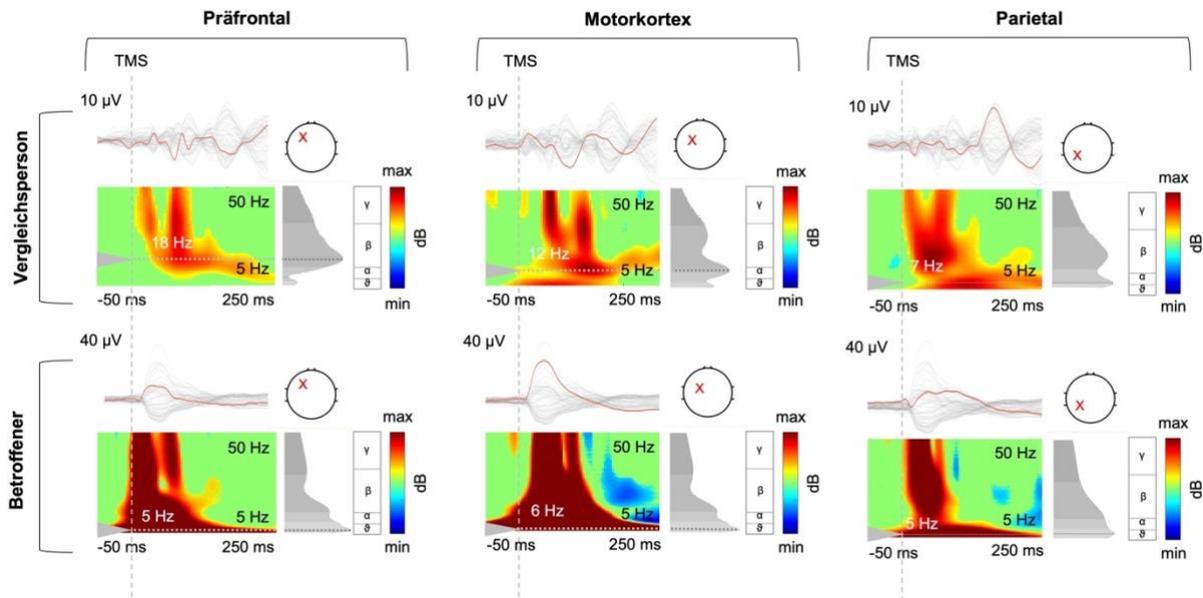


Abbildung 20: TMS-evozierte EEG-Antworten nach M1 Stimulation für eine gesunde Kontrollperson (oben) einen repräsentativen Teilnehmenden nach Schlaganfall mit schwerem motorischem Defizit und simpler Antwort (unten), dargestellt als Butterfly Plot. Die roten Kreuze in den Diagrammen markieren die Elektrodenpositionen, mit welchen die natürliche Frequenz nach M1 Stimulation erfasst wurde. Die kortikalen Areale umfassten den präfrontalen Kortex (F3 bzw. F4), den M1 (C3 bzw. C4) und den parietalen Kortex (P3 bzw. P4). Die roten Kanäle der Butterfly Plots geben das jeweilige TEP der zuvor erläuterten EEG-Elektroden. Die korrespondierenden ERSP-Muster (zwischen 5 und 50 Hz) sind darunter in einem Zeitraum von -50 bis 250 ms nach TMS-Stimulation dargestellt. Die Graustufigrafik, die rechts von jedem ERSP aufgetragen ist, zeigt das Profil der Oszillation während 20 bis 200 ms nach TMS-Beginn. Die gepunkteten Linien zeigen die natürliche Frequenz, welche der maximalen Ausprägung der erfassten Oszillationen darstellt. Die gestrichelte Linie zeigt den Zeitpunkt des TMS-Pulses an.

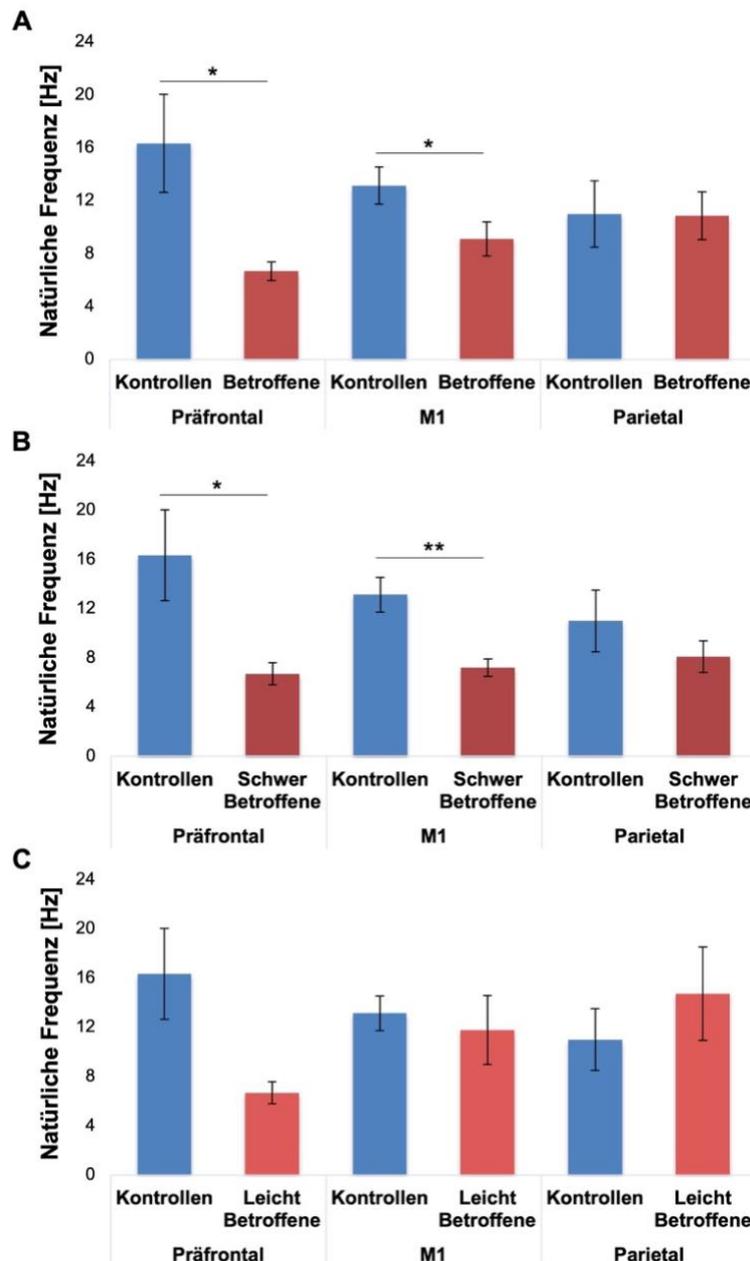


Abbildung 21: Darstellung des Gruppenvergleichs der natürlichen Frequenzen für den frontalen Kortex, den M1 und den parietalen Kortex. (A) zeigt den Vergleich zwischen der Kontrollgruppe (blau) und der Gesamtgruppe der Patientinnen und Patienten (rot), (B) den Vergleich der Kontrollgruppe (blau) mit den motorisch schwer Betroffenen (dunkelrot) und (C) den Vergleich der Kontrollgruppe (blau) mit den motorisch leicht Betroffenen (hellrot). Abgebildet in den Balkendiagrammen auf der y-Achse sind die Mittelwerte der natürlichen Frequenz in Hz für den jeweiligen Kortexbereich mit dem Standardfehler. Signifikante Unterschiede sind mit einem Stern markiert (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

4.7 Zusammenhang zwischen EEG-Veränderungen und dem Defizit in der Subakutphase

Zur Beurteilung, ob die beschriebenen Veränderungen der lokalen Veränderungen EEG-Aktivität mit der klinischen Symptomatik der Patientinnen und Patienten zusammenhängen, wurden die erhobenen Werte mit dem motorischen Gesamtwert und dem NIHSS korreliert. Hierbei zeigten alle lokalen, ipsiläsional erhobenen Eigenschaften des TEPs einen

Zusammenhang mit dem motorischen Defizit (siehe Abbildung 22). Insbesondere langsamere und weniger komplexe TEPs mit höheren Amplituden waren, wie zuvor dargestellt, mit einem geringeren motorischen Gesamtwert und somit mit einem höheren motorischen Defizit verbunden. Der motorische Gesamtwert zeigte eine positive Korrelation zur Komplexität ($r = 0,64$, $p < 0,001$), eine negative Korrelation zur LMFP ($r = -0,45$, $p < 0,01$) sowie eine positive Korrelation zur natürlichen Frequenz des M1 ($r = 0,41$, $p = 0,01$) auf. Ein ähnliches Muster zeigte der NIHSS zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, wobei auch hier ein weniger komplexes, langsames TEP mit höherer Amplitude mit einem stärker ausgeprägten neurologischen Defizit korrelierte. Hierbei zeigte die LMFP eine positive Korrelation zum NIHSS ($r = 0,44$, $p < 0,01$). Die Komplexität des TEPs ($r = -0,72$, $p < 0,001$) und die natürliche Frequenz ($r = -0,44$, $p < 0,01$) wies eine negative Korrelation zum NIHSS auf.

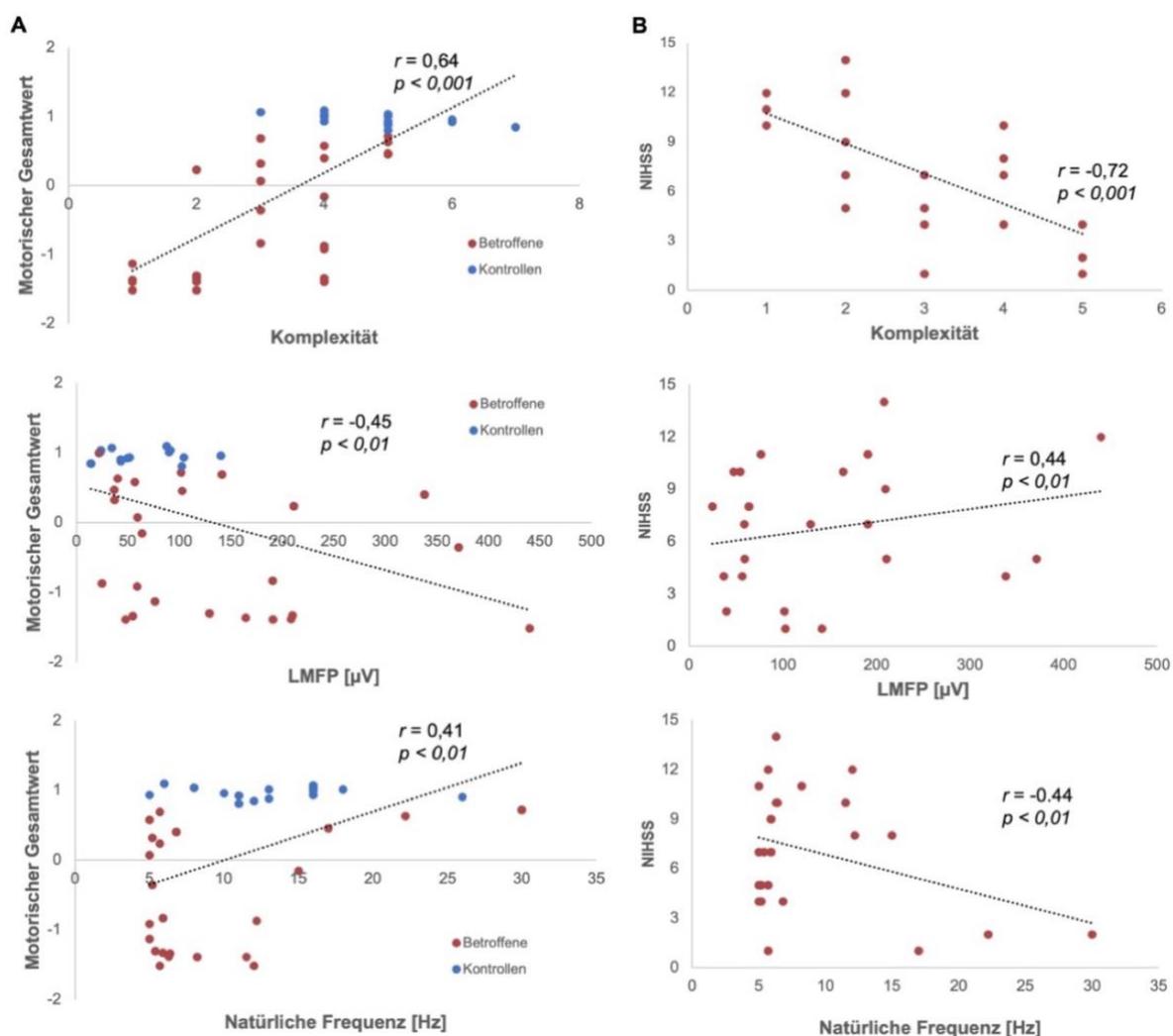


Abbildung 22: Darstellung des Punktediagramms und der partiellen Korrelationsanalysen zwischen dem initialen motorischen bzw. des neurologischen Defizits und der Komplexität des TEPs, der LMFP sowie der natürlichen Frequenz, welche auf der x-Achse dargestellt sind. Unter A) sind die Werte der TMS-EEG-Parameter und des motorischen Gesamtwertes und unter B) die Werte des NIHSS und des motorischen Gesamtwertes dargestellt, welche auf der y-Achse präsentiert werden.

4.8 Zusammenhang zwischen dem evozierten Potential und der motorischen Erholung

Neben den Zusammenhängen der TMS-evozierten Aktivität auf das neurologische und motorische Defizit in der frühen Subakutphase wurde der Zusammenhang zwischen verschiedenen TMS-MEP- und TMS-EEG-Parametern auf die motorische Erholung nach drei Monaten untersucht. Die Korrelationen wurden als partielle Korrelationen berechnet, um für den Einfluss des initialen motorischen Defizits zu korrigieren, welches einen Einfluss auf die motorische Erholung hat ^{51,59-62}.

Bei Betrachtung der kortikalen Erregbarkeit, gemessen an der RMT ($r = 0,08$, $p = 0,70$) und dem MEP ($r = -0,02$, $p = 0,92$) ließ sich kein Zusammenhang mit der motorischen Erholung feststellen. Ähnlich der Korrelationsanalyse zeigte der Einsatz einer linearen Regressionsanalyse unter Einbezug aller Patientinnen und Patienten keinen linearen Zusammenhang zwischen der motorischen Erholung und dem initialen motorischen Defizit ($r^2 = 0,083$, $r^2_{adj} = 0,043$, $F(1,24) = 2,074$, $p = 0,16$). Auch der zusätzliche Einbezug der MEP-Amplitude zum motorischen Defizit in der Eignungsuntersuchung konnte keinen signifikanten linearen Zusammenhang mit der motorischen Erholung herstellen ($r^2 = 0,083$, $r^2_{adj} = 0,000$, $F(2,24) = 0,997$, $p = 0,39$). Wie auch für die Gesamtgruppe der Betroffenen konnte bei differenzierter Betrachtung der motorisch schwer Betroffenen, allesamt MEP-negativen Teilnehmenden, weder das initiale motorische Defizit noch der Einbezug der MEP-Amplitude (beide Analysen $r^2 = 0,001$, $r^2_{adj} = -0,082$, $F(1,13) = 0,016$, $p = 0,90$) einen prädiktiven Mehrwert zur Vorhersage der motorischen Erholung liefern. Lediglich für die motorisch leicht betroffenen Patientinnen und Patienten konnte ein signifikanter linearer Zusammenhang sowohl unter Einbezug des initialen motorischen Defizit, mit einer Varianzaufklärung von 72,6 % ($r^2 = 0,726$, $r^2_{adj} = 0,695$, $F(1,10) = 23,789$, $p < 0,01$), als auch der zusätzliche Einbezug der MEP-Amplitude, mit einer signifikanten Varianzaufklärung von 72,7 % ($r^2 = 0,727$, $r^2_{adj} = 0,659$, $F(2,10) = 10,668$, $p < 0,01$), für die motorischen Erholung erfasst werden.

Bei Betrachtung der erhobenen TMS-EEG-Parameter (Komplexität, LMFP, natürliche Frequenz des M1) zeigte sich in den partiellen Korrelationsanalysen eine positive Korrelation zwischen der motorischen Erholung und der Komplexität des evozierten Potentials ($r = 0,50$, $p = 0,01$). Für die LMFP ($r = -0,35$, $p = 0,10$) und die natürliche Frequenz ($r = -0,05$, $p = 0,82$) konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der motorischen Erholung ermittelt werden (siehe Abbildung 23). Bei differenzierterer Analyse der Subgruppen wurde bei Betrachtung der motorischen Erholung vorwiegend ein Zusammenhang mit Komplexität in der Gruppe der schwer Betroffenen evident ($r = 0,62$, $p = 0,02$). Die LMFP ($r = -0,44$, $p = 0,15$) und die

natürliche Frequenz ($r = -0,09$, $p = 0,76$) zeigte in dieser Gruppe keinen signifikanten Zusammenhang zur motorischen Erholung (siehe Abbildung 23). Für die Gruppe der motorisch leicht Betroffenen konnte weder ein Zusammenhang zwischen der Komplexität ($r = -0,05$, $p = 0,90$) noch der LMFP ($r = -0,60$, $p = 0,07$) und der natürlichen Frequenz ($r = 0,26$, $p = 0,51$) aufgezeigt werden. Somit war die motorische Erholung vorrangig bei Patientinnen und Patienten mit einem simpleren und langsameren evozierten Potential, welches eine hohe Amplitude aufwies, geringer als bei den anderen Teilnehmenden der Schlaganfallgruppe. Dieser Zusammenhang war dabei unabhängig des MEP-Status, da dieser sich vor allem in der Gruppe der motorisch schwer Betroffenen herauskristallisierte, welche alle MEP-negativ waren.

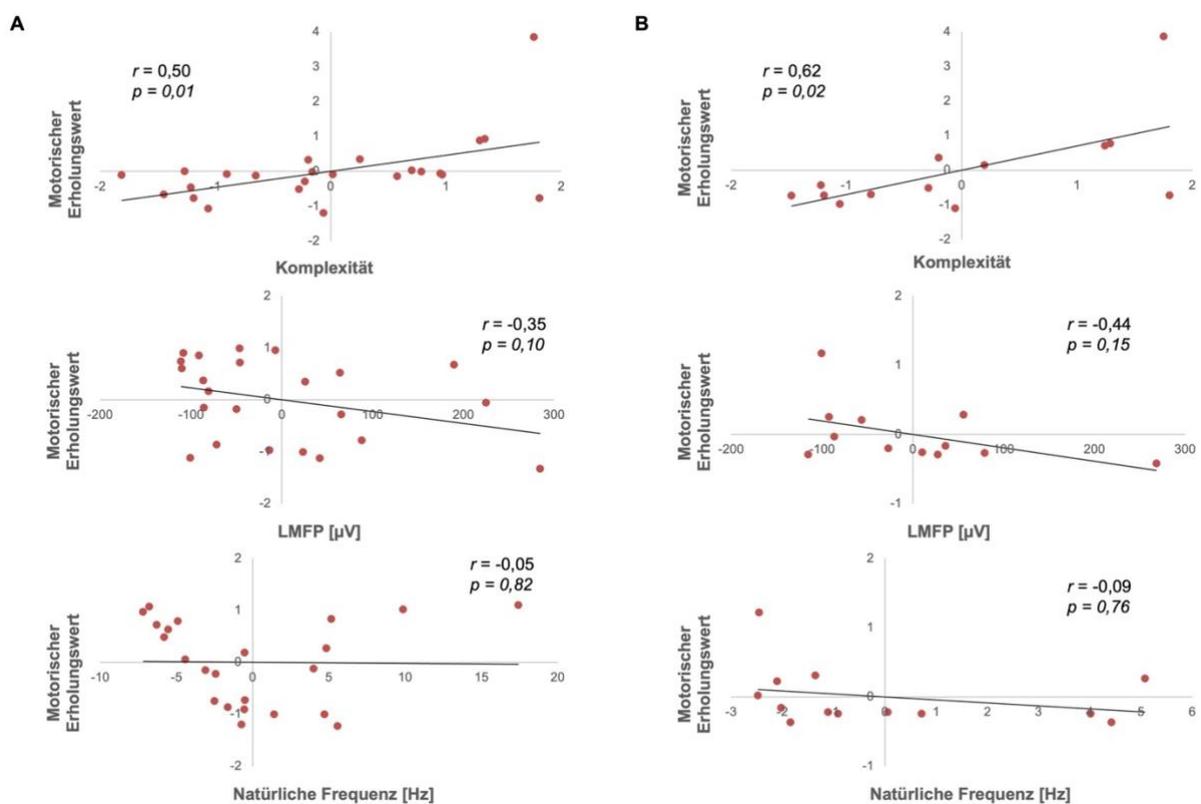


Abbildung 23: Darstellung der Punktdiagramme und der partiellen Korrelationsanalysen zwischen der motorischen Erholung nach drei Monaten und der Komplexität, der LMFP und der natürlichen Frequenz. Unter A) sind die Ergebnisse für die Gesamtgruppe der Patientinnen und Patienten dargestellt, unter B) die Ergebnisse für die Subgruppe der motorisch schwer Betroffenen. Auf der x-Achse ist jeweils die Komplexität, die LMFP in μV bzw. die natürliche Frequenz in Hz dargestellt. Auf der y-Achse ist der motorische Erholungswert dargestellt. Da in der partiellen Korrelationsanalyse das initiale motorische Defizit berücksichtigt wird, zeigt das Punktdiagramm die Residuen der dargestellten Parameter.

Abschließend wurde überprüft, inwiefern die TMS-EEG-Parameter die bereits etablierten Prädiktoren zur motorischen Erholung nach einem Schlaganfall ergänzen und zusätzliche Informationen über die Varianzaufklärung der motorischen Erholung über das initiale Defizit und den MEP-Status hinaus erklären können. Wie bereits zuvor beschrieben lieferte das

initiale motorische Defizit lediglich eine nicht signifikante Varianzaufklärung von 8,3 % ($r^2_{adj} = 0,043$, $F(1,24) = 2,074$, $p = 0,16$) auf die motorische Erholung nach drei Monaten. Auch die Hinzunahme der MEP-Amplitude zum initialen Defizit erbrachte keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn ($r^2 = 0,083$, $r^2_{adj} = 0,000$, $F(2,24) = 0,997$, $p = 0,39$). Im Gegensatz dazu lieferte eine Regressionsanalyse mit dem motorischen Erholungswert als abhängige Variable unter Einbezug der unabhängigen Variablen Komplexität, LMFP, natürlicher Frequenz des M1 und initiales motorisches Defizit, eine signifikante Varianzaufklärung von 46,6 % ($r^2_{adj} = 0,348$, $F(4,22) = 3,930$, $p = 0,02$).

5. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der funktionellen Eigenschaften des motorischen Systems mittels TMS-EEG bei Patientinnen und Patienten nach subkortikalem ischämischen Infarkt in der subakuten Phase. Ein Fokus lag dabei nicht nur auf dem vermuteten Zusammenhang zwischen TMS-EEG Veränderungen und dem motorischen Defizit in der subakuten Phase, sondern auch hinsichtlich der Vorhersage des Erholungspotenzials nach drei Monaten. Hierbei wurde die Vorhersagekraft im Vergleich zu bereits etablierten behavioralen und elektrophysiologischen Prädiktoren untersucht und verglichen.

Die Kohorte der Patientinnen und Patienten umfasste 25 Personen, welche über ein sehr heterogenes und breites Spektrum an motorischen Defiziten verfügten. Diese Defizite wurden mittels standardisierter motorischer Testbatterien (ARAT, MI, Handkraftmessung) erfasst und zu einem motorischen Gesamtwert zusammengefasst. Dieser wurde zur Determination der funktionellen motorischen Erholung nach circa drei Monaten erneut erfasst und mit dem initialen Wert zu einem motorischen Erholungsindex zusammengefasst. Zur Erhebung der kortikalen Erregbarkeit sowie der evozierten Potentiale, wurden die Patientinnen und Patienten mittels mindestens 100 epTMS-Stimulationen über dem ipsiläsionalen M1 stimuliert. Die Stimulation der Kontrollprobanden erfolgte über dem M1 der motorisch dominanten Hemisphäre. Die Effekte der Stimulation wurden mittels eines TMS-kompatiblen EEG-Systems über 64 Elektroden erfasst. Als Parameter der TMS-evozierten Aktivität wurde die Komplexität, die LMFP sowie die natürliche Frequenz des TEPs der stimulierten Hemisphäre bestimmt. Zur differenzierteren Betrachtung der erhobenen Parameter, sowie zur genaueren Determination der TMS-EEG-Parameter hinsichtlich des Zusammenhangs mit der motorischen Erholung wurden die Patientinnen und Patienten anhand der Ausprägung ihres sensomotorischen Defizits der oberen Extremität in zwei Gruppen eingeteilt. Dies umfasste anschließend eine Gruppe mit einem schweren motorischen Defizit ($n = 14$) und eine Gruppe mit einem leichten motorischen Defizit ($n = 11$).

