

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

Die Rolle der kontraläsionellen Hemisphäre für die Erholung motorischer Funktionen der Hand in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall

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

vorgelegt von Fabian Lange

aus Düren

promoviert am 26. April 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. habil. C. B. Grefkes
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Th. van Eimeren

Erklärung

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

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herrn Dr. Lukas Hensel, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Uniklinik Köln

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

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

Seit Planung des im folgenden beschriebenen Projektes beteiligte ich mich an der Entwicklung der Fragestellung und der Konzeption der Messungen. Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimente wurden gemeinsam von Dr. Lukas Hensel und mir durchgeführt. Die Auswertung der Kinematikdaten wurde mittels eines eigens hierfür programmierten Software-Paketes realisiert, an welchem ich mitgearbeitet habe.

Der MRT-Scanner wurde bedient von den medizinisch-technischen Radiologieassistent*innen (MTRA) Frau Elke Bannemer, Herrn Patrick Weyer und Herrn Kurt Wittenberg. Die Vorverarbeitung der Bildgebungsdaten wurde von Herrn Dr. Lukas Hensel unter Zuhilfenahme eines in der Arbeitsgruppe „Neuromodulation & Neurorehabilitation“ etablierten Matlab-Skriptes durchgeführt. Bei der Auswertung der Bildgebungsdaten erhielt ich Hilfe von Herrn Dr. Hensel.

Alle statistischen Tests inklusive der Analyse der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand, der fMRT-Daten während des Fingertippens und der Kinematikdaten aus dem rTMS-Experiment wurden von mir selbstständig gerechnet. Die verwendeten Abbildungen wurden ebenfalls von mir erstellt.

Teile der Ergebnisse der in dieser Arbeit beschriebenen Studie wurden vorab in der Zeitschrift Brain veröffentlicht (siehe Kapitel 8).¹

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 10.10.2022

Unterschrift: 

Danksagung

Ich bedanke mich vor allem bei meinem Betreuer, Dr. Lukas Hensel, für die geduldige Betreuung während des gesamten Projektes und seine unermüdliche Hilfsbereitschaft bei Fragen jeder Art. Weiterhin möchte ich meinem Doktorvater, Univ.-Prof. Dr. Christian Grefkes-Hermann, für seine Unterstützung danken.

Ein besonderer Dank gilt Ilona-Christin Gärtner, die mir geduldig nicht nur bei formalen und inhaltlichen Fragen zur Seite stand. Darüber hinaus bedanke ich mich bei Dr. Caroline Tscherpel für einige entscheidende Hinweise und bei Leonie Backhaus für die statistische Beratung. Weiterhin sei an dieser Stelle die gesamte restliche AG Neuromodulation & Neurorehabilitation erwähnt, die immer für eine freundliche Arbeitsatmosphäre sorgte.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern für die Unterstützung während des gesamten Studiums.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1. Schlaganfall und Neurorehabilitation	10
2.1.1. Epidemiologie	10
2.1.2. Ätiologie, Pathophysiologie und Akuttherapie des Schlaganfalls	11
2.1.3. Schlaganfallrehabilitation und Neuroplastizität	11
2.1.3.1. Mechanismen der Neuroplastizität	12
2.1.3.2. Die Rolle der kontraläsionellen Hemisphäre in der Funktionserholung des motorischen Systems	13
2.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie	15
2.3. Neuromodulation	16
2.3.1. Transkranielle Magnetstimulation	16
2.3.1.1. TMS bei Schlaganfallpatienten - Rehabilitationsforschung und therapeutische Ansätze	17
2.4. Der anteriore Intraparietalsulcus (aIPS)	20
2.4.1. Die Rolle des aIPS in der kortikalen Reorganisation nach Schlaganfällen	21
2.5. Fragestellung und Ziele der Arbeit	22
3. MATERIAL UND METHODEN	25
3.1. Studienkollektiv	25
3.2. Studiendesign	26
3.3. Erhebung von Funktionsscores	27
3.4. Motorische Aufgaben	28
3.4.1. Kinematische Analyse der Handbewegungen	29
3.4.2. Subgruppenbildung anhand der Kinematikdaten	31
3.5. Magnetresonanztomographie	32
3.5.1. Verwendete Sequenzen	32
3.5.2. Bestimmung der Läsionen	32
3.5.3. MRT-Paradigma der funktionellen Aufnahmen	32
3.5.4. Datenverarbeitung und Auswertung	33
3.5.4.1. Individuelle Bestimmung der rTMS-Stimulationsziele	33
3.5.4.2. Gruppenanalyse der funktionellen Aufnahmen während des Fingertippens	34
3.5.4.3. Funktionellen Konnektivität im Ruhezustand	35
3.6. rTMS-Experiment	36
	5

3.6.1.	Stimulationsziele und Neuronavigation	37
3.6.2.	Bestimmung der Stimulationsintensität	38
3.6.3.	Ablauf des rTMS-Experiments	39
3.6.4.	Quantifizierung des rTMS-Effektes	39
4.	ERGEBNISSE	41
4.1.	Gruppeneigenschaften und Funktionsscores	41
4.2.	Erholung der Patienten seit Schlaganfall	42
4.3.	Läsionsausmaß	44
4.4.	Aufgabenperformanz unter Schein-Stimulation	45
4.4.1.	Clustering der Probanden	47
4.5.	fMRT-Aktivierungsmuster beim Fingertippen	51
4.5.1.	Aktivierungsmuster der Patientensubgruppen	52
4.6.	Funktionelle Konnektivität im Ruhezustand	56
4.7.	rTMS-Stimulationseffekt bei aIPS-Stimulation im Seitenvergleich	59
4.8.	Konnektivitätsabhängiger rTMS-Effekt in der Patientengruppe	60
5.	DISKUSSION	65
5.1.	Patientenkollektiv	65
5.2.	Kinematikanalysen unter Schein-Stimulation	66
5.3.	fMRT-Daten beim Fingertippen im Gruppenvergleich	68
5.4.	Funktionelle Konnektivität im Ruhezustand	70
5.5.	rTMS-Effekt bei aIPS-Stimulation im Seitenvergleich	73
5.6.	Konnektivitätsabhängiger rTMS-Effekt	74
5.7.	Fazit	77
6.	LITERATURVERZEICHNIS	78
7.	ANHANG	86
7.1.	Abbildungsverzeichnis	86
7.2.	Tabellenverzeichnis	87
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	88

Abkürzungsverzeichnis

ACA	<i>Arteria cerebri anterior</i>	IQR	<i>Interquartilsabstand</i>
alPS	<i>anteriorer Intraparietalsulcus</i>	iTBS	<i>intermittierende Theta-Burst-Stimulation</i>
ANOVA	<i>Analysis of Variance, Varianzanalyse</i>	M	<i>Mittelwert</i>
ARAT	<i>Action Research Arm Tests</i>	M1	<i>Primär motorischer Kortex</i>
BOLD	<i>Blood-Oxygenation-Level Dependent</i>	MCA	<i>Arteria cerebri media</i>
cTBS	<i>kontinuierliche Theta-Burst-Stimulation</i>	Mdn	<i>Median</i>
DALY	<i>Disability-adjusted Life Years</i>	MEP	<i>Motorisch evozierte Potentiale</i>
dPMC	<i>dorsaler Prämotorkortex</i>	NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
EHI	<i>Edinburgh Handedness Inventory</i>	PCA	<i>Arteria cerebri posterior</i>
EPI	<i>Echo Planar Imaging, Echoplanare Bildgebung</i>	RMT	<i>Ruhemotorschwelle</i>
FDR	<i>False Discovery Rate, Falscherkennungsrate</i>	rTMS	<i>Repetitive transkranielle Magnetstimulation</i>
fMRT	<i>funktionellen Magnetresonanztomographie</i>	SD	<i>Standardabweichung</i>
FOV	<i>Field of View, Untersuchungsfeld</i>	Sham	<i>Schein-Stimulation</i>
FWER	<i>Familywise Error-Rate</i>	SPL	<i>Lobus parietalis superior</i>
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum, Halbwertsbreite</i>	TBS	<i>Theta-Burst-Stimulation</i>
GLM	<i>General Linear Model, allgemeines lineares Modell</i>	tDCS	<i>Transcranial Direct Current Stimulation, transkranielle Gleichstromstimulation</i>
IPL	<i>Lobus parietalis inferior</i>	TE	<i>Echozeit</i>
IPS	<i>Intraparietalsulcus</i>	TMS	<i>Transkranielle Magnetstimulation</i>
		TR	<i>Repetitionszeit</i>

1. Zusammenfassung

Der Schlaganfall stellt eine der weltweit häufigsten Ursachen für eine körperliche Beeinträchtigung dar. Trotz vieler Fortschritte in der Akuttherapie behält ein erheblicher Anteil der Patienten ein residuelles motorisches Defizit. Dabei sind viele Prozesse der Schlaganfallrehabilitation noch nicht ausreichend verstanden. Neben den unmittelbar vom Schlaganfall betroffenen Hirnregionen scheint auch die nicht primär vom Schlaganfall betroffene, kontraläsionelle Hemisphäre eine entscheidende Rolle in der Funktionserholung nach einem Schlaganfall zu spielen.

In dieser Arbeit wurde die konnektivitätsabhängige Rolle des Kortex im anterioren Intraparietalsulcus (aIPS) beider Hemisphären und des kontraläsionellen primär motorischen Kortex (M1) in der Erholung motorischer Funktionen der vom Schlaganfall betroffenen Hand untersucht. Hierzu führten wir Messungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und neuronavigierter repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) bei 18 Patienten in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall und 18 Kontrollprobanden durch. Dabei diente die fMRT zur Lokalisation der maximalen Aktivierung in den jeweiligen Regionen während motorischer Aktivität sowie zur Messung der Konnektivität zwischen motorisch relevanten Regionen im Ruhezustand. Anschließend wurden die drei untersuchten Regionen (ipsiläsioneller aIPS, kontraläsioneller aIPS und kontraläsioneller M1) durch die Abgabe repetitiver TMS-Pulse temporär gestört, während die Probanden drei verschiedene Aufgaben (Fingertippen, Zeige- und Greifaufgabe) mit der vom Schlaganfall betroffenen Hand ausführten. Der Vergleich der motorischen Performanz während der Applikation der repetitiven TMS im Vergleich zu einer Schein-Stimulation außerhalb des Hirngewebes erlaubte somit kausale Rückschlüsse auf die Rolle der jeweils untersuchten Region. Gemessen wurde die Performanz in den motorischen Aufgaben durch ein 3D-Kinematik-Analysesystem.

Auf der Gruppenebene konnte sowohl durch etablierte klinische Funktionsscores als auch durch die automatisiert ausgewerteten kinematischen Analysen über alle drei Aufgaben hinweg ein Unterschied der motorischen Funktionen zwischen Patienten und Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Anhand einer Clusteranalyse der Kinematikdaten unter Schein-Stimulation ließen sich die Patienten in zwei Subgruppen unterteilen. Eine weitgehend erholte Patientengruppe wurde anhand ihres hohen Funktionsniveaus den altersentsprechenden Kontrollprobanden zugeordnet, während sich eine andere Gruppe mit residuellen motorischen Defiziten von den gesunden Probanden unterschied. Die Gruppe der gut erhaltenen Patienten wies im Vergleich zu den Patienten mit residuellem Defizit ipsiläsionell eine erhöhte frontoparietale funktionelle Konnektivität im Ruhezustand auf. Auch die Konnektivität zwischen dem aIPS beider Hemisphären war in der Gruppe der gut erhaltenen Patienten signifikant höher. Durch die kausale Interferenz mittels rTMS konnten wir zeigen, dass der kontraläsionelle M1

und der kontraläsionelle aIPS in Patienten eine unterschiedliche Rolle in Abhängigkeit von der durchgeführten Aufgabe und der Konnektivität mit der jeweils homologen Region der Gegenseite (ipsiläsioneller M1 beziehungsweise ipsiläsioneller aIPS) annimmt. Bei höherer interhemisphärischer Konnektivität scheinen die beiden Regionen eine unterstützende Funktion für einzelne Komponenten von Greifbewegungen zu haben, während sie bei niedrigerer Konnektivität eine gegenteilige Rolle einzunehmen scheinen. Unsere Ergebnisse lassen somit vermuten, dass sich die Qualität der motorischen Funktionserholung in spezifischen Netzwerkkonfigurationen nachvollziehen lässt. Diese differenziellen Effekte haben unmittelbare Auswirkungen auf Konzepte zur Netzwerkmodulation im Kontext von hirnstimulationsgestützten neurorehabilitativen Maßnahmen.

2. Einleitung

2.1. Schlaganfall und Neurorehabilitation

Der Schlaganfall gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen und stellt eine relevante Ursache für anhaltende körperliche Beeinträchtigung dar. Die frühzeitig beginnende Förderung der Funktionserholung nach einem Schlaganfall bildet eine elementare Säule der postakuten Schlaganfalltherapie. Um diese möglichst effektiv zu gestalten und damit Langzeitfolgen verhindern oder abmildern zu können, ist das Verständnis der Neurorehabilitation einschließlich der zugrunde liegenden neuralen Mechanismen wichtig. In dieser Arbeit wurde die Rolle der kontraläsionellen Hemisphäre, insbesondere des kontraläsionellen anterioren Intraparietalsulcus (aIPS) und des primären Motorkortex (M1), für die Erholung motorischer Funktionen der oberen Extremität bei mild bis moderat betroffenen Patienten^{*} in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall untersucht.

2.1.1. Epidemiologie

Schlaganfälle stellen weltweit die häufigste Ursache für anhaltende körperliche Beeinträchtigung dar.² Dabei sorgen sie unter den neurologischen Krankheitsbildern für die höchste Zahl an Disability-adjusted Life Years (DALYs).³ Mit weltweit etwa 5,5 Millionen Todesfällen pro Jahr³ bilden Schlaganfälle die zweithäufigste Todesursache.² Im Jahr 2016 betrug das Risiko aller 25-Jährigen, im Leben einen Schlaganfall zu erleiden, etwa 25%.⁴

In Deutschland sind zerebrale Ischämien in den neurologischen Akutkliniken der häufigste Behandlungsanlass.⁵ Jährlich erleiden hierzulande etwa 250.000 Menschen einen Schlaganfall. Von den 80-85% der Patienten, welche die darauffolgenden vier Wochen überleben, bleibt bei etwa einem Drittel kein residuelles Defizit zurück, ein Drittel verliert die Berufsfähigkeit, kann jedoch einfache Aktivitäten des alltäglichen Lebens selbstständig verrichten. Das am schwersten betroffene Drittel der Patienten bleibt anhaltend pflegebedürftig. Insgesamt leben in Deutschland circa 700.000 Menschen mit Beeinträchtigungen infolge eines Schlaganfalls.²

Im Zuge des demografischen Wandels ist anzunehmen, dass die Inzidenz von Schlaganfällen in Industrienationen in den kommenden Jahrzehnten weiter zunehmen wird. In einer Voraussage für die USA rechnen Howard und Kollegen ausgehend von 2010 mit einer Verdopplung der Schlaganfallinzidenz bis 2050. Zwei Drittel der Schlaganfälle werden voraussichtlich in der Altersgruppe über 75 Jahren auftreten.⁶

^{*} In dieser Arbeit wurde für Personenbezeichnungen zur einfacheren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Es sei hiermit ausdrücklich darauf hingewiesen, dass darin auch weibliche und diverse Personen inbegriffen sind.

2.1.2. Ätiologie, Pathophysiologie und Akuttherapie des Schlaganfalls

Etwa 80% aller Schlaganfälle werden durch mangelnde Perfusion des Hirngewebes hervorgerufen. Häufige Ursachen hierfür sind kardiogene Embolien, Arteriosklerose der hirnversorgenden Arterien - die zu hämodynamisch relevanten Stenosen, lokalen Thrombosen und arterio-arteriellen Embolien führen kann – sowie intrazerebrale Mikroangiopathie und Gefäßdissektionen. Bei mangelnder Perfusion kommt es ab einer Reduktion des zerebralen Blutflusses auf ein Drittel bis ein Viertel des Normwertes zunächst zum reversiblen Funktionsverlust der Hirnzellen. Dies wird als Unterschreiten der Funktions- beziehungsweise Ischämieschwelle bezeichnet. Hält die Durchblutungsstörung an, kommt es zum Unterschreiten der Infarktschwelle: Im hypoxischen Gewebe fehlen die Substrate beziehungsweise die Energie zur Aufrechterhaltung der transmembranären Ionengradienten; es kommt zu Zellschädigung und Nekrose. Das Gewebe, welches zu einem bestimmten Zeitpunkt bereits perfusionsgestört ist, aber noch nicht die Infarktschwelle unterschritten hat, lässt sich als Penumbra bezeichnen.⁷⁻⁹ Bei anhaltender Minderperfusion ist dieses Areal akut gefährdet, zu infarzieren. Erfolgt eine Wiederherstellung der Blutzirkulation, kann die Integrität des Gewebes jedoch aufrechterhalten werden.²

In den ersten Stunden nach Symptombeginn steht deshalb die akute rekanalisierende Therapie im Vordergrund.² Diese reduziert in Form der Thrombolyse und der mechanischen Thrombektomie bei fachgerechter Indikationsstellung signifikant die Langzeitfolgen.^{10,11} Dennoch weist die große Mehrheit der Patienten mit proximalem Gefäßverschluss trotz der Therapie mit Thrombolyse und mechanischer Thrombektomie auch nach 90 Tagen residuelle neurologische Defizite auf.¹² In den Monaten nach Auftreten der Läsion ist es also Ziel der langfristigen Schlaganfalltherapie, die Funktionalität der betroffenen neuronalen Systeme wiederherzustellen.

2.1.3. Schlaganfallrehabilitation und Neuroplastizität

Die Schlaganfallrehabilitation kann bezüglich ihres zeitlichen Ablaufs in verschiedene Phasen eingeteilt werden. Die ersten 24 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls werden als hyperakute Phase bezeichnet. Die darauffolgenden sieben Tage entsprechen der akuten Phase. Auf diese folgen die subakute Phase und ab sechs Monaten schließlich die chronische Phase.¹³

Besonders zu Beginn der subakuten Phase zeigt sich eine erhöhte Neuroplastizität. Die kortikale Erregbarkeit ist in dieser Phase gesteigert und geht mit einer hohen Spontanerholungstendenz einher. Dieses Rehabilitationspotential gilt es durch Rehabilitationsmaßnahmen in Form von Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie beispielsweise im Rahmen von Frührehabilitationseinrichtungen zu unterstützen.² Die Rehabilitationsfähigkeit nimmt im weiteren Verlauf nach dem Schlaganfall ab, sodass in der

chronischen Phase Fähigkeiten und residuelle Defizite weitestgehend stabil bleiben.¹³

2.1.3.1. Mechanismen der Neuroplastizität

In der Entwicklung der überwiegenden Mehrheit der zerebralen Neurone kommt es im Rahmen der Differenzierung stufenweise durch veränderte Expression zellzyklusregulierender Gene zum Austritt aus dem Zellzyklus und damit zum Erliegen der Teilungsfähigkeit.¹⁴ Zwar konnte in einigen Hirnarealen wie dem Hippocampus, in Teilen des Rhinenzephalons, lateral der Seitenventrikel und in den Basalganglien die Existenz teilungsfähiger neuronaler Stammzellen nachgewiesen werden, die Rehabilitationsfähigkeit im Ausmaß der Funktionserholung nach einem Schlaganfall kann hierdurch jedoch nicht erklärt werden.² Die klinische Besserung nach irreversiblen Ausfall einer Gruppe von Neuronen muss also auf einer veränderten Nutzung bereits zuvor bestehender Nervenzellen beruhen.

Dies kann einerseits durch die Ausbildung neuer Synapsen und andererseits durch veränderte Rekrutierung bereits bestehender Verbindungen geschehen. Neue Synapsen entstehen durch axonales Aussprossen („Sprouting“) vermittelt durch Ausschüttung neurotropher Faktoren. Auch die Anzahl und Form der Dendriten wird periläsionell verändert, was ebenfalls die Ausbildung neuer Synapsen ermöglicht. Die verstärkte Nutzung bestehender Synapsen wird als „Unmasking“ bezeichnet. Durch Erhöhung der Transmitterfreisetzung oder der postsynaptischen Rezeptordichte kann es zu einer verstärkten Rekrutierung von vor der Läsion inaktiverer Verbindungen kommen. Die langfristige Modifikation bestehender Synapsen geschieht über Mechanismen wie Langzeitdepression und Langzeitpotenzierung, die im Wesentlichen über Veränderung der Expression glutamaterger AMPA- und NMDA-Rezeptoren vermittelt werden.^{2,15-17}

Auch entfernt des Läsionsortes lokalisierte Areale spielen eine Rolle für die Funktionserholung nach einem Schlaganfall. Grundlage für das Verständnis dieses Effektes bildet das Konzept der Diaschisis. Dieses bezeichnet Funktionsstörungen, die nicht durch die fokale Läsion selbst, sondern durch Netzwerkeffekte erklärt werden können. Das direkt geschädigte Areal übt weniger exzitatorische Einflüsse auf mit dem Areal verbundene Regionen aus. Hieraus resultiert eine reduzierte Aktivität dieser Regionen. Eine Normalisierung der läsionsbedingten Konnektivitätsänderungen geht mit der Wiederherstellung klinischer Funktionen einher.¹⁸ Ein weiteres Element der Neuroplastizität stellt die Vikariation dar. Sie beschreibt die Übernahme von ausgefallenen Funktionen durch andere Hirnareale.¹⁹

Es existieren Hinweise dafür, dass der Funktionserholung verschiedener funktioneller Systeme unterschiedliche Rehabilitationsmuster zu Grunde liegen. Erkennbar ist dies an der zeitlichen Dynamik der Funktionserholung je nach betrachtetem Symptom.²⁰ Nach der Beschreibung grundlegender Mechanismen der Neuroplastizität soll im Folgenden auf die Erholung des motorischen Systems eingegangen werden.

2.1.3.2. Die Rolle der kontraläsionellen Hemisphäre in der Funktionserholung des motorischen Systems

In der akuten Phase eines Schlaganfalls weisen circa 80% der Patienten eine Beeinträchtigung des motorischen Systems auf.²¹ Initial geht dies mit einer reduzierten Aktivität des primär motorischen Kortex (M1) auf der Seite der Läsion einher.²⁰ Im Verlauf kommt es zum Anstieg der Aktivität dieses Areals.²² Dieser Effekt kann sowohl auf molekularer Ebene in Tiermodellen als auch auf Systemebene mittels funktioneller Bildgebung beobachtet werden.²⁰ Das Ausmaß des Anstieges der Aktivierung korreliert hierbei mit der Besserung der Parese. Langfristig ist eine Normalisierung des kortikalen Aktivierungsmusters als prognostisch günstig zu werten.^{23,24} Mit zunehmendem Ausmaß der Läsion primär motorischer Areale und der kortikospinalen Efferenzen erfolgt eine vermehrte Rekrutierung ipsiläsioneller sekundär motorischer Areale, was mittels funktioneller Bildgebung belegt werden kann.^{23,24} Es kommt also zur kortikalen Reorganisation.²³

Auch die kontraläsionelle, nicht primär betroffene Hemisphäre nimmt eine wichtige Rolle in diesem Reorganisationsprozess ein. Bleibt ein motorisches Defizit als Folge eines Schlaganfalls zurück, weisen Patienten bei Bewegung der betroffenen Hand eine erhöhte Aktivität der kontraläsionellen Hemisphäre auf.^{25,26} Diese ist unter anderem abhängig von der vergangenen Zeit seit dem Schlaganfall und dem Ausmaß der Läsion. Schon in der ersten Woche nach einem Infarkt kann die Aktivität der kontraläsionellen Hemisphäre gesteigert sein.²⁷ Es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Ausmaß des klinischen Defizits eine höhere Aktivität kontraläsioneller motorischer Areale einhergeht.^{26,28,29}

Die funktionelle Bedeutung dieser gesteigerten Aktivität ist teilweise noch unklar. Einerseits wurde die Hypothese aufgestellt, dass über transkallosale Fasern mit der geschädigten Hemisphäre verbundene Neurone in die Planung und Ausführung von Bewegungen einbezogen werden können.²⁶ Dies wird beispielsweise durch eine Studie mit chronischen Schlaganfallpatienten von Lotze und Kollegen unterstützt.³⁰ Sie zeigen, dass eine mittels rTMS gesetzte virtuelle Läsion von gesteigert aktivierten Arealen in der kontraläsionellen Hemisphäre eine verschlechterte Präzision in der Motorik der vom Schlaganfall geschädigten Hand auslöst. Die Autoren der Studie diskutierten daher, dass chronische Schlaganfallpatienten bei der Regeneration von subkortikalen Infarkten von Aktivierungen des primär motorischen Kortexes und anderer motorischer Areale der zum Infarkt kontralateralen Seite profitieren.³⁰

Auch Gerloff und Kollegen kommen in ihrer Studie aus dem Jahr 2006 mit 11 Schlaganfallpatienten in der chronischen Phase nach Läsion in der Capsula interna zu dem Schluss, dass kontraläsionelle motorische Areale eine kompensatorische Rolle für die Wiederherstellung motorischer Funktionen einnehmen. Ihre Erklärung beruht auf der

Annahme, dass einfache Bewegungen eine höhere Anforderung für Patienten mit einer Läsion im motorischen System darstellen als für Gesunde. Folglich kommt es bei diesen Patienten zur Rekrutierung von Netzwerken, die bei Gesunden für komplexere motorische Funktionen genutzt werden. Diese Netzwerke sind durch höhere Beteiligung bihemisphärischer frontoparietaler Regionen einschließlich des kontraläsionellen M1 charakterisiert.³¹

Für die chronische Phase nach einem Schlaganfall existieren andererseits Hinweise dafür, dass die kontraläsionelle Hemisphäre nicht ausschließlich eine kompensatorische Rolle einnimmt. Bereits gut untersucht ist in dem Zusammenhang die gestörte Interaktion der primär motorischen Areale der beiden Hemisphären. Physiologisch hemmen sich diese gegenseitig: Bei Bewegung eines Armes inhibiert der primär motorische Kortex, von dem diese Bewegung gesteuert wird, über transkallosale Fasern das entsprechende Areal der Gegenseite.^{32,33} Kommt es zur einseitigen Läsion des M1, so lässt dessen hemmender Einfluss auf den kontraläsionellen M1 nach. In dem Zusammenhang konnte im kontraläsionellen M1-Areal eine erhöhte Aktivität nachgewiesen werden. Durch die geringere Hemmung weist der kontralaterale M1 daher eine erhöhte Aktivität auf. Man spricht in diesem Zusammenhang von Disinhibition. Die Überaktivierung der nicht vom Schlaganfall betroffenen Hemisphäre führt ihrerseits durch interhemisphärische Hemmung zu einer verstärkten Inhibition der geschädigten Seite, wodurch sich infarktbedingt geschädigte motorische Funktionen zusätzlich verschlechtern können.²⁵ Es gibt Hinweise dafür, dass dieser Effekt bei klinisch schwerer betroffenen Patienten stärker ausgeprägt ist.³⁴

Neben dem primär motorischen Kortex spielen auch prämotorische Areale und Assoziationskortex der „gesunden“, kontraläsionellen Hemisphäre eine Rolle bei der Schlaganfallregeneration des motorischen Systems. Beispielsweise wurde gezeigt, dass nach einem Infarkt die Regulation der Griffkraft der nicht betroffenen Hand beeinflusst ist. Dieser Effekt wird auf Veränderungen in prämotorischen Arealen zurückgeführt.³⁵

Für die Beteiligung kontraläsioneller prämotorischer Areale an den Umbauprozessen nach einem Schlaganfall spricht ebenfalls das Ergebnis der Studie von Bestmann und Kollegen. Diese beobachteten in einer TMS-fMRT-Studie, dass mit zunehmender Schwere des Infarktes der dorsale Prämotorkortex (dPMC) der gesunden Seite einen geringeren hemmenden Einfluss auf den betroffenen Motorkortex ausübt.³⁶

Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass mit dem Ausmaß der durch den Infarkt hervorgerufenen Schädigung das Aktivierungsmuster innerhalb des motorischen Systems zunehmend von dem gesunder Probanden abweicht.²⁶ Nicht nur die unmittelbar vom Schlaganfall betroffenen Regionen, sondern auch topologisch entfernte Regionen insbesondere in der kontraläsionellen Hemisphäre weisen eine veränderte Aktivierung auf. Unklar bleibt, inwiefern diese Aktivierungsmuster Ausdruck supportiver oder maladaptiver Prozesse sind.

2.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie

Mittels funktioneller Bildgebung können indirekt Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität gezogen werden. Eine Form der funktionellen Bildgebung ist die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Die Grundlage hierfür bildet die funktionelle Hyperämie, welche mit neuronaler Aktivierung einhergeht. Durch erhöhte metabolische Aktivität der Nervenzellen kommt es zur vermehrten Sauerstoffextraktion aus dem Blut. Hierdurch verändert sich das lokale Verhältnis zwischen Oxy- und Desoxyhämoglobin. Die zerebrale Autoregulation der versorgenden Gefäße bewirkt kompensatorisch einen vermehrten Bluteinstrom, wodurch sich der Anteil des Oxyhämoglobins wieder erhöht. Es kommt kurzzeitig zu einem Überangebot. Im weiteren Verlauf normalisiert sich das Verhältnis der Zustandsformen des Hämoglobins. Die Relation zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin kann aufgrund der unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften der beiden Moleküle mittels der T2(*)-gewichteten MRT-Sequenz visualisiert werden. Dieses Prinzip wird als „Blood-Oxygenation-Level Dependent“-Signal (BOLD-Signal) bezeichnet. Das BOLD-Signal bildet vor allem synaptische Aktivität ab. Postsynaptische Potentiale haben hingegen einen geringeren Einfluss auf die Oxygenierung des Blutes.^{2,25}

Mittels fMRT wird eine räumliche Auflösung von 2-5 mm³ erreicht. Das BOLD-Signal ist somit ein Maß für die durchschnittliche Aktivität der Neurone in einem Areal dieser Größe.³⁷ Die zeitliche Auflösung ist durch die Geschwindigkeit der hämodynamischen Reaktion auf 5 bis 8 Sekunden limitiert.³⁸

Die BOLD-Signale mehrerer Regionen können zueinander in Beziehung gesetzt werden. Die zeitliche Korrelation von BOLD-Signalen verschiedener Regionen bezeichnet man als funktionelle Konnektivität. Abzugrenzen hiervon ist die effektive Konnektivität. Sie beschreibt den kausalen Einfluss, den Hirnregionen aufeinander ausüben.³⁹ Grundsätzlich kann die Messung des BOLD-Signals und die daraus resultierende Berechnung von Konnektivitäten in verschiedenen Funktionszuständen des Gehirns erfolgen: Im Ruhezustand, welcher darin besteht, mit geöffneten Augen ruhig zu liegen, ohne dabei an einem konkreten Gedanken festzuhalten, oder während der Ausführung einer motorischen Aufgabe. Sowohl im Ruhezustand als auch während der Ausführung von Aufgaben lässt sich eine hohe Konnektivität zwischen Regionen des motorischen Netzwerks nachweisen.^{40,41} Ein Vorteil der Datenerhebung im Ruhezustand liegt darin, dass die Daten weniger anfällig für Bewegungsartefakte sind; zudem ermöglicht diese Methode überhaupt erst die Messung hochgradig motorisch betroffener Patienten.⁴²

Nach einem Schlaganfall korreliert die im Ruhezustand erhobene funktionelle Konnektivität zwischen geschädigtem M1 und Arealen der kontraläsionellen Hemisphäre mit der Erholung motorischer Funktionen.⁴³ Die zeitliche Korrelation der BOLD-Signale ermöglicht jedoch keine

Aussagen über die Richtung des Einflusses, den eine Region auf eine andere ausübt.