Die Analyse der TMS-evozierten EEG-Aktivität ergab schlaganfallbedingte Veränderungen, sowohl lokal an der unmittelbar stimulierten Region im ipsiläsionalen M1 als auch in entfernten Hirnregionen der ipsiläsionalen Hemisphäre. Vor allem in der Subgruppe der motorisch schwer betroffenen Teilnehmenden fand sich bei sieben Teilnehmenden ein simples, biphasisches TEP mit hoher Amplitude. Dieses zeigte eine deutliche Abweichung der Morphologie und des Oszillationsmusters sowohl am Stimulationsort als auch in nicht direkt stimulierten Hirnregionen im Vergleich zu den anderen Teilnehmenden. Während die isolierte Betrachtung von behavioralen und klinischen Parametern - wie auch in bisherigen Untersuchungen^{51,59} - keine zuverlässige Prognose über die motorische Erholung der Gesamtpopulation der untersuchten Schlaganfallpatienten zuließen, wiesen die Erhobenen TMS-EEG-Parameter

des ipsiläsionalen M1 einen signifikanten Zusammenhang mit der motorischen Erholung drei Monate später auf. Dieser Zusammenhang konnte hauptsächlich in der Gruppe der motorisch schwer Betroffenen beobachtet werden. Bemerkenswert an diesem Ergebnis war, dass sich durch TMS-EEG Unterschiede in klinisch und elektrophysiologisch (MEP, RMT) ununterscheidbaren Patientinnen und Patienten (plegisch, kein MEP auslösbar) ausmachen ließen, welche prädiktiv für das Outcome waren. Demzufolge liefert der kombinierte Einsatz von TMS-EEG einen vielversprechenden Ansatz in der Untersuchung und Prognoseabschätzung von Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall. Diese Methode hat das Potential, zukünftig einen signifikanten Mehrwert in der Differenzierung des individuellen Potentials der funktionellen motorischen Erholung zu leisten.

5.1 Behaviorale Parameter und kortikale Erregbarkeit

Im Folgenden werden die Ergebnisse der behavioralen Untersuchungen und der Erhebung elektrophysiologischen Parameter der kortikalen Erregbarkeit (RMT und MEP) diskutiert.

5.1.1. Motorische Tests und neurologisches Defizit

Die Teilnehmenden der Schlaganfallgruppe zeigten in der Frühphase eine zur Kontrollgruppe verminderte motorische Leistungsfähigkeit sowie ein höheres neurologisches Defizit. Diese Defizite reduzierten sich signifikant im Verlauf nach drei Monaten als Folge der spontanen und rehabilitativ bedingten Erholung, blieben im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch auch nach drei Monaten in erhöhtem Ausmaß bestehen. Dieser Verlauf spiegelt die typischen Erkenntnisse früherer Untersuchungen wider, in denen insbesondere für Patientinnen und Patienten mit ausgeprägten motorischen Defiziten – in dieser Arbeit als motorisch schwer Betroffene bezeichnet – in der frühen Subakutphase eine deutliche motorische Funktionsverbesserung in den ersten Monaten nach Schlaganfall beobachtet werden konnte^{52,59,183,188,213}. Ein ähnliches Muster wie für die motorische Erholung zeigte sich in dieser Untersuchung auch für die Reduktion des neurologischen Defizits, gemessen am NIHSS. Auch hier kommt es im Rahmen der Erholung typischerweise zu einer Reduktion des neurologischen Defizits über einen Zeitraum von drei Monaten^{59,87}. Im Vergleich zu Gesunden ist auch nach diesem Zeitraum typischerweise eine deutliche Funktionseinschränkung vorhanden, wobei hier jedoch große interindividuelle Unterschiede bestehen^{51,59,87}. Die ersten drei Monate nach dem Schlaganfall stellen den Zeitraum mit dem größten Potential zur funktionellen Erholung dar^{22,52,72}, wobei insbesondere eine erhöhte Neuroplastizität⁴⁵, wie auch die funktionelle Reorganisation der gestörten Konnektivität und Aktivität innerhalb des funktionellen motorischen Systems eine große Rolle spielen^{54,55,84}. Auch nach Differenzierung der Patientinnen und Patienten anhand der Ausprägung ihres motorischen Defizits konnte das gleiche behaviorale Erholungsmuster für beide Cluster beobachtet werden. Sowohl in der

Gruppe der motorisch schwer Betroffenen als auch für die motorisch leicht Betroffenen, reduzierten sich das motorische und neurologische Defizit signifikant innerhalb von drei Monaten.

Zusammengefasst gliedert sich dieser typische Verlauf der funktionellen Erholung, welcher im untersuchten Kollektiv innerhalb der ersten Monate nach dem Schlaganfallereignis beobachtet wurde, gut in die Erkenntnisse bisheriger Forschungsarbeiten ein. Insbesondere bei den motorisch schwer betroffenen Patientinnen und Patienten zeigte sich bei individueller Betrachtung der Daten eine große interindividuelle Variabilität. Sechs Teilnehmende der Gruppe der motorisch schwer Betroffenen verfügten auch im Follow-up über keinerlei motorische Funktion der oberen Extremität. Bei zwei Teilnehmenden der initial motorisch schwer Betroffenen konnte lediglich eine sehr geringe Funktion der oberen Extremität beobachtet werden, während bei den restlichen sechs initial motorisch schwer Betroffenen eine insgesamt deutliche Funktionserholung über den Zeitraum von drei Monaten beobachtet werden konnte (siehe Tabelle 1). Auch diese Beobachtung gliedert sich gut in die bisherigen Erkenntnisse ein, wobei vor allem schwer- und mittelschwer Betroffene eine große Varianz der motorischen Erholung berichtet wurde^{60,61,67-69}. Somit war auch in dieser Untersuchung die motorische Erholung vor allem in der Gruppe der motorisch schwer Betroffenen höchst individuell und nicht durch behaviorale Untersuchungen vorhersagbar. Ergänzend zu den behavioralen Daten, werden im Folgenden Abschnitt die Daten der kortikalen Erregbarkeit betrachtet und diskutiert.

5.1.2. Kortikale Erregbarkeit und Ruhemotorschwelle (RMT)

Parallel zu den behavioralen Defiziten führte das Schlaganfallereignis in der subakuten Phase zu einer signifikant erhöhten RMT der ipsiläsionalen Hemisphäre. Nach Differenzierung anhand des motorischen Defizits trugen hierzu maßgeblich die motorisch schwer Betroffenen bei, wohingegen sich in der Gruppe der motorisch leicht Betroffenen kein Unterschied der RMT zur Kontrollgruppe nachweisen ließ. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs konnte bei insgesamt 15 der 25 Patientinnen und Patienten die RMT trotz maximaler Stimulatorleistung nicht bestimmt werden, da diese über kein erhaltenes MEP verfügten. 11 dieser 15 MEP-negativen Teilnehmenden präsentierten sich auch in den motorischen Tests mit einer Plegie der kontraläsionalen oberen Extremität. Die weiteren vier MEP-negativen Betroffenen verfügten über eine kontraläsional variabel erhaltene motorische Restfunktion, wobei lediglich eine Person der Gruppe der motorisch leicht Betroffenen zugeordnet wurde und dementsprechend über ein gering ausgeprägtes motorisches Defizit verfügte (siehe Tabelle 1). Eine Analyse der RMT der verbleibenden zehn MEP-positiven Patientinnen und Patienten ergab kein Unterschied zur Kontrollgruppe. Weiterhin korrelierte die RMT unter Betrachtung aller Teilnehmenden sowohl mit dem motorischen Defizit als auch mit dem neurologischen

Defizit in der Subakutphase. Dementsprechend war eine höhere RMT mit einer verminderten motorischen Funktion und einem höheren neurologischen Defizit assoziiert. Somit trugen hauptsächlich die motorisch schwer Betroffenen, allesamt MEP-negativen Patientinnen und Patienten, zur erhöhten ipsiläsionalen RMT der Gesamtgruppe bei.

Analog zur RMT, als Maß der kortikalen Erregbarkeit, waren auch die MEP-Amplituden bei den Betroffenen sowohl in der Eingangsuntersuchung als auch im Follow-up signifikant zur Kontrollgruppe erniedrigt. Auch hier wies vor allem die Gruppe der motorisch schwer Betroffenen eine signifikante Reduktion im Vergleich zu Gesunden auf, welche für die motorisch leicht Betroffenen nicht nachgewiesen wurde. Auch diese Reduktion der MEP-Amplituden war sowohl mit einer geringeren motorischen Funktion als auch mit einem höheren neurologischen Defizit korreliert.

Die berichteten Erkenntnisse gliedern sich insgesamt gut in die Literatur ein. So haben eine Vielzahl an Studien gezeigt, dass die motorkortikale Erregbarkeit in der Frühphase nach einem Schlaganfall vermindert ist, d.h. mit einer erhöhten RMT einhergeht^{91,121,124,185,214,215}. Diese reduzierte Erregbarkeit geht im Rahmen eines Schlaganfalls typischerweise mit einer Verminderung bzw. zu einer kompletten Auslöschung der MEP-Amplituden einher^{51,122,123,216}. Vor allem McDonnell und Stinear¹²¹ beschrieben in einer Metaanalyse, welche 112 Originalarbeiten auswertete, eine geringere Erregbarkeit des ipsiläsionalen M1 bei Betroffenen nach einem Schlaganfall, welche sich signifikant von Gesunden unterscheidet. Dabei hängt die Höhe der individuellen RMT bei Schlaganfallpatientinnen und -patienten maßgeblich vom Ausmaß des motorischen Defizits ab, d.h. ein schweres motorisches Defizit geht typischerweise auch mit einer erhöhten RMT einher¹¹⁷. Diese Erkenntnisse spiegeln sich auch in den hier aufgeführten Mittelwertvergleichen und Korrelationsanalysen, vor allem unter Betrachtung der Subgruppen, wider. Die im Rahmen des Schlaganfalls initial erhöhte RMT nähert sich im Zeitverlauf im Rahmen der funktionellen Erholung typischerweise wieder dem Ausgangswert an^{188,214,215}. Diese erholungsbedingte Reduktion der RMT konnte bei Betrachtung der Gesamtgruppe der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Lediglich bei differenzierter Betrachtung der Subgruppen konnte eine Reduktion der RMT und eine Erhöhung der MEP-Amplitude für die Gruppe der motorisch schwer Betroffenen nachgewiesen werden. Für die Gruppe der motorisch leicht Betroffenen konnte dies jedoch nicht beobachtet werden. Die ausgebliebenen Veränderungen der RMT und der MEP auf Gesamtgruppenebene der Betroffenen war somit am ehesten durch die sehr heterogene Entwicklung im untersuchten Kollektiv bedingt. Trotz der insgesamt signifikanten Reduktion der RMT und Erhöhung der MEP-Amplituden in der Gruppe der motorisch schwer Betroffenen, waren die Verläufe auch in dieser Subgruppe, wie auch schon für die behavioralen Veränderungen, bei individueller Betrachtung sehr variabel. Dieses Ergebnis

spiegelt somit ausgezeichnet die Verläufe der motorischen Erholung wider. Bei insgesamt sechs Betroffenen dieser Gruppe (motorisch schwer betroffen und MEP-negativ) konnte auch nach drei Monaten ipsiläsional keinerlei Reduktion der RMT festgestellt (RMT = 100 % MSO) und entsprechend kein MEP abgeleitet werden. Hingegen zeigten vier Teilnehmende der Gruppe der motorisch schwer Betroffenen, welche allesamt initial MEP-negativ waren, eine deutliche Reduktion der RMT von circa 40 - 50 % MSO auf und es konnte folglich ein MEP abgeleitet werden. Der Verlauf der restlichen vier der Gruppe der motorisch schwer Betroffenen war sehr heterogen, wobei leichte Veränderungen der RMT und der MEP-Amplituden beobachtet werden konnten (siehe Tabelle 1). Zusammengefasst tragen somit vor allem motorisch schwer betroffene Patientinnen und Patienten, ohne erhaltenes MEP, zu einer signifikant erhöhten motorkortikalen Erregbarkeit der ipsiläsionalen Hemisphäre bei. Betroffene mit einem erhaltenen MEP in der Subakutphase, welche alle mindestens über eine geringe motorische Restfunktion der oberen Extremität verfügten (siehe Tabelle 1), wiesen keine Veränderung der RMT im Vergleich zu Gesunden auf.

Eine Ursache der verringerten kortikalen Erregbarkeit der ipsiläsionalen Hemisphäre, ermittelt durch die Ableitung eines peripheren MEPs, könnte in Veränderungen der Neurone des Motorkortex selbst liegen ^{117,118,124,217}. MEPs sind jedoch kein Parameter, welche lediglich die Funktionalität des M1 widerspiegeln, sondern sie verfolgen die funktionelle Integrität entlang der gesamten kortiko-motorischen Bahnen und werden daher von kortikalen, subkortikalen, spinalen und auch peripheren Mechanismen mitbestimmt ^{124,125}. Aus diesem Grund kann bei Betroffenen, trotz eines nicht ableitbaren MEP, eine motorische Restfunktion vorhanden sein. Dies zeigte sich auch in der Subgruppe der 15 MEP-negativen Patientinnen und Patienten, bei welcher vier der Betroffenen über eine motorische Restfunktion der oberen Extremität verfügten. In den bildgebenden Befunden, welche im Rahmen der klinischen Notfalldiagnostik erhoben wurden, verfügte zudem keiner der Teilnehmenden der vorliegenden Studie über eine direkte kortikale Läsion des M1 (siehe Tabelle 1). Aus diesem Grund können die beschriebenen Effekte höchstwahrscheinlich nicht auf direkten Veränderungen der kortikalen Neurone basieren, sondern sind eher durch Netzwerkveränderungen begründet. Diese Vermutung wird dadurch bestätigt, dass vor allem subkortikale Läsionen typischerweise mit einer erhöhten ipsiläsionalen Erregungsschwelle einhergehen ^{72,76,124,215}, wogegen die RMT bei kortikalen Läsionen in geringerem Maße erhöht ist ¹²⁴. Insbesondere eine Beteiligung der posterioren Capsula interna, durch welche ein Großteil der Faserbahnen des kortikospinalen Traktes verlaufen, war in einer Untersuchung mit 43 Betroffenen mit einer erhöhten Erregungsschwelle assoziiert ¹²⁴. Eine Ursache der erhöhten RMT kann somit in der direkten Diskonnektion kortikaler Neurone von den spinalen Motoneuronen begründet sein, sodass höhere Stimulationsintensitäten nötig sind, um die verbleibenden intakten Neurone zu

aktivieren und eine entsprechende Muskelantwort bzw. ein MEP zu erzeugen. Hierbei wäre die Erregbarkeit des M1 nicht zwingend erniedrigt, sondern lediglich die Anzahl der involvierten Motorneurone vermindert. Diese Diskonnektion kann bei vollständiger Disruption des kortikospinalen Traktes folglich trotz vollständig intakter Funktion des M1 zur vollständigen Erlöschung eines MEP führen. Jedoch existiert in der Literatur ausreichend Evidenz, dass auch ein strukturell intakter M1 durch Netzwerkeffekte funktionelle Veränderungen aufweisen kann^{54,55}, welche in der Folge zu einem Ungleichgewicht erregender und hemmender Einflüsse führen²¹⁸. Vor allem subkortikale Läsionen können über aufsteigende Re-Afferenzen zu einer funktionellen Beeinträchtigung des M1 führen⁵⁴. Diese Einflüsse können vor allem zu einer Reduktion der Erregbarkeit der Motorneurone führen, welcher höchstwahrscheinlich durch einen erhöhten relativen inhibitorischen Einfluss vermittelt ist^{124,217}. Somit könnten diese Mechanismen der läsionsvermittelten Modulation auch in dieser Stichprobe einen Erklärungsansatz zur Veränderung der RMT und der MEPs liefern. Vor allem könnten läsionsbedingte dysfunktionale intrakortikale Schaltkreise, welche zu einem schlaganfallbedingten Verlust bzw. eine Dysfunktion eines signifikanten Anteils von Pyramidenneuronen, welche die motorischen Befehle an spinale Motoneurone weiterleiten, zu Veränderungen oder der Auslöschung der MEPs führen. In der Literatur wurde zudem auch eine tonische absteigende Hemmung auf Alpha-Motoneuronen beschrieben, welche nach einer Schädigung von rubro- und retikulo-spinalen Bahnen auftreten kann^{214,219} und somit die Ableitung der MEPs beeinflussen könnte.

Diese vielen Einflussfaktoren machten bisher höchstwahrscheinlich eine Vorhersage zur motorischen Erholung, insbesondere bei motorisch schwer Betroffenen, durch alleinige TMS-MEP Ableitungen kaum möglich und liefern zudem einen plausiblen Erklärungsansatz der hier vorgestellten Ergebnisse. Im Gegensatz dazu deuten unsere Daten darauf hin, dass der kombinierte Einsatz von TMS und EEG hier einen entscheidenden Vorteil haben könnte, da es auch in Abwesenheit von MEPs differenzierte Informationen über den funktionellen Status des ZNS liefert, welche sich als prognostischer Marker eignen könnten¹²⁸. Diese Ergebnisse der TMS-EEG-Messungen sollen in den folgenden Abschnitten dargestellt und in den Kontext zur bisherigen Literatur gesetzt werden.

5.2 Transkraniell evozierte Aktivität in der Subakutphase

Zur Erhebung der TEPs wurde die evozierte Aktivität ipsilateral über dem stimulierten M1 abgeleitet und sowohl die Komplexität als auch die LMFP über einen Zeitraum von 200 ms nach Stimulation erfasst. Neben dem direkten Vergleich zwischen der Gesamtgruppe bzw. der Subgruppen der Betroffenen nach Schlaganfall mit der Kontrollgruppe wurden die erhobenen Parameter mit dem motorischen und neurologischen Defizit in der Subakutphase korreliert.

Im Vergleich der Komplexität des TEPs, gemessen an den signifikanten Ausschlägen der evozierten Aktivität, wies die Gruppe der Patientinnen und Patienten eine verminderte Komplexität im Vergleich mit der Kontrollgruppe auf. Dies betraf vor allem die Gruppe der motorisch schwer Betroffenen, welche sowohl eine verminderte Komplexität im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch zu den motorisch leicht Betroffenen aufwies. Die Gruppe der motorisch leicht Betroffenen zeigte keinen Unterschied zur Kontrollgruppe auf. Bei individueller Betrachtung der TEPs der Teilnehmenden konnten in der Gruppe der motorisch schwer Betroffenen Patientinnen und Patienten zwei verschiedene neuronale Muster der transkraniell evozierten Aktivität mittels EEG abgeleitet werden. Herauszustellen ist hierbei, dass diese verschiedenen Muster in einer behavioral wie auch elektrophysiologisch nicht unterscheidbaren Gruppe (plegisch, MEP-negativ) beobachtet wurden. Die gesamte Kontrollgruppe, wie auch ein Großteil der Betroffenen (18 von 25, d.h. alle motorisch leicht Betroffenen und sieben motorisch schwer Betroffene), zeigte nach Analyse des TEPs das in Kapitel 2.4.1. beschriebene typische Muster mit einer Abfolge von negativen und positiven Ausschlägen auf. Sieben Betroffene des Clusters der motorisch schwer Betroffenen grenzten sich jedoch deutlich von diesem physiologischen Muster ab, wobei hier lediglich ein biphasisches Potential mit einer deutlich erhöhten Amplitude innerhalb der ersten 100 ms abgeleitet wurde. Diese veränderte Morphologie spiegelte sich auch in der Untersuchung der LMFP wider. Vor allem in den ersten 100 ms nach Stimulation wies die Gruppe der Betroffenen insgesamt eine höhere LMFP als die Kontrollgruppe auf. Auch hierbei grenzten sich vor allem motorisch schwer Betroffene durch eine erhöhte LMFP von den Gesunden ab. Für die motorisch leicht Betroffenen wurde, wie auch bereits für die Komplexität, kein Unterschied zur Kontrollgruppe beobachtet. Diese Erkenntnisse bestätigten sich auch in der Untersuchung des Zusammenhangs der Komplexität und der LMFP mit dem motorischen und neurologischen Defizit. Diese zeigte eine signifikante Korrelation zwischen den TMS-EEG-Parametern und den behavioralen Tests in der Subakutphase, wobei Teilnehmende mit einem größeren motorischen und neurologischen Defizit eine geringere Komplexität und eine erhöhte LMFP aufwies. Vor allem die Komplexität wies dabei eine starke Linearität mit der motorischen und neurologischen Funktion auf, wobei die Ergebnisse der LMFP trotz signifikantem Zusammenhang keine eindeutige Linearität aufzeigten und dieses durch Extremwerte verzerrt sein könnten (siehe Abbildung 22).

Bisher existieren lediglich drei Studien, welche transkraniell evozierte Aktivität der ipsiläsionalen Hemisphäre bei Betroffenen nach einem Schlaganfall in der subakuten Phase erfassten. Diese werden im Folgenden näher beleuchtet und die Resultate anschließend mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung diskutiert. Eine erste Untersuchung zu Veränderungen von TEPs in der frühen Phase nach einem Schlaganfall stammt von

Manganotti et al. ¹⁸³. In dieser wurden neun Patientinnen und Patienten und sieben Kontrollpersonen rekrutiert, welche jeweils zwischen 70 und 100 TMS-Pulse über ihrem ipsiläsionalen bzw. dominanten M1 mit 110 % der RMT appliziert bekamen. Das TEP wurde mittels 32 EEG-Elektroden erfasst. Als Parameter wurde das Vorhandensein eines TEPs betrachtet, wobei dieses lediglich als Nachweis einer abgeleiteten N100-Komponente definiert wurde. Bei insgesamt vier Betroffenen nach einem Schlaganfall ließ sich ipsiläsional eine N100-Komponente in der Subakutphase ableiten. Dies umfasste alle MEP-positiven Teilnehmenden (1 von 1) sowie einer Subgruppe der Teilnehmenden mit einem morphologisch veränderten MEP (2 von 5) bzw. ohne erhaltenes MEP (1 von 3). Bei den übrigen fünf Betroffenen konnte diese Komponente nicht erfasst werden, womit die Ableitung einer N100-Komponente unabhängig des MEP-Status war. Die Autorinnen und Autoren schlossen aus ihren Daten, dass durch die Kombination von TMS-EEG eine bessere Differenzierung der Patientinnen und Patienten - verglichen mit der alleinigen Erhebung von MEPs - möglich ist, da sowohl die Integrität des kortikospinalen Trakt als auch kortiko-subkortikale Bahnen untersucht werden können ¹⁸³. Eine weitere kontrollierte Querschnittuntersuchung zum Einfluss eines subkortikalen ischämischen Infarktes auf TMS-EEG-Parameter stammt von Tecchio et al. ¹⁸⁵. Ziel der Studie war die Untersuchung der TMS induzierten Aktivität des ipsi- und kontraläsionalen M1 in der Subakutphase. Hierzu wurden 17 rechtshändige Schlaganfallpatientinnen und -patienten, mit einem subkortikalen Infarkt im Stromgebiet der linken A. cerebri media, d.h. in der dominanten Hemisphäre, innerhalb von zehn Tagen nach Symptombeginn eingeschlossen und mit neun Kontrollpersonen verglichen. Alle Betroffenen verfügten über ein neurologisches Defizit (NIHSS ≥ 6), einer Parese der oberen Extremität (NIHSS: Motorik der Arme mindestens > 1) und hatten zum Untersuchungszeitpunkt alle ein erhaltenes MEP bei Stimulation des ipsiläsionalen M1. Die Stimulation erfolgte mittels 70 überschwelliger TMS-Pulse mit 120 % der RMT. Die ipsiläsionalen Amplituden der MEPs der Betroffenen waren dabei im Vergleich zur Stimulation der kontraläsionalen Hemisphäre, wie auch verglichen mit den Gesunden, vermindert. Die Ableitung der TMS-evozierten Aktivität ergab für den ipsiläsionalen Kortex eine erhöhte, zweigipflige GFP mit einem statistisch signifikanten Aktivitätsmaximum nach circa 100 ms. Die Autorinnen und Autoren sahen hierin den Nachweis einer Übererregbarkeit der ipsiläsionalen Hemisphäre, welche durch eine schlaganfallinduzierte Reduktion der lokalen inhibitorischen Netzwerke vermittelt wird. Hierfür spricht ihrer Meinung nach vor allem der signifikante Unterschied der GFP nach 100 ms, da dieser Zeitpunkt den Höhepunkt der Rekrutierung GABAerger, inhibitorischer Neuronen darstellt ¹⁸⁵. Eine dritte Studie, welche die ipsiläsionale TMS-evozierte Aktivität bei 13 Schlaganfallpatientinnen und -patienten mit subkortikalen Läsionen in der subakuten Phase untersuchte, wurde von Pellicciari et al. ¹⁸⁸ durchgeführt. Als Kontrollgruppe dienten zehn

altersgleiche gesunde Teilnehmende. Das Studienprotokoll umfasste die Stimulation des ipsi- bzw. kontraläsionalen M1 und des parietalen Kortex mittels 90 % der RMT. Die TMS-evozierte Aktivität wurde mittels 29 EEG-Elektroden erfasst. Als Parameter für die Analysen wurden die Amplituden der TEPs erhoben, welche als GMFP erfasst wurden. Im Vergleich zu den Teilnehmenden der Kontrollgruppe erzeugte die TMS-Stimulation des M1 ein zwischen den Gruppen morphologisch vergleichbares TEP, unabhängig des MEP-Status, mit jedoch geringeren Amplituden aller erfassten Komponenten. Diese geringeren Amplituden gingen mit einer verminderten GMFP der Patientinnen und Patienten einher und waren unabhängig der stimulierten Hemisphäre. Die Autorinnen und Autoren beschrieben aufgrund der Ergebnisse TEPs als potenzielle Marker zur Erhebung des funktionellen Zustandes des M1 bei Betroffenen nach einem Schlaganfall, welche keine peripheren Marker (MEP) für die zentrale Erregbarkeit aufweisen. Die Reduktion der Amplituden spiegeln ihrer Ansicht nach eine schlaganfallinduzierte Netzwerkstörung wider, welche sich durch eine verminderte Erregbarkeit der kortikalen Neurone in der Subakutphase äußert ¹⁸⁸.