2.3. Neuromodulation

Neuromodulatorische Verfahren zielen darauf ab, die Prozessierung zwischen Nervenzellen zu beeinflussen. Neben pharmakologischen und invasiven Methoden erlauben nicht-invasive neuromodulatorische Verfahren wie die transkranielle Magnetstimulation (TMS) oder die Gleichstromstimulation (tDCS), auf neuronale Übertragungsprozesse einzuwirken. Dabei bietet die TMS aufgrund ihrer höheren räumlichen Präzision insbesondere einen Vorteil bei der Anwendung auf einzelne Regionen.^{2,25}

2.3.1. Transkranielle Magnetstimulation

Seit über 35 Jahren wird die Transkranielle Magnetstimulation in der Forschung zur nicht-invasiven Hirnstimulation eingesetzt. Hierbei wird eine runde oder achtförmige elektromagnetische Spule tangential an den Schädel angelegt. Die Spule erzeugt ein Magnetfeld, das orthogonal ins Hirngewebe eindringt.⁴⁴ Durch den Auf- und Abbau des Magnetfeldes der Spule kann nach dem Prinzip der Induktion ein elektrisches Feld in spulennahen Hirnarealen erzeugt werden. Dieses interagiert mit den postsynaptischen Potentialen der Neurone.²⁵

Bei Applikation von Einzelpulsen oder zwei gepaarten Pulsen über dem primären Motorkortex hat sich die Ableitung motorisch evozierter Potentiale (MEP), welche durch die Stimulation hervorgerufen werden, zur Quantifizierung des Stimulationseffektes etabliert. Je nach zeitlichem Abstand zweier abgegebener Pulse lassen sich über die Messung der MEP inhibitorische oder exzitatorische intrakortikale Effekte nachweisen. Die TMS kann somit zur Messung kortikaler Funktionen verwendet werden.⁴⁵

Von Einzelpulsen und gepaarten Pulsen abzugrenzen sind TMS-Protokolle, die auf die anhaltende Modulation kortikaler Funktion abzielen. Eine repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) kann in bestimmten Rhythmen langfristige Effekte ähnlich der Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression erzeugen. Ob es durch rTMS zu einer Fazilitation oder Inhibition kortikaler Signale kommt, wird durch die Frequenz der Stimulation beeinflusst. Die niederfrequente Stimulation mit 1 Hz hat auf neuronaler Ebene eine überwiegend inhibitorische Funktion, während die Stimulation mit Frequenzen von 3-20 Hz in der Regel eine gesteigerte Erregbarkeit zur Folge hat.²⁵ Eine Sonderform der rTMS stellt die Theta-Burst-Stimulation (TBS) dar. Hierbei werden drei Pulse im Abstand von 20 ms abgegeben, was einer Frequenz von 50 Hz entspricht. Diese Salve aus drei kurz hintereinander folgenden Pulsen wird alle 200 ms (Theta-Rhythmus) wiederholt. Insgesamt sollen so 600 Einzelpulse abgegeben werden. Dies kann entweder kontinuierlich (cTBS) oder intermittierend (iTBS), das bedeutet auf je 2 Sekunden Stimulation folgen 8 Sekunden Pause,

geschehen. Der kontinuierlichen Theta-Burst-Stimulation wird auf synaptischer Ebene eine inhibitorische, der intermittierenden eine fazilitatorische Wirkung zugeschrieben.⁴⁶

Je nach Protokoll lassen sich Effekte erzeugen, deren Nachwirkungen bis zu mehrere Stunden lang nachweisbar sind.⁴⁷ Indem erst ein inhibitorisches rTMS-Protokoll über der entsprechenden Region angewandt und wenige Minuten später eine Aufgabe durchgeführt wird, kann so die Rolle einer Hirnregion für eine spezifische Aufgabe untersucht werden. Wegen der anhaltenden Effekte der Stimulation ist jedoch die Untersuchung von mehreren verschiedenen Regionen (z.B. einer Kontrollregion und einer motorisch relevanten Region) nicht zeitnah möglich und muss beispielsweise an unterschiedlichen Tagen stattfinden. Dies hat zur Folge, dass zwangsläufig eine Verzerrung der gemessenen Daten, unter anderem durch Serieneffekte, auftritt.

Im Gegensatz zu den oben genannten Protokollen kann TMS auch zeitgleich mit der Ausführung einer Aufgabe stattfinden („online-TMS“). Ein in unserer Arbeitsgruppe erprobtes Stimulationsprotokoll ist die nur wenige Sekunden andauernde Applikation von TMS-Salven in einer Frequenz von 10 Hz. Im Vordergrund bei dieser Technik steht das Stören neuronaler Prozesse während der Stimulation, ohne anhaltende Effekte zu erzeugen.⁴⁸⁻⁵¹ Die auf diese Weise induzierte vorübergehende Störung einer Region wird in der Literatur auch als „Jamming“ bezeichnet.³⁰ Durch Beobachtung der Performanz von Probanden bei einer Aufgabe unter online-TMS im Vergleich zur Performanz unter einer geeigneten Kontrollbedingung kann die kausale Rolle einer Region für diese Aufgabe untersucht werden.

2.3.1.1. TMS bei Schlaganfallpatienten - Rehabilitationsforschung und therapeutische Ansätze

Die motorische Reaktion auf TMS, in der einfachsten Form gemessen als motorisch evoziertes Potential, erlaubt ergänzend zu klinischem Bild und Befunden aus zerebraler Bildgebung die Ableitung prognostischer Aussagen hinsichtlich der zu erwartenden Rehabilitationsfähigkeit einzelner Patienten. So gilt beispielsweise die Abwesenheit von motorisch evozierten Potentialen in der ersten Woche nach dem Infarkt als Hinweis auf eine Pyramidenbahnläsion und damit als prognostisch ungünstig.⁵²

Das Erzeugen virtueller Läsionen mittels rTMS erlaubt den Rückschluss auf die kausale Rolle bestimmter Hirnregionen in der Schlaganfallrehabilitation. Hierbei zeigen unterschiedliche Patientengruppen in Abhängigkeit des Schädigungsausmaßes und der vergangenen Zeit nach dem Schlaganfall verschiedene Reaktionen auf „online-TMS“: Die Stimulation des kontraläsionellen primären Motorkortex ermöglicht es Patienten in den ersten 14 Tagen nach dem Insult, eine Fingertippbewegung schneller auszuführen. Dagegen zeigt sich bei den gleichen Patienten mehr als 3 Monate nach dem Schlaganfall keine Verbesserung unter TMS. Hieraus kann geschlossen werden, dass Aktivierung im kontraläsionellen primären

Motorkortex bei den untersuchten Patienten vor allem in der akuten Phase motorische Funktionen negativ beeinflusst.⁵³

Darüber hinaus befindet sich die klinische Anwendung repetitiver Stimulationsverfahren in der Therapie der Schlaganfallfolgen zur Beeinflussung der neuronalen Plastizität aktuell in Erprobung.⁵⁴ Ausgehend von der Hypothese der gestörten interhemisphärischen Inhibition ergeben sich zwei Ansätze, die Funktionserholung von Schlaganfallpatienten mittels rTMS zu unterstützen. Einerseits besteht die Möglichkeit, durch inhibitorische Protokolle die pathologisch überaktive kontraläsionelle Hemisphäre zu hemmen. Dadurch wird die geschädigte Seite weniger inhibiert. Weiterhin können durch den Einsatz von aktivitätssteigernden Protokollen durch den Insult betroffene Kortexareale direkt stimuliert werden.²⁵ Die Effekte der TMS beschränken sich hierbei nicht allein auf die unmittelbar stimulierte Region. Mittels funktioneller Bildgebung konnten nach repetitiver Stimulation des primär motorischen Kortex Aktivitäts- und Konnektivitätsänderungen im gesamten motorischen Netzwerk nachgewiesen werden.^{55,56} Es scheint also möglich, durch die Stimulation bestimmter Regionen Effekte im gesamten motorischen Netzwerk zu erzeugen. Diese Effekte können potenziell die Funktionserholung nach einem Schlaganfall fördern.

In kleineren Patientengruppen wurde die unterstützende Wirkung von rTMS auf die Erholung motorischer Funktionen mehrfach nachgewiesen. Nowak und Kollegen zeigten, dass die Stimulation des kontraläsionellen M1 mit einem inhibitorischen 1Hz-rTMS-Protokoll über 10 Minuten bei 15 Patienten in der subakuten Phase nach einem Schlaganfall eine Verbesserung der Motorik der betroffenen Hand bewirkte. Zudem konnte durch die Intervention die Überaktivität der gesunden Hemisphäre reduziert werden.⁵⁷ Fregni und Kollegen konnten durch Anwendung eines rTMS-Protokoll derselben Frequenz über dem kontraläsionellen M1 in fünf 20-minütigen Sitzungen eine Verbesserung der Handfunktionen bei 15 Schlaganfallpatienten im chronischen Stadium erzielen.⁵⁸

Auch Interventionen, die auf eine Modulation des geschädigten primär motorischen Kortex abzielten, konnten in kleinen Patientenkollektiven therapeutische Effekte hervorrufen. Hierbei wurden Stimulationsprotokolle mit fazilitierender Wirkung eingesetzt. Bereits in den ersten Tagen nach einem Schlaganfall konnte durch Einsatz aktivitätsfördernder rTMS-Protokolle vor Physiotherapieanwendungen das Rehabilitationspotential nachhaltig verbessert werden.⁵⁹

Ameli und Kollegen erzielten in ihrer Studie bei der Subgruppe der Patienten mit subkortikalem Mediainfarkt mittels rTMS über dem Motorkortex auf der betroffenen Seite eine Verbesserung motorischer Funktionen der betroffenen Hand. Dies gelang jedoch nicht bei Patienten mit kortikaler Beteiligung der Läsion. Ob eine therapeutische Intervention in dieser Form erfolgreich ist, scheint demnach von Lokalisation und Ausmaß der ischämischen Läsion sowie von einer Kombination mit funktionellem Training abhängig zu sein.⁶⁰

Die zitierten Studien zeigen, dass therapeutische Interventionen, die auf rTMS-vermittelter

Neuromodulation des primär motorischen Kortex sowohl ipsi- also auch kontraläsionell basieren, grundsätzlich möglich sind. Dennoch liefern größere klinische Studien und Metaanalysen zum aktuellen Zeitpunkt inkonklusive Ergebnisse. Eine Cochrane Metaanalyse liefert das Ergebnis, dass die bisherige Evidenzlage für den Einsatz von rTMS im klinischen Alltag nicht ausreicht.⁶¹ Die Metaanalyse von Xiang und Kollegen hingegen kommt zu dem Schluss, dass rTMS die Erholung der motorischen Funktionen der Extremitäten fördert. Es wird eine Betonung des Effektes bei Patienten mit subkortikalen Infarkten berichtet.⁶² Hatem und Kollegen berichten in ihrem systematischen Review von 29 Studien, dass rTMS in Kombination mit anderen Rehabilitationsmaßnahmen wie beispielsweise der Physiotherapie den Effekt dieser Maßnahmen in Bezug auf die Funktionserholung der oberen Extremität potenziert.⁶³

Ein Problem bei der Beurteilung verschiedener Studien zum therapeutischen Effekt von rTMS stellt die Heterogenität der Parameter dar, anhand derer der Stimulationseffekt gemessen wird. Van Lieshout und Kollegen beurteilten in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2019 den therapeutischen Effekt von rTMS über dem ipsi- oder kontraläsionellen M1 anhand verschiedener Outcome-Parameter im Vergleich.⁶⁴ Förderliche Stimulationseffekte für die Erholung des betroffenen Armes konnten in der Metaanalyse nur dann gefunden werden, wenn zur Messung des Effektes Outcomeparameter verwendet wurden, die Körperfunktionen abbilden (z.B. Fugl-Meyer-Test, Griffkraft oder Fingertippfrequenz). Bei der studienübergreifenden Betrachtung von Outcome-Parametern, die das Maß an Aktivität abbilden (Jebsen Taylor Test, Wolf Motor Function Test und Action Research Arm Test), konnte hingegen kein Stimulationseffekt nachgewiesen werden.⁶⁴

Aktuell werden weltweit klinische Studien mit höheren Patientenzahlen (zwischen 100 und 200 Patienten) durchgeführt, um den Einsatz von rTMS in der motorischen Schlaganfalltherapie zu fördern.^{65,66} Eine 2018 veröffentlichte Studie mit 167 Schlaganfall-Patienten, in der rTMS zur Inhibition des kontraläsionellen M1 eingesetzt wurde, konnte keinen signifikanten Effekt auf die Funktionserholung nach einem Schlaganfall nachweisen. In der von der Firma Nexstim gesponserten, multizentrischen Studie wurde die wiederholte 1Hz-rTMS-Stimulation vor 60-minütigen Physiotherapieeinheiten mit einer Schein-Stimulation verglichen. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Verbesserung motorischer Funktionen des betroffenen Armes. Die Autoren diskutieren einen Effekt der Placebo-Spule. Allerdings könnten auch das heterogene Patientenkollektiv hinsichtlich Infarktlokalisierung und Rehabilitationsphase (3-12 Monate nach Schlaganfall) ursächlich dafür sein, dass kein einheitlicher Stimulationseffekt über alle Patienten messbar war.⁶⁷ Zusammenfassend legen insbesondere die jüngsten Ergebnisse nahe, dass die Rolle des kontraläsionellen M1 nach Schlaganfall nicht durchweg maladaptiv sein muss, sondern am ehesten variiert.

Auch wenn in einigen Studien bereits gezeigt wurde, dass Patienten nach einem Schlaganfall

eine pathologisch gesteigerte Aktivität im kontraläsionellen primären Motorkortex aufweisen und deren Inhibition ein mögliches Ziel für Therapien darstellen kann^{57,58}, scheint der kontraläsionelle Motorkortex bei einigen Patienten eine supportive Rolle anzunehmen.^{30,68} Es ist also nicht zu erwarten, dass eine neuromodulatorische Therapie gefunden werden kann, von der alle Schlaganfallpatienten gleichermaßen profitieren.⁶⁹ Die Rolle des kontraläsionellen primären Motorkortex scheint sich abhängig von Läsionsort, Läsionsausmaß, vergangener Zeit seit Schlaganfall und erhaltenen Funktionen zu unterscheiden.⁷⁰ Solche interindividuellen Unterschiede in der Reorganisation wurden nicht nur für diese eine Region, sondern auch für andere Areale der kontraläsionellen Hemisphäre gefunden.⁵⁴ Vor Beginn einer Therapie wäre es also sinnvoll, anhand von nicht-invasiver Diagnostik zur Erhebung des zerebralen Funktionszustandes zu analysieren, ob und auf welche Art einer neuromodulatorischen Intervention ein Patient anspricht. Auf rTMS basierende Therapiekonzepte könnten dann in Zukunft unter Einsatz bildgebender Verfahren individuell auf das Läsionsmuster des Patienten zugeschnitten werden.⁷¹ Solche individuellen Therapieansätze erfordern ein detailliertes Verständnis der individuellen Muster der kortikalen Reorganisation.^{69,70} Ohne die individuelle Anpassung neuromodulatorischer Therapien auf den einzelnen Patienten scheinen Therapieversuche an großen Patientenkollektiven bisher an der Heterogenität der Patienten zu scheitern.

Bisher lag der Fokus der Rehabilitationsforschung auf dem primären Motorkortex als Stimulationsziel. Möglicherweise stellen in einigen Fällen jedoch andere Regionen effektivere Stimulationsziele dar.^{50,72} Eine dieser Regionen könnte der kontraläsionelle anteriore Intraparietalsulcus (aIPS) zu sein.^{48,50}

2.4. Der anteriore Intraparietalsulcus (aIPS)

Der Intraparietalsulcus (IPS) bzw. Sulcus intraparietalis verläuft im posterioren Parietalkortex, wo er den Lobulus parietalis superior (SPL) vom Lobulus parietalis inferior (IPL) trennt.⁷³ An den Sulcus angrenzende Neuronengruppen weisen kortiko-kortikale Verbindungen zu parietalen und prämotorischen Netzwerken auf und spielen eine Rolle in der Integration sensomotorischer und visueller Informationen. Das ist essenziell für koordinierte Bewegungen von Arm, Hand und Fingern, wie beispielsweise beim Reichen nach Objekten und beim Greifen.^{51,74} Funktionell bedeutsam sind Neurone dieser Region zudem für Aufmerksamkeit und Handlungsplanung.^{75,76}

Vorhandenes Wissen über die Funktion des anterioren Anteils des IPS beim Menschen stützt sich auf die Übertragung von Wissen über homologe Areale bei Primaten, den Einsatz von funktioneller Bildgebung, Methoden der nicht-invasiven Hirnstimulation und Beobachtung von Patienten mit Läsionen in diesem Areal. Binkofski und Kollegen beobachteten bei Patienten mit Läsion der anterolateral an den aIPS angrenzenden Kortexareale Defizite in der

Koordination der Fingermotorik bei Greifbewegungen. In Kombination mit dem gemessenen bilateralen BOLD-Signal in dieser Region bei gesunden Probanden schließen die Autoren auf eine integratorische Funktion des aIPS bei der Feinabstimmung von Fingerbewegungen.⁷⁷ Darüber hinaus spielt der aIPS unter anderem eine Rolle bei der Repräsentation der Hand im dreidimensionalen Raum⁷⁸, der visuomotorischen Koordination von Bewegungen⁷⁹ der taktilen Erkennung von Formen⁸⁰ und der Einschätzung von Objekteigenschaften bei der Planung von Greifbewegungen.^{81,82}

Der Einsatz von TMS zum temporären Stören kortikaler Funktionen lässt Rückschlüsse auf die Funktion des aIPS zu. Das Erzeugen einer virtuellen Läsion im Bereich des rechten aIPS verschlechtert die Fähigkeit, visuell präsentierte Gegenstände mit der linken Hand taktil wiederzuerkennen, was die integratorische Funktion multimodaler Informationen unterstreicht.⁸³ Rice und Kollegen zeigten in ihrer TMS-Studie, dass die Integrität des aIPS für die Ausführung von Greifbewegungen einschließlich der Adaption an disruptive Stimuli von Bedeutung ist.⁸⁴ Der anteriore Anteil des Intraparietalsulcus ist in die dynamische Fehlerkorrektur während der Ausführung visuell gesteuerter Bewegungen eingebunden. Diese Fehlerquellen können Störsignale aus dem motorischen und sensorischen System sein.⁸⁵

2.4.1. Die Rolle des aIPS in der kortikalen Reorganisation nach Schlaganfällen

Es finden sich Hinweise auf eine veränderte Rolle sowohl des ipsiläsionellen als auch des kontraläsionellen aIPS im motorischen Netzwerk nach einem Schlaganfall. Mittels Elektroenzephalographie und fMRT konnte gezeigt werden, dass die parietofrontale Konnektivität auf Seite des Schlaganfalls während der Ausführung von Greifbewegungen mit der betroffenen Hand in der subakuten Phase im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden erhöht ist.^{41,86} Schulz und Kollegen fanden in Ihrer Studie mit 15 gut erholten Schlaganfallpatienten in der subakuten Phase eine im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden erhöhte effektive Konnektivität zwischen dem ipsiläsionellen aIPS und dem ipsiläsionellen M1 während der Durchführung von Greifbewegungen mit der betroffenen Hand im MRT.⁴¹ Bönstrup und Kollegen konnten zudem während der Durchführung einer Greifaufgabe eine Korrelation der Erhöhung der funktionellen parietofrontalen Konnektivität mit dem Ausmaß des residuellen Defizits nachweisen. Dies legt zum einen den nachteiligen Einfluss des ipsiläsionellen aIPS auf die Motorik nach Schlaganfall nahe. Zum anderen lässt sich ableiten, dass die erhöhte Konnektivität einen Marker für das Schädigungsausmaß im motorischen Netzwerk darstellen könnte.⁸⁶

Für die chronische Rehabilitationsphase wurde in Bezug auf die ipsiläsionelle Hemisphäre gezeigt, dass die Integrität der Faserbahnen, die den aIPS mit weiter frontal gelegenen prämotorischen Arealen, beispielsweise dem dPMC, verbinden, positiv mit der Erholung motorischer Funktionen korreliert.⁸⁷

Analog zum primären Motorkortex der nicht-betroffenen Hemisphäre scheint auch der aIPS der kontraläsionellen Hemisphäre eine Rolle in der kortikalen Reorganisation nach einem Schlaganfall zu spielen. Im Vergleich zu Bewegungen mit der nicht-betroffenen Hand zeigen Patienten bei Bewegung der betroffenen Hand in der subakuten Phase ein vermehrt bilaterales fMRT-Aktivierungsmuster des aIPS.⁸⁸ Eine Metaanalyse von 20 fMRT-Studien mit insgesamt 177 Schlaganfallpatienten ergab im Vergleich zu gesunden Probanden eine signifikant höhere Aktivierung im kontraläsionellen aIPS bei Bewegung der betroffenen Hand.⁸⁹ Ob diese Aktivierung förderlich oder hinderlich bei der Funktionserholung nach einem Schlaganfall ist, ist noch wenig bekannt.

Kürzlich wurden in unserer Arbeitsgruppe Hinweise für eine störende Rolle des kontraläsionellen aIPS für die Ausführung einfacher Handbewegungen im akuten Schlaganfallstadium gefunden.^{48,50} Tscherpel und Kollegen konnten 2020 eine nachteilige Rolle dieser Region bei mild bis moderat betroffenen Patienten nachweisen. Diese hielt bis in die subakute Phase nach dem Schlaganfall an. Sowohl in der ersten Woche als auch 3 Monate nach schlaganfallbedingter Läsion des motorischen Systems führte die Abgabe disruptiver Impulse mittels TMS über dem kontraläsionellen aIPS bei Patienten zu einer Zunahme der Geschwindigkeit bei Klopfbewegungen und zur Verbesserung der Genauigkeit repetitiver Zeigebewegungen mit der betroffenen Hand.⁵⁰ Hensel und Kollegen zeigten in ihrer Studie aus 2021, dass durch das Erzeugen einer virtuellen Läsion im kontraläsionellen aIPS die Leistung von Schlaganfallpatienten beim Fingertippen in der akuten Phase im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden verbessert werden kann. Hierbei gelang es den Autoren, mittels Analysen der effektiven Konnektivität aus fMRT-Daten den individuellen TMS-Effekt der aIPS-Stimulation vorherzusagen.⁴⁸ Der aIPS der kontraläsionellen Hemisphäre scheint also eine Rolle in der Reorganisation der motorischen Systems in den ersten Tagen nach einem Schlaganfall einzunehmen. Die Funktion dieser Region scheint jedoch nicht bei allen Patienten gleich zu sein. Vielmehr variiert sie abhängig von der frontoparietalen und interhemisphärischen Konnektivität.⁴⁸

2.5. Fragestellung und Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, die konnektivitätsabhängige Rolle des aIPS beider Hemisphären und des kontraläsionellen M1 für die Erholung motorischer Funktionen in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall zu untersuchen.

In einem ersten Schritt sollte zunächst untersucht werden, wie sich das motorische Funktionsniveau des Patientenkollektivs beschreiben lässt. Hierzu wurden einerseits etablierte klinische Scores, andererseits die von uns neu eingeführten kinematischen Analysen der Performanz bei drei motorischen Aufgaben verwendet. Von besonderem Interesse war hierbei, worin Unterschiede innerhalb des Patientenkollektivs bestehen. Unter der Hypothese, dass

sich nicht alle Schlaganfallpatienten gleichermaßen erholen, sollte unterschieden werden, welche Patienten sich auf das Funktionsniveau der Kontrollprobanden erholt hatten und bei welchen Patienten ein residuelles motorisches Defizit festgestellt werden kann.

Im Anschluss sollte untersucht werden, inwiefern sich die mittels fMRT gemessene, aufgabenabhängige kortikale Aktivität zwischen Patienten und der Kontrollgruppe sowie innerhalb der Patientengruppe je nach Stand der Erholung der motorischen Funktionen unterscheidet. In vorherigen Studien wurde gezeigt, dass Schlaganfallpatienten in der Akutphase eine erhöhte Aktivität der kontraläsionellen Hemisphäre bei Bewegungen der vom Schlaganfall betroffenen Hand zeigen. Mit zunehmender Erholung motorischer Funktionen findet im Verlauf eine Lateralisierung des Aktivierungsmusters zu Gunsten der ipsiläsionellen Hemisphäre statt.^{22,26,90} Mittels fMRT sollte ermittelt werden, inwiefern unser Patientenkollektiv ein pathologisches aufgabenabhängiges kortikales Aktivierungsmuster aufweist und ob sich dieses in Abhängigkeit vom motorischen Funktionsniveau unterscheidet.

Anhand der Bestimmung der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand können schlaganfallspezifische Veränderungen im bihemisphärischen motorischen Netzwerk ausfindig gemacht werden. Diese variieren in ihrer Ausprägung abhängig vom motorischen Defizit. So konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass die interhemisphärische Konnektivität im Ruhezustand mit zunehmender Beeinträchtigung der motorischen Funktionen niedriger ausfällt.⁹¹⁻⁹³ Höhere ipsi⁹⁴- bzw. kontraläsionelle⁹⁵ frontoparietale Konnektivität im Ruhezustand in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall gehen mit besserer Erholung einher. Im Ruhezustand sollte in unserer Studie die funktionelle Konnektivität zwischen den Regionen aIPS, M1 und dPMC beider Hemisphären ermittelt werden, um so unterschiedliche Netzwerkkonfigurationen ausfindig zu machen, die dem unterschiedlichen Ausmaß der Funktionserholung zu Grunde liegen könnten.

Der aIPS spielt bei Gesunden eine Rolle bei der dynamischen Anpassung von Bewegungen an Störsignale.⁸⁵ Nach schlaganfallbedingter Läsion können solche Signale bei Bewegung der beeinträchtigten Hand aus der Läsion selbst, aus läsionsbedingten Konnektivitätsunterbrechungen und aus lähmungsbedingten Abweichungen von der erwarteten Handbewegung resultieren, sodass der aIPS wahrscheinlich eine wichtige Rolle in der Schlaganfallregeneration einnimmt. Im Gegensatz zur Rolle des kontraläsionellen M1 ist die des aIPS in der Erholung nach einem Schlaganfall jedoch zum aktuellen Zeitpunkt noch wenig untersucht.

In vorherigen Projekten unserer Arbeitsgruppe wurden bei Schlaganfallpatienten in der akuten bis subakuten Phase Verbesserungen motorischer Funktionen der betroffenen Hand hervorgerufen, wenn aIPS und M1 der kontraläsionellen (ipsilateralen) Hemisphäre mittels „online-TMS“ vorübergehend gestört wurden.^{48,50,53} Es existieren jedoch Hinweise dafür, dass

die individuelle TMS-Antwort und damit die Rolle bestimmter Hirnregionen nach einem Schlaganfall in Abhängigkeit von Faktoren wie Schädigungsausmaß, Läsionsort und der vergangenen Zeit nach dem Schlaganfall variiert.^{30,53,54} Aus vorherigen Studien geht die Hypothese hervor, dass die Rolle, die der aIPS bei einem bestimmten Patienten einnimmt, von der Konnektivität, insbesondere der interhemisphärischen Konnektivität, abzuhängen scheint.^{41,48,86} Um diesen Zusammenhang weiter zu ergründen, bestimmten wir mittels einer Task-fMRT das individuelle Aktivierungsmaximum im aIPS beider Hemisphären bei Patienten und Kontrollprobanden. Anschließend wurde dieses individuell bestimmte Aktivierungsmaximum durch die Abgabe repetitiver TMS-Pulse während der Durchführung motorischer Aufgaben gestört. Somit kann kausal auf die Rolle der Region geschlossen werden. In der Auswertung der Ergebnisse sollte untersucht werden, inwieweit der Effekt der TMS mit der funktionellen Konnektivität der jeweils stimulierten Region im Ruhezustand mit anderen motorischen Regionen korreliert. So sollte geprüft werden, ob die Rolle der untersuchten Regionen (kontraläsioneller M1 und aIPS beider Hemisphären) bei der Erholung motorischer Funktionen nach einem Schlaganfall von der im fMRT ermittelten funktionellen Konnektivität innerhalb des Parieto-premotor-Netzwerkes abhängt.

Unterscheiden sich Aufgaben in der Anforderung an das motorische System, werden unterschiedliche Netzwerke rekrutiert.⁹⁶⁻⁹⁸ Bei zunehmender Komplexität einer Aufgabe erfolgt eine vermehrte Rekrutierung bihemisphärischer Netzwerke.⁹⁹ Ebenso variiert die funktionelle Interaktion von posteriorem Parietalkortex und motorischen Arealen mit unterschiedlichen Aufgaben.⁵¹ Neben der Bedeutung des beidseitigen aIPS und des kontraläsionellen primär motorischen Kortex für einfache, repetitive Bewegungen untersuchten wir deshalb die funktionelle Bedeutung für die komplexere, alltagsrelevante Greifbewegung mit der Hypothese, dass sich die Rolle dieser Regionen in der Funktionserholung nach einem Schlaganfall aufgabenabhängig unterscheidet.

3. Material und Methoden

3.1. Studienkollektiv

Einschlusskriterien für Patienten waren ein ischämischer Schlaganfall mindestens 6 Monate vor Datenerhebung sowie ein motorisches Defizit der Hand in der akuten Schlaganfallphase. Darüber hinaus war eine Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie, dass die Patienten in der Lage waren, die nachfolgend beschriebenen motorischen Aufgaben mit der betroffenen Hand durchzuführen. Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für MRT und TMS zu Forschungszwecken (beispielsweise Herzschrittmacher, Koronarstents oder Metallimplantate), zerebrale Blutungen, beidseitige oder mehrzeitige Infarkte, schwere neuropsychologische Störungen wie Aphasie, Apraxie oder Neglect und andere Erkrankungen, welche die Motorik der vom Schlaganfall betroffenen Hand beeinträchtigen.