Insgesamt reihen sich unsere Ergebnisse gut in diese bisherigen Untersuchungen ein, welche im vorherigen Abschnitt dargestellt wurden. Auch in der hier vorliegenden Untersuchung wies das TEP der überwiegenden Zahl der Betroffenen (18 von 25) unabhängig des MEP-Status die typische Morphologie und Komponenten auf, welche sich nicht wesentlich von der Kontrollgruppe unterschied. Ein ähnliches Muster zeigte sich bereits in den zuvor beschriebenen Studien bei Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall, bei welchen der Großteil der Teilnehmenden ein morphologisch vergleichbares TEP im Vergleich zu Gesunden in der subakuten Phase, d.h. max. 20 Tage nach dem Schlaganfallereignis aufwies ^{185,188}, welches unabhängig des MEP-Status erfasst werden konnte ^{183,188}. Im Gegensatz dazu fand sich in der vorliegenden Stichprobe in einer kleinen Subgruppe von sieben motorisch schwer betroffenen und allesamt MEP-negativen Patientinnen und Patienten ein stark verändertes TEP, welches deutlich von dem physiologischen Muster der Kontrollgruppe, wie auch der anderen 18 Patientinnen und Patienten, abwich. Dieses TEP zeichnete sich durch eine vollständige Auslöschung der typischen Abfolge der Komponenten aus, wobei lediglich ein biphasisches Potential abgeleitet werden konnte, welches innerhalb der ersten 100 ms von einer positiven Komponente mit sehr hoher Amplitude geprägt ist. Lediglich Manganotti et al. ¹⁸³ beschrieben in ihrer Studie eine Subpopulation von fünf Betroffenen bei welchen unabhängig des MEP-Status kein TEP abgeleitet wurde. Weitere vergleichbare Ergebnisse liegen bislang nicht vor, da sich bei allen weiteren eingeschlossenen Betroffenen der zuvor erwähnten Untersuchungen in der Subakutphase ein TEP ableiten ließ ^{185,188}. Tecchio et al. ¹⁸⁵ beschrieben bei Patientinnen und Patienten in der Subakutphase eine erhöhte GFP nach ipsiläsionaler Stimulation, mit einem signifikanten Aktivitätsmaximum nach circa 100 ms. Bei

graphischer Betrachtung der GFP zeigte sich ein zweigipfliger Verlauf innerhalb der ersten 100 ms, welche sich anschließend rasch der gesunden Kohorte anglich. Beide Arbeiten bestätigen somit konsistent zur vorliegenden Arbeit die Relevanz der stimulationsinduzierten Aktivität innerhalb der ersten 100 ms^{183,185}, in welchen sich vor allem die lokalen neuronalen Veränderungen des TEP widerspiegeln könnten^{154,156,170}. Weitere Vergleiche mit den bisherigen Untersuchungen sind jedoch vor allem durch methodische Limitationen eingeschränkt, welche die Interpretation der berichteten Ergebnisse maßgeblich beeinflussen könnten. Da in den beiden zuvor genannten Arbeiten die stimulationsinduzierte Aktivität lediglich als vorhandene N100-Komponente¹⁸³ bzw. als globale Aktivität¹⁸⁵ abgeleitet wurde, sind diese Erkenntnisse nicht adäquat vergleichbar, da das TEP in der vorliegenden Arbeit deutlich differenzierter erfasst wurde und nicht auf eine einzelne Komponente bzw. eine mittlere Feldstärke reduziert wurde. Des Weiteren ist die Aussagekraft der Untersuchung von Manganotti et al.¹⁸³ aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und der großen Heterogenität der Stichprobe (vier Teilnehmende mit subkortikalen Infarkten, drei Teilnehmende mit Infarkten des frontalen Kortex, drei Teilnehmende mit multilokulären Infarkten mit kortikaler und subkortikaler Beteiligung) sehr limitiert. Zudem verzichteten Manganotti et al.¹⁸³ auf jegliche Präprozessierung der Daten und somit auch auf eine ausreichende Artefaktkorrektur in ihrer Datenanalyse. Die Notwendigkeit bei TMS-EEG-Messungen, physiologische und nicht-physiologische Störsignale vor der Berechnung der TEPs zu entfernen, wurde bereits ausführlich in der Literatur beschrieben^{94,190,220} und stellt einen weiteren limitierenden Faktor dieser Ergebnisse dar. Auch der Studienaufbau von Tecchio et al.¹⁸⁵ lässt keine direkte Vergleichbarkeit mit den vorliegenden Daten zu. Vor allem wurden von den Autorinnen und Autoren lediglich MEP-positive Probandinnen und Probanden eingeschlossen und neben der GFP keine weiteren TMS-EEG-Parameter erhoben. Ein weiterer Kritikpunkt an den Untersuchungen von Manganotti et al.¹⁸³ und Tecchio et al.¹⁸⁵ ist die Stimulation mit einer überschwelligen Intensität von 110 % bzw. 120 % der RMT. Diese könnten zu einer Beeinflussung der Datenqualität und der Ergebnisse durch somatosensorische Einflüsse, z.B. durch Muskelaktivierung, geführt haben¹⁷². Somatosensorische Einflüsse werden mit einer geringen zeitlichen Verzögerung prozessiert¹⁷² und können somit insbesondere die von Manganotti et al.¹⁸³ betrachtete N100-Komponente, wie auch den signifikanten Unterschied der erhöhten GFP nach 100 ms von Tecchio et al.¹⁸⁵, beeinflussen. Wichtig ist in diesem Kontext zu erwähnen, dass die in dieser Studie erhobenen Unterschiede höchstwahrscheinlich nicht auf erhöhte Stimulationsintensitäten zurückzuführen sind. Bei den insgesamt 15 MEP-negativen Betroffenen wurde die RMT der kontraläsionalen Hemisphäre bestimmt und diente als Ausgangswert zur Ermittlung der Stimulationsintensität (80 % der ermittelten RMT) der ipsiläsionalen Hemisphäre. Dies geschah, um zu hohe Stimulationsintensitäten zu vermeiden,

da, wie in Kapitel 5.1.2. zuvor ausführlich diskutiert, die RMT nicht nur durch kortikale Veränderungen der Erregbarkeit, sondern in der hier untersuchten Stichprobe vor allem durch subkortikale Diskonnektionseffekte des kortikospinalen Trakts bedingt sein könnten. Trotz einer insgesamt verringerten ipsiläsionalen Erregbarkeit bei Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall weist die kontraläsionale Hemisphäre typischerweise keinen Unterschied der Erregbarkeit im Vergleich zu Gesunden auf ¹²¹ und bleibt auch im zeitlichen Verlauf nach drei Monaten stabil und ohne Unterschied ¹⁸⁸. Diese Erkenntnis bestätigte sich auch in den in dieser Studie erhobenen Daten der 15 MEP-negativen Teilnehmenden, bei welchen kein Unterschied in der Stimulationsintensität zur Kontrollgruppe vorlag. Zur Bestimmung der evozierten Aktivität in der vorliegenden Untersuchung wurde der ipsiläsionale bzw. dominante M1 mittels 80 % der individuellen RMT stimuliert und die neuronale Antwort mittels EEG abgeleitet. Diese unterschwellige Intensität ist hinsichtlich der Auslösung eines peripheren MEPs ausreichend, um signifikante EEG-Antworten zu erhalten ^{160,173} und vermindert dabei, wie bereits zuvor erwähnt, relevante stimulationsinduzierte, somatoafferente Störeinflüsse in der EEG-Ableitung ^{169,172}. Somit konnte in der Analyse und der Interpretation der Daten nicht von einem überschweligen Stimulationseffekt der motorisch schwer Betroffenen ausgegangen werden, welche die Veränderungen der TMS-EEG-Parameter in dieser Gruppe beeinflusst. Zusammengefasst flossen all diese kritischen Einflussfaktoren in die Planung und Analyse unserer Daten ein und liefern somit eine bestmögliche Grundlage, um eine reliablere und validere Einschätzung der Veränderungen der transkranial evozierten Aktivität im Nachgang an einen ischämischen Schlaganfall zu erfassen. Die hier berichteten Effekte sind somit am ehesten auf schlaganfallbedingte pathologische Netzwerkveränderungen der Patientinnen und Patienten zurückzuführen. Im Gegensatz zu den zuvor aufgeführten Studien ^{183,185}, führten Pellicciari et al. ¹⁸⁸ eine Untersuchung durch, welche einige der zuvor angesprochenen Punkte berücksichtigte und somit einen besseren Vergleich mit den vorliegenden Daten zulässt. Die Hauptkritikpunkte, welche einen Vergleich zu unseren Ergebnissen jedoch auch in dieser Studie nicht adäquat zulassen, sind zum einen, dass das TEP lediglich als gemittelte GMFP innerhalb drei definierter Zeiträume (10 - 50 ms, 50 - 100 ms und 100 - 150 ms) und für eine gesamte Hemisphäre abgeleitet wurde und somit keine Aussagen über die Komplexität und die Morphologie im Gruppenvergleich getroffen werden konnten. Zum anderen betrachteten die Autorinnen und Autoren lediglich ein kleines und klinisch sehr heterogenes Spektrum an Patientinnen und Patienten ($n = 13$; NIHSS $6,7 \pm 4,6$; *Md* 7, 0 - 18,0). Wie auch für den Großteil der Betroffenen in der vorliegenden Arbeit, beschreiben die Autorinnen und Autoren in diesem Kollektiv ein morphologisch vergleichbares TEP mit der Kontrollgruppe, welches unabhängig des MEP-Status war. Ein Blick auf die individuellen Graphen auf Ebene der einzelnen Teilnehmenden der Studie von Pellicciari et al

¹⁸⁸ bestätigt jedoch die große, interindividuelle Variabilität innerhalb der Gruppe der Patientinnen und Patienten. Hierbei sind TEP-Muster abgebildet, welche dem von uns erhobenen, biphasischen TEP der sieben motorisch schwer Betroffenen ähneln könnten. Somit gliedern sich unsere Ergebnisse insgesamt gut in die Erkenntnisse der bisher verfügbaren Literatur ein, zeigen jedoch aufgrund einer deutlich differenzierteren Betrachtung innerhalb des Spektrums an motorisch schwer betroffenen Patientinnen und Patienten deutliche Unterschiede der TEP-Morphologie auf, welche in dieser Form bisher nicht für Schlaganfallpatientinnen und -patienten beschrieben wurden. Entsprechend unserer Ergebnisse wird fortan nicht von TEP-Komponenten in dieser Subgruppe des Clusters der motorisch schwer Betroffenen gesprochen, da ein Vergleich und eine Klassifikation durch die deutliche Reduktion der Komplexität zum physiologischen Zustand nicht möglich ist. Die morphologischen Veränderungen betrafen vor allem den Zeitraum der ersten 100 ms nach TMS-Stimulation. Wie bereits in Kapitel 2.4.1. beschrieben, spiegeln insbesondere die frühen Komponenten direkte Stimulationseffekte wider, welche auf Veränderungen der Neurone des stimulierten Kortexareals beruhen könnten ^{154,156,170}. Welche pathophysiologischen Mechanismen für die Veränderungen der TEPs verantwortlich sein könnten, soll im folgenden Abschnitt näher beleuchtet werden.

5.2.1. Vollständige Disruption des physiologischen Frequenzmusters in einer Subgruppe motorisch schwer betroffener Patientinnen und Patienten

Wie bereits im vorausgegangenen Abschnitt beschrieben, wies eine Subgruppe von sieben Teilnehmenden nach Schlaganfall eine vollständige Disruption des physiologischen Oszillationsmusters auf. Diese Gruppe verfügte über ein biphasisches TEP, welches sich durch eine initial positive Komponente, gefolgt von einer negativen Komponente, auszeichnete, welche vorrangig innerhalb der ersten 100 ms nach Stimulation auftrat. Dieser Zeitraum erfasst vor allem lokale neuronale Veränderungen ^{154,156,170}, weswegen aufgrund der Lokalisation der Läsionen bei diesen Betroffenen eine subkortikal vermittelte Funktionsstörung des ipsiläsionalen M1 am wahrscheinlichsten war. Das Muster eines simplen, biphasischen TEP wurde in der Literatur bisher für Personen nachgewiesen, welche sich in einem verminderten Bewusstseinszustand befanden. Diese Studien umfassten Teilnehmende während der non-REM Schlafphase ^{163,221}, neurologisch gesunde Teilnehmende während einer Narkose ²²² und Patientinnen und Patienten mit einer Bewusstseinsstörungen aufgrund verschiedenster Hirnläsionen ^{161,164,223}. Dieses Muster wurde als eine kortikale Reaktion auf eine TMS-Stimulation beschrieben, welche vor allem durch die Störung der effektiven Konnektivität kortiko-kortikaler sowie thalamo-kortikaler Module zustande kommt ^{164,223}. Da ähnliche Muster auch bei Teilnehmenden während non-REM Schlaf ^{163,221} und medikamentös

induzierter Narkose²²² nachweisbar waren, ist es wahrscheinlich, dass nicht nur strukturelle Läsionen, sondern insbesondere auch funktionelle Veränderungen zu ähnlichen morphologischen Veränderungen des TEP führen können¹⁶⁴. Veränderungen der physiologischen Abfolge der TEP-Komponenten könnten dabei sowohl durch eine gestörte Balance exzitatorischer und inhibitorischer Einflüsse²²⁴, als auch durch eine sog. "Bistabilität" des thalamo-kortikalen Netzwerkes²²⁵ bedingt sein. Das Konzept der kortikalen Bistabilität beschreibt in diesem Kontext eine pathologische Hyperpolarisation der kortikalen Neurone, welche bei Eingang einer Afferenz, d.h. einer eingehenden neuronalen Erregung eines anderen Neurons, zu einer vorübergehenden Aktivitätssteigerung führt, auf welche ein Zustand einer transient geringeren Erregbarkeit folgt^{223,226}. Diesem Phänomen der aktivitätsinduzierten Hyperpolarisation könnte sowohl ein Anpassungsmechanismus auf Ebene von spannungsabhängigen Ionenkanälen oder einer erhöhten Aktivität GABAerger Neurone zugrunde liegen^{218,227,228}. Ein hierdurch pathologisch verändertes Erregungsmuster kortikaler Neurone könnte somit in der Folge zu einer Störung der Generierung eines komplexen Potentials nach TMS-Stimulation, beispielweise bei Patientinnen und Patienten im Wachkoma²²³ oder bei Menschen, während der non-REM Schlafphase, führen²²⁹.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern erstmalig den Hinweis, dass dies auch bei Betroffenen nach einem subakuten ischämischen Schlaganfall mit subkortikalen Läsionen zutreffen könnte. Die lokale Verstärkung der frühen TMS-EEG-Reaktion könnte im Rahmen des Schlaganfalls durch verschiedene Mechanismen verursacht werden. Hierzu zählen Unterschiede im Membranpotenzial hyperpolarisierter Neurone, eine erhöhte Entladungssynchronität oder eine verminderte synaptische Depression¹⁶³. Auch eine Störung der Abfolge exzitatorischer und inhibitorischer Potentiale mit Zunahme einer exzessiven Inhibition wurde auf lokaler Ebene bereits nach einem Schlaganfall nachgewiesen^{230,231}. Die hieraus entstehende kortikale Bistabilität könnte auch im Rahmen von Läsionen der weißen Substanz über kortiko-kortikale oder thalamo-kortikale Faserbahnen entstehen und vermittelt werden²²³. Zwar zeigten die Teilnehmenden dieser Studie ungleich der Teilnehmenden während des non-REM Schlafs^{163,221} bzw. komatösen Zuständen^{161,164,223} keine Einschränkung des Bewusstseins, jedoch führen Schlaganfälle nicht nur zu lokalen Veränderungen, sondern auch zu tiefgreifenden und komplexen Veränderungen innerhalb funktioneller Netzwerke⁵⁴. Diese Veränderungen könnten somit trotz erhaltener Vigilanz zu ähnlichen neurophysiologischen Effekten führen. Verschiedene Untersuchungen, welche mittels fMRT die funktionelle und effektive Konnektivität nach einem Schlaganfall betrachteten, wiesen bei Patientinnen und Patienten mit motorischen Störungen Unterbrechungen der intra- und interhemisphärischen Netzwerkarchitektur nach, deren Einfluss über die reine Läsionslokalisierung hinausgeht^{55,85,87,152,232}. Diese Störungen der Netzwerkarchitektur und des

komplexen Zusammenspiels verschiedener kortikaler und subkortikaler Bereiche könnte somit für die gestörte Morphologie des TEPs in der Subgruppe der sieben Patientinnen und Patienten verantwortlich sein. Dieses Ergebnis wird dadurch bekräftigt, dass eine Scheinstimulation zu keinen messbaren Abweichungen der TMS induzierten Aktivität führte²³³ und die aufgezeigten Unterschiede dementsprechend am ehesten durch läsionsbedingte Störungen des funktionalen Netzwerks vermittelt sind.

Zusammengefasst ließen sich in dieser Untersuchung TEPs bei einem Großteil Betroffenen und allen Kontrollpersonen mit einer typischen Morphologie und einer Abfolge von negativen und positiven Komponenten ableiten. Die veränderte biphasische TEP-Morphologie, welche sich in einer Subgruppe der motorisch schwer betroffenen Patientinnen und Patienten ohne MEP manifestierte, spiegelt am ehesten läsionsinduzierte veränderte Netzwerkeffekte wider, welche zu pathologischen Veränderungen der motorkortikalen Neurone führen. Hierbei könnten insbesondere strukturelle oder funktionelle Veränderungen kortiko-kortikaler und thalamo-kortikaler Faserverbindungen eine Rolle in der Entstehung der veränderten TEP-Morphologie spielen¹⁶⁴, welche in Rahmen der ischämischen Läsion entstehen. Ein weiterer Parameter, welcher die strukturelle Integrität dieser Faserbahnen abbildet und somit diese Annahmen weiter bestätigen könnte, ist die TMS-induzierte natürliche Frequenz¹⁷³. Auch hierbei zeigten sich ipsiläsionale Veränderungen innerhalb der Gruppe der Betroffenen, welche auf Störungen der Integrität der Netzwerkstruktur hinweisen könnten. Diese sollen im folgenden Abschnitt genauer beleuchtet werden.

5.3 Natürliche Frequenz in der Subakutphase

Zur Bestimmung der natürlichen Frequenzen der ipsiläsionalen Hemisphäre nach TMS-Stimulation wurde die evozierte oszillatorische Aktivität ipsilateral über dem präfrontalen Kortex, dem M1 und dem parietalen Kortex abgeleitet. Diese Werte wurden anschließend mit dem motorischen und neurologischen Defizit korreliert. Bei Betrachtung der gesunden Kontrollgruppe bestätigten sich die typischen Muster der natürlichen Frequenzen mit einem differenzierten, regionenspezifischen Oszillationsmuster nach M1 Stimulation^{188,234}. Dieses ist typischerweise durch ein von rostral nach kaudal abnehmendes, d.h. langsamer werdendes, induziertes Frequenzspektrum charakterisiert¹⁷³, ähnlich der Frequenztopographie im Ruhe-EEG¹³³. Somit blieb die induzierte Aktivität nicht nur auf den Stimulationsort begrenzt, sondern führte nach M1 Stimulation auch in entfernten, nicht direkt stimulierten Regionen, zu regionsspezifischen typischen Oszillationsfrequenzen¹⁷³. Im Gegensatz dazu führte die Stimulation des ipsiläsionalen M1 in der Gesamtgruppe der Patientinnen und Patienten zu regionsspezifischen Unterschieden mit einer Verlangsamung der oszillatorischen Frequenz in der ipsiläsionalen Hemisphäre. Diese Verlangsamung betraf bei differenzierter Betrachtung der verschiedenen Kortexareale vorrangig den präfrontalen Kortex und den M1. Für den

parietalen Kortex wurden keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe erfasst. Wie auch bereits für die Komplexität und die LMFP konnte eine Veränderung der Oszillation des präfrontalen Kortex und des M1 nur innerhalb der Gruppe der motorisch schwer Betroffenen beobachtet werden, jedoch nicht für die motorisch leicht Betroffenen. In der Gruppe der motorisch schwer Betroffenen wurde zudem ein insgesamt global verringertes Schwingungsmuster abgeleitet, mit einer signifikanten Reduktion der natürlichen Frequenz im präfrontalen Kortex und im M1, ohne einen erkennbaren Gradienten. Motorisch leicht Betroffene wiesen eine Umkehr des natürlichen, regionsspezifischen Musters auf, mit einem Frequenzanstieg von rostralen zu kaudalen Hirnregionen, jedoch ohne signifikante Veränderungen zur Kontrollgruppe. Die verminderte natürliche Frequenz des M1 war zudem mit einer verminderten motorischen Funktion und einem höheren neurologischen Defizit korreliert, wobei auch diese Korrelation in der graphischen Darstellung (siehe Abbildung 22) keine eindeutige Linearität aufwies und durch Extremwerte zustande gekommen sein könnte. Für die anderen Kortexareale konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden.

Ähnliche Veränderungen der Frequenzmuster, welche auf eine läsionsinduzierte Beeinflussung der oszillatorischen neuronalen Aktivität deuten, zeigten sich nach einem Schlaganfall bereits bei Ableitungen des Ruhe-EEGs. Auch hier kam es zu einer Aktivitätsabnahme der ipsiläsionalen Hemisphäre, welche durch eine Reduktion im Alpha-Band und Beta-Band beobachtet wurde ^{235,236}. Diese Aktivitätsreduktion in Ruhe war bei motorisch schwer Betroffenen, im Vergleich zu motorisch leicht Betroffenen, deutlicher ausgeprägter ¹⁴⁵. Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität und einer Vielzahl von individuellen Einflussfaktoren in Ruhe-EEG-Ableitungen wie z.B. der Prozessierung von Stimuli bzw. anderen Aufmerksamkeitsprozessen und kognitiven Vorgängen ist es jedoch schwierig Aussagen über die synchronisierte Aktivität verschiedener Hirnregionen zu treffen ¹⁷³. Außerdem konnten bisher keine Zusammenhänge zwischen diesen Veränderungen und dem weiteren klinischen Verlauf abgeleitet werden ^{51,145}, weswegen reine Ruhe-EEG-Messungen in der klinischen Routine und in der Wissenschaft aktuell keine wesentliche Rolle spielen. Die induzierte oszillatorische Aktivität mittels TMS-EEG stellt hingegen einen Marker des funktionellen Zusammenspiels verschiedener Hirnregionen dar und wird durch kortiko-subkortikale Faserverbindungen, vor allem durch den Thalamus, vermittelt ^{128,237}.

Bisher existiert lediglich eine weitere Studie von Pellicciari et al. ¹⁸⁸, welche die induzierte oszillatorische Aktivität bei Patientinnen und Patienten kurz nach dem Schlaganfallereignis erfasste ¹⁸⁸. In dieser Untersuchung wurden, wie bereits in Kapitel 5.2 ausführlich beschrieben, 13 Patientinnen und Patienten mit subkortikalen Läsionen 20 Tage nach dem Schlaganfallereignis bilateral mittels unterschwelliger TMS-Stimulation (90 % RMT) des M1 und des parietalen Kortex untersucht und mit zehn Kontrollpersonen verglichen. Die

oszillatorische Aktivität wurde in gruppierten Frequenzspektren erfasst (Delta (2 - 4 Hz), Theta (4 - 7 Hz), Alpha (8 - 12 Hz) und Beta (13 - 30 Hz)) und für die ipsi- und kontraläsionale Hemisphäre als globale Aktivität berechnet. Die Teilnehmenden der Kontrollgruppe präsentierten dabei nach M1-Stimulation ein ähnliches Oszillationsmuster mit einem von rostral nach kaudal abnehmenden Frequenzmuster mit den typischen regionsspezifischen Frequenzen, vergleichbar mit den gesunden Teilnehmenden der hier vorliegenden Studie. Für die Gruppe der Patientinnen und Patienten berichteten die Autorinnen und Autoren in der Subakutphase eine insgesamt verlangsamte oszillatorische Aktivität der ipsi- und kontraläsionalen Hemisphäre, welche sich hauptsächlich durch eine Reduktion des Beta- und Alpha-Bandes zeigte. Zwischen den Hemisphären war dabei statistisch kein Unterschied feststellbar. Vor allem die Reduktion des Alpha-Bandes war mit einer schlechteren Balanceleistung im Berg-Balance-Test in der Eingangsuntersuchung korreliert und zeigte eine Tendenz zu einer schlechteren motorischen ($r = 0,50$; $p = 0,08$) und neurologischen ($r = 0,45$; $p = 0,12$) Funktion.

Insgesamt bekräftigen diese Ergebnisse die von uns erhobenen Daten, welche eine Reduktion der natürlichen Frequenz der ipsiläsionalen Hemisphäre aufwiesen. Diese Veränderungen betrafen vor allem den ipsiläsionalen M1 sowie den präfrontalen Kortex in der Gruppe motorisch schwer Betroffenen, wobei motorisch leicht Betroffene keinen Unterschied zur Vergleichsgruppe zeigten. Da Pellicciari et al.¹⁸⁸ keine weitere Differenzierung innerhalb der Gruppe der Patientinnen und Patienten anhand deren motorischem Defizit vornahmen, liegen zu diesem Ergebnis leider keine Daten zum Vergleich vor. Die Reduktion der natürlichen Frequenz des M1 war in der vorliegenden Untersuchung signifikant mit einer verminderten motorischen und neurologischen Funktion in der Subakutphase korreliert, auch wenn keine eindeutige Linearität in der Darstellung der Daten ersichtlich war und diese, auch wie für die LMFP beschrieben, durch Extremwerte zustande gekommen sein könnte. Dieser statistische Zusammenhang konnte in der Untersuchung von Pellicciari et al.¹⁸⁸ nicht herausgestellt werden (motorisch $p = 0,08$; neurologisch $p = 0,12$). Dies könnte jedoch auch mit dem geringeren Stichprobenumfang ($n = 13$) zusammenhängen, da eine geringer Stichprobenumfang die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 2. Art, d.h. eine fälschliche Annahme der Nullhypothese, erhöhen kann. Inwiefern ein Zusammenhang zwischen der natürlichen Frequenz des M1 und dem motorischen bzw. dem neurologischen Defizit besteht, lässt sich weder aus den vorliegenden Daten noch durch den Literaturvergleich abschließend klären und bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen. Welche Mechanismen für die hier berichteten Erkenntnisse ursächlich sein könnten, soll im Folgenden näher beleuchtet werden.

5.3.1. Einfluss subkortikaler Läsionen auf die neuronale Oszillation

Veränderungen der Eigenschaften auf der Ebene der kortikalen und subkortikalen Neurone, wie z.B. nach einer ischämischen Schädigung, gehen häufig mit einer Dysfunktion einher, welche mit Veränderungen der neuronalen Schwingungseigenschaften assoziiert ist und somit Auswirkungen auf die natürliche Frequenz kortikaler Neurone ausüben können. Diese Erkenntnisse werden durch verschiedene Studien mit Patientenpopulationen unterstützt, welche Teilnehmende mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen umfassen, welche mit einer neuronalen Dysfunktion einhergehen. Hierzu zählen Erkrankungen wie z.B. Alzheimer-Demenz, Morbus Parkinson, Depression und Schizophrenie,^{179-181,234}. Wie bereits in Kapitel 2.4.2. beschrieben werden die kortikal abgeleiteten Oszillationen nicht lokal, sondern global durch subkortikale Taktgeber, insbesondere den Thalamus, generiert und vermittelt¹³¹. Die Oszillationen entstehen als Folge einer synchronisierten Aktivität innerhalb neuronaler Netzwerke, welche mit spezifischen behavioralen und kognitiven Prozessen zusammenhängen¹⁷⁴. Die abgeleiteten Oszillationen nach einer TMS-Stimulation stellen die Wiederherstellung des oszillatorischen Grundrhythmus dar, welcher durch den Thalamus generiert und durch kortiko-thalamische Verbindungen vermittelt wird¹⁷³. Insbesondere die Generierung und Vermittlung höherer Frequenzen, vor allem eines Beta-Rhythmus der kortikalen Motoneurone, ist eng mit Aspekten der sensomotorischen Funktion verknüpft, welche sehr stark mit der Initiation und Ausführung von Bewegungen zusammenhängt^{238,239}. Die Reduktion der höheren Frequenzen, insbesondere in den Frequenzbereichen des Beta- und Alpha-Rhythmus, war im Gruppenvergleich dieser Untersuchung hauptsächlich bei motorisch schwer betroffenen Teilnehmenden reduziert, was neurophysiologisch auf eine funktionell relevante Störung des sensomotorischen Systems schließen lassen könnte. Bestätigend für diese Vermutung fand sich diese Frequenzreduktion vorwiegend in motorisch relevanten Hirnarealen und in einem Spektrum von Patientinnen und Patienten mit subkortikalen Läsionen. Passend zu dieser Annahme fand sich eine ähnliche Veränderung der Schwingungsmuster des M1 in einer Population von Patientinnen und Patienten mit einem tremor-dominanten Parkinsonsyndrom¹⁷⁷. Diese wiesen nach einseitiger ventrolateraler Thalamotomie und somit einer iatrogenen subkortikalen Läsion eine deutliche Verlangsamung des induzierten Beta-Rhythmus im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre auf¹⁷⁷. Des Weiteren konnte bei Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie, einer Erkrankung, bei welcher funktionelle Veränderungen thalamo-kortikaler Netzwerke beschrieben wurden, eine Reduktion der Schwingungsfrequenz in frontalen Hirnabschnitten nachgewiesen werden²³⁴, wie sie auch in der hier durchgeführten Untersuchung evident wurde. Eine weitere Studie mit Fokus auf Patientinnen und Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung verglich jeweils zwölf Personen mit einer depressiven Störung, einer bipolaren Störung und einer nicht weiter

differenzierten Schizophrenie mit zwölf gesunden Teilnehmenden ¹⁸². Auch hier fanden sich bei Stimulation des prämotorischen Kortex eine um circa 25 - 30 % verminderte Oszillationsfrequenz, gemessen über alle Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Subgruppenvergleich zwischen den Betroffenen mit einer psychiatrischen Erkrankung war jedoch kein signifikanter Unterschied feststellbar ¹⁸². Somit lassen sich kurz zusammengefasst die oben genannten pathologischen Oszillationsmuster in der Literatur vor allem bei Patientinnen und Patienten mit strukturellen oder funktionellen Veränderungen auf Ebene des Thalamus finden. Dieser Zusammenhang könnte zumindest in Teilen auch für die Betroffenen nach einem Schlaganfall in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden, da ein Großteil der Infarkte bildgebend auf der Ebene oder versorgenden Gefäßen der Basalganglien sowie des Thalamus lag ²⁴⁰ (siehe Tabelle 1). Somit könnten auch für die Patientinnen und Patienten dieser Studie eine veränderte thalamo-kortikale Integrität als ursächlich für die Verlangsamung der oszillatorischen Frequenz im frontalen und motorischen Kortex angesehen werden, welche mit einer relevanten, motorischen Beeinträchtigung einhergehen. Zusammengefasst weisen die Ergebnisse der TMS-evozierten Aktivität insbesondere für eine Subgruppe von schwer betroffenen Patientinnen und Patienten auf eine schwere Netzwerkstörung kortiko-kortikaler und kortiko-subkortikaler Faserbahnen hin, welche sich in einer Störung der inhibitorischen und exzitatorischen Eigenschaften äußert. Ähnliche Muster fanden sich bereits in der Untersuchung von Patientinnen und Patienten mit Bewusstseinsstörungen im Rahmen von strukturellen Hirnschädigungen, ^{161,164,241} wobei in einer Längsschnittstudie gezeigt werden konnte, dass die neuronale Erholung und die Wiedererlangung des Bewusstseins mit einer Wiederherstellung der Komplexität des evozierten Potentials einherging ¹⁶⁴. Aus diesem Grund sollte im Folgenden die Frage geklärt werden, ob diese Veränderungen auch bei Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall eine prognostische Einschätzung zur funktionellen Wiederherstellung der verlorenen Funktionen liefern können.

5.4 Zusammenhang zwischen behavioralen, TMS-MEP- und TMS-EEG-Parametern mit der funktionellen motorischen Erholung nach drei Monaten

Eines der Hauptziele der vorliegenden Arbeit war es zu determinieren, ob der kombinierte Einsatz von TMS und EEG neuronale Marker liefert, welche einen Zusammenhang mit dem motorischen Defizit und der motorischen Erholung aufzeigen. Wie in den vorherigen Kapiteln ausführlich erläutert, fanden sich signifikante Veränderungen der TMS-EEG-Parameter hauptsächlich in einer Subgruppe des Clusters der motorisch schwer Betroffenen, welche sich weder behavioral noch mittels konventioneller TMS-Parameter unterschieden. Zudem zeigten

die erhobenen TMS-EEG-Parameter, insbesondere die Komplexität, einen Zusammenhang mit dem motorischen Defizit und neurologischen Defizit in der Subakutphase. Im folgenden Abschnitt wird der Frage nachgegangen, ob sich TMS-EEG somit als prognostisches Tool, neben Verfahren wie fMRT, eignet und einen Mehrwert zu den sonstigen etablierten Verfahren und Algorithmen, wie z. B. behaviorale Parameter oder TMS-MEP-Ableitungen, liefert. Zur Bestimmung des prognostischen Potentials wurde der Zusammenhang der behavioralen Parameter, der kortikalen Erregbarkeit und der TMS-evozierten Aktivität mit dem motorischen Erholungsindex nach drei Monaten erfasst und in Bezug zueinander gesetzt.

5.4.1. Behaviorale Parameter

Die Patientinnen und Patienten wiesen innerhalb eines Zeitraums von circa drei Monaten eine signifikante Erholung der motorischen Funktion und des neurologischen Defizits auf. Im Vergleich zur Kontrollgruppe blieben die Defizite jedoch auch nach drei Monaten in erhöhtem Ausmaß bestehen. Das initiale neurologische ^{46,58} und motorische Defizit ^{51,62} wird insgesamt als robuster Prädiktor für das Ausmaß zur Erholung nach einem Schlaganfall angesehen. Jedoch herrscht auch hier eine große interindividuelle Variabilität vor, wobei eine Prädiktion mit ansteigendem Ausmaß des motorischen Defizits immer schwieriger wird und insbesondere bei motorisch schwer Betroffenen eine Vorhersage lediglich auf Grundlage des initialen Defizits nicht zuverlässig möglich ist ^{51,59,67}. Auch dieser Umstand zeigte sich in dieser Untersuchung. Vor allem schwer betroffene Patientinnen und Patienten zeigten eine große interindividuelle Variabilität in ihrer motorischen und neurologischen Erholung, weswegen eine Vorhersage anhand des initialen Defizites nicht zuverlässig möglich war. Das Ausmaß des initialen motorischen Defizits konnte weder in der Gesamtgruppe aller Patientinnen und Patienten (Varianzaufklärung von ca. 8 %) noch in der Subgruppe der motorisch schwer Betroffenen (Varianzaufklärung < 1 %) zuverlässig eine Vorhersage über die motorische Funktion nach drei Monaten treffen. Lediglich in der Subgruppe der motorisch leicht Betroffenen wurde ein starker linearer Zusammenhang mit einer Varianzaufklärung von ca. 73 % zwischen dem motorischen Defizit und der motorischen Erholung ermittelt. Somit eignen sich die behavioralen Parameter nicht für eine adäquate Vorhersage der motorischen Erholung in einem heterogenen Kollektiv an Schlaganfallpatientinnen und -patienten.

5.4.2. TMS-MEP-Parameter

In der Literatur wurde eine große Anzahl von Erkenntnissen geliefert, welche einen Zusammenhang zwischen verschiedenen TMS-Parametern und der motorischen Funktion, bzw. der funktionellen Erholung nach einem Schlaganfall aufweisen ^{69,118,188,214,215}. Ein überzeugender Zusammenhang konnte bisher lediglich für das Vorhandensein eines MEPs in der Frühphase nach einem Schlaganfall belegt werden ^{51,122 183}. Wie zuvor beschrieben

können insbesondere Läsionen des kortikospinalen Traktes, wie sie auch bei einem Großteil der hier eingeschlossenen Stichprobe vorlagen, zu einer Disruption dieser Faserbahnen und somit zu einer Abwesenheit von MEPs bei Stimulation führen^{60,72,215}. Diese Läsionslokalisationen und die daraus folgende Abwesenheit von MEPs sind dabei insgesamt mit einer ungünstigen Prognose für die motorische Erholung assoziiert^{71,72,74,214}, unterliegen jedoch, wie in Kapitel 5.1.2. beschrieben, einer Vielzahl von Einflussfaktoren, wodurch sich eine Prognose auch bei MEP-negativen Patientinnen und Patienten nicht zuverlässig treffen lässt und eine Abwesenheit nicht zwangsläufig auf eine Läsion des kortikospinalen Traktes hinweisen muss.

Dieses unzuverlässige Vorhersagepotential findet sich auch in der hier untersuchten Stichprobe wieder. Insgesamt konnte, unter Berücksichtigung des initialen Defizits, weder ein Zusammenhang zwischen der RMT noch dem MEP und dem motorischen Erholungsindex festgestellt werden. Außerdem war weder auf Ebene der Gesamtgruppe (Varianzaufklärung von ca. 8 %) noch in der Subgruppe der motorisch schwer Betroffenen (alle MEP-negativ, Varianzaufklärung < 1 %) eine Vorhersage der motorischen Erholung unter Einbezug der behavioralen Parameter und des MEP-Status in der Subakutphase möglich. Bei Betrachtung der Daten auf individueller Ebene innerhalb der Gruppe der motorisch schwer betroffenen Patientinnen und Patienten war das motorische Outcome nach drei Monaten insgesamt sehr variabel. Somit schloss auch in dieser Untersuchung ein schweres motorisches Defizit ohne erhaltenes MEP eine deutliche motorische Erholung nicht vollständig aus^{60,61,67-69}. Lediglich in der Subgruppe der motorisch leicht Betroffenen ließ sich ein signifikanter linearer Zusammenhang mit einer Varianzaufklärung von circa 73 % ermitteln, wobei jedoch kein Mehrwert zur Prädiktion mittels behavioraler beobachtet werden konnte.

Bereits in der Vergangenheit wurde versucht die Prädiktion durch Integration verschiedener TMS-Marker mit anderen klinischen, neurophysiologischen oder bildgebenden Maßnahmen in einem heterogenen Kollektiv an Patientinnen und Patienten zu verbessern^{61,64}. Vor allem die Entwicklung des PREP-Algorithmus konnte dadurch die Vorhersage des funktionellen Ergebnisses im Vergleich zu klinischen Skalen, genauer gesagt einzelner neurophysiologischer oder bildgebender Biomarker, deutlich verbessern^{61,64}. Hierbei ließ sich durch die Kombination der motorischen Funktion der oberen Extremität, dem MEP-Status und einer DWI-Sequenz, gewonnen aus einer MRT-Bildgebung, eine Vorhersagegenauigkeit von circa 64 % in einem heterogenen Kollektiv an Betroffenen erreichen⁵⁹. Ein Kritikpunkt ist hierbei vor allem die Notwendigkeit einer MRT-Bildgebung zur adäquaten Prädiktion, welche diesen Algorithmus aufgrund limitierter Verfügbarkeit von MRT-Geräten, bestehenden Kontraindikationen für MRT-Messungen sowie insbesondere in einem häufig älteren und multimorbiden Spektrum an Patientinnen und Patienten, nicht ubiquitär einsetzbar macht.

Zudem sind MRT-Untersuchungen aufwendig und kostspielig. Mit der Weiterentwicklung zum PREP2-Algorithmus erhöhte sich die Zugänglichkeit für die klinische Routine, da dieser die bisherigen MRT-Biomarker zur Prädiktion durch den NIHSS-Score ersetzte ⁶⁴. Dieser Algorithmus lieferte innerhalb der ersten drei Tage nach dem Schlaganfallereignis eine hohe Voraussagezuverlässigkeit von über 70 %, was jedoch lediglich für Patientinnen und Patienten mit ausreichend erhaltener motorischer Funktion oder einem erhaltenen MEP galt. Für die Gruppe der motorisch schwer Betroffenen, d.h. mit einer Plegie oder lediglich geringer motorischer Restfunktion und ohne MEP, konnte auch mit diesem Algorithmus nur eine eher pauschalisierte und vor allem insgesamt schlechte Prognose der Erholung gestellt werden ⁶⁴. Jedoch ist hinreichend bekannt, dass vor allem in dieser Gruppe das motorische Outcome höchst variabel ist ^{60,61,67-69} und sich auch dieser Algorithmus somit nur bedingt als Prognosestool in heterogenen Kollektiven eignet.

Diese zuvor beschriebenen Umstände zeigten sich auch in der hier vorliegenden Stichprobe, wobei eine Vorhersage unter Einbezug des initialen motorischen Defizits und TMS-MEP-Parameter nicht möglich war und die motorische Erholung in der Gruppe der motorisch schwer Betroffenen eine große interindividuelle Variabilität aufwies. Lediglich in der Gruppe der motorisch leicht Betroffenen war eine zuverlässige Aussage mit hoher Prädiktion möglich, jedoch konnte hierbei kein Mehrwert zu den behavioralen Parametern erreicht werden. Auch die hohe Vorhersagegenauigkeit des PREP2-Algorithmus galt lediglich für motorisch leicht Betroffene bzw. Patientinnen und Patienten mit erhaltenem MEP und zudem nur bei strikter Erhebung der benötigten Parameter innerhalb der ersten Tage nach einem Schlaganfall ⁶⁴. In einer Untersuchung an Betroffenen zwei Wochen nach dem Schlaganfallereignis fiel das prognostische Potential bereits deutlich geringer aus. Hierbei ließ sich lediglich eine Vorhersagegenauigkeit von insgesamt circa 60 % innerhalb eines heterogenen Spektrums an Patientinnen und Patienten ($n = 91$) ermitteln ⁶⁸, was einem signifikant geringeren Wert als von Steinar et al. ⁶⁴ angegeben entspricht ⁶⁸. Die Autorinnen und Autoren schlossen daraus, dass sich der Algorithmus in einem begrenzten Rahmen und Zeitraum für eine Prädiktion eignet, jedoch für die Etablierung im klinischen Alltag insgesamt keine ausreichende Prädiktion innerhalb eines heterogenen Patientenspektrums zulässt ⁶⁸. Eine Prädiktion mittels des PREP2-Algorithmus wäre somit auch in der Subgruppe der motorisch schwer Betroffenen der vorliegenden Studie höchstwahrscheinlich nicht zuverlässig möglich gewesen. In diesem Algorithmus hängt das prognostische Potential zwingend vom MEP-Status ab, womit MEP-negative und motorisch potenziell schwerer Betroffene ein eher generalisiertes, undifferenziertes und vor allem schlechtes Outcome vorhergesagt wird ⁶⁴. Zudem eignete sich der Algorithmus lediglich in den ersten drei Tagen nach dem Schlaganfallereignis für eine zufriedenstellende Prädiktion und bot zu einem späteren Zeitpunkt lediglich ein geringeres

prädiktives Potential⁶⁸. Dies unterstreicht zusätzlich noch einmal die Notwendigkeit weiterer prädiktiver Parameter, welche eine Vorhersage in einem möglichst großen Kollektiv an Betroffenen zulässt und welches nicht von einer Diagnostik innerhalb eines engen Zeitfensters abhängt.

Die motorische Erholung konnte zusammengefasst auch in dieser Untersuchung, insbesondere bei den motorisch schwer betroffenen Patientinnen und Patienten nur ungenau unter Einbezug behavioraler Parameter und konventionellen TMS-MEP-Daten vorhergesagt werden. So erklärten in der heterogenen Gesamtgruppe der Betroffenen die behavioralen Parameter lediglich 8 % der Varianzaufklärung des motorischen Outcomes, was sich als statistisch nicht signifikant herausstellte. Die Tatsache, dass durch die Hinzunahme der MEP-Amplitude keine zuverlässige Vorhersage auf Gesamtgruppenebene möglich war, könnte somit vorrangig durch den relativ hohen Anteil an motorisch schwer betroffenen, plegischen und MEP-negativen Patientinnen und Patienten erklärt werden, für welche auch bisher eine Prädiktion besonders schwer zu treffen war^{51,59}. Eine Übersichtsarbeit von Stinear⁵¹ kam zu einem ähnlichen Schluss und beschrieb bereits den geringen negativen prädiktiven Wert des MEP-Status, insbesondere bei schwer betroffenen Patientinnen und Patienten, als eine der Hauptlimitationen des alleinigen Einsatzes von TMS in der Vorhersage der motorischen Erholung. Insgesamt bieten somit trotz intensiver Forschung konventionelle TMS-MEP-Parameter keine ausreichende Prädiktion in einem typischen klinisch heterogenen Kollektiv. Selbst unter Integration verschiedener behavioraler und TMS-MEP-Parameter, wie sie der PREP2-Algorithmus nutzt, sind selbst innerhalb der ersten Tage mindestens 25 % der Patientinnen und Patienten nicht adäquat klassifizierbar^{64,68} und dieser prädiktive Wert verschlechterte sich im Verlauf der ersten zwei Wochen nach einem Schlaganfall noch einmal deutlich⁶⁸. Aus diesem Grund sind weitere Biomarker nötig, welche das sensomotorische System und dessen funktionelle Veränderungen darstellen können^{51,242}. Eine dieser vielversprechenden Möglichkeiten bietet die Erhebung der evozierten kortikalen Aktivität mittels TMS-EEG. Die Ergebnisse dieser Erhebung und deren Potential zur Prädiktion der motorischen Erholung sollen im Folgenden betrachtet werden.

5.4.3. TMS-EEG-Parameter

Der kombinierte Einsatz von TMS-EEG bietet im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Parametern die Möglichkeit schlaganfallbedingte Veränderungen auf neuronaler Ebene ohne periphere Einflussfaktoren und unabhängig der Integrität des kortikospinalen Traktes zu erheben^{94,183}. Somit könnte TMS-EEG in einem klinisch sehr heterogenen Kollektiv an Betroffenen eine bessere individuelle Prädiktion der motorischen Erholung zulassen.