Für die Studie wurden die Patientenakten von 1127 Patienten, die in den 7 Jahren vor Studienbeginn in der Klinik für Neurologie der Uniklinik Köln aufgrund des Schlaganfalls behandelt wurden, gescreent. 199 hiervon kamen für die Studienteilnahme in Frage. 151 dieser Patienten konnten telefonisch kontaktiert werden. Nach einem telefonischen Erstgespräch stimmten hiervon 20 Patienten, die als geeignet eingeschätzt wurden, der Teilnahme zu. Bei einem der 20 Patienten konnte die MRT-Kopfspule aufgrund einer Wirbelsäulenerkrankung nicht geschlossen werden, was die Erhebung der Bildgebungsdaten in vergleichbarer Qualität verhinderte. Einem der verbliebenen 19 Patienten gelang die vollständige Durchführung der motorischen Aufgaben während des TMS-Experimentes nicht, was ebenfalls zu einem Ausschluss während der Datenerhebung führte. In die finale Auswertung wurden somit 18 rechtshändige Patienten (5 Frauen, 13 Männer) in einem mittleren Alter von 66,2 Jahren ($SD = 13,0$) einbezogen. Ihnen gegenübergestellt wurde eine Kontrollgruppe von 18 Probanden ohne bekannten Schlaganfall. Diese bestand aus 6 Frauen und 12 Männern in einem mittleren Alter von 66,5 Jahren ($SD = 7,2$).

Die Daten der einzelnen Patienten in der Akutphase sind in Tabelle 1 dargestellt. Anhand der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)¹⁰⁰ lässt sich der Schweregrad der Schlaganfälle der untersuchten Patienten in der Akutphase bei Aufnahme ins Krankenhaus mit einem Median von 7 ($IQR = 4,25$) als moderat einstufen. Hierbei war bei 10 Patienten der linke, bei 8 Patienten der rechte Arm betroffen. 4 Patienten erhielten in der Akutphase eine Lysetherapie, drei dieser Patienten zusätzlich eine Thrombektomie. 15 der 18 Patienten wurden im Anschluss an die Akuttherapie auf der Frührehabilitationsstation der Klinik für Neurologie behandelt. Etwa die Hälfte dieser Patienten (8 von 15) wies bei Entlassung ein anhand des NIHSS-Arm-Items dokumentiertes motorisches Defizit der betroffenen oberen Extremität auf. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren im Mittel 30,4 Monate ($SD = 20,7$) seit Infarkt vergangen.

Vor Studieneinschluss dokumentierten alle Teilnehmer schriftlich ihr Einverständnis bezüglich der Studienteilnahme. Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln vor. Die Durchführung der Versuche erfolgte unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki.

Pat.	Geschlecht	Alter	Infarktlokalisierung	Seite	Akuttherapie	NIHSS (Aufn)	NIHSS (Arm)	T
1	w	84	Pons	rechts	nein	4	1	20
2	m	66	MCA-Stromgebiet	rechts	nein	4	2	17
3	w	74	MCA-Stromgebiet	rechts	Lyse + TE	10	3	55
4	m	64	ACA-Stromgebiet	links	nein	7	2	31
5	m	60	PCA-Stromgebiet inklusive Thalamus	links	nein	6	2	23
6	w	80	Corona radiata	links	nein	9	3	10
7	w	50	MCA-Stromgebiet	rechts	nein	6	2	15
8	m	64	MCA-Stromgebiet	rechts	Lyse	5	1	11
9	w	81	Medulla oblongata	links	nein	7	2	12
10	m	54	MCA- und ACA- Stromgebiet	rechts	Lyse + TE	7	4	14
11	m	58	MCA-Stromgebiet	links	nein	6	1	37
12	m	81	Thalamus	links	nein	4	1	15
13	m	46	Capsula interna	rechts	nein	12	4	23
14	m	54	Pons	rechts	nein	10	3	44
15	m	55	MCA-Stromgebiet	rechts	nein	9	4	35
16	m	56	MCA-Stromgebiet	links	Lyse + TE	12	4	71
17	m	82	Pons	links	nein	10	3	30
18	m	83	Pons	rechts	nein	9	3	82

Tabelle 1 Patientenkollektiv. Dargestellt sind Geschlecht, Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt, Infarktlokalisierung, durchgeführte rekanalisierende Therapien in der Akutphase, der NIHSS bei Aufnahme (Aufn) und die vergangene Zeit seit Schlaganfall. TE: Thrombektomie. NIHSS (Arm): Höchster, während des stationären Aufenthaltes dokumentierter Wert des NIHSS Arm-Items für die betroffene Seite. T: Vergangene Zeit seit Schlaganfall zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung in Monaten. Pat.: Patient.

3.2. Studiendesign

Die Untersuchungen eines jeden Studienteilnehmers wurden an zwei Tagen durchgeführt. Am ersten Tag wurden strukturelle und funktionelle MRT-Aufnahmen angefertigt. Die Aufnahme der funktionellen Daten erfolgte einerseits im Ruhezustand und andererseits während der Durchführung einer Fingertippaufgabe (siehe Kapitel 3.5.3). Die MRT-Daten wurden

nachfolgend zur Bestimmung der rTMS-Stimulationsziele (siehe Kapitel 3.6.1) und zur Messung der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand (siehe Kapitel 3.5.4.3) verwendet. Der zweite Studientermin fand innerhalb der folgenden sieben Tage statt. An diesem Tag wurden klinische Funktionsscores erhoben (siehe Kapitel 3.3) und das rTMS-Experiment (siehe Kapitel 3.6) durchgeführt. Hierbei wurden die Studienteilnehmer während der Abgabe repetitiver TMS-Pulse gebeten, wiederholt drei motorische Aufgaben zu bewältigen (siehe Kapitel 3.4). Die Patienten führten diese mit der vom Schlaganfall betroffenen Hand aus. Die Applikation der Stimulation erfolgte über einer der drei untersuchten Regionen (aIPS beider Hemisphären und M1 ipsilateral zur untersuchten Hand) oder als Schein-Stimulation (Kontrollbedingung). Die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen und der während der Stimulation durchgeführten Aufgaben wurde pseudorandomisiert angeordnet. Die Leistung bei den motorischen Aufgaben wurde mittels eines 3D-Kinematiksystems gemessen (siehe Kapitel 3.4.1). Da die Untersucher zur Positionierung der TMS-Spule die jeweils durchgeführte Stimulationsbedingung kannten, handelte es sich um eine einfach verblindete, randomisierte, durch eine Kontrollgruppe und eine Kontrollbedingung kontrollierte Cross-over-Studie. Die Erhebung und Auswertung der kinematischen Daten erfolgten vollständig automatisiert. Die Einschätzung des durch das Halten der TMS-Spule entblindeten Untersuchers beeinflusste die Auswertung somit nicht. Ähnliche Studiendesigns wurden in vorherigen Studien unserer Arbeitsgruppe bereits erprobt.^{48,49}

3.3. Erhebung von Funktionsscores

Zur Erhebung des Funktionszustandes der untersuchten oberen Extremität zum Studienzeitpunkt wurden verschiedene klinische Scores erhoben. Die Schwere des residuellen Schlaganfalldefizites wurde mittels der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)¹⁰⁰ bewertet. Die bereits oben genannten NIHSS-Punktzahlen der Patienten in der Akutphase wurden aus den Patientenakten entnommen und mit den Werten zum Untersuchungszeitpunkt verglichen. Weiterhin wurde die Motorik des untersuchten Armes zum Studienzeitpunkt mit dem Action Research Arm Test (ARAT)¹⁰¹ bewertet.

Zur Ermittlung der Griffkraft beider Hände verwendeten wir ein Vigorimeter (KLS Martin Group, Deutschland). Für die absolute Griffkraft jeder Seite wurde der Mittelwert aus drei Einzelmessungen gebildet. Die relative Griffkraft der untersuchten Hand ergibt sich aus dem Quotienten aus der absoluten Griffkraft der im rTMS-Experiment untersuchten und der nicht untersuchten Seite.

Die Händigkeit der Probanden wurde über einen Fragebogen (Edinburgh Handedness Inventory, EHI)¹⁰² ermittelt. Dieser enthält 10 alltägliche Tätigkeiten (z.B. „einen Gegenstand werfen“), für welche die zur Ausübung präferierte Seite abgefragt wird. Ein Wert von -1 spricht für vollständige Linkshändigkeit, ein Wert von +1 für vollständige Rechtshändigkeit.

3.4. Motorische Aufgaben

Patienten und Kontrollprobanden führten während der TMS und unter einer Kontrollbedingung drei motorische Aufgaben durch: Fingertippen (1), repetitive Zeigebewegungen (2) und eine Greifaufgabe (3). Die Patienten nutzten für diese Bewegungen die vom Schlaganfall betroffenen Hand. Es handelte sich hierbei bei 10 Patienten um die nicht-dominante, linke Hand; 8 Patienten führten die Aufgaben mit der dominanten, rechten Hand aus. Die Seite, die von den Kontrollprobanden zur Ausführung der Aufgaben verwendet werden sollte, wurde so ausgewählt, dass das Verhältnis zwischen dominanter und nicht-dominanter Hand mit dem der Patientengruppe vergleichbar war.

Die drei Aufgaben stellten unterschiedliche Anforderungen an die Motorik der Probanden dar. Beim Fingertippen (1) lag die Hand Studienteilnehmer flach auf dem Tisch. Sie wurden gebeten, mit dem Zeigefinger eine Taste einer Computertastatur innerhalb von 1,6 Sekunden so oft wie möglich zu drücken. Die Probanden wurden instruiert, zwischen den einzelnen Tippbewegungen den Zeigefinger bis zu einer durch einen Holzblock mit einer Höhe von 2,5 cm markierten Position anzuheben. Zum Absolvieren dieser Aufgabe war vorwiegend die Bewegung in einem Gelenk, dem Metacarpophalangealgelenk, erforderlich. Einen Vorteil dieser Methode stellt die Durchführbarkeit im MRT ohne größere Kopfbewegungen dar. Somit konnte das Fingertippen bereits als Aufgabe im MRT (siehe Kapitel 3.5.3) verwendet und unter rTMS vergleichbar durchgeführt werden.

Bei den Zeigebewegungen (2) handelte es sich um komplexere Bewegungen, die das Zusammenspiel von Arm, Hand und Zeigefinger, sowie eine Auge-Hand-Koordination erforderten. Die Probanden wurden gebeten, abwechselnd mit dem Zeigefinger die bereits für das Fingertippen verwendete Taste zu drücken und anschließend ein 15 cm entferntes, 5 cm erhöhtes Ziel zu berühren. Die Bewegung sollte in 2,1 Sekunden so oft wie möglich durchgeführt werden. Die Probanden wurden dabei zudem instruiert, die mittige Markierung auf beiden Zielen so genau wie möglich zu treffen.

Die Greifaufgabe (3) erforderte die komplexeste der untersuchten Bewegungen und war durch die zusätzlich notwendige Hand-Objekt-Interaktion von besonders hoher Alltagsrelevanz. Sie setzte sich aus mehreren Einzelkomponenten zusammen: Die Versuchspersonen wurden instruiert, einen 15 cm entfernten Würfel mit einer Kantenlänge von 5 cm zu greifen, bis zu einer Markierung in einer Höhe von 10 cm anzuheben und ihn anschließend wieder abzustellen. Danach sollte die Hand wieder in die Ausgangsposition über der Taste aus den zuvor beschriebenen Aufgaben zurückgeführt werden. Auch bei dieser Aufgabe wurden die Studienteilnehmer instruiert, die Aufgabe so schnell wie möglich auszuführen, dabei aber die Zielhöhe möglichst genau zu erreichen.

Die Instruktionen der Aufgaben wurden mit der Software Presentation (Version 9.9,

Neurobehavioral Systems, USA, <http://www.neurobs.com>) auf einem Computerbildschirm dargestellt. Das Startsignal für die jeweiligen Bewegungen wurde sowohl optisch über den Computerbildschirm als auch akustisch gegeben. Jede der drei Aufgaben wurde jeweils siebenmal hintereinander wiederholt.

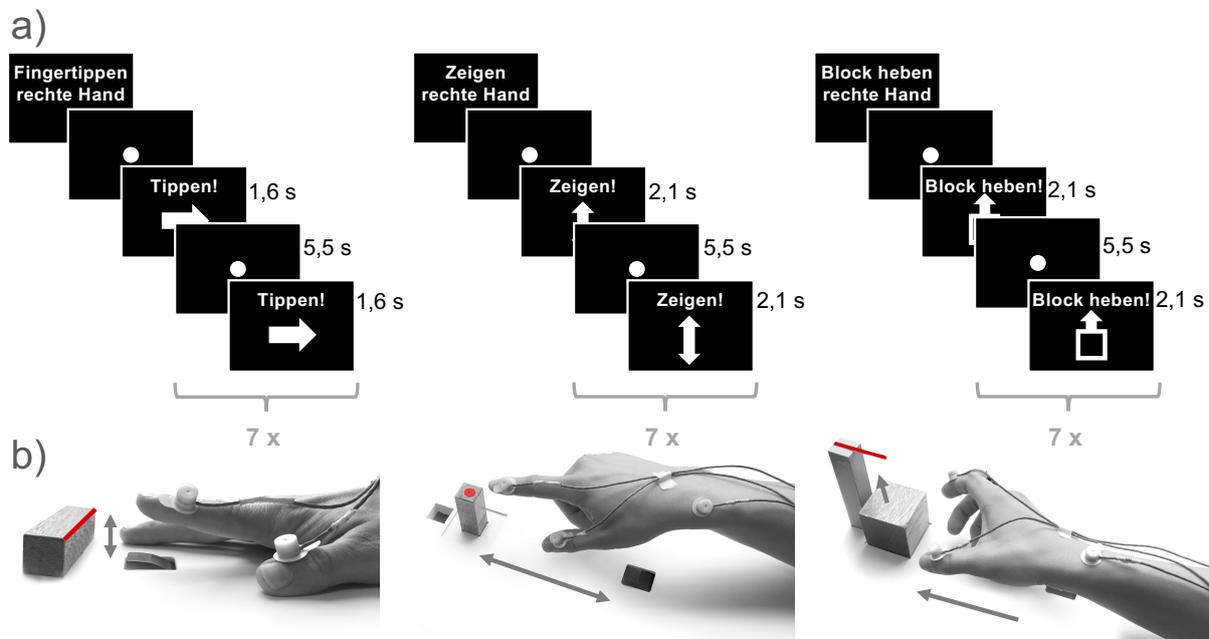


Abbildung 1 Motorische Aufgaben. Dargestellt sind die drei Aufgaben, die während der TMS und unter einer Kontrollbedingung durchgeführt wurden. a) Instruktionen, die den Probanden während des Experiments präsentiert wurden. Der weiße Punkt zeigt Pausen an. Die weißen Pfeile stellen jeweils das Startsignal für die Aufgaben dar. Jede Aufgabe wurde siebenmal wiederholt. b) Probandenhand bei der Durchführung der motorischen Aufgaben. An der Hand sind die Marker des Kinematikanalyzesystems angebracht. Die aufgabenspezifischen Zielvorgaben für die Genauigkeit sind rot eingefärbt.

3.4.1. Kinematische Analyse der Handbewegungen

Der Einsatz kinematischer Analysen ermöglichte es, nicht nur einfache Tippbewegungen, sondern auch alltagsrelevante, komplexere Bewegungen probandenübergreifend standardisiert zu untersuchen. Die Bewegungen während der Durchführung der motorischen Aufgaben wurden mit einem ultraschallbasierten Bewegungsanalyzesystem (CMS20S, Zebris Medical GmbH, Isny, Deutschland) aufgezeichnet. Hierfür wurden drei Marker am Phalanx distalis des Zeigefingers, des Daumens und über dem Processus styloideus radii befestigt (siehe Abbildung 1). Die von den Markern emittierten Schallwellen mit einer Frequenz von 40 kHz wurden über drei an einem Stativ befestigte Mikrophone detektiert. Über die Laufzeitenunterschiede des Signals erfolgte die Berechnung der Markerpositionen im Raum. Die Positionsdaten wurden in einem dreidimensionalen Koordinatensystem ausgegeben. Die

Samplingrate für die Daten betrug 100 Hz.

Die Positionen der Taste für das Fingertippen und des zweiten Ziels der Zeigeaufgabe wurden vor Beginn der Untersuchung im Koordinatensystem registriert, indem die Marker vor Befestigung an der untersuchten Hand des Probanden für einige Sekunden auf standardisierte Punkte auf der Versuchsanordnung positioniert wurden. Nach Befestigung der Marker an der Hand des Probanden wurde zudem die Position des ruhenden Zeigefingers auf der Taste und auf dem zweiten, erhöht gelegenen Ziel der Zeigeaufgabe registriert. Durch den Abgleich der Positionsdaten während der Ausführung der Aufgaben mit den so erfassten Referenzpositionen war die Berechnung der räumlichen Genauigkeit bei Ausführung der Aufgaben (Nähe des Fingers bzw. der Hand zum Ziel) möglich.

Die Kinematikdaten wurden mittels eines in Python (Version 3.5, Python Software Foundation, Delaware, USA) programmierten Skriptes unter Zuhilfenahme der SciPy-Softwareumgebung (<https://www.scipy.org>)¹⁰³ ausgewertet. In der Vorverarbeitung wurden die Daten mit einem Tiefpass-Butterworth-Filter zweiter Ordnung in Vorwärts- und Rückwärtsrichtung mit einer Grenzfrequenz von 12 Hz geglättet, woraus eine Filterung vierter Ordnung resultierte. Die gefilterten Daten wurden anschließend in die Bewegungsabschnitte der einzelnen Aufgaben segmentiert und den Stimulationsbedingungen zugeordnet. Die Segmentierung der einzelnen Bewegungen erfolgte anhand aufgabenspezifischer Bedingungen: Eine Tippbewegung wurde von der darauffolgenden Bewegung getrennt, indem das lokale Minimum der Position des Zeigefingers in der Vertikalen bestimmt wurde. Dabei durften sich die entsprechenden Minima nicht weiter als 10 mm von der Starthöhe des Fingers entfernt befinden, um als Beginn eines neuen Bewegungszyklus erkannt zu werden. Der Beginn einer Zeige- oder Greifbewegung wurde definiert als der Punkt, an dem der sich von der Startposition wegbewegende Marker am Zeigefinger die Grenze von 5% der Maximalgeschwindigkeit überschritt. Analog hierzu wurde das Unterschreiten dieser Grenze als Ende der jeweiligen Bewegung definiert.¹⁰⁴

Für jede der drei Aufgaben wurden aus den am Zeigefinger gemessenen kinematischen Daten Geschwindigkeit, Effizienz, Gleichmäßigkeit und Genauigkeit der Bewegung berechnet. Diese vier Parameter gehören zu den am häufigsten untersuchten und gut validierten Parametern zur Bewegungsanalyse der Hand nach einem Schlaganfall.¹⁰⁵ Zur Bestimmung des Parameters „Geschwindigkeit“ wurde in den drei verschiedenen Aufgaben - Fingertippen (1), Zeigen (2) und Greifen (3) - die maximale Geschwindigkeit des Zeigefingermarkers bestimmt. Die Effizienz errechnete sich aus dem Kehrwert der Zeit, die für die Bewegungen bei den einzelnen Aufgaben benötigt wurde. Die Gleichmäßigkeit wurde aus dem Kehrwert der Geschwindigkeitsspitzen bestimmt. Für die Berechnung der Parameter Geschwindigkeit, Effizienz und Gleichmäßigkeit wurden folgende Bewegungskomponenten berücksichtigt: Die gesamte Tippbewegung (1), die Vorwärtsbewegung zum erhöhten Ziel der Zeigebewegung (2) und die Bewegung bis zum Erreichen des Holzblocks (3). Die Genauigkeit wurde als

Kehrwert der Abweichung (in Millimetern) von den aufgabenspezifischen Zielvorgaben berechnet. Beim Fingertippen war dies die Abweichung des Zeigefingers von der Zielhöhe der Fingerextension (1), bei der Zeigeaufgabe die Abweichung von der Zielmarkierung (2) und bei der Greifaufgabe die Abweichung von der Zielhöhe (3), auf die der Holzblock angehoben werden sollte.

3.4.2. Subgruppenbildung anhand der Kinematikdaten

Anhand der Kinematikdaten unter der Schein-Stimulation wurden die 36 Probanden in zwei Gruppen eingeteilt. Hierzu wurde eine Clusteranalyse in SPSS (Version 27.0, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) vorgenommen. Verwendet wurde die k-Means-Methode.¹⁰⁶ Diese ermöglicht es, eine Stichprobe anhand verschiedener Variablen in möglichst homogene Gruppen einzuteilen, die untereinander möglichst verschieden sind. Die Anzahl der Gruppen, in die die Probanden unterteilt werden sollten, wurde auf 2 festgelegt. Grundlage hierfür bildete die Hypothese, dass Patienten sich entweder auf das Leistungsniveau der Kontrollgruppe erholt haben oder ein residuelles Defizit aufweisen und sich somit in der Performanz bei den motorischen Aufgaben signifikant von der Kontrollgruppe unterscheiden. Als Variablen für die Clusteranalyse wurden die 12 Kinematikparameter (Geschwindigkeit, Genauigkeit, Effizienz und Gleichmäßigkeit, jeweils für die drei zuvor erläuterten Aufgaben) verwendet und vor Beginn der Clusteranalyse mittels z-Transformation standardisiert. Im Anschluss an die Clusteranalyse wurde untersucht, welche der Kinematikparameter sich im Mittelwert zwischen den Gruppen signifikant unterschieden. Hierzu wurden t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt und nach dem Benjamini-Hochberg-Verfahren für multiple Vergleiche korrigiert.¹⁰⁷ Zur Durchführung dieser Methode wurden die p-Werte der t-Tests in Excel (Version 16.42, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) aufsteigend sortiert, einem Rang zugewiesen und nach folgender Formel korrigiert:

$$p_{FDR-korrigiert} = p_{unkorrigiert} \times \frac{\text{Anzahl der Ränge}}{\text{Rang}}$$

Anhand der Clusteranalyse der Kinematikdaten unter Schein-Stimulation wurden Patienten in „gut erholte Patienten“ und „Patienten mit residuellem Defizit“ aufgeteilt. Die aus dieser Analyse resultierende Unterteilung der Patienten in zwei Subgruppen bildete die Grundlage für die die Auswertung der funktionellen Bildgebungsdaten im Ruhezustand und während des Fingertippens.

3.5. Magnetresonanztomographie

3.5.1. Verwendete Sequenzen

Die Bildgebung wurde mittels eines 3 Tesla MAGNETOM Prisma Scanners mit einer 64-Kanal Kopf-Hals-Spule (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen) realisiert. Die axialen Schichten wurden parallel zur Linie durch Commissura anterior und Commissura posterior (AC-PC Linie) ausgerichtet. Es erfolgte die Aufnahme einer T1-gewichteten Sequenz (MP RAGE-Sequenz, Repetitionszeit (TR) = 2,5 s, Echozeit (TE) = 2,22 ms, Untersuchungsfeld (FOV) = 241 mm, 208 axiale Schichten, Voxelgröße = 0,94 mm³, Flip-Winkel = 7°) zur anatomischen Darstellung sowie einer T2-gewichteten Sequenz zur Abgrenzung der Schlaganfallläsionen (TR = 3,2 s, TE = 0,566 s, FOV = 241 mm, 208 axiale Schichten, Voxelgröße = 0,94 mm³).

Für die fMRT-Aufnahmen während der Durchführung der Fingertippbewegung und im Ruhezustand wurde eine echoplanare Bildgebungssequenz (EPI) mit folgenden Parametern verwendet: TR = 0,81 s, TE = 0,030 s, FOV = 212 mm, 72 axiale Schichten, Voxelgröße = 2,0 mm³, Flip-Winkel = 52°. Im Ruhezustand wurden 450 Volumes, während der motorischen Aufgabe 794 Volumes aufgenommen.

3.5.2. Bestimmung der Läsionen

Anhand der individuellen T2-gewichteten Sequenzen wurden die Schlaganfallläsionen in MRIcron¹⁰⁸ in den axialen Schichten manuell eingezeichnet. Aus den einzelnen Schichten erfolgte die Rekonstruktion der dreidimensionalen Läsion. Anschließend wurden die Läsionskarten im MNI-Referenzraum koregistriert und die Überlappung zwischen den Läsionen aller Patienten dargestellt. Alle Schlaganfallläsionen wurden auf die linke Hemisphäre projiziert. Hierzu fand bei 10 Patienten eine Spiegelung entlang der Mediansagittalebene statt (siehe Kapitel 3.5.4.2).

3.5.3. MRT-Paradigma der funktionellen Aufnahmen

Die Instruktionen für die funktionellen Aufnahmen wurden mittels der Software Presentation (Version 9.9, Neurobehavioral Systems, USA, <http://www.neurobs.com>) auf einem Bildschirm dargestellt, welchen die Probanden über einen Spiegel sehen konnten. Zur Erfassung des BOLD-Signals im Ruhezustand wurden die Probanden gebeten, 6 Minuten und 5 Sekunden lang ein auf dem Bildschirm angezeigtes Kreuz anzuschauen und dabei die Gedanken schweifen zu lassen. Alle Teilnehmer bestätigten im Anschluss, dass sie in dieser Zeit nicht eingeschlafen waren.

Um das BOLD-Signal während der Bewältigung einer motorischen Aufgabe zu messen, wurden die Probanden instruiert, repetitive Tippbewegungen mit dem Zeigefinger der rechten oder der linken Hand mit maximal möglicher Geschwindigkeit auszuführen. Mit jeder Hand

wurden im MR-Tomographen acht Blöcke dieser Tippaufgabe durchgeführt. Die insgesamt 16 Blöcke wurden randomisiert angeordnet. Zu Beginn eines Blocks erschien für 2,5 s eine schriftliche Anweisung, mit welcher Hand die Tippaufgabe durchgeführt werden soll. Anschließend wurde durch einen Pfeil zur jeweiligen Seite das Startsignal zur Ausführung der Bewegung gegeben. Der Pfeil war 3,5 s lang abgebildet. Anschließend folgte eine durch einen Punkt angezeigte, 3,2 s lange Erholungsphase, um Ermüdungseffekte zu vermeiden.¹⁰⁹ Innerhalb eines Blocks wurde die Tippbewegung mit derselben Hand dreimal für 3,5 s lang ausgeführt. Im Anschluss an einen Block folgte eine 16-sekündige Pause. Insgesamt dauerte die Ausführung der Aufgaben während der fMRT 10 Minuten und 43 Sekunden. Die Instruktionen wurden den Probanden vor der MRT Sitzung erklärt und die Aufgabe gemeinsam mit den Probanden trainiert. Hierzu erfolgte zunächst die Präsentation des Ablaufs eines Blocks am Laptop durch den Untersucher. Anschließend führten die Teilnehmer selbst Probedurchläufe durch, bis sie die Aufgabe fehlerfrei ausführten.

3.5.4. Datenverarbeitung und Auswertung

Die Vorverarbeitung und Analyse der Bildgebungsdaten erfolgte mittels Statistical Parametric Mapping (SPM12, The Wellcome Centre for Human Neuroimaging, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>). Die Ausführung des Programms wurde durch ein Matlab-Skript gesteuert (Matlab Version 2016b, The Mathworks Inc., MA, USA).

Vor der Vorverarbeitung der Daten wurden die ersten 5 Volumes ("dummy images") verworfen. Hierdurch kann die Verzerrung der Daten durch Sättigungseffekte reduziert werden. Zur Reduktion von Artefakten durch Kopfbewegungen im MRT-Scanner wurde eine Bewegungskorrektur (SPM12 Funktion: *Realign*) der EPI-Volumes vorgenommen. Hierzu erfolgte eine Translation der Volumes in 3 Ebenen und eine Rotation um 3 zueinander orthogonal stehende Achsen. Als Referenz für die Bewegungskorrektur diente der Mittelwert aller Volumes. Anschließend erfolgte eine Koregistrierung (SPM12 Funktion: *Coregister*) der EPI-Aufnahmen mit der T1-gewichteten Aufnahme.

3.5.4.1. Individuelle Bestimmung der rTMS-Stimulationsziele

Im nachfolgend beschriebenen rTMS-Experiment wurde die Rolle des aIPS beider Hemisphären und des kontraläsionellen primären Motorkortex untersucht. Die genauen Stimulationsziele über dem aIPS wurden anhand der individuellen fMRT-Aktivierungskarte bei Tippbewegungen mit der kontralateralen Hand bestimmt. Hierzu wurden die EPI-Volumes nach der oben beschriebenen Bewegungskorrektur und Koregistrierung durch Anwendung eines Gauß-Filters mit einer Halbwertsbreite (Full Width at Half Maximum, FWHM) von 4 mm geglättet. Die relativ geringe Breite von 4mm wurde hierbei zur möglichst genauen Abgrenzung der individuellen Aktivitätsmaxima im aIPS gegenüber Aktivitätsmaxima benachbarter Areale

gewählt. Auf diese Weise kann das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert werden.¹¹⁰ Im allgemeinen linearen Modell (General Linear Model, GLM) der First-Level-Analyse wurde das BOLD-Signal jedes Voxels während des Fingertippens mit dem Signal im Grundzustand zur Erstellung der individuellen, aufgabenspezifischen Aktivierungskarte verglichen. Hierbei wurden Kopfbewegungen in Form von 6 Kovariaten berücksichtigt. Der Grundzustand wurde durch die zwischen den einzelnen Blöcken der Tippaufgabe aufgenommenen Volumes erfasst. Die Bestimmung des Stimulationsziels erfolgte durch zwei Untersucher unabhängig voneinander anhand einer Projektion der Aktivierungskarte auf ein Surface-Rendering der T1-gewichteten Aufnahme. Es wurde das am weitesten anterior gelegene Aktivierungsmaximum des medial an den aIPS angrenzenden Gyrus ausgewählt. Dieses Vorgehen erfolgte analog zu vorherigen Arbeiten unserer Arbeitsgruppe.⁴⁸ Die Bestimmung des Stimulationsziels über dem primären Motorkortex erfolgte nicht anhand des fMRT-Aktivierungsmaximums, sondern anhand des elektrophysiologisch bestimmten motorischen Hotspots (siehe Kapitel 3.6.1).

3.5.4.2. Gruppenanalyse der funktionellen Aufnahmen während des Fingertippens

Zur Darstellung der Aktivierung motorischer Netzwerke bei der Ausführung einfacher Bewegungen bei Patienten und gesunden Probanden wurden Gruppenanalysen der funktionellen Aufnahmen durchgeführt. Um die Aktivierungskarten aller Studienteilnehmer vergleichen zu können, ist eine Transformation der EPI-Volumes in einen standardisierten Raum (Normalisierung) notwendig. Hierzu wurden die wie in Abschnitt 3.5.4 beschrieben bewegungskorrigierten und koregistrierten Daten nach dem „*unified segmentation*“-Algorithmus segmentiert und deformiert. Zur Glättung der Daten wurde für diese Auswertung entsprechend der Standardeinstellung in SPM12 ein Gauß-Filter mit einer Halbwertsbreite von 8 mm verwendet. Aufgrund der teils links-, teils rechtsemisphärischen Schlaganfalllokalisation erfolgte für die Gruppenanalyse bei den 10 Patienten mit rechtshemisphärischer Läsion die Spiegelung der Bilder entlang der Mediansagittalebene. Analog wurde diese Spiegelung bei den 9 Kontrollprobanden durchgeführt, welche die Aufgaben im rTMS-Experiment mit dem linken Arm ausführten. In der Auswertung der Bildgebung entspricht somit immer die linke Hemisphäre der vom Schlaganfall betroffenen Seite.