In der Tat eignete sich TMS-EEG in dieser Untersuchung, im Gegensatz zu den behavioralen Parametern und des MEP-Status, für eine deutlich bessere Prädiktion der motorischen

Erholung. Dies betraf insbesondere die bisher schwierig einzuschätzende Gruppe der motorisch schwer betroffenen Patientinnen und Patienten. Hierbei korrelierte insbesondere die Komplexität des TEPs in der Subakutphase nach einem Schlaganfall mit der motorischen Erholung nach drei Monaten. Wie auch für die zuvor diskutierten Parameter war in der Subgruppenanalyse die Komplexität des TEPs vor allem bei motorisch schwer Betroffenen mit der motorischen Erholung assoziiert. Für die motorisch leicht Betroffenen konnte kein Zusammenhang der motorischen Erholung mit den erhobenen TMS-EEG-Parametern ermittelt werden. Insgesamt war unter Einbezug des motorischen Gesamtwertes mit der Komplexität, der LMFP der ersten 100 ms und der natürlichen Frequenz, eine signifikante Vorhersage der motorischen Erholung mit einer Varianzaufklärung von circa 47 % möglich. Somit lieferte der Einsatz von TMS-EEG bei Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall einen deutlichen Mehrwert in der Vorhersage der motorischen Erholung als konventionelle Parameter. Insbesondere das Potential zur motorischen Erholung in der bisher schwierig einzuschätzenden Gruppe der motorisch schwer Betroffenen konnte mittels TMS-EEG deutlich besser differenziert werden.

Zum direkten Vergleich der gewonnenen Erkenntnisse existieren bisher zwei Untersuchungen, welche TMS-EEG-Parameter und deren Zusammenhang mit der funktionellen Erholung in einer Längsschnittuntersuchung erhoben haben ^{183,188}. Diese wurden bereits in Kapitel 2.4.3. und 5.2 ausführlich vorgestellt sowie deren Limitationen in Kapitel 5.2 ausführlich diskutiert. Manganotti et al. ¹⁸³ fanden einen Zusammenhang zwischen einer vorhandenen N100-Komponente in der Subakutphase und der motorischen Erholung nach drei Monaten. Die motorische Erholung wurde von den Autorinnen und Autoren mittels der European Stroke Scale und des Barthel-Index überprüft, welche eher globale und motorisch unspezifische Assessmentverfahren darstellen. Die vier Patientinnen und Patienten mit einer erhaltenen N100-Komponente zeigten dabei eine insgesamt bessere Erholung der motorischen Funktion im Follow-up als fünf Betroffene ohne Nachweis dieser Komponente. Diese Verbesserung war zudem unabhängig vom Vorhandensein eines MEPs in der Eingangsuntersuchung. Drei Patientinnen und Patienten mit einem erhaltenen MEP und fehlender N100-Komponente zeigten eine geringere motorische Erholung als die Teilnehmenden mit N100-Komponente und einem erloschenen bzw. verändertem MEP. Manganotti et al. ¹⁸³ schlossen aus ihren Daten, dass durch die Kombination von TMS-EEG eine bessere Differenzierung der Patientinnen und Patienten und eine bessere prognostische Einschätzung zur motorischen Erholung als durch konventionelle TMS-MEP-Parameter möglich ist. Diese Vermutung wird auch durch die vorliegende Untersuchung unterstützt, wobei mittels TMS-EEG eine deutlich bessere Prognose der motorischen Erholung, unabhängig des MEP-Status, in einem heterogenen Kollektiv an Betroffenen möglich war. Auch die Studie von Pellicciari et al. ¹⁸⁸ hatte das Ziel,

die natürliche Frequenz zur Vorhersage der funktionellen motorischen Erholung zu untersuchen. In der Längsschnittanalyse zeigte insbesondere die ipsiläsionale, oszillatorische Alpha-Aktivität in der Subakutphase einen Zusammenhang mit den Ergebnissen der Berg-Balance-Skala nach 180 Tagen. Hierbei zeigten Betroffene mit einer erhaltenen Alpha-Frequenz bessere Balancewerte als Betroffene mit einer Reduktion der Alpha-Frequenz. Die Korrelation zwischen der Alpha-Aktivität in der Subakutphase und der motorischen Erholung nach 180 Tagen waren nicht signifikant ($r = 0,51$; $p = 0,08$). Weitere Parameter der evozierten Aktivität wurden nicht hinsichtlich ihres Potentials zur Vorhersage der Erholung untersucht. Die Autorinnen und Autoren beschreiben aufgrund der Ergebnisse insbesondere die oszillatorische Aktivität im Alpha-Bereich als einen frühen, prädiktiven Marker, welcher einen Zusammenhang mit der funktionellen Erholung zeigte. Dieser Zusammenhang war vor allem für eine Balanceaufgabe signifikant, verpasste jedoch die Signifikanz für die neurologische Erholung, gemessen am NIHSS, und für die motorische Erholung, gemessen am Fugl-Meyer-Test, in dem kleinen, heterogenen Studienkollektiv¹⁸⁸. Auch dieses Ergebnis bestätigte sich in unserem Studienkollektiv, wobei die natürliche Frequenz des ipsiläsionalen M1 keinen signifikanten Zusammenhang mit der motorischen Erholung aufwies. Der berichtete Zusammenhang mit der Balancefähigkeit wurde in dieser Studie nicht untersucht und kann dementsprechend nicht anhand der vorliegenden Daten beurteilt werden. Somit spiegelt sich der in dieser Studie erfasste Zusammenhang zwischen der Komplexität des TEP und der motorischen Erholung am ehesten in den Erkenntnissen von Manganotti et al.¹⁸³ wider. Hierbei wiesen vor allem motorisch schwer betroffene Patientinnen und Patienten mit einer Disruption des physiologischen Oszillationsmuster eine geringere Erholung auf. Zum Einfluss der Morphologie bzw. Komplexität des TEPs auf die funktionelle Erholung konnte durch diese radikale Reduktion des TEPs logischerweise keine Auskunft gegeben werden. Weitere Zusammenhänge zwischen morphologischen Veränderungen der TEPs und der funktionellen Erholung wurden dementsprechend in den beiden zuvor beleuchteten Arbeiten nicht erhoben. Auch wurden aufgrund der geringen Stichprobenumfänge weder in der Studie von Manganotti et al.¹⁸³ noch von Pellicciari et al.¹⁸⁸ eine Differenzierung zwischen verschiedenen klinischen Beeinträchtigungen vorgenommen.

Insgesamt konnten die bisherigen Erkenntnisse bestätigen, dass sich TMS-EEG als prognostisches Instrument eignet, welches sowohl behavioralen Parametern wie auch konventionellen TMS-MEP-Parametern hinsichtlich des prognostischen Potentials überlegen ist^{183,188}. Neben diesen Parametern wurden in der Vergangenheit jedoch auch andere Verfahren zur Erhebung funktioneller Veränderungen des Gehirns nach einem Schlaganfall, wie z.B. fMRT, zur Prädiktion eingesetzt. Diese berichteten insgesamt einen Zusammenhang zwischen der ipsiläsionalen Aktivität des M1 in der Subakutphase und der motorischen

Erholung^{59,87,89,91}. Vor allem eine initial gesteigerte Aktivität des ipsiläsionalen M1 war mit einer schlechteren motorischen Erholung und einer schlechteren motorischen Armfunktion nach sechs Wochen⁸⁹, wie auch nach drei Monaten⁹⁰, assoziiert. Jedoch konnte auch hierbei auf individueller Ebene keine ausreichend adäquate Prognose gestellt werden. Lediglich eine Erhebung des aktiven motorischen Systems, d.h. während eines aktiven Faustschlusses, lieferte bisher eine gute und robuste Prädiktion des motorischen Outcomes, wenn dieses mittels fMRT innerhalb der ersten Woche nach dem Schlaganfallereignis erfasst wurde⁵⁹. Insgesamt deuten unsere Daten darauf hin, dass sich auch mittels TMS-EEG eine robuste Prognose bezüglich des Potentials zur motorischen Erholung in einem breiten Spektrum an Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall treffen lässt und sich durch diese Methode insgesamt ein deutlicher prädiktiver Mehrwert zu bisherigen Parametern erzielen lässt. Vor allem bietet der Einsatz von TMS-EEG im Vergleich zu MRT-Untersuchungen weitere Vorteile für den Einsatz in der klinischen Routine. Hierzu gehören vor allem (1) Ausschlusskriterien für MRT-Untersuchungen, wie z.B. Herzschrittmacher und sonstige Metallimplantate, welche in der typischen Population von Patientinnen und Patienten gehäuft vorkommen. Zudem ist das MRT aus einer (2) ökonomischen Perspektive noch immer aufwendig, kosten- bzw. ressourcenintensiv und nicht ubiquitär verfügbar. Zudem hängen MRT-Untersuchungen stark von patientenspezifischen Faktoren (3) ab, d.h. sie sind sehr anfällig für Bewegungsartefakte, setzen in der Regel einen in Grundzügen kooperationsfähigen Teilnehmenden voraus^{161,164} und verfügen insbesondere bei funktionellen Messungen bei Patientinnen und Patienten mit einer relevanten Makro- bzw. Mikroangiopathie nur über eine eingeschränkte Aussagekraft⁵⁴. TMS-EEG hingegen kann auch bei einigen Ausschlusskriterien für MRT-Untersuchungen (1), wie z.B. Metallimplantate außerhalb des Kopfbereiches, eingesetzt werden und ist weitestgehend unabhängig vor allem dieser ökonomischen (2) und patientenspezifischen Faktoren (3). Diese Methode ist direkt am Krankenbett mit relativ wenig Personal- und Materialaufwand einsetzbar und setzt zur prognostischen Einschätzung weder die Fähigkeit voraus Anweisungen zu verstehen, sensorische Reize zu verarbeiten und motorische Aktionen auszuführen zu können. Somit hat TMS-EEG das große Potential einen standort- und budgetunabhängigen Ansatz in der Diagnostik und Therapieplanung in einem breiten Spektrum an Patientinnen und Patienten zu spielen.

Die vorliegenden Ergebnisse gliedern sich somit hervorragend in bisherige Erkenntnisse aus fMRT-Studien wie auch in die wenigen bisher verfügbaren Erkenntnisse aus TMS-EEG Untersuchungen ein. Der kombinierte Einsatz von TMS-EEG lieferte neurophysiologische Marker, welche in einem heterogenen Kollektiv innerhalb der Subakutphase eine Voraussage über das Potential der motorischen Erholung nach drei Monaten zuließ. Vor allem Patientinnen

und Patienten, welche über ein simples biphasisches TEP mit hoher Amplitude verfügten und eine verminderte natürliche Frequenz des ipsiläsionalen M1 aufwiesen, präsentierten sich mit einer deutlich verminderten motorischen Funktion nach drei Monaten. Besonders herauszustellen ist, dass mithilfe dieser Parameter eine Differenzierung innerhalb der klinisch und elektrophysiologisch nicht unterscheidbaren Subgruppe der motorisch schwer betroffenen (plegisch) und MEP-negativen Teilnehmenden möglich wurde, für welche eine zuverlässige Prädiktion bisher nur sehr schwierig möglich war. Die Überprüfung des prognostischen Potentials der motorischen Erholung innerhalb des untersuchten Kollektivs mittels der erhobenen Parameter der TMS-evozierten Aktivität (Komplexität, LMFP und natürliche Frequenz) lieferte in einem linearen Regressionsmodell einen statistisch signifikanten prädiktiven Wert von circa 47 % und somit eine deutlich bessere Vorhersage als behaviorale oder elektrophysiologische Parameter. Zusammenfassend hat der Einsatz von TMS-EEG das Potential in einer klinisch heterogenen Gruppe und somit einem breiten Spektrum an Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall die motorische Erholung auf individueller Ebene abzuschätzen und liefert dabei einen deutlichen prädiktiven Mehrwert zu bisherigen Methoden. Insbesondere war eine Differenzierung in der Gruppe der Patientinnen und Patienten möglich, bei welchen prädiktive Parameter, wie MEPs und behaviorale Tests, bisher an ihre Grenzen kamen. Hierbei handelte es sich insbesondere um motorisch schwer betroffene Patientinnen und Patienten, welche sich in der klinischen und bildgebenden Diagnostik sehr ähnelten und für welche bisher jedoch neben dem fMRT keine adäquate Möglichkeit bestand, eine Einschätzung zu liefern.

5.5 Limitationen der Untersuchung

Trotz der zuvor beschriebenen, innovativen Ergebnisse und dem möglichen Potential von TMS-EEG als prognostisches Tool, hat diese Studie einige Limitationen, welche in die Interpretation der Daten und in der Planung zukünftiger Untersuchungen in Betracht gezogen werden sollten. Diese umfassen vor allem die Charakteristika der Stichprobe, die Kontrolle von möglichen Einflussfaktoren und die Erhebung der motorischen Leistungsfähigkeit lediglich unter Laborbedingungen.

Der Stichprobenumfang dieser Untersuchung umfasste 25 Patientinnen und Patienten und 15 gesunde Teilnehmende als Kontrollgruppe. Dieser Stichprobenumfang entspricht vorausgegangenen Studien der Arbeitsgruppe Neuromodulation & Neurorehabilitation der Klinik für Neurologie der Uniklinik Köln und war ausreichend, um bei vorausgegangenen Untersuchungen mit Betroffenen nach einem Schlaganfall signifikante Gruppeneffekte nachzuweisen ^{59,85,87}. Zudem war dies bisher die umfangreichste TMS-EEG Studie mit Betroffenen in der Subakutphase nach einem ischämischen Schlaganfall (vgl. ^{183,185,188}). Jedoch ist die Aussagekraft aufgrund kleiner Subgruppen in der statistischen Analyse durch

die große interindividuelle Heterogenität innerhalb der Gruppe der Patientinnen und Patienten bezüglich der klinischen Präsentation, der Schlaganfalllokalisationen, Vorerkrankungen und der Altersspanne noch immer eingeschränkt ²⁴³. Die Stichprobe sollte somit kontinuierlich erweitert werden, um auch diese verschiedenen Punkte adäquat abbilden zu können. Zudem umfasste die vorliegende Arbeit bis auf zwei Betroffene mit einem Infarkt im Bereich der Pons lediglich Patientinnen und Patienten mit subkortikalen Läsionen, welche vor allem im Stromgebiet der A. cerebri media liegen. Um den breiten Einsatz von TMS-EEG in der Schlaganfalldiagnostik zu fördern, sollte weiter evaluiert werden, ob sich diese Methode auch bei Patientinnen und Patienten mit kortikalen Läsionen, wie auch Läsionen in verschiedenen arteriellen Versorgungsgebieten eignet ¹⁸⁸.

Des Weiteren wurden in dieser Stichprobe lediglich drei Betroffene mit weiblichem Geschlecht eingeschlossen, weswegen keine Aussagen zu Unterschieden zwischen den biologischen Geschlechtern in den erhobenen Parametern getroffen werden kann. Die deutlich geringere Repräsentation von Frauen in randomisierten kontrollierten Studien zur Rehabilitation nach einem Schlaganfall ist nach wie vor eine Limitation zur Etablierung einer personalisierten und geschlechtsspezifischen Medizin ²⁴⁴. Aus einer Analyse mit über 19.000 Patientinnen und Patienten ging hervor, dass Frauen einen Schlaganfall häufiger überleben als Männer, im Nachgang jedoch einen höheren Grad der Behinderung und eine geringere Lebensqualität aufweisen ²⁴⁵. Während Frauen im Rahmen eines Schlaganfallereignisses häufiger in Stroke Units behandelt werden ²⁴⁶, was die beschriebenen Unterschiede in der Mortalität erklären könnte, scheint die medizinische Versorgung während des Aufenthaltes hierbei keine entscheidende Rolle zu spielen ²⁴⁵. Verschiedene Theorien zu diversen Einflussfaktoren wie geschlechtsspezifische zentrale Reparaturmechanismen ²⁴⁷, der Einfluss von Sexualhormonen oder geschlechtsspezifische Genexpressionsmuster ²⁴⁷ und der Einfluss der Muskulatur auf die Mobilität ²⁴⁸, wurden in diesem Kontext bereits diskutiert. Aus diesen Gründen sollte die aktuelle Stichprobe kontinuierlich erweitert werden, um statistisch robuste und valide Aussagen zwischen verschiedenen klinischen Subgruppen, wie auch Geschlechtern, treffen zu können.

Eine weitere Limitation dieser Untersuchung stellt die ethnische Homogenität der untersuchten Stichprobe dar. Diese bestand ausschließlich aus kaukasischen Mitteleuropäern. Neben dem Geschlecht spielt auch die ethnische Herkunft eine Rolle in der motorischen Erholung nach einem Schlaganfall. Vor allem Hispanics ¹⁵ und Schwarze Menschen ^{12,14,15,249,250} verfügen im Nachgang an einen Schlaganfall über größere Funktionseinschränkungen als kaukasische Betroffene. Bisher wurde zur Erklärung dieser Unterschiede der Einfluss von Risikofaktoren ^{13,14}, Unterschiede in der Akuttherapie ^{13,14} und der Rehabilitation ^{14,251} betrachtet. Jedoch konnte hierbei kein erklärender Faktor herausgearbeitet werden. Eine aktuelle Arbeit fand vor

allem ein höheres neurologisches Defizit in der Gruppe der Schwarzen Bevölkerung, was einen Ansatz in der Erklärung liefern könnte¹⁴, da vor allem das initiale motorische Defizit eine Auswirkung auf die motorische Erholung hat⁵⁸. Die wahrscheinlichste Erklärung für diesen Umstand könnte laut Skolarus et al.²⁵¹ jedoch in der Qualität der Nachsorge nach einem Schlaganfall liegen. Dies ließ sich jedoch bisher nicht zuverlässig für einen Vergleich erheben. Wie in der vorliegenden Arbeit erläutert, könnte TMS-EEG auch hier, vor allem bei Betroffenen mit einem schweren Defizit, eine genauere und personalisierte Vorhersage zu den individuellen Erholungsmöglichkeiten liefern, eine individuellere Steuerung der nötigen Rehabilitationsmaßnahmen ermöglichen und dadurch zu einer Verringerung dieser Unterschiede beitragen. Bereits aus anderen medizinischen Disziplinen, wie z.B. der Pharmakologie, ist bekannt, dass verschiedene ethnische Gruppen Unterschiede in der Metabolisierung, der Effektivität und des Nebenwirkungsprofils verschiedener Pharmaka aufweisen²⁵². Ob dies auch für die Anpassung an verschiedene Rehabilitationsmaßnahmen im Rahmen der motorischen Rehabilitation nach einem Schlaganfallereignis gilt, ist bisher nicht untersucht. Aus diesem Grund sollten zukünftige Studien in ihrer Planung eine größere ethnische Heterogenität in Betracht ziehen, um die Möglichkeit von TMS-EEG in Quer- und Längsschnittstudien auch in nicht-kaukasischen Bevölkerungsgruppen zu untersuchen.

Eine weitere Limitation dieser Studie stellt der Beobachtungszeitraum von lediglich drei Monaten dar, welche vor allem für die Gruppe der motorisch schwer Betroffenen gilt. Zwar ist der Zeitraum der ersten drei Monate nach einem Schlaganfall geprägt von dem größten Potential zur motorischen Erholung^{22,52,72}, jedoch können auch nach diesem Zeitraum noch relevante Verbesserungen erzielt werden^{22,51,52}. Vor allem bei motorisch schwer Betroffenen kann die Zeitspanne bis zur vollständigen Erholung länger ausfallen als bei motorisch leicht Betroffenen, wobei hier ein Zeitraum von bis zu sechs Monaten beschrieben wurde, bevor eine deutliche Abflachung der Erholungskurve beobachtet werden konnte²⁵³. Somit könnte die motorische Erholung nach einem Schlaganfall in der Subgruppe der motorisch schwer Betroffenen durch eine einzelne Nachbeobachtung nach drei Monaten prinzipiell unterschätzt werden. Zukünftige Untersuchungen sollten somit weitere Follow-up-Untersuchung an den dreimonatigen Beobachtungszeitraum anschließen, um diese interindividuellen Unterschiede zu minimieren.

Eine weitere Limitation stellt der Umstand dar, dass keine Dokumentation innerhalb des Beobachtungszeitraumes stattfand, welche Rehabilitationsmaßnahmen in welchem Umfang und mit welcher Intensität durchgeführt wurden. Zwar konnten die Betroffenen des Clusters der motorisch schwer betroffenen Patientinnen und Patienten anhand ihres TEPs und unabhängig behavioraler oder anderer elektrophysiologischer Parameter in zwei Gruppen differenziert werden und vor allem die Komplexität des TEPs in der Subakutphase wies einen

starken Zusammenhang mit einer schlechteren motorischen Erholung nach drei Monaten auf. Jedoch können Unterschiede in der Qualität, Quantität und Intensität der motorischen Rehabilitationsmaßnahmen zwischen den einzelnen Betroffenen nicht sicher ausgeschlossen werden, welche einen Einfluss auf die Ausprägung der motorischen Erholung genommen haben könnten ²⁵⁴. Auch diese Maßnahmen sollten in zukünftigen Studien dokumentiert werden, um diese Einflussvariable möglichst kontrollieren zu können.

Ein weiterer Faktor, welcher die Qualität der erhobenen Daten beeinflussen könnte, ist die manuelle Bereinigung des präprozessierten und gefilterten EEG-Signals mittels ICA. Dieses Vorgehen dient vor allem der Elimination von TMS-induzierten Artefakten, okulärer und muskulärer Artefakte, evozierter auditorischer Potentiale sowie sonstiger Stör- und Einflusssignale ^{190,210}. Durch diese Bereinigung könnten neben diesen Störsignalen jedoch auch physiologische und stimulationsspezifische Komponenten des Gesamtsignals entfernt worden sein, welche folglich zu einer Beeinflussung der Morphologie und Qualität der elektrophysiologischen Signale führen. Zur Vermeidung dieses Umstandes wurde dieser kritische Auswertungsschritt von einer erfahrenen Untersucherin bzw. einem erfahrenen Untersucher nach dem etablierten Vorgehen und Empfehlungen von Rogasch et al. ¹⁹⁰ ausgeführt. Die Autorinnen und Autoren beschrieben in ihrer Arbeit eine ausreichende Objektivität und Reliabilität ihrer Kriterien und ihres Vorgehens, welches eine gute intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit sowohl bei gesunden als auch klinischen Studienpopulationen liefert ¹⁹⁰. Somit können die hier vorgestellten Daten trotz dieser möglichen Limitationen als reliabel angesehen werden. Auch zukünftige Studien sollten Empfehlungen und Bereinigungsverfahren berücksichtigen und in die Auswertung der Daten einfließen lassen.

Ein weiterer Einflussfaktor, welcher die Qualität der TMS-EEG Daten beeinflussen kann, sind auditorische evozierte Potentiale, welche durch das Geräusch der TMS-Spule bei Stimulation erzeugt werden ¹⁹⁸. Die Patientinnen und Patienten erhielten zur Reduktion auditorischer Einflüsse Ohrstöpsel, welche den Schalldruck des TMS-Klicks abschwächen sollten ¹⁹⁸. Dieses Vorgehen sollte zudem Störeinflüsse auf das EEG-Signal verhindern, welche im Rahmen des TMS-Klicks durch Augenblinzeln und Muskelanspannungen vermittelt werden. In der Literatur wurde hierzu die akustische Maskierung des Klicks als Goldstandard beschrieben, wozu jedoch Schalldrücke bis 90 dB nötig sind, um eine ausreichende Reduktion zu erlangen ¹⁹⁸. Dieses Vorgehen wurde aufgrund der nötigen Schalldrücke in dieser Studie nicht angewandt, da dies insbesondere für motorisch schwer(st) betroffene und bettlägerige Patientinnen und Patienten einen großen Stressor bedeutet hätte. Inwieweit der TMS-Klick überhaupt einen signifikanten Störfaktor nach Bereinigung der Daten darstellt, ist zudem bisher noch nicht abschließend geklärt ^{233,255}. Auch bei Betrachtung der von uns erhobenen

Daten erscheint ein Einfluss des TMS-Klicks eher unwahrscheinlich. Da nicht nur ein Gruppenunterschied in der TMS-evozierten EEG-Antwort zwischen Patientinnen und Patienten und gesunden Kontrollpersonen identifiziert wurde, sondern die Antworten auch zwischen den beiden Clustern des motorischen Defizits variierten, ist nicht davon auszugehen, dass diese Unterschiede auf eine auditive und somatosensorische Ko-Aktivierung zurückzuführen sind. Ferner liefert der Zusammenhang zwischen den TMS-EEG-Eigenschaften und den klinischen Indizes einen weiteren Beweis dafür, dass das Signal ein zugrunde liegendes neuronales Substrat erfasst, welches mit den behavioralen Daten in Verbindung steht. Daher deuten die Veränderungen der TMS-evozierten Antworten stark darauf hin, dass das TMS-EEG die neuronale Aktivität erfasst, die direkt durch den TMS-Puls evoziert wird. Akustische Effekte scheinen zudem eher auf späteren TMS-EEG-Komponenten zu wirken (circa 170 ms nach Stimulus) und können aufgrund der hohen Berechenbarkeit einfach aus den Daten entfernt werden ²⁵⁶. In der vorliegenden Stichprobe wurden die TMS induzierten Effekte jedoch innerhalb der ersten 100 ms nach TMS-Applikation gefunden. Hierfür spricht auch, dass in der Subgruppe der Teilnehmenden mit biphasischen Potentialen vor allem die prominenten späten Komponenten der evozierten Aktivität fehlten, welche selbst bei einer Scheinstimulation abgeleitet werden konnten ²³³. Zudem erfolgte, wie bereits zuvor beschrieben, eine nach dem aktuellen Wissenstand empfohlene Datenbereinigung, welche das TEP mit hoher Zuverlässigkeit von akustisch evozierten Signalen bereinigte ¹⁹⁰.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist der Einsatz des EEG als quasi-bildgebendes Verfahren. EEG-Messungen verfügen über eine hohe zeitliche Auflösung im Bereich von Millisekunden, bieten jedoch im Vergleich zu anderen Methoden, wie z.B. fMRT, eine sehr limitierte räumliche Auflösung ²⁵⁷. Dieses Problem besteht primär bei Arrangements mit einer geringen Anzahl von Elektroden, wobei insbesondere EEG-Konfigurationen mit einer hochauflösenden Anzahl an Elektroden (> 64) zur Minimierung dieses Problems eingesetzt werden sollten ^{163,258}. Die in dieser Untersuchung verwendete EEG-Konfiguration mit 64 Elektroden stellt somit die Grenze der in der Literatur empfohlenen Auflösung dar. Außerdem werden durch EEG-Ableitungen lediglich Summenaktionspotentiale großer Neuronenpopulationen der kortikalen grauen Substanz erfasst. Somit können Veränderungen der kortikalen Aktivität lediglich einen indirekten Hinweis auf subkortikale Veränderungen liefern. Zur Darstellung der subkortikalen Aktivität könnten weitere EEG-basierte Quellenlokalisationsverfahren, wie z.B. sLORETA (*standardized low resolution brain electromagnetic tomography*), zum Einsatz kommen ^{259,260}, welche die räumliche Identifizierung und Analyse der kortikalen Aktivität des Gehirns, mittels traditioneller EEG-Aufnahmen, erlaubt.