Anschließend erfolgte in SPM12 die *Second-Level-Analyse*, um die BOLD-Aktivierung während der Aufgaben im Vergleich zur Baseline (Intervall zwischen den Aufgaben) zu berechnen. Hierzu wurde ein faktorielles Design mit den beiden Faktoren Gruppe (Patienten mit residuellem Defizit, gut erholte Patienten und gesunde Kontrollprobanden) und Seite der Hand (vom Schlaganfall betroffene oder nicht betroffene Seite, beziehungsweise bei den gesunden Kontrollprobanden im rTMS-Experiment untersuchte und nicht untersuchte Hand) verwendet. Details zu der Subgruppenbildung der Patienten wurden in Kapitel 3.4.2 erläutert.

Durch die oben beschriebene Spiegelung stellt bei den Patienten die rechte Hand die vom Schlaganfall betroffene Seite dar.

Das Signifikanzniveau für jedes einzelne Voxel betrug $\alpha = 0,001$. Die Korrektur für multiple Vergleiche erfolgte auf Clusterebene über die Kontrolle der Familywise Error-Rate (FWER). Es wurden nur die Cluster mit einem Signifikanzniveau von $p(\text{FWER-korrigiert}) < 0,05$ dargestellt. Die resultierenden Kontraste wurden mit der Software Mango (Mohamad Habes, Jack L. Lancaster, Michael J. Martinez, Research Imaging Institute, University of Texas Health Science Center, USA, <https://www.mangoviewer.com>) als Overlay einer 3D-Rekonstruktion des in SPM normalisierten ICBM 152 Nonlinear-Gehirns¹¹¹ (Louis Collins, McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University, Kanada, <https://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009>) dargestellt.

3.5.4.3. Funktionellen Konnektivität im Ruhezustand

Wie in Kapitel 2.2 beschrieben, lässt die fMRT-Bildgebung indirekte Rückschlüsse auf die Interaktion von Hirnregionen zu. Über die zeitliche Korrelation der BOLD-Signale im Ruhezustand wurde die funktionelle Konnektivität zwischen den Arealen aIPS, M1 und dPMC (jeweils ipsi- und kontralateral*) berechnet und zwischen den untersuchten Gruppen verglichen.

Bewegungskorrektur, Koregistrierung und die Normalisierung der Daten wurden analog zu dem in Kapitel 3.5.4.2 beschriebenen Vorgehen durchgeführt. Die Glättung der Daten erfolgte mit einem Gauß-Filter einer Halbwertsbreite von 5 mm. Die Bestimmung der Ausgangsregionen (Seeds) für die Berechnung der funktionellen Konnektivität erfolgte in Anlehnung an die MNI-Koordinaten aus der Metaanalyse von Rehme und Kollegen (siehe Tabelle 2). In der Zusammenschau von 54 fMRT-Studien mit insgesamt 472 Schlaganfallpatienten finden die Autoren dieser Studie 20 Koordinaten, die Maxima der Aktivierungswahrscheinlichkeit darstellen, wenn die Patienten im MRT-Scanner Bewegungen mit dem betroffenen Arm durchführen.⁸⁹ Die Größe der Seeds wurde auf einen Radius von 5 mm um die Koordinaten herum festgelegt.

Anschließend wurde getestet, inwiefern das BOLD-Signal dieser 6 Seeds miteinander korreliert, indem der Korrelationskoeffizient nach Pearson für alle 15 möglichen Verbindungen zwischen diesen Arealen berechnet wurde. Um statistische Test mit den Korrelationskoeffizienten rechnen zu können, wurden diese mittels der Fisher-Transformation

*Die Bezeichnungen „ipsilateral“ und „kontralateral“ sind in Relation zur untersuchten Hand angegeben. Bei Patienten wurde die vom Schlaganfall betroffene Hand untersucht. Der ipsilaterale Motorkortex entspricht bei Patienten somit der kontraläsionellen, also der Schlaganfallläsion gegenüberliegenden, Seite. Bei Patienten werden die Begriffe „kontralateral“ und „ipsiläsionell“ synonym verwendet.

in normalverteilte Variablen umgewandelt.

Im nächsten Schritt wurde getestet, welche der 15 Korrelationskoeffizienten sich zwischen folgenden Gruppen signifikant unterscheiden: Alle Patienten versus gesunde Probanden (I), gut erholte Patienten versus gesunde Probanden (II), Patienten mit residuellem Defizit versus gesunde Probanden (III), gut erholte Patienten versus Patienten mit residuellem Defizit (IV). Hierzu wurden t-Tests für unabhängige Stichproben mit SPSS (Version 27, IBM Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt und mittels FDR (False Discovery Rate)-Korrektur nach dem Benjamini-Hochberg-Verfahren für multiple Vergleiche korrigiert (siehe Kapitel 3.4.2).

Region	Seite	x	y	z
M1	kontralateral	-38,0	-24,0	58,0
dPMC	kontralateral	-42,0	-10,0	58,0
aIPS	kontralateral	-38,0	-48,0	60,0
M1	ipsilateral	40,0	-18,0	60,0
dPMC	ipsilateral	42,0	-6,0	56,0
aIPS	ipsilateral	40,0	-46,0	58,0

Tabelle 2 MNI-Koordinaten der in der Konnektivitätsanalyse untersuchten Regionen. M1: Primär motorischer Kortex, dPMC: Dorsaler Prämotorkortex, aIPS: Anteriorer Intraparietalsulcus. Seitenangaben relativ zur untersuchten Hand.

3.6. rTMS-Experiment

Am zweiten Untersuchungstag wurde das online-TMS-Experiment durchgeführt. Durch Erzeugen einer transienten virtuellen Läsion mittels rTMS wurde die Rolle folgender Regionen untersucht: aIPS und M1 ipsilateral zur untersuchten Hand sowie der aIPS kontralateral zur untersuchten Hand. Bei Patienten stellte die vom Schlaganfall betroffenen Hand die „untersuchte Hand“ dar. Neben dem aIPS beider Hemisphären war somit bei den Patienten der M1 der kontraläsionellen Hemisphäre das dritte Stimulationsziel. Wir verwendeten einen Magstim Super Rapid²-Stimulator mit einer Magstim 70mm Double Air Film-Spule (The Magstim Company Limited, Whitland, Wales). Um die Funktion der untersuchten Regionen temporär zu stören, wurde ein hierfür etabliertes 10Hz-Protokoll verwendet.^{30,48,53} Während der Applikation der 1,6 s anhaltenden TMS-Salven (entsprechend der Abgabe von 16 Pulsen) über einer der drei oben genannten Regionen oder unter einer Kontrollbedingung (Schein-Stimulation) führten die Patienten abwechselnd die drei in Kapitel 3.4 beschriebenen Aufgaben durch: Fingertippen (1), repetitive Zeigebewegungen (2) und Greifaufgabe (3). Die pseudorandomisierte Anordnung von Stimulationsbedingungen und motorischen Aufgaben, die Darstellung der Instruktionen und die aufgabensynchrone Aktivierung des Stimulators erfolgte durch ein Skript der Software Presentation (siehe Kapitel 3.4).

3.6.1. Stimulationsziele und Neuronavigation

Die Bestimmung der Stimulationsziele über den aIPS beider Hemisphären erfolgte anhand der jeweils lokalen fMRT-Aktivierungsmaxima wie in Kapitel 3.5.4.1 beschrieben. Die so bestimmten Koordinaten und ein Surface-Rendering der T1-gewichteten MRT-Sequenz des jeweils untersuchten Probanden wurden in ein System zur Neuronavigation (Brainsight V.2.0.7, Rogue Research Inc., Montreal, Kanada) eingelesen. Indem die Position des Kopfes der Probanden und der TMS-Spule mit einer Infrarotkamera im Raum registriert wurden, war eine millimetergenaue Ansteuerung der zuvor festgelegten Koordinaten möglich.

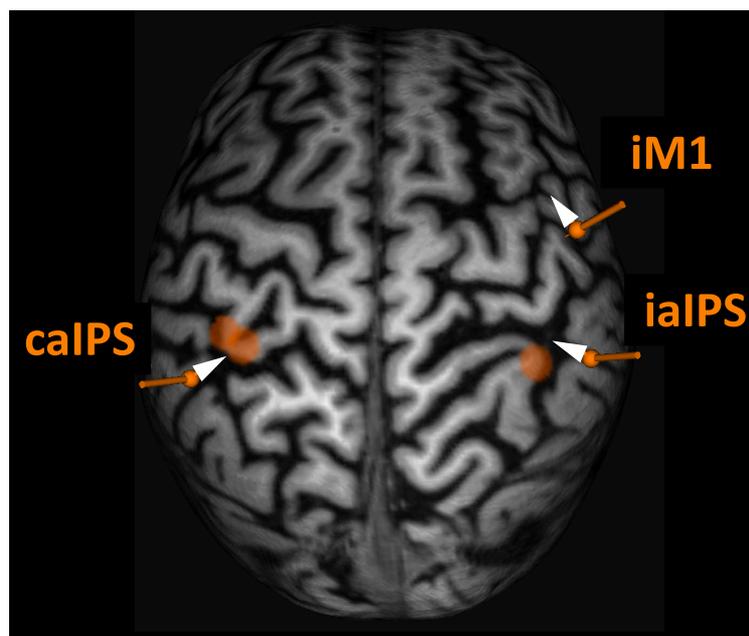


Abbildung 2 Stimulationsziele, beispielhaft dargestellt im Neuronavigationssystem. Dreidimensionales Surface-Rendering der T1-gewichteten MRT Aufnahme eines Probanden. Der Proband führte die Aufgaben während des TMS-Experimentes mit der rechten Hand durch. Die orangenen Kegel markieren die Spulenposition über dem primären Motorkortex ipsilateral zur untersuchten Hand (iM1) sowie über dem aIPS ipsilateral (iaIPS) und kontralateral (caIPS) zur bewegten Hand. Die weißen Pfeilspitzen der Kegel zeigen die Richtung des induzierten elektrischen Stroms an. Die orangenen Kreise stellen die lokalen fMRT-Aktivierungsmaxima im aIPS dar. Linkshemisphärisch ist eine leichte Abweichung dieser von zwei Untersuchern bestimmten Maxima sichtbar. In diesem Fall wurde der Punkt zwischen den beiden Maxima ausgewählt.

Die Bestimmung des Stimulationsziels über dem kontraläsionellen primären Motorkortex erfolgte elektrophysiologisch, indem der Punkt markiert wurde, über dem das höchste MEP des Musculus interosseus dorsalis I der kontralateralen Hand (siehe Kapitel 3.6.2) ausgelöst werden konnte. Nach einmaliger Bestimmung dieses Ortes wurde über eine Speicherung der Positionsdaten im Neuronavigationssystem (siehe Abbildung 2) sichergestellt, dass das Ziel

im Verlauf des Experiments konstant blieb.

Die Positionierung TMS-Spule erfolgte tangential zur Kalotte und in der Rotation so ausgerichtet, dass der induzierte Strom bei Stimulation des aIPS von lateral nach medial auf die mediale Wand des aIPS zielte. An dieser Stelle sind Neurone lokalisiert, die bei der Ausführung von zielgerichteten Handbewegungen aktiviert werden.^{112,113} Für die Stimulationsbedingung über dem primär motorischen Kortex erfolgte ebenfalls eine Positionierung der Spule tangential zum Schädel, hier jedoch mit posterior-anteriorer Richtung des induzierten Stromflusses, ausgerichtet auf den Abschnitt des Gyrus praecentralis, in dem die Hand repräsentiert ist („hand knob“).¹¹⁴

Zusätzlich zu den drei Verum-Untersuchungsbedingungen wurde eine Schein-Stimulation als Kontrollbedingung durchgeführt. Hierfür wurde die Spule um 45 Grad gekippt am parieto-occipital gelegenen Vertex positioniert, sodass der Fokus des Magnetfeldes kein neuronales Gewebe erreichte.^{48,56}

3.6.2. Bestimmung der Stimulationsintensität

Während des Experiments erfolgte eine Stimulation mit einer Intensität von 90% der Ruhemotorschwelle (RMT). Die RMT ist dabei die geringste Intensität, mit welcher bei Abgabe eines Einzelpulses über dem primären Motorkortex in 50% der Fälle ein motorisch evoziertes Potential mit einer Spannung von mindestens 0,05 mV im Musculus interosseus dorsalis I ausgelöst werden kann.¹¹⁵ Wir bestimmten die RMT über dem kontraläsionellen Motorkortex, also an der ruhenden, bei Patienten nicht vom Schlaganfall betroffenen Hand. Zur Messung des MEPs verwendeten wir Silber-Silberchlorid-Elektroden der Firma Tyco Healthcare (Neustadt). Die Anbringung der differentiellen Elektrode erfolgte über dem Muskelbauch, die der indifferenten Elektrode über dem Sehnenansatz. Das Signal wurde mittels eines Powerlab 26T-Interfaces (ADInstruments Ltd, Dunedin, Neuseeland) verstärkt, gefiltert und an einen Laptop übertragen, auf dem eine Visualisierung des Signals mit der dem Interface zugehörigen Software LabChart (Version 8) erfolgte. Um den Wert der RMT mit möglichst wenigen Einzelpulsen korrekt zu ermitteln, verwendeten wir den Algorithmus des „TMS Motor Threshold Assessment Tools“ (MTAT 2.0, Medical University of South Carolina, USA, <http://www.clinicalresearcher.org/software.htm>).¹¹⁶

Da der kontraläsionelle „hand knob“ (siehe Kapitel 3.6.1) eines der Stimulationsziele darstellte, war nur eine Stimulation unterhalb der individuellen RMT möglich. Bei Anwendung einer Stimulationsintensität oberhalb der RMT käme es bei der Spulenposition über dem primär motorischen Kortex, nicht jedoch bei Positionierung über dem aIPS, zur Auslösung von Muskelkontraktionen der ruhenden Hand während des rTMS-Experiments. Hieraus wäre eine systematische Ablenkung der Probanden bei einer Stimulationsbedingung resultiert.

3.6.3. Ablauf des rTMS-Experiments

Das gesamte rTMS-Experiment bestand aus vier Versuchsdurchläufen, die jeweils etwa 15 Minuten in Anspruch nahmen. Zwischen den Versuchsdurchläufen fanden Erholungspausen statt, um Ermüdungseffekte zu vermeiden. In jedem Versuchsdurchlauf kam jede der vier Stimulationsbedingungen (aIPS ipsilateral, aIPS kontralateral, M1 ipsilateral und Sham (Schein-Stimulation)) genau einmal vor (siehe Abbildung 3). Für jede stimulierte Region wurde jede der drei Aufgaben pro Versuchsdurchlauf siebenmal hintereinander wiederholt. Zwischen diesen sieben Wiederholungen fanden je 5,5 s andauernde Pausen statt (siehe Abbildung 1). Somit wurde jede Aufgabe 28-mal in jeder Stimulationsbedingung durchgeführt. Vor Beginn des online-TMS-Experiments erfolgten Übungsdurchläufe, um die Teilnehmer an Aufgaben, Instruktionen und Geräusch der TMS-Spule zu gewöhnen.

3.6.4. Quantifizierung des rTMS-Effektes

Ziel der kinematischen Analyse war zu erfassen, inwiefern sich die Performanz bei den Aufgaben im Vergleich zur Schein-Stimulation verändert, wenn mittels rTMS eine virtuelle, transiente Läsion in einer der drei untersuchten Regionen erzeugt wird. Hierzu wurde zunächst für jeden der 12 definierten Parameter (Geschwindigkeit, Genauigkeit, Effizienz und Gleichmäßigkeit, jeweils für die drei verschiedenen Aufgaben) der Mittelwert über der jeweiligen Verum-Stimulationsbedingung gebildet. Anschließend wurde dieser Mittelwert in Relation zum Mittelwert unter Schein-Stimulation gesetzt, indem die relative Abweichung berechnet wurde.^{48,49} Dazu wurde folgende Formel verwendet:

$$RA = \frac{k_v - k_s}{k_s} \times 100$$

Hierbei sei k_v der Mittelwert eines Kinematikparameters unter einer der drei Verum-Stimulationen, k_s der Mittelwert des gleichen Parameters (zum Beispiel die Geschwindigkeit beim Fingertippen) unter der Kontrollbedingung und RA die relative Abweichung in Prozent. Um auf funktionelle Unterschiede der beiden aIPS beider Hemisphären in den untersuchten Gruppen zu testen, wurden Varianzanalysen (ANOVAs) für jeden der 12 Kinematikparameter unter aIPS-Stimulation durchgeführt. Innersubjektfaktor war in diesen Analysen die stimulierte Seite des aIPS (ipsilateral oder kontralateral zur untersuchten Hand). Der Zwischensubjektfaktor war die Gruppe, zu der die jeweiligen Probanden zugeordnet werden konnten (Kontrollprobanden, gut erholte Patienten oder Patienten mit Defizit). Im Anschluss erfolgte die Korrektur der p-Werte für die Interaktion „stimulierte Seite * Gruppe“ für multiple Vergleiche nach dem Benjamini-Hochberg-Verfahren (siehe Kapitel 3.4.2).

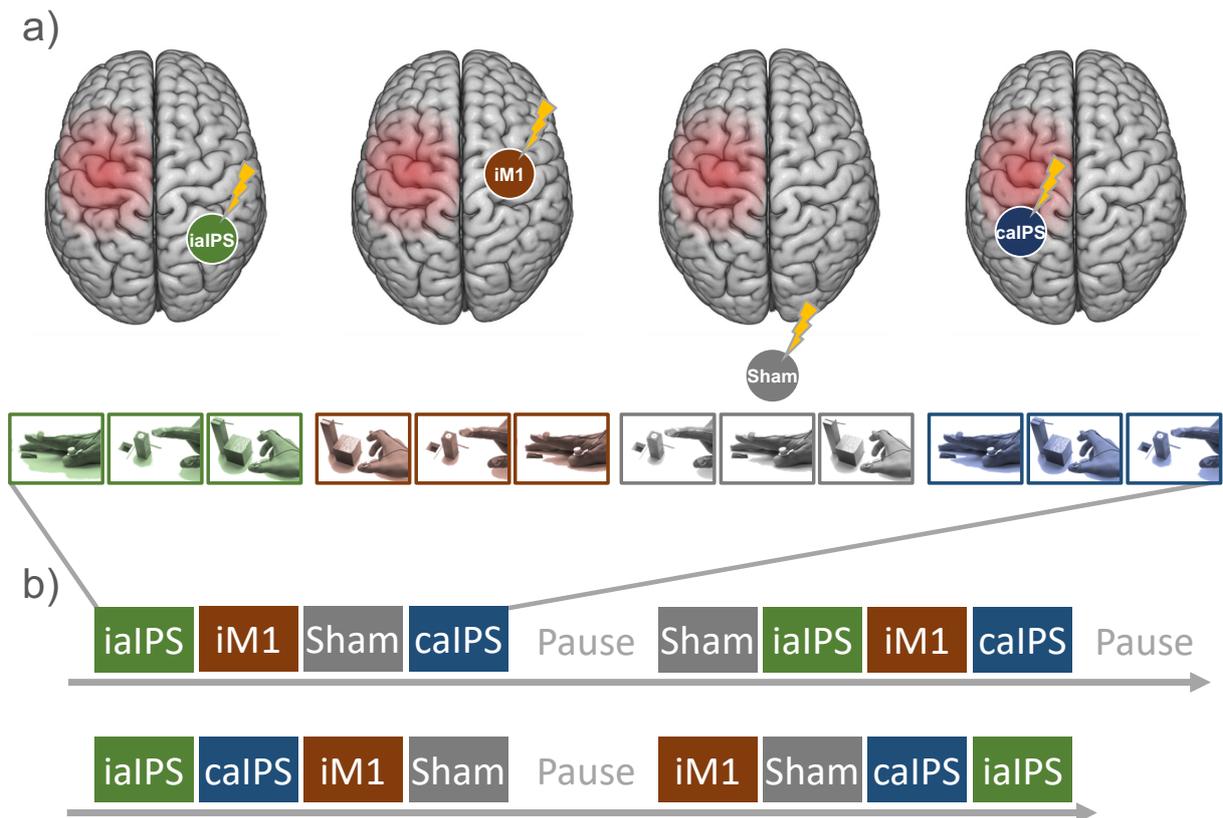


Abbildung 3 Ablauf des rTMS-Experiments. Dargestellt ist der Ablauf des rTMS-Experiments eines Patienten mit linkshemisphärischer Schlaganfallläsion (schematisch dargestellt durch rot eingefärbtes Kortexareal). a) Schematische Darstellung der Stimulationsbedingungen eines Durchlaufs. Gelbe Blitze markieren die durch rTMS während der Aufgaben erzeugte virtuelle Läsion im ipsilateralen aIPS (iaIPS), kontralateralen aIPS (caIPS) oder ipsilateralen primären Motorkortex (iM1), beziehungsweise die Kontrollbedingung (Sham). Darunter ist die Reihenfolge der drei Aufgaben unter den vier Stimulationsbedingungen für einen Durchlauf abgebildet. Die Farbe der Rahmen ermöglicht die Zuordnung zu der jeweiligen Stimulationsbedingung. Zu beachten ist die pseudorandomisierte Abfolge der drei Aufgaben innerhalb einer Stimulationsbedingung. b) Beispielhafte Darstellung aller vier Durchläufe eines Untersuchungstages in pseudorandomisierter Reihenfolge.

Weiterhin wurde für die Patientengruppe getestet, inwiefern der rTMS-Effekt über einer stimulierten Region von der schlaganfallassoziierten funktionellen Konnektivität dieser Region im Ruhezustand abhängig ist. Eine Verbindung zweier Regionen galt hierbei als „schlaganfallassoziierte Verbindung“, wenn sich die Korrelation der BOLD-Signale dieser zwei Regionen in der Analyse der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand vor Korrektur für multiple Vergleiche zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe oder innerhalb der zwei Patientengruppen signifikant unterschied (siehe Kapitel 3.5.4.3). Die Korrelationen zwischen der funktionellen Konnektivität der stimulierten Region im Ruhezustand und dem rTMS-Effekt auf die 12 Kinematikparameter wurde untersucht, indem die Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet wurden. Die p-Werte der Korrelationen

wurden nach Benjamini-Hochberg für multiple Vergleiche korrigiert.

4. Ergebnisse

4.1. Gruppeneigenschaften und Funktionsscores

Zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe wurden Alter, Geschlecht, Seite der untersuchten Hand, Abstand der beiden Untersuchungstage und die Ergebnisse der Funktionstests verglichen (Tabelle 3). Hierzu wurden bei metrischen Variablen zweiseitige t-Tests für unabhängige Stichproben, für die ordinalskalierten Scores ARAT und NIHSS Mann-Whitney-U-Tests und für die dichotomen Merkmale „Geschlecht“ und „untersuchte Seite“ Chi-Quadrat-Tests durchgeführt.

	Kontrollprobanden	Patienten	t-Test		
	(n = 18)	(n = 18)	T-Wert	df	Signifikanz
Alter	66,50 (± 7,24)	66,22 (± 12,95)	0,079	26,68	0,937
Zeitraum	4,17 (± 2,26)	4,22 (± 1,18)	-0,082	34,00	0,935
EHI	0,80 (± 0,24)	0,88 (± 0,15)	-1,090	31,00	0,284
Rel. Griffkraft	1,02 (± 0,11)	0,88 (± 0,20)	2,473	34,00	0,019
RMT	52,89 (± 12,72)	50,61 (± 7,88)	0,646	34,00	0,523
			Mann-Whitney-U-Test		
			U	z	Signifikanz
NIHSS	0 [0 – 0]	1,5 [1 – 3]	27,00	-4,79	< 0,001
ARAT (uS)	57 [57 – 57]	55,5 [42,5 – 57]	63,00	-3,84	< 0,001
ARAT (nuS)	57 [57 – 57]	57 [57 – 57]	162,00	0,00	1,000
			Chi ² -Test		
			Wert	df	Signifikanz
Geschlecht	12 ♂ / 6 ♀	13 ♂ / 5 ♀	0,131	1,00	0,717
Untersuchte Seite	9 links/ 9 rechts	10 links/ 8 rechts	0,111	1,00	0,738

Tabelle 3 Gruppeneigenschaften und Funktionsscores von Patientengruppe und Kontrollgruppe. Angegeben sind die Mittelwerte der Gruppen mit Standardabweichung in runden Klammern (in den ersten 5 Zeilen) und der Median mit dem 1. und 3. Quartil in eckigen Klammern (für NIHSS und ARAT). Die Scores wurden am zweiten Untersuchungstag erhoben. Die Angabe der untersuchten Seite bezieht sich auf die Seite der untersuchten Hand. Bei Patienten war dementsprechend die kontralaterale Hemisphäre vom Schlaganfall betroffen. df: Anzahl der Freiheitsgrade. Zeitraum: Abstand der beiden Untersuchungstage (in Tagen). Rel.: relative. EHI: Edinburgh Handedness Inventory. ARAT (uS): ARAT-Punktwert für die im rTMS-Experiment untersuchte Seite (bei Patienten: Vom Schlaganfall betroffener Arm). nuS: nicht im rTMS-Experiment untersuchte Seite. RMT: Ruhemotorschwelle im rTMS-Experiment.

Die t-Tests für Alter, Abstand zwischen den beiden Untersuchungstagen und EHI sowie die Chi-Quadrat-Tests für die Verteilung von Geschlecht und untersuchter Seite ergaben keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe. Die Nullhypothese, dass sich die Gruppen „Patienten“ und „Kontrollprobanden“ in den Eigenschaften Alter, Tage zwischen den beiden Studienterminen, Händigkeit, Geschlecht und untersuchte Seite nicht unterscheiden, konnte somit bei einem Signifikanzniveau von 5% nicht verworfen werden. Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich dieser Eigenschaften somit als vergleichbar betrachtet.

Kontrollprobanden zeigten eine mittlere relative Griffkraft der untersuchten Hand von 1,02 ($SD = 0,11$). Die mittlere relative Griffkraft der vom Schlaganfall betroffenen Hand der Patienten betrug 0,88 ($SD = 0,20$). Die Patienten wiesen ein signifikantes Kraftdefizit ($t(34) = 2,47$; $p = 0,019$) in der vom Schlaganfall betroffenen Hand auf.

Im ARAT erreichten die Patienten mit der betroffenen Hand im Median eine Punktzahl von 55,5 Punkten ($IQR = 14,5$). Alle Kontrollprobanden erhielten in diesem Test mit der untersuchten Hand mit 57 Punkten die volle Punktzahl. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war signifikant (Mann-Whitney-U-Test: $z = -3,84$; $p < 0,001$). Mit der nicht untersuchten (bei Schlaganfallpatienten gesunden) Hand erreichten sowohl alle Patienten als auch alle Kontrollprobanden die Höchstpunktzahl im ARAT.

Zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung betrug der mediane NIHSS Score der Patienten 1,5 ($IQR = 2$). Die Erhebung des NIHSS ergab für alle Kontrollprobanden 0 Punkte. Der Unterschied ist als signifikant zu werten (Mann-Whitney-U-Test: $z = -4,79$; $p < 0,001$).

Die Differenz der über dem zur untersuchten Hand ipsilateralen Motorkortex bestimmten Ruhemotorschwelle zwischen Patienten ($M = 50,61$; $SD = 7,88$) und Kontrollgruppe ($M = 52,89$; $SD = 12,72$) war nicht signifikant ($t(34) = 0,646$; $p = 0,523$).

4.2. Erholung der Patienten seit Schlaganfall

Anhand des NIHSS wurde die Erholung der Patienten seit Schlaganfall erfasst. Hierzu wurden die medianen Werte des NIHSS und des Arm-Items des NIHSS bei stationärer Aufnahme in der Akutphase, bei Entlassung und zum Zeitpunkt der Studie in der chronischen Phase gegenübergestellt (siehe Tabelle 4). Zusätzlich ist der Median des höchsten Wertes des Arm-Items angegeben, der im Verlauf des stationären Aufenthaltes dokumentiert wurde.

Der NIHSS hat sich seit der stationären Aufnahme in der Akutphase ($Mdn = 7$; $IQR = 4,25$) im Median um 5,5 Punkte auf einen Wert von 1,5 ($IQR = 2$) zum Studienzeitpunkt gebessert. Diese Verbesserung war als signifikant einzustufen (exakter Wilcoxon-Test: $z = -3,729$; $p < 0,001$; Effektstärke¹¹⁷ $r = 0,88$). Der Wert der Effektstärke entsprach einem starken Effekt nach Gignac und Szodorai.¹¹⁸

Bei Entlassung nach durchschnittlich 17,6 Tagen ($SD = 4,5$) nach Schlaganfall betrug der

mediane NIHSS 2,5 ($IQR = 2$). Für die Zeit der stationären Behandlung konnte somit eine signifikante Verbesserung der Funktionen festgestellt werden (exakter Wilcoxon-Test: $z = -3,736$; $p < 0,001$; Effektstärke $r = 0,88$). Auch bei Betrachtung des Zeitraumes nach der Entlassung fand sich eine statistisch signifikante Erholung gemessen durch den NIHSS (exakter Wilcoxon-Test: $z = -2,897$; $p = 0,002$; Effektstärke $r = 0,68$). Eine signifikante Besserung des Defizites von starkem statistischen Effekt ($r > 0,3^{118}$) konnte somit sowohl für die Zeit während als auch nach stationärem Aufenthalt belegt werden (siehe Abbildung 4).

Der Median des NIHSS-Items für den betroffenen Arm blieb, vergleicht man den Wert bei Aufnahme mit dem zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung, konstant bei 1. Der Interquartilsabstand verkleinerte sich dabei jedoch von $IQR = 2$ bei Aufnahme auf $IQR = 1$ im chronischen Stadium. Obwohl die Verbesserung des NIHSS-Arm-Items auf Gruppenebene keinen Effekt auf den Medianwert hatte, war sie dennoch signifikant (exakter Wilcoxon-Test: $z = -2,355$; $p = 0,021$; Effektstärke $r = 0,56$).

Die Erholung des NIHSS-Arm-Items zum Zeitpunkt der Untersuchung kann nicht nur zum Wert bei Aufnahme in Beziehung gesetzt werden. In einem zweiten Schritt wurde die Verbesserung relativ zum höchsten jemals dokumentierten Wert der Patienten beurteilt. Im Mittel wurde der höchste Wert des NIHSS-Items für den betroffenen Arm ($Mdn = 2,5$; $IQR = 1,5$) etwa 1,3 Tage ($SD = 1,5$) nach Schlaganfall dokumentiert. Die Verbesserung des Medians für das Hand-Item von 2,5 auf 1 war ebenfalls signifikant (exakter Wilcoxon-Test: $z = -3,559$; $p < 0,001$; Effektstärke $r = 0,84$).