Eine weitere Überlegung, welche die Übertragbarkeit der motorischen Erholung in den Alltag von Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall limitieren könnte, ist der alleinige Einsatz motorischer Tests unter Laborbedingungen. Greifbewegungen werden durch ein koordiniertes Zusammenspiel eines funktionellen Netzwerkes von verschiedenen entfernten Hirnregionen gesteuert, welche insbesondere bei Hirnläsionen geschädigt sein können und somit die motorische Leistung beeinflussen ²⁶¹⁻²⁶³. Hierbei werden je nach Kontext der Bewegung verschiedene sensomotorische Netzwerke und Gruppen von Netzwerkknoten rekrutiert ^{261,262}, weswegen die motorische Leistung mittels Labortest die relevanten Defizite im Alltag unter- oder überschätzen könnte ²⁶⁴. Zudem könnte auch der Hawthorne-Effekt eine Rolle in der Erhebung der motorischen Leistungsfähigkeit spielen. Dieser beschreibt bei Teilnehmenden einer Studie eine veränderte behaviorale Antwort, welche lediglich durch das Wissen um die Teilnahme an einer Studie bedingt ist ^{265,266}. Eine Studienaufbau, welche diese zuvor beschriebenen Kontextfaktoren berücksichtigte, konnte bei 54 gesunden Teilnehmenden einen Unterschied der Greifbewegung und der Griffkräfte zwischen einer Labor- und einer alltagsähnlichen Bedingung herausstellen ²⁶⁴. Eine weitere Studie untersuchte mit demselben Studienaufbau 16 motorisch leicht betroffene Schlaganfallpatientinnen und -patienten in der chronischen Phase und fand für die alltagsähnliche Bedingung sowohl im Vergleich mit einer Kontrollgruppe als auch zur Laborbedingung Unterschiede in der Greifkinematik und der applizierten Griffkraft an einen Gegenstand. Für die Laborbedingung konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ²⁶⁷. Diesen Umstand begründeten die Autorinnen und Autoren mit der höheren Gesamtkomplexität der Alltagsaufgabe, welche trotz gleicher Bewegung sensomotorisch anspruchsvoller ist und mehr Ressourcen beansprucht ²⁶⁷. Während der ARAT sich als einer der zuverlässigsten Tests in der Vorhersage der Alltagsaktivität nach einer dreiwöchigen Rehabilitationsintervention erwies ²⁶⁸, schließt ein gutes Ergebnis eine alltagsrelevante Beeinträchtigung jedoch nicht aus ²⁶⁹. Somit könnte durch eine alltagsnähere Betrachtung der motorischen Funktion, eine differenziertere Vorhersage, vor allem für die Wiedererlangung individuell benötigter Funktionen im Alltag, getroffen werden. Zudem könnten diese Defizite und deren Zusammenhang mit verschiedenen Parametern der TMS-induzierten Aktivität einen Informationsgewinn in der Prognose und personalisierten Therapiestrategie liefern. Aus diesem Grund sollten zukünftige Studien, welche motorische Funktionen in einem alltagsnahen Szenario untersuchen, die Erhebung von TMS-EEG in die Planung des Untersuchungsablaufs mit einbeziehen.

5.6 Ausblick

Der kombinierte Einsatz von TMS-EEG bietet eine vielversprechende Methode in der Untersuchung von Betroffenen nach einem ischämischen Schlaganfall. TMS-EEG liefert bei

Patientinnen und Patienten mit einem motorischen Defizit, bei Stimulation des ipsiläsionalen M1, sowohl in der Subakutphase ^{183,188} als auch in der chronischen Phase ^{184,186}, neurophysiologische Marker, welche eng mit der Ausprägung des motorischen Defizits verknüpft sind. Zudem ist es möglich die motorische Erholung mittels TMS-EEG im Längsschnitt darzustellen ¹⁸⁸ und wie in der vorliegenden Untersuchung das Potential zur motorischen Erholung in einem klinisch breiten Spektrum vorherzusagen. Insbesondere für motorisch schwer betroffene Patientinnen und Patienten, für welche eine Einschätzung bisher kaum möglich war, liefert der Einsatz von TMS-EEG Hinweise auf das Potential zur motorischen Erholung. Dies war bisher lediglich mit sehr aufwendigen und kostenintensiven Methoden, wie z.B. fMRT, möglich ^{54,56,59}. Längsschnittstudien mittels fMRT zeigten jedoch, dass eine Prädiktion des chronischen motorische Defizits vor allem in den ersten Tagen nach einem Schlaganfall möglich ist ^{59,92,93}, wogegen eine spätere Erhebungen nach circa zwei Wochen eine deutlich eingeschränkere Vorhersagekraft besaß ⁵⁹. Während der Zeitpunkt der Erhebung dieser Studie denen mittels fMRT entspricht ($6,8 \pm 2,6$ Tage), sollten weitere TMS-EEG Studien Daten zu früheren Zeitpunkten nach dem Schlaganfallereignis generieren. Die Vorhersagekraft unserer Daten lieferte mit circa 47 % der Varianzaufklärung einen deutlichen Mehrwert zu den konventionellen behavioralen Parametern, welche lediglich circa 8 % der Varianz der funktionellen Erholung im untersuchten Kollektiv an Betroffenen erklärten. Eine noch frühere Erhebung der evozierten Aktivität, z.B. bereits während des Aufenthaltes auf der Stroke Unit, könnte diese Vorhersagekraft eventuell noch erhöhen. Zudem könnte eine Integration bzw. Hinzunahme von TMS-EEG-Parametern in bereits bestehende Algorithmen, wie z.B. den PREP2-Algorithmus ⁶⁴, die Vorhersagekraft noch einmal deutlich verbessern.

Da bisher nur wenige Studien den Einsatz von TMS-EEG innerhalb kleiner und heterogener Studienpopulationen betrachtet haben, sollten weitere Untersuchungen eine höhere Anzahl an Teilnehmenden einschließen, welche eine adäquate Bildung von homogeneren Subgruppen zulässt. Es liegen außerdem bisher keine Erkenntnisse zu Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit vor, welche den Einfluss von Läsionen in verschiedenen arteriellen Stromgebieten untersuchen. Um den breiten Einsatz von TMS-EEG in der Schlaganfalldiagnostik zu fördern, sollte evaluiert werden, ob sich diese Methode auch bei Patientinnen und Patienten mit kortikalen Läsionen und Läsionen in verschiedenen arteriellen Versorgungsgebieten eignet ¹⁸⁸. Außerdem wurden nur Patientinnen und Patienten mit erstmaligem Schlaganfall eingeschlossen. Circa 60.000 Menschen erleiden alleine in Deutschland jährlich ein Schlaganfallrezidiv ³. Daher sollte weiterhin geklärt werden, ob sich diese Methode auch zur Untersuchung und als prognostisches Tool bei wiederkehrenden Schlaganfällen eignet.

Des Weiteren fokussierte sich die vorliegende Arbeit auf die Erhebung des Zusammenhangs zwischen TMS-EEG und der Erholung motorischer Defizite der oberen Extremität. Im Rahmen eines Schlaganfalls können jedoch auch sensomotorische Störungen der unteren Extremität, sowie eine Vielzahl von weiteren neurologischen Störungsbildern auftreten, welche nicht nur das sensomotorische System betreffen, sondern z.B. auch zu Störungen der Kognition, der Kommunikation, des Sehens, des Schluckens oder des Bewusstseins führen können^{8,23}. Alle diese Einschränkungen bedeuten je nach Ausprägungen und individueller Lebensweise eine starke Einschränkung der Lebensqualität und der Teilhabe für die Betroffenen. Inwiefern sich TMS-EEG auch bei diesen Störungsbildern eignet, eine Differenzierung zwischen verschiedenen Ausprägungen neurologischer Defizite zu treffen und ob auch für diese neurologischen Störungsbilder ein prognostisches Potential besteht, sollte in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

In dieser Studie wurde die evozierte Aktivität des ipsiläsionalen M1 in der Subakutphase betrachtet. Die Erholung der motorischen Funktion hängt jedoch von verschiedenen neuronalen Einflüssen der ipsi- und kontraläsionalen Hemisphäre ab, welche einen positiven, aber auch negativen Einfluss in der Rolle der motorischen Erholung spielen konnten^{54,55,76}. Nach einem Schlaganfall kommt es typischerweise zu einer Aktivitätsasymmetrie zwischen beiden M1, welche sich durch eine Aktivitätsreduktion des ipsiläsionalen M1 und einer Überaktivierung des kontraläsionalen M1 äußerte⁸⁸. Dieses kontraläsional erhöhte Aktivitätsniveau spielte in den ersten Wochen eine supportive Rolle für die motorische Erholung²¹³, konnte jedoch darüber hinaus auch einen anhaltenden negativen Einfluss haben, welcher über eine persistierende Inhibition auf den ipsiläsionalen M1 vermittelt wurde^{85,87}. Eine klinische Erholung ging folglich im Verlauf mit einer Aktivitätsreduktion des ipsiläsionalen M1 einher^{84,87,91}, welche sich elektrophysiologisch sowohl als Erniedrigung der kortikalen Erregbarkeit^{84,118}, wie auch der Wiederherstellung der oszillatorischen Aktivität^{118,188}, äußerte. Neben dem direkten Einfluss des ipsi- und kontraläsionalen M1 auf die motorische Erholung, spielten zudem auch weitere Areale des motorischen Netzwerkes innerhalb des frontalen und parietalen Kortex eine Rolle^{54,55,76,270,271}. Bisher konnten lediglich zwei Studien in Querschnittuntersuchungen in der chronischen Phase, d.h. mind. 12 Monate nach einem Schlaganfallereignis, mittels TMS-EEG Veränderungen der evozierten Aktivität ipsi- und kontraläsionaler Areale nach M1 Stimulation nachweisen^{184,186}. Diese Veränderungen wurden von den Autorinnen und Autoren als mögliches neurophysiologisches Korrelat neuronaler Kompensationsmechanismen zur Reduktion des motorischen Defizits diskutiert. Zukünftige Studien sollten somit im Quer- wie auch im Längsschnitt die evozierte Aktivität des ipsiläsionalen M1 sowie weiterer ipsi- und kontraläsionaler Regionen motorischer,

prämotorischer und supplementär motorischer Areale untersuchen und deren Einfluss und deren Zusammenhang mit der motorischen Erholung erfassen.

Die zuvor beschriebenen pathologisch veränderten Aktivitätsmuster im Nachgang an einen Schlaganfall könnten darüber hinaus einen therapeutischen Ansatz liefern und eine gezielte Steuerung und Evaluation von Interventionen, wie z.B. pharmakologische Interventionen oder neuromodulatorische Verfahren, erlauben ^{156,161,188,272-274}. Des Weiteren könnten diese Aktivitätsmuster gezielt interventionell moduliert werden ²⁷⁵, wobei insbesondere neuromodulatorische Verfahren hierbei eine große Rolle spielen könnten, da diese die kortikale Aktivität und die läsionsbedingten, maladaptiven Netzwerkprozesse beeinflussen können und deren Effekt über die reine Stimulationszeit hinaus überdauert. Diese Verfahren umfassen vor allem rTMS und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ^{272,273}. Die rTMS führt zu einer Veränderung der neuronalen Erregbarkeit, welche sich in Abhängigkeit der Stimulationsparameter in einer Reduktion bzw. Steigerung der kortikalen Erregbarkeit äußert ^{96,274,276}. Bei tDCS wird über einen Gleichstrom, welcher auf dem Schädel zwischen einer Kathode und einer Anode fließt, das Ruhemembranpotential im Stimulationsgebiet beeinflusst und je nach Richtung des Stromflusses, erhöht oder erniedrigt ²⁷⁶⁻²⁷⁸. Diese Verfahren besitzen somit ein großes Potential in der Beeinflussung negativer oder supportiver Erregungs- und Aktivitätsmuster und können auch in Kombination mit rehabilitativen Verfahren, wie z.B. sensomotorischem Training, kombiniert werden ²⁷³. Die Effekte, welche durch diese Verfahren induziert werden, unterliegen jedoch einer interindividuellen Heterogenität ²⁷⁹ und werden durch Einflussfaktoren, wie z.B. Größe und Lokalisation der Läsion, Zeit nach dem Schlaganfallereignis, genetische Faktoren oder pharmakologischen Interaktionen beeinflusst ^{56,272}. TMS-EEG könnte zukünftig über die Möglichkeit der Erhebung von individuellen Netzwerkveränderungen hinaus einen vielversprechenden Ansatz liefern Patientinnen und Patienten zu selektieren, welche besonders von diesen neuromodulatorischen Ansätzen im Rehabilitationsverlauf profitieren könnten. Zudem könnte die Erhebung der transkraniell evozierten Aktivität im Verlauf das Ansprechen auf verschiedene Therapieformen widerspiegeln ²⁷². TMS-EEG könnte darüber hinaus nicht nur zur Ableitung der evozierten Aktivität vor oder nach modulatorischen Verfahren zum Einsatz kommen, sondern auch zur gezielten Modulation der Netzwerkaktivität während einer Rehabilitationsmaßnahme eingesetzt werden. Dabei könnten perspektivisch gesehen pathologische EEG-Muster während einer Rehabilitationsmaßnahme, wie z.B. pathologisch veränderte oszillatorische Muster während einer Willkürbewegung ¹⁸⁶, durch eine EEG-Ableitung erfasst und diese pathologischen Muster im selben Moment durch eine TMS-Modulation beteiligter sensomotorischer Areale beeinflusst werden ⁹⁴. Auch vor einer Intervention könnte die gezielte Beeinflussung pathologischer Aktivitätsmuster durch

neuromodulatorische Methoden den Effekt von Therapiemaßnahmen verstärken ²⁷³. Außerdem könnte auch der Einfluss von behavioralen Interventionen der Rehabilitationsphase, wie z.B. Physio-, Ergo- und Bewegungstherapie, im Verlauf evaluiert und untersucht werden, welchen Einfluss diese Interventionen auf die evozierte Aktivität beider Hemisphären haben und wie diese die funktionelle Erholung innerhalb verschiedener motorischer und neurologischer Störungen und Ausprägungsgrade beeinflussen. Diese Erkenntnisse könnten einen individualisierten Ansatz in der Rehabilitationsphase liefern, welcher es ermöglicht jeden Betroffenen individuell zu behandeln und eine bestmögliche Rehabilitationsstrategie festzulegen.

Wie in allen Bereichen des Lebens, findet durch den technologischen Fortschritt eine stetige Transformation und Weiterentwicklung auch innerhalb der Medizin statt. Eine sehr vielversprechende Entwicklung, welche das Potential hat, die Versorgung von Patientinnen und Patienten wesentlich zu transformieren, ist der Einsatz von künstlicher Intelligenz (KI) ²⁸⁰⁻²⁸³. KI beschreibt Computeralgorithmen, hauptsächlich (1) maschinelles Lernen und (2) Deep Learning, welche durch die Verwendung von Daten eine Simulation menschlicher Intelligenz erlauben. Der Hauptunterschied zwischen diesen beiden Algorithmen liegt vordergründig in der Komplexität des Lernprozesses. Beim (1) maschinellen Lernen werden in der Regel Algorithmen verwendet, die ohne vorherige Programmierung ein Modell generieren, welches selbstständig Vorhersagen oder Entscheidungen treffen kann ^{283,284}. (2) Deep Learning hingegen verwendet künstliche neuronale Netze, welche durch verschiedene nacheinander geschaltete Ebenen, sog. „layer“, die Funktion des menschlichen Gehirns nachahmen ^{281,285,286}. Deep Learning Algorithmen sind dadurch in der Lage, selbstständig sehr große, unstrukturierte Datensätze zu verarbeiten und somit selbstständig komplexere und differenziertere Aussagen zu treffen als andere Algorithmen. KI-Systeme sind bereits heute in der Lage, Sprache zu verstehen und zu generieren, strukturierte und unstrukturierte Datensätze zu analysieren, selbstständig Entscheidungen zu treffen und selbstständig Probleme zu lösen ^{282-284,286,287}. Experten gehen aktuell davon aus, dass KI-Algorithmen durch diese Fähigkeiten in Zukunft Ärztinnen und Ärzte in ihrer alltäglichen Arbeit unterstützen und ergänzen ^{280,282,283} sowie ihnen repetitive und automatisierbare Aufgaben abnehmen werden ^{280,281} und durch individualisierte Vorhersagen, unter Integration aller zur Verfügung stehender Daten eines Individuums, einen deutlichen Mehrwert in der personalisierten Medizin liefern können ^{281,283}. Bereits zum jetzigen Zeitpunkt zeigen Algorithmen in verschiedenen Bereichen, wie der Radiologie, der Dermatologie und der Ophthalmologie, eine Vorhersagegenauigkeit, welche mit erfahrenen Ärztinnen und Ärzten vergleichbar ist ^{284,288,289}. Die Beurteilung, Interpretation und klinische Umsetzung der bereitgestellten Ergebnisse, werden jedoch weiterhin eine menschliche Beurteilung und Expertise benötigen ²⁸¹. Auch im Bereich der

Neurologie gilt KI als ein vielversprechendes Werkzeug, welches die Versorgung von Patientinnen und Patienten verbessern könnte ²⁸². Vor allem in der Schlaganfallforschung, -diagnostik und zur Prädiktion der Erholung kann KI zukünftig einen deutlichen Mehrwert leisten. Einen ausführlichen Übersichtsartikel zu diesem Thema verfassten kürzlich Bonkhoff und Grefkes ²⁹⁰ sowie Ding et al. ²⁸³. Aus diesen geht hervor, dass KI-Algorithmen in Zukunft durch Integration von Daten, wie z.B. Vorerkrankungen, körperlicher Untersuchungsbefunde, neuropsychologischer Diagnostik, apparativer Diagnostik, Proteomik, Genomik und Metabolomik, von Personen nach einem Schlaganfall eine genauere und präzisere Prädiktion der individuellen Erholung im Vergleich zu bisherigen Methoden liefern könnten ²⁸³. Zudem könnten, wie auch in dieser Studie gezeigt, TMS-EEG Daten einen bedeutenden Baustein zu einer akkurateren Prädiktion und personalisierten Interventionen liefern. Durch Integration der zuvor genannten Datenpunkte und unter Hinzunahme intra- und interhemisphärischer Netzwerkstörungen, könnte KI eine Prädiktion individuell abgestimmter Interventionen ermöglichen, welche für jeden Betroffenen einen größtmöglichen Rehabilitationserfolg verspricht ²⁹⁰. Zudem könnten KI-Algorithmen zur Signalverarbeitung und Klassifikation von EEG-Ableitungen verwendet werden ²⁹¹ und zukünftig zur rascheren und automatisierten Analyse und Interpretation einer TMS-EEG Untersuchung direkt am Patientenbett dienen. Jedoch muss bedacht werden, dass eine große Herausforderung der Zukunft sein wird, die vorhandenen Daten sinnvoll und in einer ausreichenden Anzahl zu erheben, zu kombinieren, adäquate Algorithmen zu verwenden und diese in randomisierten, kontrollierten Studien zu untersuchen, um Vorhersagen auf individueller, wie auch auf Bevölkerungsebene, zu treffen ^{280,282}. Vor allem für das Krankheitsbild des Schlaganfalls, welches aufgrund der großen Heterogenität in der Ätiologie, der Lokalisationen und Größe der Läsionen und der sich daraus ergebenden Vielzahl an Mustern der neurologischen Defizite, könnte dies eine große Herausforderung darstellen, da zum Training der KI-Datensätze über 100.000 Datenpunkten nötig sind, um eine hohe Validität zu erreichen ²⁸². Für eine ausreichende Prädiktion sollten diese aus einem möglichst heterogenen Kollektiv einer insgesamt repräsentativen Stichprobe der Grundgesamtheit bestehen ²⁸¹. Außerdem sollte die Qualität der Daten vorab von Experten begutachtet und für das Training mit den richtigen Klassifikationen und Kennzeichnungen versehen werden ²⁸¹. Dabei muss neben den korrekten medizinisch-fachlichen Ergebnissen auch sichergestellt werden, dass verwendeten KI-Systeme ethisch korrekt und zuverlässig arbeiten ^{292,293}. Während dieser Umstand auch in Zukunft eine große Herausforderung für den routinemäßigen Einsatz von KI, insbesondere für die Prädiktion der motorischen Erholung bei Schlaganfallpatientinnen und -patienten, darstellt, bietet KI jedoch insgesamt große Chancen für die Medizin und die Versorgung von Patientinnen und Patienten. Wenn sie korrekt und indikationsgerecht eingesetzt wird, kann sie dazu beitragen, bessere Diagnosen und

Behandlungen zu ermöglichen und sowohl die Gesundheitsversorgung als auch die Behandlungsergebnisse von Patientinnen und Patienten zu verbessern.