	Aufnahme	Maximalwert	Entlassung	Chronische Phase
NIHSS	7 [5,75 – 10]	-	2,5 [2 – 4]	1,5 [1 – 3]
NIHSS _{Arm}	1 [1 – 3]	2,5 [1,75 – 3,25]	1 [0 – 1]	1 [0 – 1]

Tabelle 4 NIHSS-Entwicklung. Medianwerte der Patientengruppe zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in der Akutphase, zum Zeitpunkt, an dem während des stationären Aufenthaltes der maximale Wert für das Arm-Item dokumentiert wurde, bei Entlassung und am zweiten Tag der Studienuntersuchung (chronische Phase). Das 1. und 3. Quartil ist in eckigen Klammern angegeben. NIHSS_{Arm}: Wert des Arm-Items des NIHSS des betroffenen Arms. Für den Zeitpunkt, an dem der maximale Wert des Arm-Items dokumentiert wurde, lag kein vollständig erhobener Wert für den NIHSS vor.

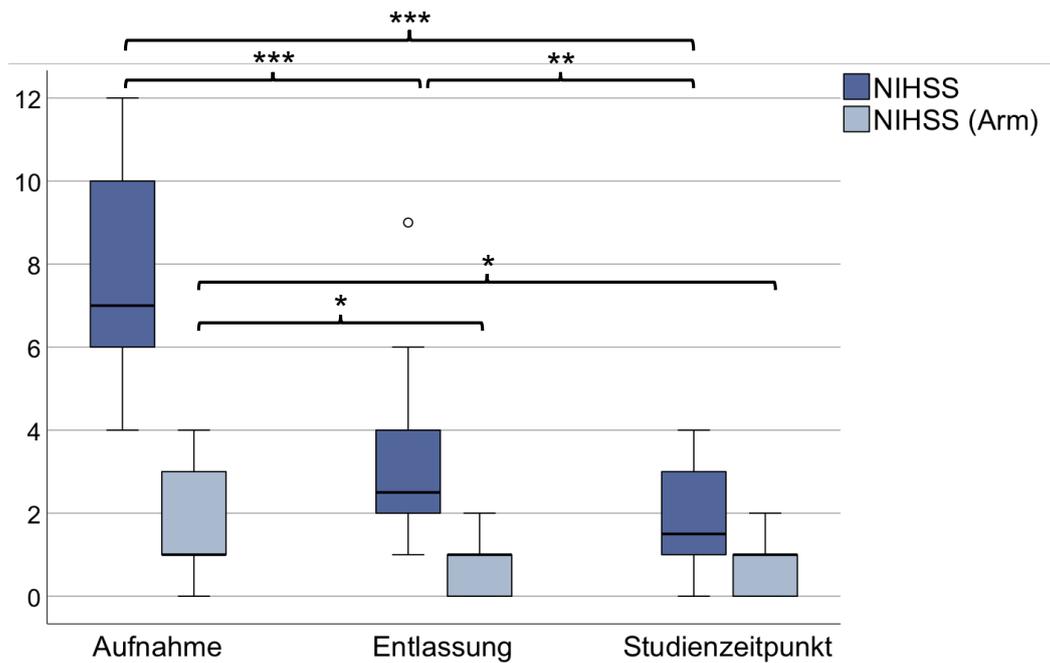


Abbildung 4 NIHSS der Patienten im Verlauf. Dargestellt sind Boxplots des NIHSS und des Arm-Items des NIHSS für den betroffenen Arm zu drei verschiedenen Zeitpunkten. Der Vergleich der Medianwerte erfolgte mit dem exakten Wilcoxon-Test. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

4.3. Läsionsausmaß

Abbildung 5 zeigt das Ergebnis der Bestimmung der Schlaganfallläsionen. Das mittlere Läsionsvolumen betrug $19,18 \text{ cm}^3$ ($SD = 28,17$). Dabei zeigte sich die höchste Überlappung der Läsionen in der Capsula interna.

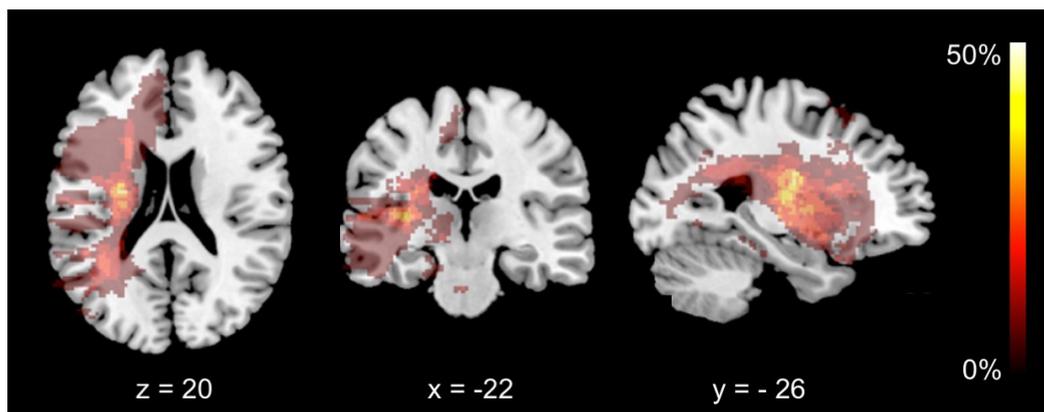


Abbildung 5 Übereinstimmung der Schlaganfallläsionen der Patienten. Die Abbildung stellt die in der chronischen Phase bestimmten Läsionen aller Patienten übereinandergelegt dar. Die Legende am rechten Bildrand ermöglicht die Einordnung, in welcher Größenordnung sich die Läsionen überlappen. Unter den Schnitten ist die jeweilige Position der Ebene auf der zu dem Schnittbild senkrechten Achse des MNI-Koordinatensystems angegeben.

4.4. Aufgabenperformanz unter Schein-Stimulation

Durch den Vergleich der Mittelwerte der 12 erhobenen Kinematikparameter (Geschwindigkeit, Genauigkeit, Effizienz und Gleichmäßigkeit für jede der drei Aufgaben) wurde die Performanz der Patienten und der Kontrollprobanden bei den motorischen Aufgaben unter Schein-Stimulation gegenübergestellt. Hierzu wurden die Mittelwerte mit t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen (Tabelle 5). Die Daten sind in Abbildung 6 grafisch dargestellt. In der Abbildung erfolgte zum aufgabenübergreifenden Vergleich der Parameter die Darstellung der standardisierten Mittelwerte.

	Kontrollprobanden	Patienten	t-Test		
	(n = 18)	(n = 18)	T-Wert	df	pFDR-korrig.
Fingertippen					
Geschwindigkeit	428,22 (± 80,37)	325,05 (± 93,54)	3,549	34,00	0,002
Genauigkeit	-6,51 (± 2,28)	-8,70 (± 3,49)	2,222	29,26	0,041
Effizienz	-173,58 (± 27,82)	-252,22 (± 82,77)	3,821	20,79	0,002
Gleichmäßigkeit	-2,04 (± 0,06)	-2,14 (± 0,16)	2,552	21,25	0,024
Zeigebewegungen					
Geschwindigkeit	12,54 (± 2,53)	9,43 (± 2,47)	3,728	34,00	0,002
Genauigkeit	-20,08 (± 2,60)	-20,47 (± 2,75)	0,433	34,00	0,668
Effizienz	-336,63 (± 63,01)	-539,42 (± 213,46)	3,866	19,94	0,002
Gleichmäßigkeit	-1,84 (± 0,37)	-2,58 (± 0,65)	4,180	26,92	< 0,001
Greifen					
Geschwindigkeit	9,77 (± 2,01)	7,79 (± 2,24)	2,799	34,00	0,012
Genauigkeit	-19,46 (± 7,60)	-23,47 (± 15,97)	0,965	24,33	0,376
Effizienz	-600,53 (± 136,59)	-906,60 (± 257,56)	0,454	25,86	< 0,001
Gleichmäßigkeit	-2,87 (± 0,26)	-3,65 (± 0,92)	3,465	19,76	0,003

Tabelle 5 Kinematikparameter unter Schein-Stimulation – Vergleich zwischen Kontroll- und Patientengruppe. Angabe der Mittelwerte der 12 Kinematikparameter mit Standardabweichung in Klammern. Die Mittelwerte wurden mit t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Einheiten: Geschwindigkeit: mm/s; Genauigkeit: 1/mm; Effizienz: 1/ms; Gleichmäßigkeit: 1/Anzahl der Peaks im Geschwindigkeitsprofil. df: Anzahl der Freiheitsgrade. pFDR-korrig : p-Wert des t-Tests korrigiert für multiple Vergleiche nach Benjamini-Hochberg.

Unter Schein-Stimulation schnitten die Patienten bei allen drei Aufgaben schlechter ab als die Kontrollgruppe. Die Mittelwerte für Effizienz, Geschwindigkeit und Gleichmäßigkeit waren über alle drei Aufgaben hinweg in der Patientengruppe signifikant geringer. Patienten benötigten im Vergleich zur Kontrollgruppe länger für die Ausführung der Aufgaben, erreichten niedrigere Maximalgeschwindigkeiten und wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe inhomogenere

Geschwindigkeitsprofile und somit eine reduzierte Gleichmäßigkeit auf.

Gesunde Probanden führten die Tippaufgabe bezogen auf die vorgegebene Zielhöhe für die Aufwärtsbewegung exakter durch. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe für den Parameter „Genauigkeit“ bei Zeige- und Greifaufgabe. Patienten trafen das erhöhte Ziel der Zeigeaufgabe ähnlich genau und hoben den Block ebenso exakt bis zur Zielmarkierung an wie die Probanden ohne Schlaganfall.

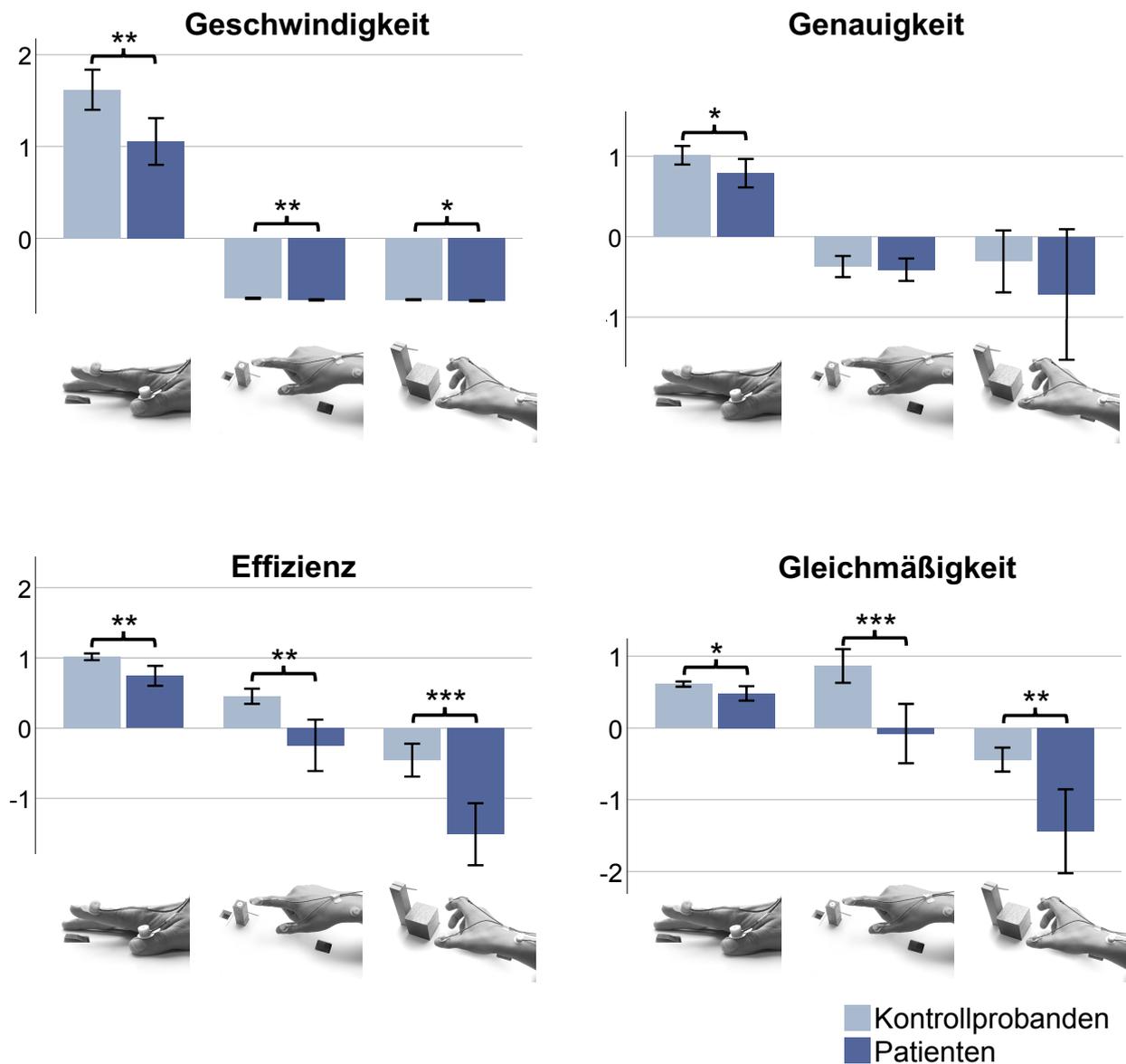


Abbildung 6 Mittelwerte der Kinematikparameter unter Schein-Stimulation. Die Mittelwerte wurden z-transformiert. Fehlerbalken zeigen das 95%ige-Konfidenzintervall an. Die Zuordnung zu den Aufgaben erfolgt über die Abbildungen unter den Balken. * $p_{FDR-korrigiert} < 0,05$; ** $p_{FDR-korrigiert} < 0,01$; *** $p_{FDR-korrigiert} < 0,001$

4.4.1. Clustering der Probanden

Die Clusteranalyse nach der k-means-Methode konvergierte nach 3 Iterationen und teilte die Probanden in zwei unterschiedlich große Cluster ein. Dabei wurden alle 18 Kontrollprobanden und 9 Patienten zu Cluster 1 ($n = 27$) und die restlichen 9 Patienten zu Cluster 2 ($n = 9$) zugeordnet. Dementsprechend bildete eine Patientengruppe in Bezug auf die Kinematikparameter bei den motorischen Aufgaben unter Schein-Stimulation eine gemeinsame Gruppe mit allen Kontrollprobanden. Diese Subgruppe wurde deshalb als „gut erholte Patientengruppe“ bezeichnet. Die Patientengruppe in Cluster 2 erzielte aufgabenübergreifend schlechtere motorische Leistungen. Aus diesem Grund wurden Patienten in dieser Gruppe von hier an auch „Patienten mit residuellem motorischen Defizit“ genannt. In Abbildung 7 ist die aufgabenübergreifende Leistung der Studienteilnehmer bei den drei motorischen Aufgaben mit Clusterzugehörigkeit dargestellt. Die zugehörigen Mittelwerte und die t-Tests sind in Tabelle 6 aufgeführt. Obwohl in der Analyse nur zwei Cluster gebildet wurden, wurde in der Abbildung eine dreifarbige Kodierung der untersuchten Studienteilnehmer verwendet, um die Patienten in Cluster 1 von den Kontrollprobanden desselben Clusters unterscheiden zu können. In der Abbildung ist erkennbar, dass sich die verschiedenen Kinematikparameter unterschiedlich stark zwischen den beiden Clustern unterscheiden.

Die Maximalgeschwindigkeit bei den Zeigebewegungen war in der Gruppe der gut erholten Patienten und der gesunden Probanden höher als in der Gruppe der Patienten mit Defizit. Im Vergleich der Mittelwerte der beiden Cluster für diesen Parameter ergab sich eine signifikant höhere Geschwindigkeit bei den Zeigebewegungen in Cluster 1 (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(34) = 4,346$; $p < 0,001$; $r = 0,60$). Auch die Maximalgeschwindigkeit bei der Greifaufgabe war in der Patientengruppe in Cluster 2 signifikant geringer als in der Gruppe „Cluster 1“ (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(34) = 4,146$; $p < 0,001$; $r = 0,60$). Die Effektstärke zeigte sowohl bei der Zeigeaufgabe als auch bei der Greifaufgabe einen starken Effekt an.

Bei keiner der drei Aufgaben konnte ein signifikanter Unterschied des Mittelwertes der Genauigkeit zwischen den beiden Clustern festgestellt werden. Bei der Verteilung der drei Gruppen im rechten oberen Graphen in Abbildung 7 ergab sich kein Hinweis auf ein systematisches Muster.

Die Effizienz war über alle Aufgaben hinweg in Cluster 2 geringer. Das bedeutet, dass die Patienten, die dem Cluster 2 zugeordnet wurden, für alle Aufgaben länger brauchten als die Patienten und gesunden Probanden in Cluster 1. In der aufgabenübergreifenden Darstellung der Effizienz in Abbildung 7 grenzten sich die beiden Cluster sichtbar ab. Zu beachten ist hier, dass die Patienten, die dem Cluster 1 zugeordnet wurden, eine homogene Gruppe mit allen

gesunden Probanden bildeten. Die Unterschiede der Effizienz zwischen den beiden Clustern waren für alle Aufgaben signifikant (Effizienz (Tippen): $t(8,96) = 5,451$; $p < 0,001$; $r = 0,88$. Effizienz (Zeigebewegungen): $t(8,80) = 6,945$; $p < 0,001$; $r = 0,92$. Effizienz (Greifaufgabe): $t(34) = 7,359$; $p < 0,001$; $r = 0,78$). Die Effektstärke ergab nach Gignac und Szodorai¹¹⁸ bei allen Aufgaben einem starken Effekt ($r > 0,3$).

Auch in der Gleichmäßigkeit bei der Durchführung der drei verschiedenen Bewegungen unterschieden sich die beiden Cluster. Das ist in der Grafik rechts unten in Abbildung 7 zu erkennen. Analog zur Abbildung für die Effizienz bildeten die Patienten in Cluster 1 eine homogene Gruppe mit den Kontrollprobanden, von der sich die Patienten in Cluster 2 bis auf eine Ausnahme deutlich abgrenzen ließen. Im Mittelwert war die Gleichmäßigkeit über alle Aufgaben hinweg in Cluster 2 signifikant geringer (Gleichmäßigkeit (Tippen): $t(8,50) = 2,972$; $p = 0,026$; $r = 0,71$. Gleichmäßigkeit (Zeigebewegungen): $t(34) = 7,532$; $p < 0,001$; $r = 0,79$. Gleichmäßigkeit (Greifaufgabe): $t(8,66) = 4,247$; $p = 0,026$; $r = 0,82$). Die Effektstärke sprach bei allen Aufgaben für einen starken Effekt.

Unterschiede zwischen den Patienten der beiden Cluster konnten nicht nur durch die kinematischen Messungen objektiviert werden. Im Action Research Arm Test (ARAT) schnitten die Patienten in Cluster 1 ($Mdn = 57$; $55 - 57$; $IQR = 2$) signifikant besser ab als die Patienten, die Cluster 2 bildeten ($Mdn = 44$; $36 - 56,5$; $IQR = 20,5$; exakter Mann-Whitney-U-Test: $U = 16,5$; $p = 0,031$; Effektstärke $r = 0,52$). Die relative Griffkraft der Patienten in Cluster 2 ($M = 0,78$; $SD = 0,22$) war geringer als die Griffkraft der Patienten in Cluster 1 ($M = 0,98$; $SD = 0,14$). Auch dieser Unterschied war signifikant (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(16) = -2,322$; $p = 0,034$; Effektstärke $r = 0,50$). Die Patienten in Cluster 2 zeigten somit im Gegensatz zur Gruppe der gut erhaltenen Patienten in Cluster 1 reduzierte Kraft und Geschicklichkeit in der betroffenen Hand. Die Unterscheidung zwischen gut erhaltenen Patienten und Patienten mit residuellem motorischen Defizit durch die kinematischen Analysen der Aufgabenperformanz ließ sich also durch die erhobenen Scores bestätigen.

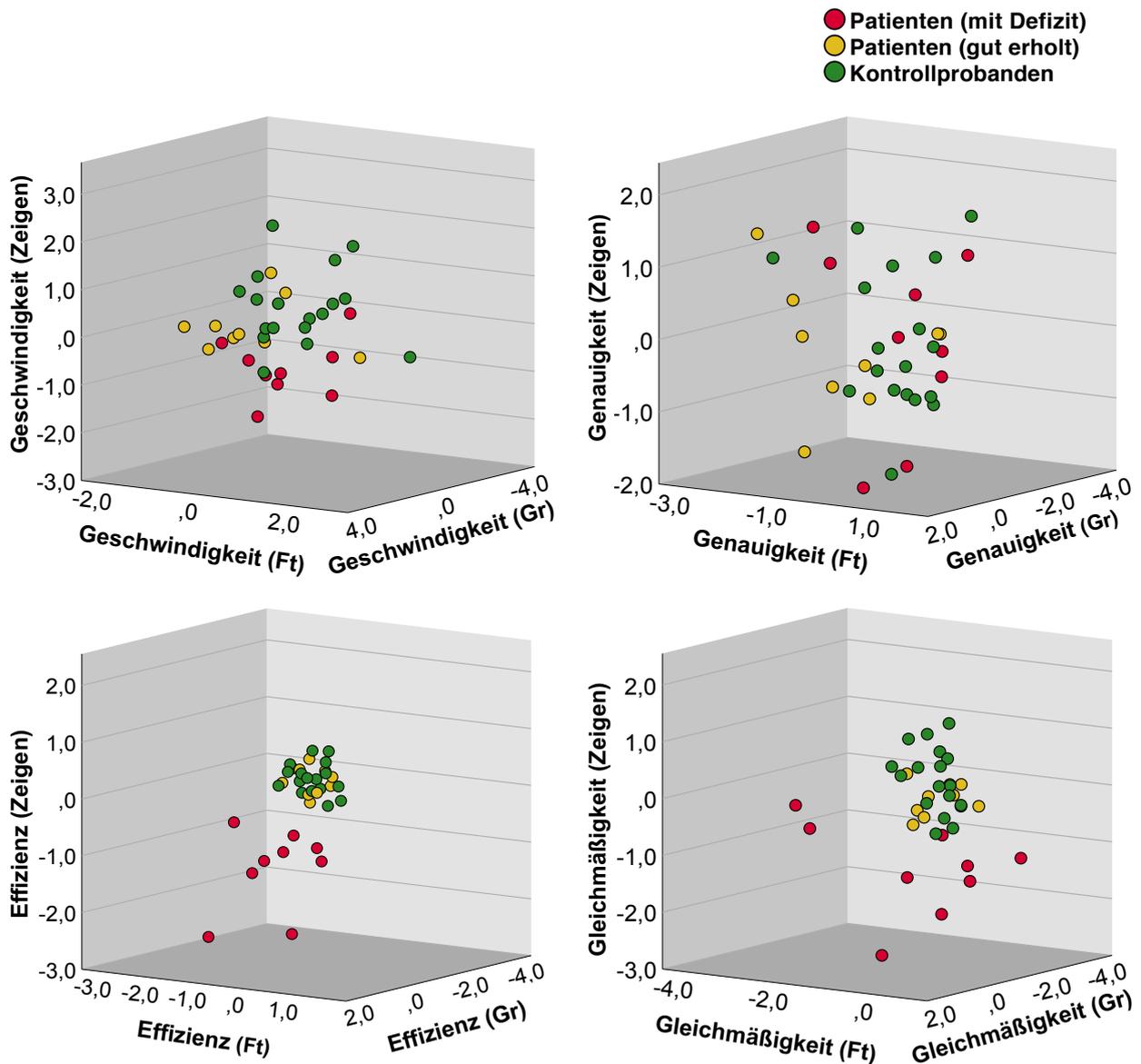


Abbildung 7 Aufgabenübergreifende Kinematikperformanz aufgeteilt nach Gruppen aus der Clusteranalyse. In den Graphen wurden die Parameter Geschwindigkeit, Genauigkeit, Effizienz und Gleichmäßigkeit unter Schein-Stimulation aufgabenübergreifend dargestellt. Es handelt sich bei den Kinematikparametern um die z-transformierten Werte. Patienten, die in der Clusteranalyse mit den 12 dargestellten Parametern in ein Cluster mit allen gesunden Probanden eingeordnet wurden, sind gelb dargestellt. Die 9 Patienten, die das zweite Cluster bildeten, sind rot markiert. Kontrollprobanden werden durch grüne Punkte repräsentiert. Ft: Fingertippen. Gr: Greifaufgabe.

	Cluster 1 (n = 27)	Cluster 2 (n = 9)	t-Test T-Wert	df	p_{FDR-korrig.}
Fingertippen					
Geschwindigkeit	0,14 (± 1,01)	-0,41 (± 0,90)	1,428	34,00	0,216
Genauigkeit	-0,05 (± 1,03)	0,14 (± 0,94)	-0,491	34,00	0,684
Effizienz	0,46 (± 0,41)	-1,38 (± 0,98)	5,451	8,96	< 0,001
Gleichmäßigkeit	0,36 (± 0,44)	-1,07 (± 1,42)	2,972	8,50	0,026
Zeigebewegungen					
Geschwindigkeit	0,34 (± 0,84)	-1,02 (± 0,72)	4,346	34,00	< 0,001
Genauigkeit	-0,01 (± 0,94)	0,02 (± 1,24)	-0,071	34,00	0,944
Effizienz	0,50 (± 0,32)	-1,49 (± 0,84)	6,945	8,80	< 0,001
Gleichmäßigkeit	0,45 (± 0,52)	-1,35 (± 0,87)	7,532	34,00	< 0,001
Greifen					
Geschwindigkeit	0,33 (± 0,89)	-0,99 (± 0,57)	5,173	22,08	< 0,001
Genauigkeit	0,08 (± 0,92)	-0,25 (± 1,23)	0,862	34,00	0,474
Effizienz	0,45 (± 0,55)	-1,34 (± 0,83)	7,359	34,00	< 0,001
Gleichmäßigkeit	0,43 (± 0,41)	-1,28 (± 1,18)	4,247	8,66	0,003

Tabelle 6 Kinematikparameter unter Schein-Stimulation für die ermittelten Cluster. Angabe der z-transformierten Mittelwerte mit Standardabweichung in Klammern. Die Mittelwerte wurden mit t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. df: Anzahl der Freiheitsgrade. p_{FDR-korrig.}: p-Wert des t-Tests korrigiert für multiple Vergleiche nach Benjamini-Hochberg.

4.5. fMRT-Aktivierungsmuster beim Fingertippen

In Abbildung 8 ist die fMRT-Aktivierung beim Fingertippen im Vergleich zum Grundzustand für die gesamte Patientengruppe und die Kontrollgruppe dargestellt. Abbildung 9 stellt die Gruppenkontraste für die beiden Patientensubgruppen dar.

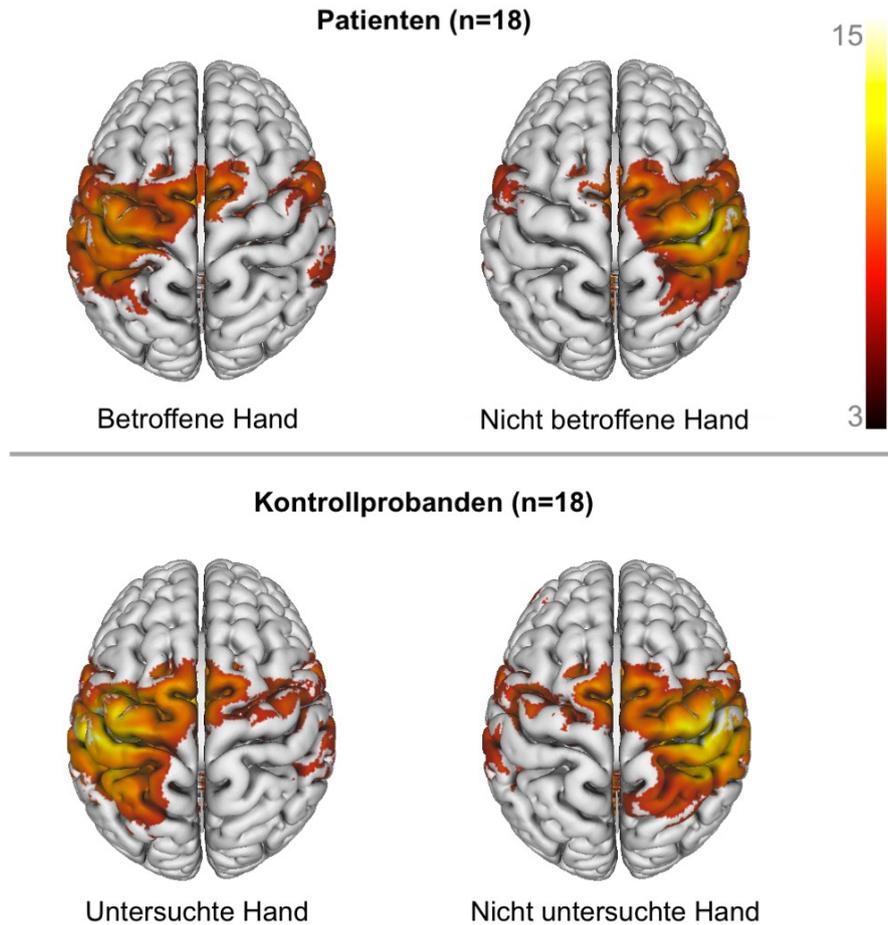


Abbildung 8 Gruppenkontraste Fingertippen vs. Baseline für Patienten und gesunde Kontrollprobanden. Für 10 Patienten und 9 gesunde Probanden wurden die Daten entlang der Mediansagittalebene gespiegelt, sodass die linke Hemisphäre der betroffenen Hemisphäre entspricht und die rechte Hand die im rTMS-Experiment untersuchte darstellt.

Sowohl bei Patienten als auch bei Kontrollprobanden zeigten sich die höchsten Aktivierungen beim Fingertippen über der Zentralregion kontralateral zur Hand, mit der die Bewegung durchgeführt wurde (siehe Tabelle 7). In allen Bedingungen waren Aktivierungen in der medialen Wand des aIPS in der zur bewegten Hand kontralateralen Hemisphäre messbar. In der Auswertung zeigte sich im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollprobanden ein ähnliches Muster der Aktivierung im motorischen System. Auch im Vergleich der betroffenen mit der nicht-betroffenen Hand der Patienten ähnelte sich die Verteilung des BOLD-Signals. Die Intensität des Signals war über der betroffenen Hemisphäre der Patienten in Relation zu

den gesunden Probanden und in Relation zur nicht primär betroffenen Hemisphäre geringer. Bei Subtraktion des Aktivierungsmusters der Patienten von dem Aktivierungsmuster gesunder Probanden beim Tippen mit der untersuchten Hand stellte sich der Intensitätsunterschied nach FWE-Korrektur jedoch als nicht signifikant heraus.

4.5.1. Aktivierungsmuster der Patientensubgruppen

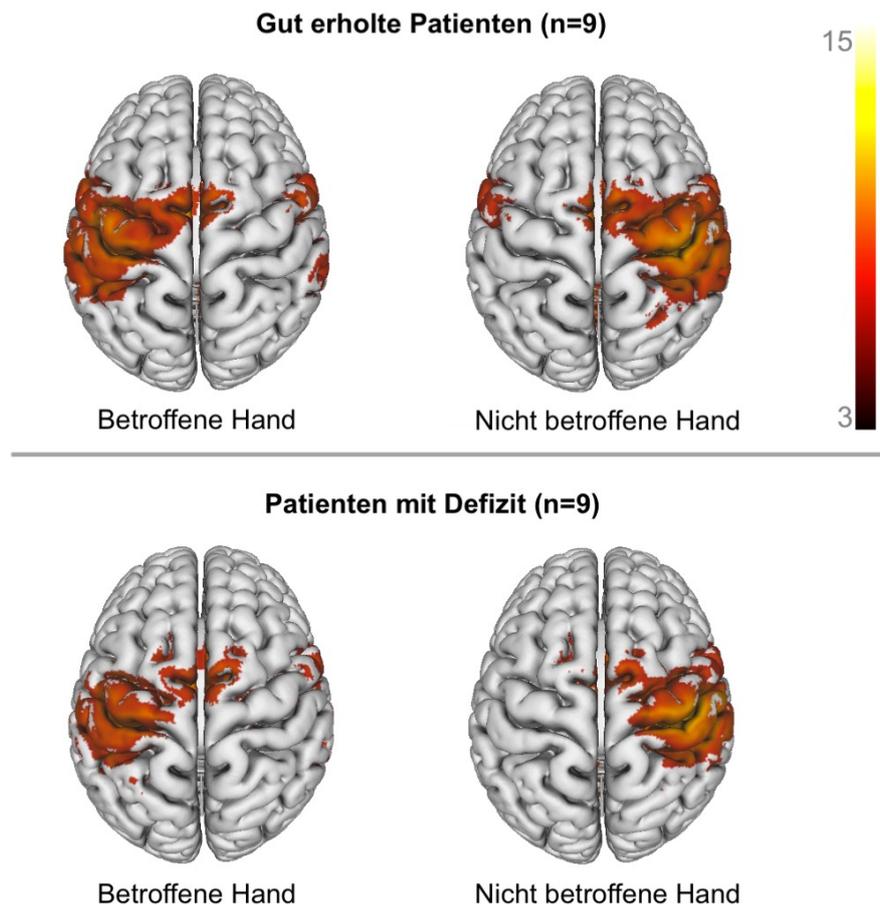


Abbildung 9 Gruppenkontraste Fingertippen vs. Baseline für Patientensubgruppen. Zur Spiegelung der Seiten siehe Abbildung 8.

Die Aktivierungsmuster der Patientensubgruppen (Patienten mit residuellem Defizit und gut erholte Patienten) unter den beiden Bedingungen „Fingertippen mit der betroffenen Hand“ und „Fingertippen mit der nicht betroffenen Hand“ ähnelte sich stark. Analog zur gesamten Gruppe der Patienten zeigten sich die höchsten T-Werte auch in beiden Subgruppen in der Zentralregion kontralateral zur bewegten Hand (siehe Tabelle 8 und Tabelle 9).

Die Patienten mit residuellem Defizit schienen beim Tippen mit der betroffenen Hand weniger aufgabenabhängige Aktivierung aufzuweisen als die gut erholten Patienten. In der Subtraktionsanalyse der beiden Patientensubgruppen erwies sich dieser Unterschied nach FWE-Korrektur als nicht signifikant.

a) Patienten (n=18), betroffene Hand

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm			
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	(Z_E)	p_{uncorr}				
0.000	5	0.000	0.000	18401	0.000	0.000	0.000	12.54	Inf	0.000	-34	-22	50	
						0.000	0.000	12.14	Inf	0.000	-6	-6	62	
						0.000	0.000	11.10	Inf	0.000	-8	4	40	
		0.000	0.000	5622	0.000	0.000	0.000	11.31	Inf	0.000	0.000	30	-62	-24
						0.000	0.000	9.95	7.74	0.000	22	-48	-22	
						0.000	0.000	7.83	6.56	0.000	58	-66	-8	
		0.000	0.000	1770	0.000	0.000	0.000	8.82	7.14	0.000	0.000	-36	-60	-22
						0.003	0.001	6.01	5.35	0.000	-18	-70	-22	
						0.010	0.002	5.64	5.08	0.000	-50	-66	-14	
		0.000	0.000	1703	0.000	0.000	0.000	8.32	6.85	0.000	0.000	54	-32	28
						0.001	0.000	6.42	5.64	0.000	58	-32	36	
						0.001	0.000	6.25	5.52	0.000	58	-16	20	
		0.000	0.000	780	0.000	0.000	0.000	7.83	6.56	0.000	0.000	24	0	4
						0.004	0.001	5.89	5.26	0.000	14	0	-2	
						0.013	0.002	5.55	5.01	0.000	22	-4	-6	

b) Patienten (n=18), nicht betroffene Hand

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm						
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	(Z_E)	p_{uncorr}							
0.000	6	0.000	0.000	16306	0.000	0.000	0.000	18.70	Inf	0.000	36	-20	46				
						0.000	0.000	12.21	Inf	0.000	50	-22	50				
						0.000	0.000	11.97	Inf	0.000	30	-20	70				
		0.000	0.000	4937	0.000	0.000	0.000	13.32	Inf	0.000	0.000	-20	-50	-22			
						0.000	0.000	11.20	Inf	0.000	-8	-54	-16				
						0.000	0.000	10.87	Inf	0.000	-36	-60	-22				
		0.000	0.000	2067	0.000	0.001	0.000	6.43	5.64	0.000	0.000	-16	2	0			
						0.003	0.001	5.98	5.33	0.000	-46	12	4				
						0.004	0.001	5.91	5.28	0.000	-38	16	0				
		0.000	0.000	1777	0.000	0.001	0.000	6.31	5.56	0.000	0.000	56	-64	-6			
						0.002	0.000	6.15	5.45	0.000	30	-62	-24				
						0.012	0.002	5.58	5.03	0.000	40	-54	-20				
		0.012	0.002	315	0.001	0.007	0.001	5.74	5.15	0.000	0.000	-58	-42	22			
						0.018	0.003	287	0.002	0.013	0.002	5.56	5.02	0.000	-48	-40	38
						0.694	0.127	4.11	3.86	0.000	-56	-34	40				

c) Kontrollprobanden (n=18), untersuchte Hand

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm			
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	(Z_E)	p_{uncorr}				
0.000	4	0.000	0.000	20619	0.000	0.000	0.000	16.92	Inf	0.000	-48	-22	54	
						0.000	0.000	16.26	Inf	0.000	-34	-24	54	
						0.000	0.000	16.02	Inf	0.000	-38	-22	46	
		0.000	0.000	4996	0.000	0.000	0.000	16.32	Inf	0.000	0.000	24	-48	-24
						0.000	0.000	12.22	Inf	0.000	6	-62	-20	
						0.000	0.000	10.84	Inf	0.000	20	-60	-52	
		0.000	0.000	1665	0.000	0.000	0.000	9.01	7.25	0.000	0.000	54	-32	28
						0.000	0.000	7.71	6.49	0.000	58	-16	20	
						0.001	0.000	6.46	5.67	0.000	56	-18	40	
		0.000	0.000	1301	0.000	0.003	0.000	6.01	5.35	0.000	0.000	-26	-62	-22
						0.007	0.001	5.73	5.15	0.000	-48	-70	-12	
						0.017	0.002	5.49	4.96	0.000	-44	-50	-22	

d) Kontrollprobanden (n=18), nicht untersuchte Hand

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm			
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	(Z_E)	p_{uncorr}				
0.000	5	0.000	0.000	19601	0.000	0.000	0.000	20.90	Inf	0.000	36	-22	46	
						0.000	0.000	18.03	Inf	0.000	46	-14	56	
						0.000	0.000	16.42	Inf	0.000	30	-20	62	
		0.000	0.000	4488	0.000	0.000	0.000	14.77	Inf	0.000	0.000	-18	-50	-22
						0.000	0.000	11.46	Inf	0.000	-20	-58	-52	
						0.000	0.000	7.40	6.29	0.000	-4	-68	-40	
		0.000	0.000	1349	0.000	0.000	0.000	8.41	6.91	0.000	0.000	28	-62	-24
						0.000	0.000	6.63	5.78	0.000	40	-52	-34	
						0.000	0.000	6.62	5.78	0.000	52	-62	2	
		0.000	0.000	2387	0.000	0.000	0.000	7.97	6.65	0.000	0.000	-58	-36	22
						0.000	0.000	7.62	6.43	0.000	-60	-18	20	
						0.003	0.001	6.02	5.35	0.000	-52	-36	44	
		0.029	0.008	256	0.003	0.086	0.013	4.97	4.57	0.000	0.000	-32	40	22

Tabelle 7 Gruppenkontraste Fingertippen vs. Baseline für Patienten und gesunde Kontrollprobanden

a) Gut erholte Patienten (n=9), betroffene Hand

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	(Z_E)	p_{uncorr}			
0.000	7	0.000	0.000	9861	0.000	0.000	0.000	9.45	7.49	0.000	-34	-24	54
						0.000	0.000	9.41	7.46	0.000	-6	-6	62
						0.000	0.000	8.83	7.15	0.000	-40	-10	60
		0.000	0.000	3451	0.000	0.000	0.000	8.00	6.67	0.000	20	-48	-20
						0.000	0.000	7.82	6.55	0.000	28	-62	-24
						0.001	0.000	6.37	5.60	0.000	6	-62	-22
		0.000	0.000	839	0.000	0.001	0.000	6.41	5.63	0.000	-34	-60	-24
						0.477	0.090	4.32	4.04	0.000	-44	-66	-20
						0.507	0.095	4.29	4.01	0.000	-18	-68	-22
		0.000	0.000	933	0.000	0.001	0.000	6.41	5.63	0.000	-16	-12	-8
						0.020	0.005	5.44	4.92	0.000	-10	-20	-14
						0.031	0.007	5.30	4.82	0.000	-16	2	0
		0.000	0.000	677	0.000	0.004	0.002	5.88	5.25	0.000	50	0	52
						0.331	0.059	4.49	4.18	0.000	58	8	34
						0.512	0.095	4.29	4.01	0.000	50	12	16
		0.003	0.001	431	0.000	0.009	0.003	5.68	5.11	0.000	24	0	4
						0.234	0.042	4.62	4.29	0.000	12	2	6
						0.256	0.045	4.59	4.26	0.000	12	-2	-4
		0.000	0.000	947	0.000	0.015	0.004	5.53	4.99	0.000	54	-32	28
						0.045	0.009	5.18	4.73	0.000	62	-26	26
						0.071	0.014	5.04	4.62	0.000	60	-30	36

b) Gut erholte Patienten (n=9), nicht betroffene Hand

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	(Z_E)	p_{uncorr}			
0.000	7	0.000	0.000	10051	0.000	0.000	0.000	12.99	Inf	0.000	36	-18	48
						0.000	0.000	11.79	Inf	0.000	32	-22	56
						0.000	0.000	9.00	7.24	0.000	30	-20	72
		0.000	0.000	3111	0.000	0.000	0.000	10.34	Inf	0.000	-20	-48	-22
						0.000	0.000	8.42	6.91	0.000	-8	-54	-16
						0.000	0.000	7.82	6.56	0.000	-30	-60	-22
		0.000	0.000	1490	0.000	0.000	0.000	7.21	6.17	0.000	16	-16	-2
						0.000	0.000	7.20	6.17	0.000	24	0	4
						0.000	0.000	6.88	5.95	0.000	20	-6	-4
		0.002	0.001	454	0.000	0.000	0.000	6.62	5.78	0.000	-18	-58	-50
						0.961	0.362	3.72	3.54	0.000	-2	-68	-38
		0.010	0.003	330	0.001	0.010	0.003	5.64	5.08	0.000	-14	2	-2
						0.313	0.062	4.51	4.19	0.000	-8	-20	-14
						0.385	0.073	4.42	4.12	0.000	-10	-12	-8
		0.027	0.007	261	0.003	0.010	0.003	5.63	5.07	0.000	-64	-36	24
		0.000	0.000	1083	0.000	0.018	0.005	5.46	4.94	0.000	-50	8	16
						0.052	0.011	5.13	4.69	0.000	-54	10	34
						0.331	0.064	4.49	4.17	0.000	-46	10	4

Tabelle 8 Gruppenkontraste Fingertippen vs. Baseline für die Subgruppe der gut erholten Patienten

a) Patienten mit Defizit (n=9), betroffene Hand

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>T</i>	(<i>Z</i> _E)	<i>p</i> _{uncorr}	
0.000	9	0.000	0.000	8247	0.000	0.000	0.000	9.02	7.26	0.000	-32 -20 50
						0.000	0.000	8.73	7.10	0.000	-10 6 38
						0.000	0.000	8.32	6.85	0.000	-6 -8 62
		0.000	0.000	2844	0.000	0.000	0.000	8.57	7.00	0.000	30 -60 -24
						0.000	0.000	7.50	6.35	0.000	36 -54 -24
						0.006	0.003	5.79	5.19	0.000	54 -70 -8
		0.000	0.000	630	0.000	0.000	0.000	7.63	6.44	0.000	56 -36 30
						0.414	0.087	4.39	4.10	0.000	52 -24 28
						0.628	0.145	4.17	3.92	0.000	58 -16 20
		0.000	0.000	686	0.000	0.001	0.000	6.32	5.57	0.000	-36 -60 -22
						0.296	0.067	4.53	4.21	0.000	-50 -66 -14
						0.350	0.073	4.46	4.16	0.000	-20 -72 -20
		0.008	0.002	349	0.001	0.011	0.004	5.61	5.05	0.000	20 0 4
						0.031	0.010	5.30	4.82	0.000	26 6 -4
						0.095	0.027	4.94	4.54	0.000	20 -2 -4
		0.044	0.010	228	0.004	0.011	0.004	5.60	5.05	0.000	-20 -6 -4
						0.077	0.023	5.01	4.59	0.000	-18 0 4
		0.021	0.005	278	0.002	0.057	0.018	5.11	4.67	0.000	-38 16 -2
						0.348	0.073	4.46	4.16	0.000	-46 12 0
						0.541	0.119	4.26	3.99	0.000	-28 20 8
		0.007	0.002	354	0.001	0.187	0.046	4.71	4.35	0.000	56 -2 42
						0.301	0.067	4.52	4.21	0.000	58 8 34
						0.904	0.287	3.85	3.64	0.000	48 0 50
		0.005	0.002	387	0.000	0.213	0.050	4.66	4.32	0.000	30 20 -4
						0.357	0.074	4.45	4.15	0.000	28 22 4
						0.894	0.279	3.87	3.66	0.000	46 12 0

b) Patienten mit Defizit (n=9), nicht betroffene Hand

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>T</i>	(<i>Z</i> _E)	<i>p</i> _{uncorr}	
0.000	4	0.000	0.000	8471	0.000	0.000	0.000	14.36	Inf	0.000	36 -20 46
						0.000	0.000	11.29	Inf	0.000	42 -18 58
						0.000	0.000	10.68	Inf	0.000	30 -20 62
		0.000	0.000	1961	0.000	0.000	0.000	8.72	7.08	0.000	-20 -52 -24
						0.000	0.000	8.52	6.97	0.000	-36 -60 -22
						0.000	0.000	7.39	6.29	0.000	-8 -54 -16
		0.000	0.000	1035	0.000	0.000	0.000	7.09	6.09	0.000	26 8 -4
						0.001	0.000	6.25	5.52	0.000	24 0 4
						0.176	0.038	4.73	4.37	0.000	16 -16 4
		0.000	0.000	1128	0.000	0.001	0.000	6.39	5.62	0.000	42 -56 -18
						0.051	0.014	5.14	4.70	0.000	48 -66 -12
						0.156	0.035	4.77	4.41	0.000	42 -72 -14

Tabelle 9 Gruppenkontraste Fingertippen vs. Baseline für die Subgruppe der Patienten mit residuellem Defizit

4.6. Funktionelle Konnektivität im Ruhezustand

Zur Identifizierung schlaganfallabhängiger Konnektivitätsänderungen wurde die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand zwischen den Regionen dPMC, M1 und aIPS beider Hemisphären berechnet und zwischen den Gruppen alle Patienten (I), Patienten mit residuellem Defizit (II), gut erholte Patienten (III) und Kontrollprobanden (IV) verglichen. Abbildung 10 zeigt das Ergebnis des Vergleichs.

Bei den gut erholten Patienten zeigte sich im Vergleich zu den Patienten mit residuellem Defizit vor FDR-Korrektur eine signifikant höhere Konnektivität zwischen dPMC und aIPS der ipsiläsionellen Hemisphäre, zwischen dem aIPS beider Hemisphären, zwischen dem M1 beider Hemisphären und zwischen dem M1 der kontraläsionellen Hemisphäre und dem aIPS auf der ipsiläsionellen Seite. Hiervon wiesen zwei Verbindungen auch nach FDR-Korrektur eine zwischen den beiden Gruppen signifikant unterschiedliche Konnektivität auf: Patienten, die anhand ihrer Performanz bei den motorischen Aufgaben unter Schein-Stimulation einem Cluster mit allen Kontrollprobanden zugeordnet und damit als „gut erholt“ eingestuft wurden, zeigten im Vergleich zu den Patienten mit residuellem Defizit eine signifikant höhere funktionelle Konnektivität von dPMC und aIPS der ipsiläsionellen Hemisphäre (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(15,63) = 3,27$; $p_{FDR-korrigiert} = 0,038$; Effektstärke $r = 0,64$). Weiterhin war die funktionelle Konnektivität zwischen dem aIPS beider Hemisphären in der Gruppe der gut erholten Patienten signifikant höher als in der Gruppe der Patienten mit Defizit (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(15,45) = 4,15$; $p_{FDR-korrigiert} = 0,015$; Effektstärke $r = 0,73$).

Der Vergleich aller Patienten mit der Kontrollgruppe ergab eine Tendenz zu höherer Konnektivität zwischen dPMC und M1 in der nicht betroffenen Hemisphäre für die Gruppe der Patienten. Nach Korrektur für multiple Vergleiche war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant.

Im Vergleich der gut erholten Patienten mit der Kontrollgruppe ergaben die t-Tests vor FDR-Korrektur bei 5 der 15 untersuchten Verbindungen eine signifikant höhere funktionelle Konnektivität in der Gruppe der gut erholten Patienten. Eine höhere zeitliche Korrelation des fMRT-Signals im Ruhezustand fand sich in der gut erholten Patientensubgruppe zwischen den beiden dorsalen Prämotorkortizes, den beiden Seeds im primär motorischen Kortex, dem dPMC und dem aIPS einer Hemisphäre, sowohl auf der ipsi- als auch der kontraläsionellen Seite, und zwischen dem dPMC der kontraläsionellen Hemisphäre und dem aIPS auf der vom Schlaganfall betroffenen Seite. Nach FDR-Korrektur waren diese Unterschiede zur Kontrollgruppe nicht signifikant.

Die Gegenüberstellung der Patientensubgruppe mit residuellem Defizit mit der Kontrollgruppe ergab einen Trend zu höherer funktioneller Konnektivität zwischen dPMC und M1 der

kontraläsionellen Hemisphäre in der Patientengruppe. Auch dieser Gruppenunterschied ist nach Korrektur für multiple Vergleiche als nicht signifikant zu werten.

Wie oben beschrieben fanden wir in der Gruppe aller Patienten und den beiden Patientensubgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf der Ebene der t-Tests vor FDR-Korrektur zwischen einigen Regionen eine signifikant höhere funktionelle Konnektivität. Andersherum ergab sich keine Verbindung zweier Regionen, die in der Kontrollgruppe eine signifikant höhere funktionelle Konnektivität als in den Patientengruppen aufwies.

Zusammenfassend zeigten Patienten, die sich gemessen an der Leistung bei den motorischen Aufgaben auf das Niveau gesunder Kontrollprobanden erhol haben, höhere frontoparietale Konnektivität in der geschädigten Hemisphäre und höhere interhemisphärische Konnektivität zwischen beiden aIPS als bei beeinträchtigten Patienten.

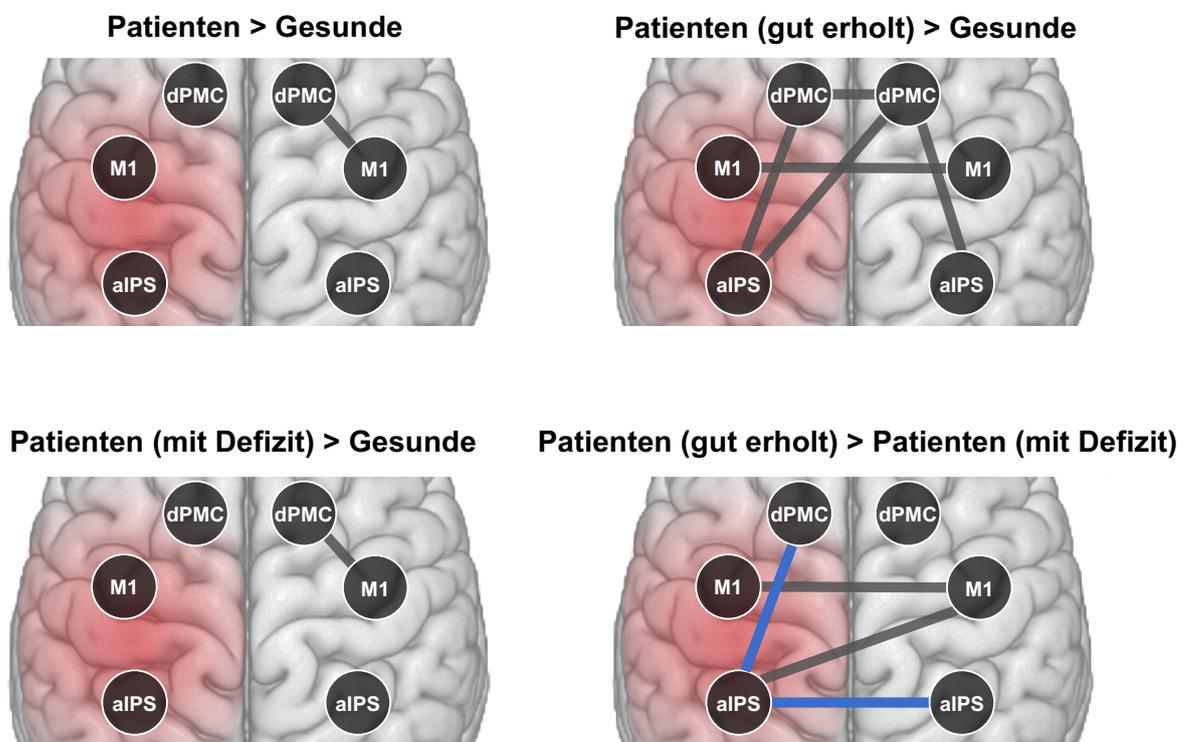


Abbildung 10 Funktionelle Konnektivität im Ruhezustand im Gruppenvergleich. Dargestellt sind die Verbindungen, die sich im Gruppenvergleich in ihrer funktionellen Konnektivität unterscheiden. Die blauen Verbindungen sind nach FDR-Korrektur für multiple Vergleiche signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen ($p < 0,05$). Die grauen Verbindungen unterscheiden sich ohne Korrektur signifikant ($p < 0,05$) zwischen den jeweiligen Gruppen. Die linke, vom Schlaganfall betroffene Hemisphäre ist rot dargestellt.

Untersuchte Verbindung	Gruppe	Funkt. Konnektivität
dPMC (ipsilateral) – M1 (ipsilateral)	Kontrollprobanden	0,56 (± 0,41)
	Patienten	0,87 (± 0,43)
	Patientensubgruppe (mit Defizit)	0,92 (± 0,35)
dPMC (ipsilateral) – dPMC (kontralateral)	Kontrollprobanden	0,83 (± 0,41)
	Patientensubgruppe (gut erholt)	1,12 (± 0,30)
dPMC (ipsilateral) – aIPS (kontralateral)	Kontrollprobanden	0,56 (± 0,34)
	Patientensubgruppe (gut erholt)	0,80 (± 0,18)
dPMC (kontralateral) – aIPS (kontralateral)	Kontrollprobanden	0,56 (± 0,40)
	Patientensubgruppe (mit Defizit)	0,48 (± 0,24)
	Patientensubgruppe (gut erholt)	0,89 (± 0,28)
dPMC (ipsilateral) – aIPS (ipsilateral)	Kontrollprobanden	0,55 (± 0,36)
	Patientensubgruppe (gut erholt)	0,84 (± 0,31)
M1 (ipsilateral) – M1 (kontralateral)	Kontrollprobanden	0,80 (± 0,38)
	Patientensubgruppe (mit Defizit)	0,74 (± 0,41)
	Patientensubgruppe (gut erholt)	1,12 (± 0,33)
M1 (ipsilateral) – aIPS (kontralateral)	Patientensubgruppe (mit Defizit)	0,37 (± 0,23)
	Patientensubgruppe (gut erholt)	0,68 (± 0,26)
aIPS (ipsilateral) – aIPS (kontralateral)	Patientensubgruppe (mit Defizit)	0,57 (± 0,27)
	Patientensubgruppe (gut erholt)	1,16 (± 0,33)

Tabelle 10 Mittelwerte der funktionellen Konnektivität. Angegeben ist die funktionelle Konnektivität, errechnet aus der zeitlichen Korrelation des fMRT-Signals jeweils zweier Regionen im Ruhezustand. Die Standardabweichung ist in Klammern dargestellt. Die Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurden mittels Fisher-Transformation standardisiert. Es erfolgte die Angabe aller Verbindungen, die sich im unkorrigierten Gruppenvergleich signifikant ($p < 0,05$) unterschieden (siehe Abbildung 10). Die Bezeichnungen „ipsilateral“ und „kontralateral“ sind relativ zur untersuchten Hand angegeben. Bei Patienten ist die kontralaterale Hemisphäre die vom Schlaganfall betroffene. Funkt: Funktionelle.

4.7. rTMS-Stimulationseffekt bei aIPS-Stimulation im Seitenvergleich

Der Einfluss von rTMS auf die Motorik während der Interferenz mit dem aIPS der ipsi-beziehungsweise kontralateralen Seite wurde mit ANOVAs mit den Faktoren „Gruppe“ und „Seite des stimulierten aIPS“ untersucht. Vor Korrektur für multiple Vergleiche fand sich eine Interaktion zwischen den beiden Faktoren bei Betrachtung der Gleichmäßigkeit beim Fingertippen $F(2) = 6,285$; $p = 0,005$; $p_{FDR\text{-korrigiert}} = 0,060$; $\eta_p^2 = 0,276$). Der p-Wert dieser Interaktion lag nach Benjamini-Hochberg-Korrektur knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05. In der Post-hoc-Analyse stellte sich heraus, dass der Trend einer Interaktion am ehesten vom Stimulationseffekt in der Gruppe der Patienten mit Defizit getrieben wurde (siehe Abbildung 11). Eine Interferenz mit dem ipsiläsionellen aIPS hatte im Vergleich zur Schein-Stimulation nahezu keine Auswirkung auf die Gleichmäßigkeit beim Tippen mit der vom Schlaganfall betroffenen Hand (Mittelwert der relativen Abweichung: $M = 0,19$; $SD = 4,48$). Bei Abgabe von rTMS-Pulsen über dem kontraläsionellen aIPS zeigte sich jedoch eine Verringerung der Gleichmäßigkeit der Bewegungen (Mittelwert der relativen Abweichung: $M = -3,10$; $SD = 5,67$). Der Unterschied dieser beiden Mittelwerte war signifikant (t-Test für verbundene Stichproben: $t(8) = 2,752$; $p = 0,025$; $n = 9$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Gleichmäßigkeit zwischen den beiden untersuchten Stimulationsbedingungen in der Gruppe der gut erhaltenen Patienten und in der Kontrollgruppe.

Aufgabe	Parameter	F-Wert	df	p	p _{FDR-korrig.}
	Effizienz	1,389	2	0,263	0,631
	Gleichmäßigkeit	6,285	2	0,005	0,060
	Geschwindigkeit	0,220	2	0,804	0,877
	Genauigkeit	0,430	2	0,654	0,872
	Effizienz	1,949	2	0,158	0,474
	Gleichmäßigkeit	0,016	2	0,984	0,984
	Geschwindigkeit	0,947	2	0,398	0,682
	Genauigkeit	3,285	2	0,050	0,300
	Effizienz	2,999	2	0,064	0,256
	Gleichmäßigkeit	0,309	2	0,736	0,883
	Geschwindigkeit	0,931	2	0,404	0,606
	Genauigkeit	0,950	2	0,397	0,682

Tabelle 11 Ergebnisse der ANOVAs für die Interaktion der Faktoren „Gruppe“ und „Seite des stimulierten aIPS“. Dargestellt sind die Ergebnisse der 12 Varianzanalysen mit dem Innersubjektfaktor „stimulierte Seite des aIPS“ (ipsi- oder kontralateral zur untersuchten Hand) und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (gut erholte Patienten, Patienten mit Defizit und Kontrollprobanden). df: Anzahl der Freiheitsgrade. p: p-Wert der einzelnen Varianzanalysen. p_{FDR-korrig.}: nach Benjamini-Hochberg für multiple Vergleiche korrigierter p-Wert.