Zusammengefasst existieren bisher nur wenige TMS-EEG Studien im Nachgang an einen ischämischen Schlaganfall, welche kleine und heterogene Stichproben untersuchten. Betrachtet man die Anzahl der Längsschnittuntersuchungen, welche sowohl behaviorale Parameter als auch TMS-EEG-Parameter erfassten und miteinander in Bezug setzen, liegen hierzu bisher kaum Erkenntnisse vor. Aus diesem Grund sollten in Zukunft weitere Untersuchungen mit einer möglichst großen Anzahl an Betroffenen und mit Läsionen in verschiedenen Stromgebieten durchgeführt werden um sowohl die neurophysiologischen Auswirkungen von Läsionen in verschiedenen Lokalisationen zu untersuchen und hierbei das prädiktive Potential verschiedenster TMS-EEG-Parameter zu erheben. Zudem sollte untersucht werden ob sich TMS-EEG auch zur Untersuchung und Prädiktion bei rezidivierenden Schlaganfällen eignet, da hierzu bisher keine Erkenntnisse vorliegen. Insgesamt stellt der kombinierte Einsatz von TMS-EEG nach bisherigen Erkenntnissen einen innovativen und vielversprechenden Ansatz zur Erhebung der neuronalen Funktion und der Netzwerkintegrität bei Patientinnen und Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall dar. Dies gelingt durch die direkte Untersuchung der exzitatorischen und inhibitorischen neuronalen Eigenschaften bzw. der kortikalen Oszillation, durch welche eine Einschätzung über die Integrität kortiko-kortikaler und kortiko-subkortikaler Netzwerke möglich ist. TMS-EEG-Parameter könnten somit neben der Darstellung der akuten Effekte auch das Potential haben chronische Netzwerkstörungen aufzudecken und neben der motorischen Erholung auch die Erholung anderer neurologischer Funktionssysteme vorherzusagen. Die Darstellung der Netzwerkveränderungen könnten zudem eine individuelle Möglichkeit darstellen, diese Funktionssysteme und deren Prozesse während der Rehabilitationsphase zu erheben und diese gezielt mittels neuromodulatorischer Verfahren zu unterstützen. Zudem ergeben sich durch die rasante technische Entwicklung, wie z.B. dem Einsatz von KI, große Möglichkeiten in der individualisierten und personalisierten Versorgung von Patientinnen und Patienten. Auch hierbei könnte TMS-EEG in Zukunft einen entscheidenden Baustein in zukünftigen Algorithmen spielen. Aus diesen Gründen hat dieser Ansatz außerordentliches Potential seinen Einzug in weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen der Grundlagen- und Anwendungsforschung, Diagnostik, Prognoseabschätzung und der personalisierten Therapieplanung in der klinischen Routine zu finden ^{94,156} und somit die Lebensqualität und die Teilhabe einer Vielzahl von Patientinnen und Patienten deutlich zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

1. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; **18**(5): 439-58.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020; **141**: e139–e596.
3. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, et al. Frequency and Care of Stroke in Germany. *Aktuelle Neurologie* 2010; **37**(7): 333.
4. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet* 2018; **392**(10154): 1247-56.
5. Grefkes C, Fink GR. Disruption of motor network connectivity post-stroke and its noninvasive neuromodulation. *Curr Opin Neurol* 2012; **25**(6): 670-5.
6. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006; **37**(5): 1179-83.
7. Johnson BH, Bonafede MM, Watson C. Short- and longer-term health-care resource utilization and costs associated with acute ischemic stroke. *Clinicoecon Outcomes Res* 2016; **8**: 53-61.
8. Hankey GJ. Stroke. *Lancet* 2017; **389**(10069): 641-54.
9. Hennerici M, Kern R, et al. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* 2017; <https://dgn.org/leitlinie/206> (Zuletzt aufgerufen am 17.06.2023).
10. Rucker V, Wiedmann S, O'Flaherty M, Busch MA, Heuschmann PU. Decline in Regional Trends in Mortality of Stroke Subtypes in Germany From 1998 to 2015. *Stroke* 2018; **49**(11): 2577-83.
11. Busch M, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A. Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Robert Koch-Institut; 2013.
12. Burke JF, Freedman VA, Lisabeth LD, Brown DL, Haggins A, Skolarus LE. Racial differences in disability after stroke: results from a nationwide study. *Neurology* 2014; **83**(5): 390-7.

13. Skolarus LE, Burke JF. Towards an Understanding of Racial Differences in Post-stroke Disability. *Curr Epidemiol Rep* 2015; **2**(3): 191-6.
14. Skolarus LE, Feng C, Burke JF. Exploring Factors Contributing to Race Differences in Poststroke Disability. *Stroke* 2020; **51**(6): 1813-9.
15. Simmonds KP, Luo Z, Reeves M. Race/Ethnic and Stroke Subtype Differences in Poststroke Functional Recovery After Acute Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2021; **102**(8): 1473-81.
16. 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.
17. 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.
18. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 1998; **55**(11): 1475-82.
19. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016; **15**(9): 913-24.
20. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; **376**(9735): 112-23.
21. Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2002; **33**(11): 2718-21.
22. Dohle C, Tholen R, Wittenberg H, et al. S2-Leitlinie Rehabilitation der Mobilität nach Schlaganfall (ReMoS). *Neurol Rehabil* 2015; **21**: 355-494.
23. Hankey GJ, Blacker DJ. Is it a stroke? *BMJ* 2015; **350**: h56.
24. Choi DW. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol* 1992; **23**(9): 1261-76.
25. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999; **22**(9): 391-7.
26. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron* 2010; **67**(2): 181-98.
27. Kaufmann AM, Firlik AD, Fukui MB, Wechsler LR, Jungries CA, Yonas H. Ischemic core and penumbra in human stroke. *Stroke* 1999; **30**(1): 93-9.

28. Heiss WD. Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 1983; **14**(3): 329-31.
29. Ankarcrona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, et al. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron* 1995; **15**(4): 961-73.
30. Qin AP, Zhang HL, Qin ZH. Mechanisms of lysosomal proteases participating in cerebral ischemia-induced neuronal death. *Neurosci Bull* 2008; **24**(2): 117-23.
31. Kollikowski AM, Schuhmann MK, Nieswandt B, Mullges W, Stoll G, Pham M. Local Leukocyte Invasion during Hyperacute Human Ischemic Stroke. *Ann Neurol* 2020; **87**(3): 466-79.
32. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; **12**(6): 723-5.
33. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; **379**(7): 611-22.
34. Manning NW, Campbell BC, Oxley TJ, Chapot R. Acute ischemic stroke: time, penumbra, and reperfusion. *Stroke* 2014; **45**(2): 640-4.
35. Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, et al. Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie* 2009; **36**(07): 354-67.
36. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; **20**(7): 864-70.
37. Förster A, Griebe M, Wolf ME, Szabo K, Hennerici MG, Kern R. How to identify stroke mimics in patients eligible for intravenous thrombolysis? *J Neurol* 2012; **259**(7): 1347-53.
38. Ringleb PA, Köhrmann M, die L-G. S2e-Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. *DGNeurologie* 2022; **5**(1): 17-39.
39. Vivien D. Can the benefits of rtPA treatment for stroke be improved? *Rev Neurol* 2017; **173**(9): 566-71.
40. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018; **378**(8): 708-18.
41. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2017; **378**(1): 11-21.
42. Hussein HM, Saleem MA, Qureshi AI. Rates and predictors of futile recanalization in patients undergoing endovascular treatment in a multicenter clinical trial. *Neuroradiology* 2018; **60**(5): 557-63.

43. van de Graaf RA, Chalos V, Del Zoppo GJ, van der Lugt A, Dippel DWJ, Roozenbeek B. Periprocedural Antithrombotic Treatment During Acute Mechanical Thrombectomy for Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Front Neurol* 2018; **9**: 238.
44. Tawil SE, Muir KW. Thrombolysis and thrombectomy for acute ischaemic stroke. *Clin Med* 2017; **17**(2): 161-5.
45. Knecht S, Hesse S, Oster P. Rehabilitation after stroke. *Dtsch Arztebl Int* 2011; **108**(36): 600-6.
46. 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.
47. 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.
48. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996; **272**(5269): 1791-4.
49. Hotter B, Ikenberg B, Kaendler S, et al. Positionspapier Schlaganfallnachsorge der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft – Teil 2: Konzept für eine umfassende Schlaganfallnachsorge. *Der Nervenarzt* 2022; **93**(4): 377-84.
50. Rodgers H, Price C. Stroke unit care, inpatient rehabilitation and early supported discharge. *Clin Med* 2017; **17**(2): 173-7.
51. Stinear CM. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. *Lancet Neurol* 2017; **16**(10): 826-36.
52. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet* 2011; **377**(9778): 1693-702.
53. Schallert T, Leasure JL, Kolb B. Experience-associated structural events, subependymal cellular proliferative activity, and functional recovery after injury to the central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; **20**(11): 1513-28.
54. Grefkes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *Lancet Neurol* 2014; **13**(2): 206-16.
55. Grefkes C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. *Brain* 2011; **134**(Pt 5): 1264-76.
56. Grefkes C, Ward NS. Cortical reorganization after stroke: how much and how functional? *Neuroscientist* 2014; **20**(1): 56-70.
57. Krarup LH, Truelsen T, Gluud C, et al. Prestroke physical activity is associated with severity and long-term outcome from first-ever stroke. *Neurology* 2008; **71**(17): 1313-8.

58. Coupar F, Pollock A, Rowe P, Weir C, Langhorne P. Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2012; **26**(4): 291-313.
59. Rehme AK, Volz LJ, Feis DL, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C. Individual prediction of chronic motor outcome in the acute post-stroke stage: Behavioral parameters versus functional imaging. *Hum Brain Mapp* 2015; **36**(11): 4553-65.
60. Stinear C. Prediction of recovery of motor function after stroke. *Lancet Neurol* 2010; **9**(12): 1228-32.
61. Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain* 2012; **135**(Pt 8): 2527-35.
62. Prabhakaran S, Zarahn E, Riley C, et al. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; **22**(1): 64-71.
63. Nijland RHM, van Wegen EEH, Harmeling-van der Wel BC, Kwakkel G. Presence of finger extension and shoulder abduction within 72 hours after stroke predicts functional recovery: early prediction of functional outcome after stroke: the EPOS cohort study. *Stroke* 2010; **41**(4): 745-50.
64. Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, Smith MC, Borges VM, Barber PA. PREP2: A biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol* 2017; **4**(11): 811-20.
65. Smania N, Paolucci S, Tinazzi M, et al. Active finger extension: a simple movement predicting recovery of arm function in patients with acute stroke. *Stroke* 2007; **38**(3): 1088-90.
66. Bonkhoff AK, Hope T, Bzdok D, et al. Bringing proportional recovery into proportion: Bayesian modelling of post-stroke motor impairment. *Brain* 2020; **143**(7): 2189-206.
67. Zarahn E, Alon L, Ryan SL, et al. Prediction of motor recovery using initial impairment and fMRI 48 h poststroke. *Cereb cortex* 2011; **21**(12): 2712-21.
68. Lundquist CB, Nielsen JF, Arguissain FG, Brunner IC. Accuracy of the Upper Limb Prediction Algorithm PREP2 Applied 2 Weeks Poststroke: A Prospective Longitudinal Study. *Neurorehabil Neural Repair* 2021; **35**(1): 68-78.
69. Kim B, Winstein C. Can Neurological Biomarkers of Brain Impairment Be Used to Predict Poststroke Motor Recovery? A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair* 2017; **31**(1): 3-24.
70. Arsava EM, Rahman R, Rosand J, et al. Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke. *Neurology* 2009; **72**(16): 1403-10.
71. Hendricks HT, Zwartz MJ, Plat EF, van Limbeek J. Systematic review for the early prediction of motor and functional outcome after stroke by using motor-evoked potentials. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; **83**(9): 1303-8.

72. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 2007; **130**(Pt 1): 170-80.
73. Jang SH. Prediction of motor outcome for hemiparetic stroke patients using diffusion tensor imaging: A review. *NeuroRehabilitation* 2010; **27**(4): 367-72.
74. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology* 2010; **74**(4): 280-7.
75. Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MW, Kappelle LJ, Prevo AJ. Impact of internal capsule lesions on outcome of motor hand function at one year post-stroke. *J Rehabil Med* 2008; **40**(2): 96-101.
76. Stinear CM, Ward NS. How useful is imaging in predicting outcomes in stroke rehabilitation? *Int J Stroke* 2013; **8**(1): 33-7.
77. Puig J, Pedraza S, Blasco G, et al. Acute damage to the posterior limb of the internal capsule on diffusion tensor tractography as an early imaging predictor of motor outcome after stroke. *Am J Neuroradiol* 2011; **32**(5): 857-63.
78. Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, et al. MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006; **66**(8): 1159-63.
79. Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MWM, Kappelle LJ, Prevo AJH. Predicting long-term independency in activities of daily living after middle cerebral artery stroke: does information from MRI have added predictive value compared with clinical information? *Stroke* 2006; **37**(4): 1050-4.
80. 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.
81. Frackowiak RS, Friston KJ. Functional neuroanatomy of the human brain: positron emission tomography--a new neuroanatomical technique. *J Anat* 1994; **184** (Pt 2): 211-25.
82. 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.
83. Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 1992; **31**(5): 463-72.
84. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003; **126**(Pt 11): 2476-96.

85. 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.
86. Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, et al. A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage* 2004; **23**(3): 827-39.
87. Rehme AK, Eickhoff SB, Wang LE, Fink GR, Grefkes C. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. *Neuroimage* 2011; **55**(3): 1147-58.
88. Park CH, Chang WH, Ohn SH, et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke* 2011; **42**(5): 1357-62.
89. Cramer SC, Parrish TB, Levy RM, et al. Predicting functional gains in a stroke trial. *Stroke* 2007; **38**(7): 2108-14.
90. Marshall RS, Zarah E, Alon L, Minzer B, Lazar RM, Krakauer JW. Early imaging correlates of subsequent motor recovery after stroke. *Ann Neurol* 2009; **65**(5): 596-602.
91. 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.
92. Kwakkel G, Kollen B. Predicting improvement in the upper paretic limb after stroke: a longitudinal prospective study. *Restor Neurol Neurosci* 2007; **25**(5-6): 453-60.
93. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol* 2008; **63**(3): 272-87.
94. Sato S, Bergmann TO, Borich MR. Opportunities for concurrent transcranial magnetic stimulation and electroencephalography to characterize cortical activity in stroke. *Front Hum Neurosci* 2015; **9**: 250.
95. Rogasch NC, Fitzgerald PB. Assessing cortical network properties using TMS-EEG. *Hum Brain Mapp* 2013; **34**(7): 1652-69.
96. Valero-Cabre A, Amengual JL, Stengel C, Pascual-Leone A, Coubard OA. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; **83**: 381-404.
97. Siebner HR, Ziemann U. Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation: Springer Berlin Heidelberg; 2007.
98. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; **1**(8437): 1106-7.
99. Horvath JC, Perez JM, Forrow L, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *J Med Ethics* 2011; **37**(3): 137-43.

100. Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, et al. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *J Neurosci* 2010; **30**(36): 11926-37.
101. Nardone R, Versace V, Sebastianelli L, et al. Cortical involvement in myopathies: Insights from transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2017; **128**(10): 1971-7.
102. Dodd KC, Nair VA, Prabhakaran V. Role of the Contralesional vs. Ipsilesional Hemisphere in Stroke Recovery. *Front Hum Neurosci* 2017; **11**: 469.
103. Chen R, Cros D, Curra A, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2008; **119**(3): 504-32.
104. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; **9**: 527-65.
105. Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A. Transcranial Magnetic Stimulation: Springer New York; 2014.
106. Ilmoniemi RJ, Ruohonen J, Karhu J. Transcranial magnetic stimulation--a new tool for functional imaging of the brain. *Crit Rev Biomed Eng* 1999; **27**(3-5): 241-84.
107. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul* 2013; **6**(1): 1-13.
108. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000; **406**(6792): 147-50.
109. Wagner T, Rushmore J, Eden U, Valero-Cabre A. Biophysical foundations underlying TMS: setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. *Cortex* 2009; **45**(9): 1025-34.
110. Rhoades R, Bell DR. Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
111. Roth BJ. Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. *Crit Rev Biomed Eng* 1994; **22**(3-4): 253-305.
112. Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 1987; **20**(1): 74-93.
113. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Bigland-Ritchie B, Cracco JB. Matching focal and non-focal magnetic coil stimulation to properties of human nervous system: mapping motor unit fields in motor cortex contrasted with altering sequential digit movements by premotor-SMA stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991; **43**: 3-28.
114. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007; **68**(7): 484-8.

115. 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.
116. Fitzgerald PB, Williams S, Daskalakis ZJ. A transcranial magnetic stimulation study of the effects of cannabis use on motor cortical inhibition and excitability. *Neuropsychopharmacology* 2009; **34**(11): 2368-75.
117. Simis M, Doruk D, Imamura M, et al. Neurophysiologic predictors of motor function in stroke. *Restor Neurol Neurosci* 2015; **34**(1): 45-54.
118. Thibaut A, Simis M, Battistella LR, et al. Using Brain Oscillations and Corticospinal Excitability to Understand and Predict Post-Stroke Motor Function. *Front Neurol* 2017; **8**: 187.
119. Di Lazzaro V, Profice P, Pilato F, et al. Motor cortex plasticity predicts recovery in acute stroke. *Cereb Cortex* 2010; **20**(7): 1523-8.
120. Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol* 2002; **113**(6): 936-43.
121. McDonnell MN, Stinear CM. TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis. *Brain Stimul* 2017; **10**(4): 721-34.
122. Bembenek JP, Kurczyk K, Karli Nski M, Czlonkowska A. The prognostic value of motor-evoked potentials in motor recovery and functional outcome after stroke - a systematic review of the literature. *Funct Neurol* 2012; **27**(2): 79-84.
123. Bakker CD, Massa M, Daffertshofer A, et al. The addition of the MEP amplitude of finger extension muscles to clinical predictors of hand function after stroke: A prospective cohort study. *Restor Neurol Neurosci* 2019; **37**(5): 445-56.
124. Liepert J, Restemeyer C, Kucinski T, Zittel S, Weiller C. Motor strokes: the lesion location determines motor excitability changes. *Stroke* 2005; **36**(12): 2648-53.
125. Guggisberg AG, Koch PJ, Hummel FC, Buetefisch CM. Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation. *Clin Neurophysiol* 2019; **130**(7): 1098-124.
126. Battaglia F, Quartarone A, Ghilardi MF, et al. Unilateral cerebellar stroke disrupts movement preparation and motor imagery. *Clin Neurophysiol* 2006; **117**(5): 1009-16.
127. Siebner HR, Bergmann TO, Bestmann S, et al. Consensus paper: combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain Stimul* 2009; **2**(2): 58-80.
128. Ferreri F, Rossini PM. TMS and TMS-EEG techniques in the study of the excitability, connectivity, and plasticity of the human motor cortex. *Rev Neurosci* 2013; **24**(4): 431-42.

129. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1929; **87**(1): 527-70.
130. Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG. Handbook of psychophysiology. 3rd ed. Cambridge England ; New York: Cambridge University Press; 2007.
131. Olejniczak P. Neurophysiologic basis of EEG. *J Clin Neurophysiol* 2006; **23**(3): 186-9.
132. Jackson AF, Bolger DJ. The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: a review for the rest of us. *Psychophysiology* 2014; **51**(11): 1061-71.
133. Schaul N. The fundamental neural mechanisms of electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; **106**(2): 101-7.
134. Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; **52**: 3-6.
135. Zschocke S, Hansen H-C. Klinische Elektroenzephalographie. 3., aktualisierte und erw. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: Springer; 2012.
136. Usakli AB. Improvement of EEG signal acquisition: an electrical aspect for state of the art of front end. *Comput Intell Neurosci* 2010: 630649.
137. Kirschstein T, Köhling R. What is the source of the EEG? *Clin EEG Neurosci* 2009; **40**(3): 146-9.
138. Biasiucci A, Franceschiello B, Murray MM. Electroencephalography. *Curr Biol* 2019; **29**(3): R80-R5.
139. Klinker R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie: Georg Thieme Verlag; 2009.
140. Steriade M, Deschenes M. The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Res* 1984; **320**(1): 1-63.
141. Bonnet MH, Arand DL. Impact of activity and arousal upon spectral EEG parameters. *Physiol Behav* 2001; **74**(3): 291-8.
142. Oon HN, Saidatul A, Ibrahim Z. Analysis on Non-Linear Features of Electroencephalogram (EEG) Signal for Neuromarketing Application. 2018 International Conference on Computational Approach in Smart Systems Design and Applications (ICASSDA); 2018: IEEE; 2018. p. 1-8.
143. Miller R. Theory of the normal waking EEG: from single neurones to waveforms in the alpha, beta and gamma frequency ranges. *Int J Psychophysiol* : 2007; **64**(1): 18-23.
144. Monge-Pereira E, Molina-Rueda F, Rivas-Montero FM, et al. Electroencephalography as a post-stroke assessment method: An updated review. *Neurologia* 2017; **32**(1): 40-9.
145. Giaquinto S, Cobianchi A, Macera F, Nolfe G. EEG recordings in the course of recovery from stroke. *Stroke* 1994; **25**(11): 2204-9.

146. Bonstrup M, Schulz R, Cheng B, et al. Evolution of brain activation after stroke in a constant-effort versus constant-output motor task. *Restor Neurol Neurosci* 2015; **33**(6): 845-64.
147. Agius Anastasi A, Falzon O, Camilleri K, Vella M, Muscat R. Brain Symmetry Index in Healthy and Stroke Patients for Assessment and Prognosis. *Stroke Res Treat* 2017; **2017**: 8276136.
148. Saes M, Meskers CGM, Daffertshofer A, et al. How does upper extremity Fugl-Meyer motor score relate to resting-state EEG in chronic stroke? A power spectral density analysis. *Clin Neurophysiol* 2019; **130**(5): 856-62.
149. Keser Z, Buchl SC, Seven NA, et al. Electroencephalogram (EEG) With or Without Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) as Biomarkers for Post-stroke Recovery: A Narrative Review. *Front Neurol* 2022; **13**: 827866.
150. Giaquinto S. Evoked potentials in rehabilitation. A review. *Funct Neurol* 2004; **19**(4): 219-25.
151. Buchner H, Klinker F, Kunesch E, Milnik V, Weise D. Evozierte Potenziale. *Klinische Neurophysiologie* 2019; **50**(03): 149-55.
152. Wang L, Yu C, Chen H, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain* 2010; **133**(Pt 4): 1224-38.
153. Chung SW, Rogasch NC, Hoy KE, Fitzgerald PB. Measuring Brain Stimulation Induced Changes in Cortical Properties Using TMS-EEG. *Brain Stimul* 2015; **8**(6): 1010-20.
154. Ilmoniemi RJ, Kicic D. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr* 2010; **22**(4): 233-48.
155. Frantseva M, Cui J, Farzan F, Chinta LV, Perez Velazquez JL, Daskalakis ZJ. Disrupted cortical conductivity in schizophrenia: TMS-EEG study. *Cereb Cortex* 2014; **24**(1): 211-21.
156. Tremblay S, Rogasch NC, Premoli I, et al. Clinical utility and prospective of TMS-EEG. *Clin Neurophysiol* 2019; **130**(5): 802-44.
157. Hill AT, Rogasch NC, Fitzgerald PB, Hoy KE. TMS-EEG: A window into the neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation in non-motor brain regions. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; **64**: 175-84.
158. Gosseries O, Sarasso S, Casarotto S, et al. On the cerebral origin of EEG responses to TMS: insights from severe cortical lesions. *Brain Stimul* 2015; **8**(1): 142-9.
159. Kerwin LJ, Keller CJ, Wu W, Narayan M, Etkin A. Test-retest reliability of transcranial magnetic stimulation EEG evoked potentials. *Brain Stimul* 2018; **11**(3): 536-44.
160. Komssi S, Kähkönen S, Ilmoniemi RJ. The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 2004; **21**(3): 154-64.

161. Casarotto S, Comanducci A, Rosanova M, et al. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann Neurol* 2016; **80**(5): 718-29.
162. Bortoletto M, Veniero D, Thut G, Miniussi C. The contribution of TMS-EEG coregistration in the exploration of the human cortical connectome. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; **49**: 114-24.
163. Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, Esser SK, Singh H, Tononi G. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 2005; **309**(5744): 2228-32.
164. Rosanova M, Gosseries O, Casarotto S, et al. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain* 2012; **135**(Pt 4): 1308-20.
165. Kähkönen S, Wilenius J, Komssi S, Ilmoniemi RJ. Distinct differences in cortical reactivity of motor and prefrontal cortices to magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2004; **115**(3): 583-8.
166. Komssi S, Aronen HJ, Huttunen J, et al. Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2002; **113**(2): 175-84.
167. Casarotto S, Romero Lauro LJ, Bellina V, et al. EEG responses to TMS are sensitive to changes in the perturbation parameters and repeatable over time. *PLoS One* 2010; **5**(4): e10281.
168. Maki H, Ilmoniemi RJ. EEG oscillations and magnetically evoked motor potentials reflect motor system excitability in overlapping neuronal populations. *Clin Neurophysiol* 2010; **121**(4): 492-501.
169. Fecchio M, Pigorini A, Comanducci A, et al. The spectral features of EEG responses to transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex depend on the amplitude of the motor evoked potentials. *PLoS One* 2017; **12**(9): e0184910.
170. Ferreri F, Pasqualetti P, Maatta S, et al. Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 2011; **54**(1): 90-102.
171. Bonato C, Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: a TMS/EEG co-registration study. *Clin Neurophysiol* 2006; **117**(8): 1699-707.
172. Paus T, Sipila PK, Strafella AP. Synchronization of neuronal activity in the human primary motor cortex by transcranial magnetic stimulation: an EEG study. *J Neurophysiol* 2001; **86**(4): 1983-90.
173. Rosanova M, Casali A, Bellina V, Resta F, Mariotti M, Massimini M. Natural frequencies of human corticothalamic circuits. *J Neurosci* 2009; **29**(24): 7679-85.
174. Uhlhaas PJ, Pipa G, Lima B, et al. Neural synchrony in cortical networks: history, concept and current status. *Front Integr Neurosci* 2009; **3**: 17.

175. Ferrarelli F, Massimini M, Peterson MJ, et al. Reduced evoked gamma oscillations in the frontal cortex in schizophrenia patients: a TMS/EEG study. *Am J Psychiatry* 2008; **165**(8): 996-1005.
176. Brignani D, Manganotti P, Rossini PM, Miniussi C. Modulation of cortical oscillatory activity during transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 2008; **29**(5): 603-12.
177. Van Der Werf YD, Sadikot AF, Strafella AP, Paus T. The neural response to transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. II. Thalamocortical contributions. *Exp Brain Res* 2006; **175**(2): 246-55.
178. Fuggetta G, Fiaschi A, Manganotti P. Modulation of cortical oscillatory activities induced by varying single-pulse transcranial magnetic stimulation intensity over the left primary motor area: a combined EEG and TMS study. *Neuroimage* 2005; **27**(4): 896-908.
179. Llinás RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; **96**(26): 15222-7.
180. Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2004; **115**(7): 1490-505.
181. Hughes SW, Crunelli V. Thalamic mechanisms of EEG alpha rhythms and their pathological implications. *The Neuroscientist* 2005; **11**(4): 357-72.
182. Canali P, Sarasso S, Rosanova M, et al. Shared reduction of oscillatory natural frequencies in bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia. *J Affect Disord* 2015; **184**: 111-5.
183. Manganotti P, Acler M, Masiero S, Del Felice A. TMS-evoked N100 responses as a prognostic factor in acute stroke. *Funct Neurol* 2015; **30**(2): 125-30.
184. Hordacre B, Ghosh R, Goldsworthy MR, Ridding MC. Transcranial Magnetic Stimulation-EEG Biomarkers of Poststroke Upper-Limb Motor Function. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; **28**(12): 104452.
185. Tecchio F, Giambattistelli F, Porcaro C, et al. Effective Intracerebral Connectivity in Acute Stroke: A TMS-EEG Study. *Brain Sci* 2023; **13**(2).
186. Borich MR, Wheaton LA, Brodie SM, Lakhani B, Boyd LA. Evaluating interhemispheric cortical responses to transcranial magnetic stimulation in chronic stroke: A TMS-EEG investigation. *Neurosci Lett* 2016; **618**: 25-30.
187. Casula EP, Pellicciari MC, Bonni S, et al. Evidence for interhemispheric imbalance in stroke patients as revealed by combining transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Hum Brain Mapp* 2021; **42**(5): 1343-58.
188. Pellicciari MC, Bonni S, Ponzio V, et al. Dynamic reorganization of TMS-evoked activity in subcortical stroke patients. *Neuroimage* 2018; **175**: 365-78.

189. Lehmann D, Skrandies W. Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; **48**(6): 609-21.
190. Rogasch NC, Thomson RH, Farzan F, et al. Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. *Neuroimage* 2014; **101**: 425-39.
191. Rogasch NC, Sullivan C, Thomson RH, et al. Analysing concurrent transcranial magnetic stimulation and electroencephalographic data: A review and introduction to the open-source TESA software. *Neuroimage* 2017; **147**: 934-51.
192. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Group TsoTC. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; **120**(12): 2008-39.
193. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; **310**(20): 2191-4.
194. Geyer S, Ledberg A, Schleicher A, et al. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 1996; **382**(6594): 805-7.
195. Di Lazzaro V, Ziemann U, Lemon RN. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul* 2008; **1**(4): 345-62.
196. Awiszus F. TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; **56**: 13-23.
197. Nikouline V, Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. *Clin Neurophysiol* 1999; **110**(8): 1325-8.
198. ter Braack EM, de Vos CC, van Putten MJ. Masking the Auditory Evoked Potential in TMS-EEG: A Comparison of Various Methods. *Brain Topogr* 2015; **28**(3): 520-8.
199. Pitkanen M, Kallioniemi E, Julkunen P. Effect of inter-train interval on the induction of repetition suppression of motor-evoked potentials using transcranial magnetic stimulation. *PLoS One* 2017; **12**(7): e0181663.
200. Moller C, Arai N, Lucke J, Ziemann U. Hysteresis effects on the input-output curve of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2009; **120**(5): 1003-8.
201. Lofberg O, Julkunen P, Tiihonen P, Paakkonen A, Karhu J. Repetition suppression in the cortical motor and auditory systems resemble each other--a combined TMS and evoked potential study. *Neuroscience* 2013; **243**: 40-5.
202. Casali AG, Casarotto S, Rosanova M, Mariotti M, Massimini M. General indices to characterize the electrical response of the cerebral cortex to TMS. *Neuroimage* 2010; **49**(2): 1459-68.
203. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; **9**(1): 97-113.

204. Carroll D. A Quantitative Test of Upper Extremity Function. *J Chronic Dis* 1965; **18**: 479-91.
205. Van der Lee JH, De Groot V, Beckerman H, Wagenaar RC, Lankhorst GJ, Bouter LM. The intra- and interrater reliability of the action research arm test: a practical test of upper extremity function in patients with stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; **82**(1): 14-9.
206. Demeurisse G, Demol O, Robaye E. Motor evaluation in vascular hemiplegia. *Eur Neurol* 1980; **19**(6): 382-9.
207. Collin C, Wade D. Assessing motor impairment after stroke: a pilot reliability study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; **53**(7): 576-9.
208. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 2004; **134**(1): 9-21.
209. Casarotto S, Canali P, Rosanova M, et al. Assessing the effects of electroconvulsive therapy on cortical excitability by means of transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Brain Topogr* 2013; **26**(2): 326-37.
210. Korhonen RJ, Hernandez-Pavon JC, Metsomaa J, Maki H, Ilmoniemi RJ, Sarvas J. Removal of large muscle artifacts from transcranial magnetic stimulation-evoked EEG by independent component analysis. *Med Biol Eng Comput* 2011; **49**(4): 397-407.
211. Grandchamp R, Delorme A. Single-trial normalization for event-related spectral decomposition reduces sensitivity to noisy trials. *Front Psychol* 2011; **2**: 236.
212. Lang CE, Edwards DF, Birkenmeier RL, Dromerick AW. Estimating minimal clinically important differences of upper-extremity measures early after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; **89**(9): 1693-700.
213. 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.
214. Byblow WD, Stinear CM, Barber PA, Petoe MA, Ackerley SJ. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity. *Ann Neurol* 2015; **78**(6): 848-59.
215. Stinear CM, Petoe MA, Byblow WD. Primary Motor Cortex Excitability During Recovery After Stroke: Implications for Neuromodulation. *Brain Stimul* 2015; **8**(6): 1183-90.
216. Thickbroom GW, Byrnes ML, Archer SA, Mastaglia FL. Motor outcome after subcortical stroke: MEPs correlate with hand strength but not dexterity. *Clin Neurophysiol* 2002; **113**(12): 2025-9.
217. Classen J, Schnitzler A, Binkofski F, et al. The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic. *Brain* 1997; **120** (Pt 4): 605-19.

218. Funk CM, Peelman K, Bellesi M, Marshall W, Cirelli C, Tononi G. Role of Somatostatin-Positive Cortical Interneurons in the Generation of Sleep Slow Waves. *J Neurosci* 2017; **37**(38): 9132-48.
219. Turton A, Wroe S, Trepte N, Fraser C, Lemon RN. Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; **101**(4): 316-28.
220. Rogasch NC, Thomson RH, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Short-latency artifacts associated with concurrent TMS-EEG. *Brain Stimul* 2013; **6**(6): 868-76.
221. Massimini M, Ferrarelli F, Esser SK, et al. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; **104**(20): 8496-501.
222. Sarasso S, Boly M, Napolitani M, et al. Consciousness and Complexity during Unresponsiveness Induced by Propofol, Xenon, and Ketamine. *Curr Biol* 2015; **25**(23): 3099-105.
223. Rosanova M, Fecchio M, Casarotto S, et al. Sleep-like cortical OFF-periods disrupt causality and complexity in the brain of unresponsive wakefulness syndrome patients. *Nat Commun* 2018; **9**(1): 4427.
224. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010; **33**(1): 1-9.
225. Massimini M, Tononi G, Huber R. Slow waves, synaptic plasticity and information processing: insights from transcranial magnetic stimulation and high-density EEG experiments. *Eur J Neurosci* 2009; **29**(9): 1761-70.
226. Hill S, Tononi G. Modeling sleep and wakefulness in the thalamocortical system. *J Neurophysiol* 2005; **93**(3): 1671-98.
227. Sanchez-Vives MV, McCormick DA. Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. *Nat Neurosci* 2000; **3**(10): 1027-34.
228. Mann EO, Kohl MM, Paulsen O. Distinct roles of GABA(A) and GABA(B) receptors in balancing and terminating persistent cortical activity. *J Neurosci* 2009; **29**(23): 7513-8.
229. Pigorini A, Sarasso S, Proserpio P, et al. Bistability breaks-off deterministic responses to intracortical stimulation during non-REM sleep. *Neuroimage* 2015; **112**: 105-13.
230. Clarkson AN, Huang BS, Macisaac SE, Mody I, Carmichael ST. Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. *Nature* 2010; **468**(7321): 305-9.
231. Fanciullacci C, Bertolucci F, Lamola G, et al. Delta Power Is Higher and More Symmetrical in Ischemic Stroke Patients with Cortical Involvement. *Front Hum Neurosci* 2017; **11**: 385.

232. Carter AR, Astafiev SV, Lang CE, et al. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. *Ann Neurol* 2010; **67**(3): 365-75.
233. Conde V, Tomasevic L, Akopian I, et al. The non-transcranial TMS-evoked potential is an inherent source of ambiguity in TMS-EEG studies. *Neuroimage* 2019; **185**: 300-12.
234. Ferrarelli F, Sarasso S, Guller Y, et al. Reduced natural oscillatory frequency of frontal thalamocortical circuits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012; **69**(8): 766-74.
235. Foreman B, Claassen J. Quantitative EEG for the detection of brain ischemia. *Crit Care* 2012; **16**(2): 216.
236. Rabiller G, He JW, Nishijima Y, Wong A, Liu J. Perturbation of Brain Oscillations after Ischemic Stroke: A Potential Biomarker for Post-Stroke Function and Therapy. *Int J Mol Sci* 2015; **16**(10): 25605-40.
237. Thut G, Pascual-Leone A. A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. *Brain Topogr* 2010; **22**(4): 219-32.
238. Neuper C, Wörtz M, Pfurtscheller G. ERD/ERS patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation. *Prog Brain Res* 2006; **159**: 211-22.
239. Davis NJ, Tomlinson SP, Morgan HM. The role of beta-frequency neural oscillations in motor control. *J Neurosci* 2012; **32**(2): 403-4.
240. Djulejic V, Marinkovic S, Georgievski B, et al. Clinical significance of blood supply to the internal capsule and basal ganglia. *J Clin Neurosci* 2016; **25**: 19-26.
241. Casali AG, Gosseries O, Rosanova M, et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med* 2013; **5**(198): 198ra05.
242. Rosso C, Lamy JC. Prediction of motor recovery after stroke: being pragmatic or innovative? *Curr Opin Neurol* 2020; **33**(4): 482-7.
243. Grefkes C, Fink GR. Noninvasive brain stimulation after stroke: it is time for large randomized controlled trials! *Curr Opin Neurol* 2016; **29**(6): 714-20.
244. Carcel C, Woodward M, Balicki G, et al. Trends in recruitment of women and reporting of sex differences in large-scale published randomized controlled trials in stroke. *Int J Stroke* 2019; **14**(9): 931-8.
245. Carcel C, Wang X, Sandset EC, et al. Sex differences in treatment and outcome after stroke: Pooled analysis including 19,000 participants. *Neurology* 2019; **93**(24): e2170-e80.

246. Langhorne P, Lewsey JD, Jhund PS, et al. Estimating the impact of stroke unit care in a whole population: an epidemiological study using routine data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81**(12): 1301-5.
247. Bushnell CD, Chaturvedi S, Gage KR, et al. Sex differences in stroke: Challenges and opportunities. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018; **38**(12): 2179-91.
248. Paolucci S, Bragoni M, Coiro P, et al. Is sex a prognostic factor in stroke rehabilitation? A matched comparison. *Stroke* 2006; **37**(12): 2989-94.
249. Ottenbacher KJ, Campbell J, Kuo YF, Deutsch A, Ostir GV, Granger CV. Racial and ethnic differences in postacute rehabilitation outcomes after stroke in the United States. *Stroke* 2008; **39**(5): 1514-9.
250. Ellis C, Hyacinth HI, Beckett J, et al. Racial/Ethnic differences in poststroke rehabilitation outcomes. *Stroke Res Treat* 2014; **2014**: 950746.
251. Skolarus LE, Feng C, Burke JF. No Racial Difference in Rehabilitation Therapy Across All Post-Acute Care Settings in the Year Following a Stroke. *Stroke* 2017; **48**(12): 3329-35.
252. Burroughs VJ, Maxey RW, Levy RA. Racial and ethnic differences in response to medicines: towards individualized pharmaceutical treatment. *J Natl Med Assoc* 2002; **94**(10 Suppl): 1-26.
253. Nelles G, Platz T, Allert N, et al. Rehabilitation sensomotorischer Störungen, S2k-Leitlinie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg); Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Online: 2023; <https://dgn.org/leitlinie/rehabilitation-von-sensomotorischen-storungen> (Zuletzt abgerufen am 17.06.2023).*
254. van der Vliet R, Selles RW, Andrinopoulou ER, et al. Predicting Upper Limb Motor Impairment Recovery after Stroke: A Mixture Model. *Ann Neurol* 2020; **87**(3): 383-93.
255. Belardinelli P, Biabani M, Blumberger DM, et al. Reproducibility in TMS-EEG studies: A call for data sharing, standard procedures and effective experimental control. *Brain Stimul* 2019; **12**(3): 787-90.
256. Tiitinen H, Virtanen J, Ilmoniemi RJ, et al. Separation of contamination caused by coil clicks from responses elicited by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 1999; **110**(5): 982-5.
257. Debener S, Ullsperger M, Siegel M, Engel AK. Single-trial EEG-fMRI reveals the dynamics of cognitive function. *Trends Cogn Sci* 2006; **10**(12): 558-63.
258. Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, et al. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 1997; **8**(16): 3537-40.

259. Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; **24 Suppl D**: 5-12.
260. Fuchs M, Kastner J, Wagner M, Hawes S, Ebersole JS. A standardized boundary element method volume conductor model. *Clin Neurophysiol* 2002; **113**(5): 702-12.
261. Davare M, Kraskov A, Rothwell JC, Lemon RN. Interactions between areas of the cortical grasping network. *Curr Opin Neurobiol* 2011; **21**(4): 565-70.
262. Grafton ST, Hamilton AFdC. Evidence for a distributed hierarchy of action representation in the brain. *Hum Mov Sci* 2007; **26**(4): 590-616.
263. Daprati E, Sirigu A. How we interact with objects: learning from brain lesions. *Trends Cogn Sci* 2006; **10**(6): 265-70.
264. Bock O, Hagemann A. An experimental paradigm to compare motor performance under laboratory and under everyday-like conditions. *J Neurosci Methods* 2010; **193**(1): 24-8.
265. Parsons HM. What Happened at Hawthorne?: New evidence suggests the Hawthorne effect resulted from operant reinforcement contingencies. *Science* 1974; **183**(4128): 922-32.
266. Fernald DH, Coombs L, DeAlleaume L, West D, Parnes B. An assessment of the Hawthorne Effect in practice-based research. *J Am Board Fam Med* 2012; **25**(1): 83-6.
267. Baak B, Bock O, Dovern A, Saliger J, Karbe H, Weiss PH. Deficits of reach-to-grasp coordination following stroke: Comparison of instructed and natural movements. *Neuropsychologia* 2015; **77**: 1-9.
268. Li K-Y, Lin K-C, Wang T-N, Wu C-Y, Huang Y-H, Ouyang P. Ability of three motor measures to predict functional outcomes reported by stroke patients after rehabilitation. *NeuroRehabilitation* 2012; **30**(4): 267-75.
269. Dromerick AW, Lang CE, Birkenmeier R, Hahn MG, Sahrman SA, Edwards DF. Relationships between upper-limb functional limitation and self-reported disability 3 months after stroke. *J Rehabil Res Dev* 2006; **43**(3): 401-8.
270. Hensel L, Tscherpel C, Freytag J, et al. Connectivity-Related Roles of Contralesional Brain Regions for Motor Performance Early after Stroke. *Cereb Cortex* 2020; **31**(2): 993-1007.
271. 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.
272. Tscherpel C, Grefkes C. Funktionserholung nach Schlaganfall und die therapeutische Rolle der nicht-invasiven Hirnstimulation. *Klinische Neurophysiologie* 2020; **51**(04): 214-23.

273. Tscherpel C, Grefkes C. Hirnstimulation zur Behandlung schlaganfallbedingter motorischer Defizite. *Der Nervenarzt* 2019; **90**(10): 1005-12.
274. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol* 2020; **131**(2): 474-528.
275. Fink GR, Grefkes C, Weiss PH. New hope for ameliorating stroke-induced deficits? *Brain* 2016; **139**(Pt 4): 1002-4.
276. Rossini PM, Burke D, Chen R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015; **126**(6): 1071-107.
277. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; **527** (Pt 3): 633-9.
278. Romero Lauro LJ, Rosanova M, Mattavelli G, et al. TDCS increases cortical excitability: direct evidence from TMS-EEG. *Cortex* 2014; **58**: 99-111.
279. Cardenas-Morales L, Volz LJ, Michely J, et al. Network connectivity and individual responses to brain stimulation in the human motor system. *Cereb Cortex* 2014; **24**(7): 1697-707.
280. Briganti G, Le Moine O. Artificial Intelligence in Medicine: Today and Tomorrow. *Front Med* 2020; **7**: 27.
281. Pedersen M, Verspoor K, Jenkinson M, Law M, Abbott DF, Jackson GD. Artificial intelligence for clinical decision support in neurology. *Brain Commun* 2020; **2**(2): fcaa096.
282. Jones DT, Kerber KA. Artificial Intelligence and the Practice of Neurology in 2035: The Neurology Future Forecasting Series. *Neurology* 2022; **98**(6): 238-45.
283. Ding L, Liu C, Li Z, Wang Y. Incorporating Artificial Intelligence Into Stroke Care and Research. *Stroke* 2020; **51**(12): e351-e4.
284. Soun JE, Chow DS, Nagamine M, et al. Artificial Intelligence and Acute Stroke Imaging. *Am J Neuroradiol* 2021; **42**(1): 2-11.
285. Savage N. How AI and neuroscience drive each other forwards. *Nature* 2019; **571**(7766): S15-S7.
286. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015; **521**(7553): 436-44.
287. DiGiorgio AM, Ehrenfeld JM. Artificial Intelligence in Medicine & ChatGPT: De-Tether the Physician. *J Med Syst* 2023; **47**(1): 32.

288. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA* 2016; **316**(22): 2402-10.
289. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017; **542**(7639): 115-8.
290. Bonkhoff AK, Grefkes C. Precision medicine in stroke: towards personalized outcome predictions using artificial intelligence. *Brain* 2022; **145**(2): 457-75.
291. Hosseini MP, Hosseini A, Ahi K. A Review on Machine Learning for EEG Signal Processing in Bioengineering. *IEEE Rev Biomed Eng* 2021; **14**: 204-18.
292. Wiens J, Saria S, Sendak M, et al. Do no harm: a roadmap for responsible machine learning for health care. *Nat Med* 2019; **25**(9): 1337-40.
293. Char DS, Shah NH, Magnus D. Implementing Machine Learning in Health Care - Addressing Ethical Challenges. *N Engl J Med* 2018; **378**(11): 981-3.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dreidimensionale Verteilungen und Darstellung der Fokalität des induzierten elektrischen Feldes je nach Spulenform.....	26
Abbildung 2: Prinzip der TMS-Stimulation.....	28
Abbildung 3: Darstellung eines peripher abgeleiteten MEP nach TMS-Stimulation des kontralateralen M1.....	30
Abbildung 4: Festlegung der Elektrodenpositionen nach den relativen Abständen des 10/20 Systems und schematische Zeichnung der Anordnung der Elektroden analog des 10/20 Systems auf dem Schädel.	33
Abbildung 5: Schematische Abbildung der Potentialentstehung des EEG-Signals.....	34
Abbildung 6: Räumliche und zeitliche Summation der neuronalen Aktivität.....	35
Abbildung 7: Frequenzspektren der EEG-Ableitung mit den typischen Frequenzbereichen und dem korrespondierenden mentalen Zustand.....	36
Abbildung 8: Ableitung eines TEP oberhalb des M1 (Elektrode C3) mit den typischen Komponenten (N15, P30, N45, P60, N100, P150).....	40
Abbildung 9: Darstellung der Eigenfrequenz des frontalen Kortex, des motorischen Kortex und des parietalen Kortex nach TMS-Stimulation des M1.	43
Abbildung 10: Teilnehmender mit angelegtem EEG-System und der TMS-Spule in Stimulationsposition über dem dominanten M1.....	52
Abbildung 11: Bildschirmanzeige des rahmenlosen stereotaktischen Navigationssystems..	53
Abbildung 12: Darstellung der Impedanzen für jede der verwendeten Elektroden in der Software Brain Vision® Recorder.....	56
Abbildung 13: Darstellung der Korrelationen der RMT und der MEP-Amplitude mit A) dem motorischen Defizit, gemessen am motorischen Gesamtwert und B) dem neurologischen Defizit, gemessen am NIHSS, in der Subakutphase.....	72
Abbildung 14: Exemplarische Darstellung der transkranial evozierten Aktivität (A) eines gesunden Teilnehmenden, (B) eines Teilnehmenden nach Schlaganfall mit einem komplexen Antwortmuster und (C) eines Teilnehmenden nach Schlaganfall mit einem simplen Antwortmuster nach Stimulation..	74
Abbildung 15: Individuelle TMS-EEG-Antworten des stimulierten ipsiläsionalen M1 für alle Patientinnen und Patienten ohne erhaltenes MEP (14 motorisch schwer betroffen, einer motorisch leicht betroffen) in der frühen subakuten Phase nach Schlaganfall.	75
Abbildung 16: Gruppenvergleich der Komplexität des TEPs zwischen A) der der Kontrollgruppe (blau) und der Gesamtgruppe der Patientinnen und Patienten (rot) und B)	

zwischen der Kontrollgruppe (blau), den motorisch schwer Betroffenen (dunkelrot) und motorisch leicht Betroffenen (hellrot).....	76
Abbildung 17: Darstellung (A) der TEPs und (B) der LMFP für jeweils einen repräsentativen Teilnehmenden der Kontrollgruppe (oben) und einen Teilnehmenden mit motorisch schwerem Defizit und simpler Antwort (unten).....	78
Abbildung 18: Darstellung des Vergleichs der LMFP zwischen der Kontrollgruppe (blau) und der Gesamtgruppe der Patientinnen und Patienten (rot) für die Zeiträume (A) von 0 bis 100 ms und (B) von 100 bis 200 ms nach TMS-Stimulation.....	78
Abbildung 19: Darstellung des Vergleichs der LMFP innerhalb der ersten 100 ms nach TMS-Stimulation zwischen der Kontrollgruppe (blau) und den motorisch schwer Betroffenen (hellrot) und motorisch leicht Betroffenen (dunkelrot).....	79
Abbildung 20: TMS-evozierte EEG-Antworten nach M1 Stimulation für eine gesunde Kontrollperson (oben) einen repräsentativen Teilnehmenden nach Schlaganfall mit schwerem motorischem Defizit und simpler Antwort (unten), dargestellt als Butterfly Plot.	80
Abbildung 21: Darstellung des Gruppenvergleichs der natürlichen Frequenzen für den frontalen Kortex, den M1 und den parietalen Kortex.....	81
Abbildung 22: Darstellung des Punktediagramms und der partiellen Korrelationsanalysen zwischen dem initialen motorischen bzw. des neurologischen Defizits und der Komplexität des TEPs, der LMFP sowie der natürlichen Frequenz.....	82
Abbildung 23: Darstellung der Punktdiagramme und der partiellen Korrelationsanalysen zwischen der motorischen Erholung nach drei Monaten und der Komplexität, der LMFP und der natürlichen Frequenz..	84

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Merkmale, der behavioralen Daten und der TMS-Parameter der Patientinnen und Patienten.....	69
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Originalartikel

Tscherpel C, Dern S, Hensel L, Ziemann U, Fink GR, Grefkes C. Brain responsivity provides an individual readout for motor recovery after stroke. *Brain* 2020; **143**(6): 1873-88.