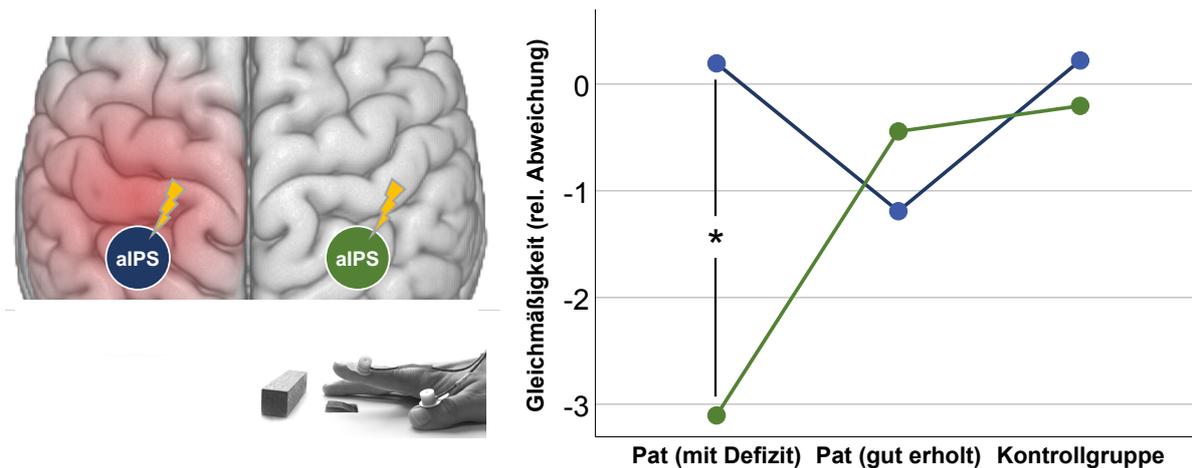


Abbildung 11 ANOVA mit den Faktoren „stimulierter aIPS“ und „Gruppe“ für die Gleichmäßigkeit beim Fingertippen. Die Grafik links in der Abbildung veranschaulicht die in der ANOVA verglichenen Stimulationsbedingungen (aIPS kontralateral zur bewegten Hand in blau; aIPS ipsilateral zur bewegten Hand in grün). Die bei Patienten vom Schlaganfall betroffene Hemisphäre ist rot dargestellt. Das Diagramm rechts im Bild zeigt die relativen Abweichungen des Kinematikparameters „Gleichmäßigkeit“ unter den beiden Stimulationsbedingungen im Vergleich zur Schein-Stimulation. Die beiden Linien können anhand der Farben zu den beiden Stimulationsbedingungen zugeordnet werden. Pat: Patienten. rel.: relative. * $p < 0,05$.

4.8. Konnektivitätsabhängiger rTMS-Effekt in der Patientengruppe

Wir untersuchten die jeweilige Rolle einer stimulierten Region für die Motorik in Abhängigkeit von der funktionellen Konnektivität mit anderen motorisch relevanten Arealen. Hierzu testeten wir die Korrelation zwischen den durch online-rTMS hervorgerufenen Änderungen der motorischen Performanz und den *schlaganfallassoziierten* Verbindungen (Tabelle 12 und Tabelle 13). Als solche wurden alle Verbindungen definiert, die sich in der Analyse der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand zwischen Patienten und Gesunden oder zwischen den beiden Patientensubgruppen vor FDR-Korrektur unterschieden (Kapitel 4.6).

Ohne FDR-Korrektur zeigten sich für alle 3 stimulierten Regionen (ipsiläsioneller aIPS, kontraläsioneller aIPS und kontraläsioneller M1) signifikante konnektivitätsabhängige Stimulationseffekte. Nach Korrektur für multiple Vergleiche konnten in der Patientengruppe statistisch signifikante konnektivitätsabhängige Stimulationseffekte bei Durchführung der Greifaufgabe festgestellt werden. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation von dem Effekt der Stimulation des kontraläsionellen M1 auf die Geschwindigkeit mit der funktionellen Konnektivität dieser Region mit dem ipsiläsionellen M1. Weiterhin fanden wir eine signifikante Korrelation von dem Einfluss der kontraläsionellen aIPS-Stimulation auf die Genauigkeit der Bewegung mit der funktionellen Konnektivität dieser Region mit dem ipsiläsionellen aIPS (Abbildung 12).

Unter Abgabe von rTMS-Pulsen über dem kontraläsionellen primär motorischen Kortex während der Durchführung der Greifaufgabe erreichten einige Patienten im Vergleich zur Schein-Stimulationsbedingung höhere Geschwindigkeiten beim Greifen nach dem Holzblock (Abbildung 12a). Andere Patienten erzielten unter der gleichen Bedingung jedoch langsamere Maximalgeschwindigkeiten als unter der Kontrollbedingung. Ob die Abgabe von rTMS-Pulsen über dem M1 der kontraläsionellen Hemisphäre zu höheren oder zu niedrigen Geschwindigkeiten bei der Greifaufgabe führte, hing von der interhemisphärischen Konnektivität zwischen den beiden primären Motorkortizes ab. Bei Patienten mit höherer interhemisphärischer Konnektivität führte das Erzeugen einer virtuellen Läsion mittels rTMS zu verringerten Geschwindigkeiten, während bei Patienten mit niedrigerer funktioneller Konnektivität bei der Abgabe von rTMS-Pulsen höhere Maximalgeschwindigkeiten als unter Schein-Stimulation erreicht wurden (Korrelationskoeffizient nach Pearson: $r = -0,662$; $p_{FDR-korrigiert} = 0,036$). Bei den gut erhaltenen Patienten zeigte sich im Vergleich zur Patientengruppe mit residuellem Defizit hierbei, wie in Kapitel 4.6 beschrieben, ein Trend zu höherer interhemisphärischer Konnektivität zwischen den beiden primären Motorkortizes.

Während der Abgabe von rTMS-Pulsen über dem kontraläsionellen aIPS konnte ein konnektivitätsabhängiger Effekt auf die Genauigkeit bei der Durchführung der Greifaufgabe festgestellt werden (Abbildung 12b). Bei Patienten mit höherer interhemisphärischer funktioneller Konnektivität beider aIPS führte die Stimulation des kontraläsionellen aIPS im Vergleich zur Schein-Stimulation zu einer höheren Abweichung von der Zielmarkierung beim Anheben des Holzblocks. Bei Patienten mit niedrigerer Konnektivität führte die Abgabe von rTMS-Pulsen über dem kontraläsionellen aIPS im Vergleich zur Kontrollbedingung zu niedrigeren Abweichungen von der Zielmarkierung (Korrelationskoeffizient nach Pearson: $r = -0,653$; $p_{FDR-korrigiert} = 0,036$). Unter kontraläsioneller aIPS-Stimulation verbesserte sich also bei Patienten mit niedrigerer interhemisphärischer aIPS-Konnektivität die Genauigkeit bei der Ausführung der Greifaufgabe. Bei Patienten, die eine höhere funktionelle Konnektivität aufwiesen, stellten wir eine Verschlechterung der Genauigkeit unter derselben Stimulationsbedingung fest. Die interhemisphärische funktionelle aIPS-Konnektivität im Ruhezustand war in Gruppe der gut erhaltenen Patienten im Vergleich zu den Patienten mit residuellem Defizit signifikant höher (siehe Kapitel 4.6).

Zusammenfassend unterschied sich die Rolle des kontraläsionellen M1 und des kontraläsionellen aIPS für die Durchführung der Greifaufgabe in Abhängigkeit von der funktionellen Konnektivität der jeweiligen Region mit dem homologen Areal der ipsiläsionellen Hemisphäre.

stim. Region x Konnektivität	Aufgabe	Effizienz	Gleichmäßigkeit	Geschwindigkeit	Genauigkeit
		0,040	-0,031	-0,133	-0,004
		0,196	-0,035	-0,217	0,134
		0,088	0,333	-0,046	0,274
		-0,038	0,034	0,116	0,204
		0,118	-0,239	-0,118	0,036
		-0,380	-0,102	-0,662**	0,029
		0,012	-0,003	-0,189	0,322
		0,390	0,062	0,063	0,209
		-0,209	-0,196	-0,258	-0,180
		-0,260	-0,075	-0,021	0,383
		0,131	-0,197	-0,130	-0,110
		-0,227	0,044	-0,172	0,513*
		0,102	0,211	0,222	0,181
		0,329	-0,007	-0,062	0,080
		-0,044	-0,222	0,011	-0,653**

Tabelle 12 Konnektivitätsabhängiger rTMS-Effekt in der Patientengruppe bei kontraläsioneller Stimulation. Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson für die Korrelation von relativer Abweichung eines Kinematikparameters unter Stimulation im Vergleich zur Schein-Stimulationsbedingung mit der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand. Gelbe Blitze markieren die jeweils stimulierte Region. Die gelben Linien kennzeichnen die in der Korrelation betrachtete funktionelle Konnektivität der stimulierten Region mit einer weiteren Region innerhalb des „schlaganfallassozierten

Netzwerkes“ (graue Linien). Die Zuordnung zu den Aufgaben erfolgt über die Abbildungen in der zweiten Spalte. Die betroffene Hemisphäre ist rot eingefärbt. * $p < 0,05$ vor FDR-Korrektur; ** $p < 0,05$ nach FDR-Korrektur. Stim = stimulierte.

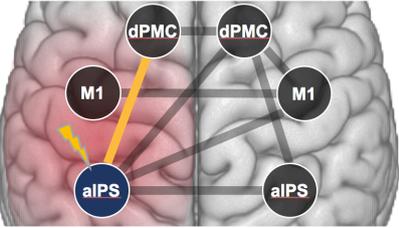
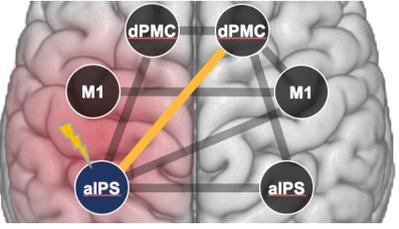
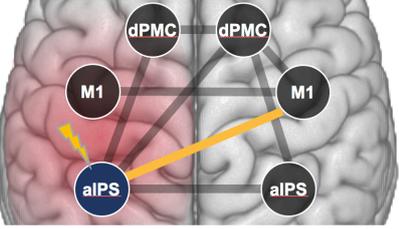
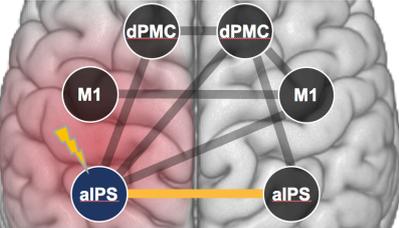
stim. Region x Konnektivität	Aufgabe	Effizienz	Gleichmäßigkeit	Geschwindigkeit	Genauigkeit
	  	-0,288	0,137	0,181	0,236
		0,177	0,102	-0,110	-0,313
		0,089	-0,075	-0,057	-0,403
	  	-0,304	0,225	0,073	0,346
		-0,204	0,121	-0,468	-0,335
		-0,039	-0,002	-0,194	-0,374
	  	-0,298	0,054	0,128	0,168
		0,024	0,004	-0,062	-0,136
		0,005	-0,079	-0,108	-0,311
	  	-0,508*	-0,246	0,512*	0,445
		0,006	-0,030	-0,263	-0,433
		0,315	0,150	0,092	-0,404

Tabelle 13 Konnektivitätsabhängiger rTMS-Effekt in der Patientengruppe bei ipsiläsioneller aIPS-Stimulation. Die Darstellung erfolgte analog zu Tabelle 12. * $p < 0,05$ vor FDR-Korrektur.

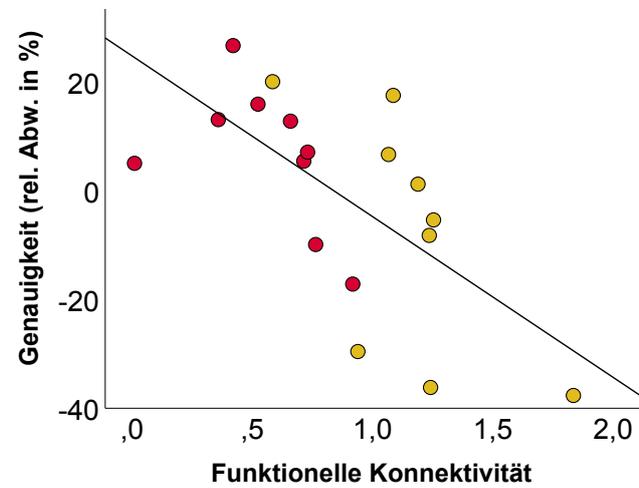
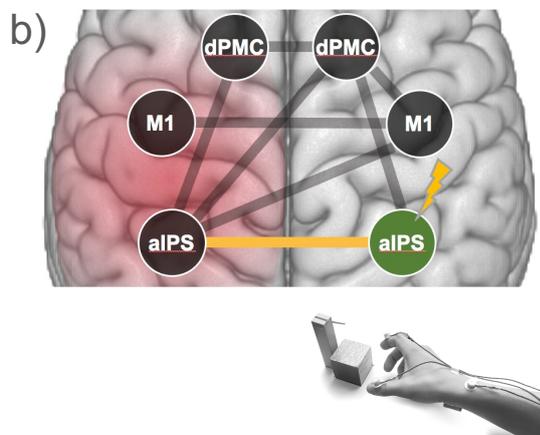
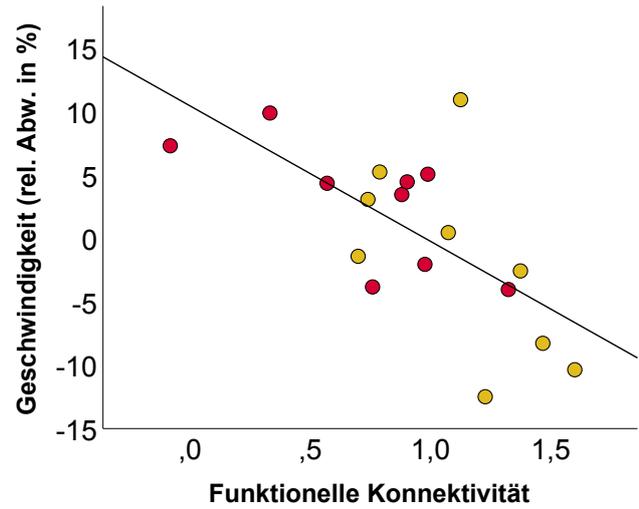
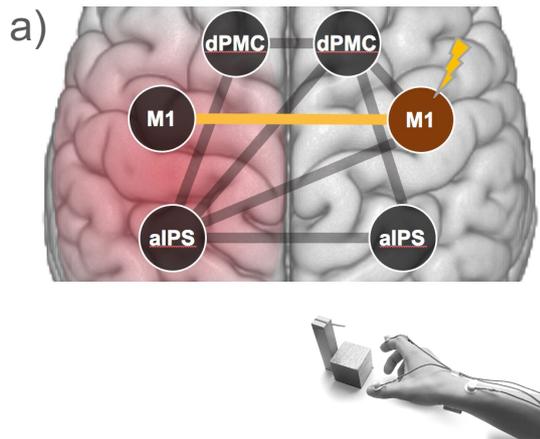


Abbildung 12 Konnektivitätsabhängiger TMS-Effekt bei der Greifaufgabe. Darstellung der beiden nach FDR-Korrektur signifikanten Korrelationen ($p < 0,05$) aus Tabelle 12. Links neben den Streudiagrammen sind die dem Diagramm zugrundeliegenden Bedingungen visualisiert. Der gelbe Blitz zeigt die stimulierte Region an; die gelbe Linie die in der Korrelation untersuchte funktionelle Konnektivität. Gelbe Punkte stellen gut erholte Patienten, rote Punkte Patienten mit residuellem Defizit dar. rel. Abw.: relative Abweichung.

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurden Patienten in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Auf Gruppenebene konnte sowohl durch in der Rehabilitationsforschung etablierte Funktionsscores als auch durch unsere kinematischen Analysen von Handbewegungen (Fingertippen, Zeigen, Greifen) ein Unterschied der motorischen Funktionen zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Anhand der Clusteranalyse der Kinematikdaten unter Schein-Stimulation gelang eine objektive Aufteilung der Patienten in zwei Subgruppen. Eine Gruppe zeigte ein erholtes Funktionsniveau, vergleichbar mit der altersentsprechenden Kontrollgruppe. Die zweite Gruppe wies ein residuelles motorisches Defizit auf. Mittels fMRT und rTMS ergründeten wir, welche Unterschiede innerhalb des motorischen Netzwerks den unterschiedlichen klinischen Phänotypen zu Grunde lagen. Hierbei wurde vor allem die Rolle des aIPS beider Hemisphären und des kontraläsionellen primären Motorkortex betrachtet.

5.1. Patientenkollektiv

Mit einem medianen NIHSS von 7 in der Akutphase und von 1,5 in der chronischen Phase handelt es sich um eine mild bis moderat betroffene Patientenkollektiv, das sich insgesamt gut von dem Schlaganfall erholt hat. Sowohl während des stationären Aufenthaltes als auch für den Zeitraum zwischen Entlassung und Studienuntersuchung ließ sich anhand des NIHSS-Wertes eine signifikante Erholung der Patienten feststellen. In der Akutphase wurde für alle Patienten ein motorisches Defizit des betroffenen Arms dokumentiert, zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung waren einige Patienten klinisch nicht mehr von den gesunden Kontrollprobanden zu unterscheiden. Dennoch wurden durch die motorischen Aufgaben dieser Studie Fertigkeiten untersucht, die initial durch die Ischämie in der Akutphase beeinträchtigt waren. Das wurde dadurch sichergestellt, dass alle eingeschlossenen Patienten in der Akutphase pathologische Werte im NIHSS-Item für den betroffenen Arm aufwiesen.

Es bleibt unklar, inwiefern die Ergebnisse aus dieser Arbeit auf schwerer betroffene Patienten übertragen werden können. Um die Aufgaben während des rTMS-Experiments bewältigen zu können, mussten die Patienten ein gewisses Maß an Hand- und Fingerfunktion aufbringen, welches von schwer betroffenen Patienten in der Regel nicht zu erwarten wäre. Einem Patienten mit einem NIHSS von 12 in der Akutphase und einem mit der betroffenen Hand erreichten ARAT-Score von 19 Punkten zum Zeitpunkt der Untersuchung gelang es nicht, die Aufgaben über das gesamte Experiment hindurch auszuführen. Um eine vergleichbare Studie mit schwerer betroffenen Patienten durchführen zu können, müssten die Aufgaben deutlich vereinfacht und verkürzt werden, was wiederum die Fülle an kinematischen Daten limitieren würde.

Eine Herausforderung in der Rehabilitationsforschung allgemein stellt die Heterogenität der

Patientengruppen dar.⁷⁰ Die Patienten in dieser Studie unterschieden sich hinsichtlich der vom Schlaganfall betroffenen Hemisphäre, der genauen Infarktlokalisierung und der verstrichenen Zeit seit dem Infarktereignis. Die größte Übereinstimmung der Läsionen konnte im Bereich der Capsula interna festgestellt werden. Dennoch wiesen nur etwa die Hälfte der untersuchten Patienten eine Schädigung innerhalb dieser Region auf. Es erscheint daher problematisch, anhand solch einer Stichprobe generalisierbare Aussagen über die Schlaganfallregeneration zu treffen. Erfolgsversprechender erscheint der Ansatz, Unterschiede zwischen Schlaganfallpatienten aufzuklären, um eine Translation der Erkenntnisse mit nicht-invasiven Stimulationsverfahren ermöglichen zu können. Hierbei ist nicht zu erwarten, dass ein universeller Ansatz zur Förderung der Funktionserholung aller Schlaganfallpatienten gefunden wird.^{54,70} Vielmehr spielt das Verständnis interindividueller Unterschiede eine entscheidende Rolle, um personalisierte Therapiekonzepte entwickeln zu können.⁶⁹

Die Zeitspanne zwischen Schlaganfall und Studienuntersuchung variierte mit 10 bis 82 Monaten ebenfalls deutlich zwischen den untersuchten Patienten. Jedoch kann angenommen werden, dass jenseits einer vergangenen Zeit seit Schlaganfall von 6 Monaten die Phase der höchsten neuronalen Reorganisation und Rehabilitationsfähigkeit bereits verstrichen ist und das residuelle Defizit stabil bleibt.^{13,54}

5.2. Kinematikanalysen unter Schein-Stimulation

Patienten und Gesunde unterschieden sich bei dem Vergleich der Mittelwerte der Kinematikparameter in Geschwindigkeit, Effizienz und Gleichmäßigkeit bei der Durchführung aller drei Aufgaben unter Schein-Stimulation. Auch der Parameter „Genauigkeit“ konnte beim Fingertippen das motorische Defizit in der Patientengruppe abbilden. Bei Betrachtung der k-Means-Clusteranalyse fiel auf, dass nicht alle Patienten bei den Aufgaben schlechter als die Kontrollgruppe abschnitten. Vielmehr schien es eine Patientengruppe zu geben, die sich auf das Funktionsniveau gesunder Kontrollprobanden erholt hatte (Cluster 1). Die zweite Patientengruppe (Cluster 2) zeigte über alle Aufgaben hinweg eine geringere Effizienz und eine heterogenere Gleichmäßigkeit der Bewegungen. Bei Zeige- und Greifaufgabe konnten in der zweiten Gruppe zudem signifikant geringere Maximalgeschwindigkeiten festgestellt werden. Da die Patienten des zweiten Clusters im Vergleich zu Cluster 1 nach Korrektur für multiple Vergleiche in 8 der 12 berechneten Kinematikparameter (Geschwindigkeit, Genauigkeit, Effizienz und Gleichmäßigkeit für die drei verschiedenen Aufgaben) signifikant schlechter abschnitten, bezeichneten wir diese Gruppe als „Patienten mit residuellem Defizit“. Patienten in Cluster 1 wurden in Abgrenzung zu dieser Gruppe „gut erholte Patienten“ genannt. Allein in der Genauigkeit bei der Durchführung der Aufgaben unterschieden sich die beiden Cluster unter Schein-Stimulation nicht. Dies könnte durch die zwischen den Probanden variierende Balance aus Geschwindigkeit und Genauigkeit begründet sein. Das Konzept des

„Speed-Accuracy Trade-off“ besagt, dass bei Erschöpfung der Kapazität des motorischen Systems eine Verbesserung der Geschwindigkeit bei einer Aufgabe nur unter Inkaufnahme einer reduzierten Genauigkeit möglich ist. Andersherum hat eine höhere Genauigkeit eine Reduktion der Geschwindigkeit zur Folge.^{119,120} Möglicherweise wählten die Probanden eine Balance aus Geschwindigkeit und Genauigkeit, die es ihnen erlaubte, die Aufgaben im Mittel etwa gleich präzise zu bewältigen. Unterschiede in der Kapazität des motorischen Systems würden sich dann vor allem in unterschiedlichen Geschwindigkeiten und in einer unterschiedlichen Effizienz bemerkbar machen.

Durch kinematische Analysen können Schlaganfallfolgen für die Motorik aufgedeckt werden, die keine Abbildung in klinischen Scores wie dem NIHSS finden. Einige Patienten, die zum Studienzeitpunkt 0 Punkte im Arm-Item des NIHSS erhielten, wurden in der Analyse der Kinematikdaten unter Schein-Stimulation dennoch der Patientengruppe mit residuellem Defizit zugeordnet. Mit Tests wie dem ARAT besteht zwar ebenfalls die Möglichkeit, die Motorik des Armes in Studien besser abzubilden als durch den NIHSS. Der Vorteil automatisierter kinematischer Analysen gegenüber Funktionstests wie dem ARAT besteht jedoch in der Untersucherunabhängigkeit. Es handelt sich bei der verwendeten Kinematikanalyse also um eine gute Methode, um motorische Funktionen möglichst genau und objektiv zu untersuchen. Auf diese Weise konnte der individuelle Status der Funktionserholung der Patienten erfasst werden. Dabei war es möglich, die Einordnung der Patienten in die Kategorien „gut erholt“ und „Patienten mit residuellem Defizit“ durch die in der Schlaganfallforschung etablierten Messinstrumente ARAT und relative Griffkraft zu validieren, da sich diese beiden Parameter signifikant zwischen den gut erholteten Patienten und den Patienten mit residuellem Defizit unterschieden.

Ein häufiges Problem klinischer TMS-Studien zur Untersuchung der Funktionserholung nach einem Schlaganfall besteht darin, dass sie untereinander sehr heterogen sind und oft nur einen Teilaspekt der Motorik wie Kraft oder Geschwindigkeit beleuchten. Die Vergleichbarkeit der Studien untereinander ist hierdurch erschwert.^{70,121} Durch die Aufzeichnung der Bewegung mit einem ultraschallbasierten Kinematikanalyzesystem war Beobachtung verschiedener Aspekte der Motorik möglich. Dies gilt sowohl für einfache, repetitive Bewegungen in einem Gelenk (Fingertippen) als auch komplexere, alltagsnahe Bewegungsabläufe (Greifen). Eine Herausforderung der von uns gewählten Methode zur Messung der Aufgabenperformanz bestand darin, dass stets verschiedene Messwerte ausgewertet werden mussten. Statistische Tests mit den Parametern mussten somit mittels eines geeigneten Verfahrens für multiple Vergleiche korrigiert werden.

Für die klinische Anwendung ist unser Verfahren zur Erfassung motorischer Funktionen zum aktuellen Zeitpunkt nur bedingt geeignet. Zur Erhebung zuverlässiger Werte ist die Mittelung der Kinematikparameter über wiederholte Messungen erforderlich. Einen Nachteil stellt somit die zeitaufwändige Datenerhebung dar. Die Messung der Kinematikdaten nach unserem Versuchsaufbau würde ohne die Anwendung von TMS inklusive der Vorbereitung für einen Patienten geschätzt etwa 30 bis 45 Minuten in Anspruch nehmen. Es bleibt offen, ob dieser Zeitaufwand zwecks der genauen, objektiven Erfassung motorischer Funktionen im klinischen Alltag sich nicht dennoch lohnen kann. Eine weitere Limitation für den klinischen Einsatz ist die Beschränkung auf mild bis moderat betroffene Patienten (siehe Kapitel 5.1).

Neben der Anwendung der kinematischen Analysen auf ein größeres Patientenkollektiv wäre eine weitere zukünftige Herausforderung, kinematische Beobachtungen standardisierter Aufgaben über die verschiedenen Erholungsphasen hinweg wiederholt durchzuführen. In Längsschnittstudien könnte auf diese Weise eine detaillierte Beobachtung der Motorik im Verlauf des Rehabilitationsprozesses erfolgen.

5.3. fMRT-Daten beim Fingertippen im Gruppenvergleich

Nach FWE-Korrektur zeigten sich keine signifikanten Unterschiede des fMRT-Signals beim Fingertippen zwischen der gesamten Patientengruppe und den Kontrollprobanden. Ebenfalls war kein signifikanter Unterschied des fMRT-Aktivierungsmusters beim Fingertippen mit der vom Schlaganfall betroffenen Hand zwischen den beiden Patientensubgruppen feststellbar.

Wie vorherige Studien zeigten, findet sich in der Akutphase nach dem Schlaganfall beim Tippen mit der betroffenen Hand im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine erhöhte Aktivierung der zur Hand ipsilateralen, bei Patienten also kontraläsionellen Hemisphäre. In der chronischen Phase findet mit zunehmender Erholung motorischer Funktionen wieder eine Lateralisierung des Aktivierungsmusters statt.^{22,26,90} Eine erfolgreiche Erholung von einem Schlaganfall kann mit einer vollständigen Normalisierung des fMRT-Aktivierungsmusters einhergehen.^{26,89} Dass bei unseren Patienten im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollprobanden auf Gruppenebene kein Unterschied in der Rekrutierung motorischer Netzwerke beim Fingertippen gefunden werden konnte, könnte für eine gute Erholung des motorischen Systems sprechen. Das passt zu dem klinisch insgesamt geringen motorischen Defizit der gesamten Patientengruppe.

Das Fingertippen war die einzige Aufgabe aus dem rTMS-Experiment, die im MRT-Scanner zur Messung der aufgabenabhängigen neuronalen Aktivität durchgeführt wurde. Für die anderen beiden Aufgaben war eine visuelle Kontrolle bei Ausführung der Bewegung notwendig. Die Studienteilnehmer konnten ihre Hände im MRT jedoch nicht sehen. Selbst bei Anbringung von Spiegeln hätte der Versuch, neben dem Instruktionsschirm auch die

eigenen Hände anzuschauen, wahrscheinlich zu Kopfbewegungen und damit zu erheblichen Bewegungsartefakten geführt. Aufgrund der ohnehin langen Messzeit im MRT und der erschwerten Durchführbarkeit unter MRT-Bedingungen entschieden wir uns beim Design der Studie gegen die Durchführung von Zeige- und Greifaufgabe im MRT.

Im Vergleich zur Zeige- und Greifaufgabe stellte das Fingertippen die einfachste Aufgabe dar. Bei gesunden Probanden rufen komplexere motorische Aufgaben vermehrt bilaterale Rekrutierung motorischer Netzwerke hervor.⁹⁹ Auch bei Schlaganfallpatienten konnte eine Abhängigkeit des fMRT-Signals von der Schwierigkeit der durchgeführten Aufgabe nachgewiesen werden.^{26,89,90} Es bleibt unklar, ob sich in unserer Studie bei Verwendung komplexerer Aufgaben im fMRT Unterschiede zwischen den Patienten und den Kontrollprobanden gezeigt hätten.

Unter Annahme der Hypothese, dass ein größeres residuelles Defizit mit erhöhter fMRT-Aktivierung innerhalb der kontraläsionellen Hemisphäre einhergeht^{22,29,89,90}, bleibt die Frage offen, weshalb keine Unterschiede im fMRT-Signal zwischen der gut erhaltenen Patientengruppe und der Subgruppe mit residuellem Defizit gefunden werden konnten. Bei einigen Patienten mit Defizit zeigte sich beim Tippen mit der betroffenen Hand mehr kortikale Aktivität in der ipsilateralen Hemisphäre als beim Tippen mit der nicht primär vom Schlaganfall betroffenen Hand. Das führte jedoch nicht zu einem signifikanten Gruppeneffekt im Vergleich zur Gruppe der gut erhaltenen Patienten. Ein möglicher Grund hierfür könnte die mit 9 Patienten kleine Größe der gebildeten Subgruppen darstellen. Wie bereits in Abschnitt 5.2 erwähnt, wäre eine Untersuchung einer größeren Gruppe ratsam. Zudem könnte die Heterogenität der Läsionsorte dazu beigetragen haben, dass sich kein einheitliches, schlaganfallspezifisches fMRT-Muster beim Fingertippen zeigte. Das fMRT-Signal beim Fingertippen könnte sich beispielsweise abhängig davon unterscheiden, ob es sich um eine rein subkortikal gelegene Schlaganfallläsion handelt, oder ob eine kortikale Beteiligung vorliegt.^{70,89} Einige Studien, die ähnlich große Gruppen gut erholter Patienten in der subakuten bis chronischen Phase untersuchen, rekrutierten hinsichtlich der Läsionsorte homogenere Patientenkollektive^{30,34,122} und fanden bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden erhöhte kortikale fMRT-Aktivierung in motorischen Arealen der zur bewegten Hand ipsilateralen (kontraläsionellen) Hemisphäre während der Bewegung der betroffenen Hand.^{30,34} Ein Nachteil homogenerer Patientenkollektive ist andererseits, dass die Studienergebnisse eine geringere externe Validität besitzen.

Es existieren in der Literatur Hinweise dafür, dass die fMRT-Aktivierung der kontraläsionellen Hemisphäre abhängig davon ist, ob die linke oder rechte Hemisphäre betroffen ist.^{123,124} Da

durch den komplexen Aufbau unseres Experiments nur wenige Patienten für die Kombination der Untersuchungen aus fMRT, TMS und den für Schlaganfallpatienten anspruchsvollen motorischen Aufgaben in Frage kamen, entschieden wir uns bei der Rekrutierung dafür, Patienten unabhängig von der Seite des Schlaganfalls in die Studie einzuschließen. Durch das Spiegeln der Daten der Patienten mit rechtshemisphärischer Läsion konnte in dieser Studie keine Aussage über seitenabhängige Unterschiede getroffen werden. Es ist nicht auszuschließen, dass die gemeinsame Darstellung der Daten von Patienten mit linkshemisphärischer Läsion mit den gespiegelten Daten der Patienten mit rechtshemisphärischem Schlaganfall zu Informationsverlust innerhalb der Patientengruppe geführt hat. Das könnte ein weiterer Grund dafür sein, dass in der ipsilateralen Hemisphäre der Patientengruppen beim Fingertippen mit der betroffenen Hand kein erhöhtes BOLD-Signal im Vergleich zum Tippen mit der nicht-betroffenen Hand sichtbar war. An dieser Stelle ist allerdings zu betonen, dass das Spiegeln von MRT-Daten entlang der Mediansagittalebene in der Schlaganfallforschung ein etabliertes Verfahren darstellt.^{34,48,89,125}

5.4. Funktionelle Konnektivität im Ruhezustand

Um neuronale Prozesse während der Funktionserholung nach einem Schlaganfall zu verstehen, wurde in einer Reihe vorheriger Studien die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand untersucht. Besonders häufig stand hierbei die interhemisphärische Konnektivität beider M1 im Vordergrund.^{91,126-128} Je größer das gemessene residuelle motorische Defizit in diesen Studien war, desto größer stellte sich die Reduktion der interhemisphärischen Konnektivität im Ruhezustand im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollprobanden dar.⁹¹⁻⁹³ Carter und Kollegen zeigten dies beispielsweise für eine Gruppe von 23 Patienten in der frühen subakuten Phase nach einem rechtshemisphärischen Schlaganfall.¹²⁶ Die interhemisphärische funktionelle Konnektivität beider Sulci centrales im Ruhezustand korrelierte in diesem Kollektiv mit der motorischen Performanz des Armes über verschiedene Aufgaben hinweg.

Auch Golestani und Kollegen konnten in ihrer Studie mit mild bis moderat betroffenen Patienten in der Akutphase eine Reduktion der interhemisphärischen Konnektivität beider primärer Motorkortizes bei motorischem Defizit feststellen.⁹² 90 Tage später wiesen gut erholte Patienten zwischen diesen homologen Arealen eine Konnektivität auf, die der Konnektivität gesunder Kontrollprobanden entsprach. Bei Patienten mit residuellem Defizit blieb die Konnektivität hingegen erniedrigt. Weitere Studien, in denen die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand longitudinal über den Rehabilitationsprozess bis zur chronischen Phase untersucht wurde, bestätigen diese Entwicklung: Nach anfänglicher Reduktion der Konnektivität des ipsiläsionellen primären sensomotorischen Kortex mit dem der kontraläsionellen Seite erhöht sich diese im Verlauf wieder.^{43,129,130} Xu und Kollegen zeigten

hierbei, dass eine positive Korrelation zwischen der Besserung motorischer Funktionen und der Stärke der interhemisphärischen Konnektivität besteht.¹³⁰ Diese Besserung wurde dabei anhand von klinischen Scores gemessen.

In unserer Studie unterschied sich die interhemisphärische Konnektivität der primär motorischen Kortizes nicht signifikant zwischen Patienten und Kontrollgruppe. Dies galt sowohl für die gesamte Patientengruppe als auch für die Betrachtung der beiden Subgruppen im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Es erscheint im Kontext der Literatur naheliegend, dass es sich bei der in unserer Studie gemessenen Konnektivität zwischen ipsi- und kontraläsionellem M1 um eine bereits normalisierte Konnektivität handelt.

Interindividuelle Unterschiede in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall lassen sich nicht allein durch Prozesse im primären Motorkortex erklären. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Konnektivität des aIPS beider Hemisphären eine Rolle für die Erholung motorischer Funktionen spielt. Im Vergleich zu den Patienten mit residuellem Defizit zeigte sich bei den gut erhaltenen Patienten eine signifikant höhere funktionelle Konnektivität zwischen dem aIPS beider Hemisphären. Auch zwischen dem aIPS und dem dPMC der betroffenen Hemisphäre konnte eine signifikant höhere zeitliche Korrelation der BOLD-Signale bei gut erhaltenen Patienten beobachtet werden.

Der dPMC und der aIPS gehören zum frontoparietalen Netzwerk.¹³¹ Dass dieses Netzwerk eine Rolle in der Schlaganfallerholung spielt, zeigten beispielsweise Zhao und Kollegen.¹³² In der untersuchten Gruppe von 33 Patienten in der subakuten bis chronischen Phase nach einem Schlaganfall fanden die Autoren eine im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen dem ipsiläsionellen frontoparietalen Netzwerk und dem bilateralen motorischem Netzwerk. Hordacre und Kollegen konnten einen Zusammenhang zwischen der ipsiläsionellen frontoparietalen Konnektivität im Ruhezustand und der Erholung motorischer Funktionen in der chronischen Phase feststellen.⁹⁴ Unter den Patienten dieses Kollektivs mit ausgeprägter Schädigung kortikospinaler Bahnen wiesen besser erholte Patienten in der ipsiläsionellen Hemisphäre eine höhere frontoparietale Konnektivität auf als die schlechter erholte Gruppe. Auch in unserer Studie zeigten gut erholte Patienten ipsiläsionell eine höhere frontoparietale Konnektivität als die Patientengruppe mit residuellem Defizit. Als Einschränkung bei diesem Vergleich ist jedoch zu erwähnen, dass die Ergebnisse der Studie von Hordacre und Kollegen im Vergleich zu unserem Kollektiv für Patienten mit einem wesentlich stärkeren residuellen motorischen Defizit gelten.

Anhand der Daten zur funktionellen Konnektivität im Ruhezustand aus vorherigen Studien lassen sich Hinweise auf eine Beteiligung des aIPS der kontraläsionellen Hemisphäre an der

Funktionserholung nach einem Schlaganfall finden. Allart und Kollegen stellten in ihrer Kohorte von Patienten in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall eine im Vergleich zur Kontrollgruppe geringere Konnektivität des kontraläsionellen aIPS mit frontalen Hirnregionen in beiden Hemisphären fest.¹³³ Die Autoren konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen den motorischen Funktionen der Patienten und dieser frontoparietalen Konnektivität nachweisen.

Dies gelang wiederum Lam und Kollegen in der von ihnen untersuchten, größeren Patientengruppe (n=27) in der chronischen Phase.⁹⁵ Eine höhere Konnektivität im Ruhezustand innerhalb des frontoparietalen Netzwerks der kontraläsionellen Hemisphäre ging mit besserer Erholung motorischer Funktionen einher. Eine Studie von Wang und Kollegen stellt einen weiteren Hinweis auf die Beteiligung des kontraläsionellen Parietalkortex an Reorganisationsprozessen nach einem Schlaganfall dar.¹²⁷ Die Konnektivität des kontraläsionellen Lobus parietalis superior mit dem dorsalen Prämotorkortex der ipsiläsionellen Seite korrelierte in dieser Studie mit der Erholung motorischer Funktionen.

Die Zusammenschau vorheriger Befunde mit den Ergebnissen unserer Konnektivitätsanalyse lässt vermuten, dass der kontraläsionelle aIPS bei gut erholten Patienten über eine erhöhte Interaktion mit dem ipsiläsionellen aIPS Einfluss auf die Motorik der vom Schlaganfall betroffenen Hand nimmt.

Eine Limitation der alleinigen Betrachtung der funktionellen Konnektivität besteht darin, dass anhand dieser Methode keine Aussagen über die funktionelle Bedeutung oder die Richtung der untersuchten Verbindungen getroffen werden können.³⁹ Die funktionelle Konnektivität zwischen dem aIPS beider Hemisphären und zwischen dem ipsiläsionellen aIPS und dem ipsiläsionellen dPMC war in der Gruppe der gut erholten Patienten höher als in der Gruppe der Patienten mit residuellem Defizit. Das lässt vermuten, dass die höhere Ausprägung dieser Verbindungen für ein gut erholtetes Netzwerk sprechen. Es ist jedoch zu beachten, dass die Methode der funktionellen Konnektivität zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausreichend verstanden ist, um mechanistische Unterschiede in der Erholung motorischer Funktionen aufzuklären. In einer Stichprobe von 100 Patienten in der akuten bis frühen subakuten Phase nach einem Schlaganfall konnte in der Studie von Siegel und Kollegen beispielsweise nur 20% der Varianz der motorischen Schlaganfallsymptome durch die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand erklärt werden.¹³⁴

Andererseits bietet die Messung der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand aufgrund ihrer geringen Anforderung an den Patienten und ihrer kurzen Messdauer Potential für die Anwendung auf große Patientenkollektive. Zur besseren Interpretation der Daten ist jedoch eine Kombination mit weiteren Methoden sinnvoll. Der Einsatz von rTMS ermöglichte in unserer Studie eine kausale Überprüfung der Rolle der jeweils stimulierten Region im

Zusammenhang mit ihrer interhemisphärischen Konnektivität.

5.5. rTMS-Effekt bei aIPS-Stimulation im Seitenvergleich

Nach Korrektur für multiple Vergleiche konnte für keinen der 12 Kinematikparameter eine signifikante Interaktion zwischen dem Innersubjektfaktor „stimulierte Seite des aIPS“ und dem Intersubjektfaktor „Gruppe“ festgestellt werden. Der p-Wert der ANOVA für die Gleichmäßigkeit beim Fingertippen ($p_{FDR-korrigiert} = 0,060$) blieb nach Benjamini-Hochberg-Korrektur knapp über dem zuvor festgelegten Signifikanzniveau von 0,05. Vor der Korrektur zeigte die Varianzanalyse eine signifikante Interaktion an ($p = 0,005$). Einem explorativen Ansatz folgend wurde diese ANOVA grafisch dargestellt und post-hoc-Tests gerechnet. Hierbei zeigte sich, dass der statistische Trend einer Interaktion vor allem von dem Stimulationseffekt in der Gruppe der Patienten mit residuellem Defizit beeinflusst zu sein schien. Beim Erzeugen einer virtuellen Läsion im aIPS der kontraläsionellen Hemisphäre konnte in dieser Patientengruppe eine verringerte Gleichmäßigkeit beobachtet werden. Die Interferenz mit dem aIPS der ipsiläsionellen Hemisphäre hatte im Vergleich zur Schein-Bedingung hingegen keine Auswirkung auf die Gleichmäßigkeit der Tippbewegung. Bei Patienten mit residuellem Defizit könnte der kontraläsionelle aIPS also eine unterstützende Rolle für einige motorische Funktionen spielen.

Eine weitere Hypothese ist, dass bei gut erhaltenen Patienten und Kontrollprobanden die Interferenz mit dem aIPS einer Hemisphäre durch die homologe Region der Gegenseite kompensiert werden kann. Tunik und Kollegen folgerten aus den Ergebnissen ihrer TMS-Studie mit gesunden Probanden, dass die Anpassung an Störsignale aus dem motorischen oder sensorischen System eine entscheidende Funktion des aIPS darstellt.⁸⁵ Der aIPS ist dabei in Netzwerke eingebunden, die bilateral organisiert sind.⁷⁵ Ein Hinweis darauf ist die Beobachtung, dass bei der Bewegung einer Hand BOLD-Aktivität im aIPS beider Hemisphären nachweisbar ist.⁷⁷ Um Handbewegungen bei gesunden Probanden durch TMS zu stören, reicht die Interferenz mit dem aIPS einer Hemisphäre nicht immer aus. Teilweise ist hierfür ein synchrones Erzeugen von virtuellen Läsionen im aIPS beider Hemisphären notwendig.⁷⁴ Einseitige Störsignale scheinen also von dem motorischen Netzwerk, in das der aIPS eingebunden ist, teilweise kompensiert werden zu können. Bei Patienten mit messbarem motorischen Schlaganfallresiduum könnte es vorkommen, dass der aIPS auf der betroffenen Seite diese kompensatorische Funktion nicht ausüben kann. Das würde erklären, weshalb es nur in der Gruppe der Patienten mit residuellem Defizit zur Reduktion der Gleichmäßigkeit kam, wenn der aIPS der kontraläsionellen Seite gestört wurde. Die statistische Aussagekraft des Ergebnisses unserer Studie ist jedoch begrenzt, da das festgelegte Signifikanzniveau nur vor Korrektur für multiple Vergleiche unterschritten wurde.

Um die hier beschriebene Hypothese weiter nachzuverfolgen, könnte untersucht werden,

welchen Effekt eine synchrone, beidseitige aIPS-Stimulation in der gut erhaltenen Patientengruppe und in der Kontrollgruppe hätte. Sollte in unserer Studie der aIPS einer Seite die mittels rTMS erzeugte virtuelle Läsion in der anderen Hemisphäre kompensiert haben, wäre zu vermuten, dass bei beidseitiger Stimulation eine Erschöpfung dieses Kompensationsmechanismus beobachtbar wäre.

Einige TMS-Studien, in denen Regionen im posterioren Parietalkortex stimuliert wurden, verwendeten höhere Stimulationsintensitäten von bis zu 110% der individuellen Ruhemotorschwelle.^{85,135} Es ist nicht auszuschließen, dass durch höhere Intensitäten stärkere Effekte hätten beobachtet werden können. Gegen die Verwendung von Stimulationsintensitäten in Höhe der Ruhemotorschwelle oder sogar darüber hinaus sprach jedoch folgendes Problem: Durch die Stimulation des zur bewegten Hand ipsilateralen Motorkortex wären Bewegungen in der ruhenden Hand ausgelöst worden. Die Probanden hätten hierdurch diese eine Stimulationsbedingung systematisch anders wahrgenommen. Das hätte die Vergleichbarkeit zwischen aIPS- und M1-Stimulation aufgehoben. Darüber hinaus sind auch bei Stimulationsintensitäten unterhalb der Ruhemotorschwelle sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Schlaganfallpatienten Effekte auf motorische Funktionen messbar.^{48,49,53,136} Dafür, dass auch Intensitäten unterhalb der RMT Netzwerkeffekte in entfernten Hirnregionen erzeugen, sprechen weiterhin EEG-Aufzeichnungen der TMS-Antwort in gesunden Probanden und Schlaganfallpatienten.¹³⁷⁻¹³⁹

5.6. Konnektivitätsabhängiger rTMS-Effekt

Um die Bedeutung der Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zwischen den Patienten weiter aufzuklären, untersuchten wir den Zusammenhang zwischen funktioneller Konnektivität und rTMS-Stimulationseffekt. Hierzu berechneten wir die Korrelation zwischen der Auswirkung der abgegebenen rTMS-Pulse auf die Leistung bei den Aufgaben und der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand. In der Patientengruppe stellten wir konnektivitätsabhängige Effekte bei Stimulation in der kontraläsionellen Hemisphäre während der Greifaufgabe fest. Je nach interhemisphärischer funktioneller Konnektivität des kontraläsionellen Stimulationszieles mit der homologen Region der Gegenseite ließ sich durch Erzeugen einer virtuellen Läsion mittels rTMS die Leistung bei der Aufgabe in verschiedene Richtungen beeinflussen.

Bei niedriger Konnektivität des kontraläsionellen M1 mit dem Gegenstück der ipsiläsionellen Hemisphäre führte ein Jamming dieser Region dazu, dass die Patienten höhere Geschwindigkeiten beim Greifen des Holzblocks erreichten. Patienten, bei denen hingegen eine höhere funktionelle Konnektivität zwischen den beiden Seeds gemessen wurde, reagierten auf die Stimulation mit einer Verringerung der Geschwindigkeit (siehe Abbildung 12a). Diese Beobachtung lässt vermuten, dass der kontraläsionelle primäre Motorkortex bei

hoher interhemisphärischer Konnektivität eine unterstützende Funktion für die Geschwindigkeit bei zielgerichteten Greifbewegungen besitzt. Bei niedriger interhemisphärischer Konnektivität scheint er bei Patienten die gegenteilige Rolle einzunehmen.

Um die jeweilige funktionelle Rolle des kontraläsionellen primären Motorkortex zu erklären, werden unterschiedliche Modelle angewendet. Die unterstützende Rolle bei Patienten mit stärkerer interhemisphärischer Konnektivität könnte sich mit dem Konzept der Vikariation erläutern lassen. Dabei wird davon ausgegangen, dass Neurone des kontraläsionellen Motorkortex über transkallosale Fasern bei der Planung und Ausführung von Bewegungen mit der betroffenen Hand rekrutiert werden.²⁶ In vorangegangenen Studien mit Patienten in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall wurde dieses Konzept ebenfalls zur Erklärung der beobachteten Effekte herangezogen.^{30,31} Die gegenteilige, hinderliche Rolle des kontraläsionellen primären Motorkortex bei Patienten mit schwächerer interhemisphärischer funktioneller Konnektivität kann durch dieses Modell jedoch nicht untermauert werden. Zur Erklärung eines negativen Einflusses des kontraläsionellen Motorkortex auf die Erholung der Funktionalität der vom Schlaganfall betroffenen Hand wurde in der Vergangenheit oft das Modell der interhemisphärischen Inhibition verwendet.^{25,58,140} Es liegen also konkurrierende Modelle für die Erklärung der Funktion des kontraläsionellen Motorkortex nach einem Schlaganfall vor. Dabei wurde gezeigt, dass es bei der Beobachtung einzelner Patienten von individuellen Faktoren wie dem Ausmaß des residuellen Defizits oder dem Läsionsort abhängt, welches der beiden Modelle eher zutrifft.^{34,42,70} Die Ergebnisse aus unserer Studie legen nahe, dass die Rolle des kontraläsionellen primären Motorkortex in Zusammenhang mit der interhemisphärischen Konnektivität mit dem gegenüberliegenden Motorkortex steht.

Es bleibt die Frage offen, weshalb wir nur bei der Greifaufgabe einen konnektivitätsabhängige Rolle des kontraläsionellen M1 beobachten konnten. Bei neurologisch gesunden Probanden wurde beobachtet, dass die Rekrutierung des zur Hand ipsilateralen primären Motorcortex mit zunehmender Komplexität einer motorischen Aufgabe steigt.^{99,141-143} Es ist demnach vorstellbar, dass auch bei Schlaganfallpatienten die Rolle des kontraläsionellen, zur untersuchten Hand ipsilateralen, primären Motorkortex abhängig von der Schwierigkeit der Aufgaben variiert.

Bei der Betrachtung der Genauigkeit beim Anheben des Holzblocks ergab sich ein Hinweis darauf, dass ebenfalls die funktionelle Rolle des kontraläsionellen aIPS abhängig von der Konnektivität mit der homologen Region der Gegenseite ist. Bei niedriger Konnektivität mit dem gegenüberliegenden aIPS führte eine Stimulation des kontraläsionellen aIPS zu einer Verbesserung der Genauigkeit. War die Konnektivität hingegen höherer, wurde durch die Abgabe von rTMS-Pulsen eine Verschlechterung der Genauigkeit hervorgerufen (siehe

Abbildung 12b). Bei Patienten mit einer vergleichsweise hohen interhemisphärischen aIPS-Konnektivität scheint der zur betroffenen Hand ipsilaterale aIPS also zu einer Zunahme der Genauigkeit bei der Ausführung visuell-gesteuerter Bewegungen mit der betroffenen Hand beizutragen. Bei niedriger Konnektivität nimmt der kontraläsionelle aIPS eher eine hinderliche Rolle für die genaue Ausführung von Hand-Objekt-Interaktionen ein. In der Gruppe der gut erhaltenen Patienten konnten wir im Vergleich zur Patientengruppe mit residuellem Defizit eine signifikant höhere interhemisphärische aIPS-Konnektivität feststellen. Anhand unserer Ergebnisse kann somit die Hypothese aufgestellt werden, dass eine stärkere Konnektivität zwischen beiden aIPS in chronischen Schlaganfallpatienten für eine unterstützende Funktion des kontraläsionellen aIPS spricht.

Die konnektivitätsabhängige Rolle des kontraläsionellen aIPS scheint einen Teil der Unterschiede in den motorischen Fähigkeiten zwischen gut erhaltenen Patienten und Patienten mit residuellem Defizit erklären zu können. Dies kann allerdings nicht der einzige Unterschied zwischen den beiden Patientensubgruppen sein, da die Patienten mit residuellem Defizit bei den anderen beiden Aufgaben (Fingertippen und repetitive Zeigebewegungen) ebenfalls schlechter abschnitten als die gut erholte Subgruppe. Hier zeigte sich jedoch kein konnektivitätsabhängiger TMS-Effekt bei aIPS-Stimulation.

Eine mögliche Erklärung dafür, dass wir nur bei der Greifaufgabe einen Effekt der aIPS-Stimulation beobachteten, könnte eine aufgabenspezifische Funktion des aIPS sein. Es erscheint denkbar, dass diese Region nicht für alle drei motorischen Aufgaben gleichermaßen benötigt wurde. Der aIPS spielt bei Gesunden vor Allem eine Rolle bei komplexen, visuell gesteuerten Hand-Objekt-Interaktionen.^{51,74} Neben der Ausführung von Bewegungen ist diese Region auch in die Planung von Greifbewegungen involviert.^{81,82} Die Greifaufgabe erforderte ein deutlich höheres Maß an visueller Kontrolle als die anderen beiden Aufgaben. Weiterhin war die Bewegung, die zur erfolgreichen Bewältigung dieser Aufgabe erforderlich war, aus deutlich mehr Einzelkomponenten zusammengesetzt. Möglicherweise war die Funktion des Stimulationszieles für das Fingertippen und die Zeigebewegungen weniger relevant, sodass bei diesen Aufgaben kein konnektivitätsabhängiger Stimulationseffekt beobachtet werden konnte.

Sowohl in der akuten als auch in der subakuten Phase nach einem Schlaganfall konnte in vorherigen Arbeiten durch die Abgabe von TMS-Pulsen über dem kontraläsionellen aIPS bei Schlaganfallpatienten die Aufgabenperformanz verbessert werden. Im Gegensatz zu altersentsprechenden Kontrollprobanden verbesserte sich durch diese Stimulation bei Patienten die Geschwindigkeit beim Fingertippen⁴⁸, bei Klopfbewegungen und die Genauigkeit repetitiver Zeigebewegungen mit der betroffenen Hand⁵⁰. Hieraus wurde auf eine maladaptive Rolle des kontraläsionellen aIPS in früheren Rehabilitationsphasen geschlossen. Bei den

einfacheren, repetitiven Aufgaben in unserer Studie ließ sich solch ein Effekt nicht mehr nachweisen. Das könnte dadurch begründet sein, dass sich die Rolle des kontraläsionellen aIPS im Verlauf der Funktionserholung nach einem Schlaganfall ändert. Um dies weiter zu ergründen, sind Studien erforderlich, die mittels TMS die Rolle des kontraläsionellen aIPS longitudinal von der Akutphase bis hin zur chronischen Phase beobachten.

5.7. Fazit

In unserer Studie zeigten wir, dass die kinematische Aufzeichnung standardisierter Aufgaben ein geeignetes Instrument darstellt, um die Erholung motorischer Funktionen bei chronischen Schlaganfallpatienten objektiv zu erfassen. Anhand dieser Aufzeichnung gelang eine Abgrenzung der Patienten mit residuellem motorischen Defizit von einer zweiten Gruppe, welche sich auf das Funktionsniveau altersentsprechender, neurologisch gesunder Probanden erholt hatte. Im Vergleich zu den Patienten mit residuellem Defizit fanden wir bei den gut erhaltenen Patienten im Ruhezustand eine höhere parietofrontale Konnektivität in der ipsiläsionellen Hemisphäre und eine höhere interhemisphärische Konnektivität beider anteriorer Intraparietalsulci. Im rTMS-Experiment zeigte sich, dass die funktionelle Rolle des kontraläsionellen primären Motorkortex beziehungsweise des anterioren Intraparietalsulcus bei komplexen, alltagsnahen Bewegungen von der Konnektivität der jeweiligen Regionen mit dem homologen Gegenstück in der primär vom Schlaganfall betroffenen Hemisphäre abhing und sich somit zwischen den Patienten unterschied.

Ziel für die Zukunft ist es, neuromodulatorische Therapieverfahren zur Förderung der Funktionserholung nach einem Schlaganfall planen zu können, die individuell auf Patienten zugeschnitten sind.⁶⁹⁻⁷¹ Unsere Studie legt nahe, dass die Kombination von rTMS und fMRT eine mögliche Methode darstellt, um in Vorbereitung auf diese individuell zugeschnittenen Therapien die Rolle motorisch relevanter kortikaler Regionen und deren interhemisphärische Konnektivität zu analysieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Hensel L, Lange F, Tscherpel C, et al. Recovered grasping performance after stroke depends on interhemispheric frontoparietal connectivity. *Brain* 2022.
2. Hacke W, Poeck K, Bendszus M, et al. *Neurologie*. Berlin: Springer; 2016.
3. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; **18**(5): 459-80.
4. GBD Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, Nguyen G, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med* 2018; **379**(25): 2429-37.
5. Schroeter M, Rezazadegan K, Erbguth F, et al. Struktur der neurologischen Kliniken in Deutschland: Ergebnisse der 13. Erhebung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *DGNeurologie* 2019; **2**: 154–64.
6. Howard G, Goff DC. Population shifts and the future of stroke: forecasts of the future burden of stroke. *Ann N Y Acad Sci* 2012; **1268**: 14-20.
7. Hossmann KA, Kleihues P. Reversibility of ischemic brain damage. *Arch Neurol* 1973; **29**(6): 375-84.
8. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 1977; **8**(1): 51-7.
9. Ermine CM, Bivard A, Parsons MW, Baron JC. The ischemic penumbra: From concept to reality. *Int J Stroke* 2021; **16**(5): 497-509.
10. Singh RJ, Chen S, Ganesh A, Hill MD. Long-term neurological, vascular, and mortality outcomes after stroke. *Int J Stroke* 2018; **13**(8): 787-96.
11. McCarthy DJ, Diaz A, Sheinberg DL, et al. Long-Term Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Stroke: A Meta-Analysis. *ScientificWorldJournal* 2019; **2019**: 7403104.
12. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; **387**(10029): 1723-31.
13. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, et al. Agreed Definitions and a Shared Vision for New Standards in Stroke Recovery Research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Taskforce. *Neurorehabil Neural Repair* 2017; **31**(9): 793-9.
14. Anda FC, Madabhushi R, Rei D, et al. Cortical neurons gradually attain a post-mitotic state. *Cell Res* 2016; **26**(9): 1033-47.
15. Luscher C, Nicoll RA, Malenka RC, Muller D. Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. *Nat Neurosci* 2000; **3**(6): 545-50.
16. Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* 2002; **111**(4): 761-73.
17. Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol* 2011; **7**(2): 76-85.
18. Carrera E, Tononi G. Diaschisis: past, present, future. *Brain* 2014; **137**(Pt 9): 2408-22.

19. Finger S. Chapter 51: recovery of function: redundancy and vicariation theories. *Handb Clin Neurol* 2010; **95**: 833-41.
20. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol* 2008; **63**(3): 272-87.
21. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988; **19**(12): 1497-500.
22. Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 2000; **31**(3): 656-61.
23. Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol* 2004; **61**(12): 1844-8.
24. 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.
25. Grefkes C, Fink GR. Funktionelle Bildgebung und Neuromodulation: Effekte der transkraniellen Magnetstimulation auf kortikale Netzwerke bei Gesunden und Patienten. *Klinische Neurophysiologie* 2009; **40**: 239-47.
26. Grefkes C, Ward NS. Cortical reorganization after stroke: how much and how functional? *Neuroscientist* 2014; **20**(1): 56-70.
27. 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.
28. Schaechter JD, Perdue KL, Wang R. Structural damage to the corticospinal tract correlates with bilateral sensorimotor cortex reorganization in stroke patients. *Neuroimage* 2008; **39**(3): 1370-82.
29. Wang LE, Tittgemeyer M, Imperati D, et al. Degeneration of corpus callosum and recovery of motor function after stroke: a multimodal magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Mapp* 2012; **33**(12): 2941-56.
30. Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci* 2006; **26**(22): 6096-102.
31. Gerloff C, Bushara K, Sailer A, et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 2006; **129**(Pt 3): 791-808.
32. Perez MA, Cohen LG. Interhemispheric inhibition between primary motor cortices: what have we learned? *J Physiol* 2009; **587**(Pt 4): 725-6.
33. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992; **453**: 525-46.
34. 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.
35. Quaney BM, He J, Timberlake G, Dodd K, Carr C. Visuomotor training improves stroke-related ipsilesional upper extremity impairments. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; **24**(1): 52-61.
36. 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.
37. Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci* 2002; **3**(2): 142-51.
 38. Horwitz B, Friston KJ, Taylor JG. Neural modeling and functional brain imaging: an overview. *Neural Netw* 2000; **13**(8-9): 829-46.
 39. Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping* 1994; **2**(1-2): 56-78.
 40. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; **34**(4): 537-41.
 41. Schulz R, Buchholz A, Frey BM, et al. Enhanced Effective Connectivity Between Primary Motor Cortex and Intraparietal Sulcus in Well-Recovered Stroke Patients. *Stroke* 2016; **47**(2): 482-9.
 42. Grefkes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *Lancet Neurol* 2014; **13**(2): 206-16.
 43. 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.
 44. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007; **55**(2): 187-99.
 45. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996; **496** (Pt 3): 873-81.
 46. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005; **45**(2): 201-6.
 47. Nyffeler T, Wurtz P, Lüscher HR, et al. Extending lifetime of plastic changes in the human brain. *Eur J Neurosci* 2006; **24**(10): 2961-6.
 48. Hensel L, Tscherpel C, Freytag J, et al. Connectivity-Related Roles of Contralesional Brain Regions for Motor Performance Early after Stroke. *Cereb Cortex* 2021; **31**(2): 993-1007.
 49. Tscherpel C, Hensel L, Lemberg K, et al. Age affects the contribution of ipsilateral brain regions to movement kinematics. *Hum Brain Mapp* 2020; **41**(3): 640-55.
 50. 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.
 51. Koch G, Rothwell JC. TMS investigations into the task-dependent functional interplay between human posterior parietal and motor cortex. *Behav Brain Res* 2009; **202**(2): 147-52.
 52. 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.
 53. Volz LJ, Vollmer M, Michely J, Fink GR, Rothwell JC, Grefkes C. Time-dependent functional role of the contralesional motor cortex after stroke. *Neuroimage Clin* 2017; **16**: 165-74.
 54. Grefkes C, Fink GR. Recovery from stroke: current concepts and future perspectives. *Neurol Res Pract* 2020; **2**: 17.
 55. Bestmann S, Ruff CC, Blankenburg F, Weiskopf N, Driver J, Rothwell JC. Mapping causal interregional influences with concurrent TMS-fMRI. *Exp Brain Res* 2008; **191**(4): 383-402.
 56. Nettekoven C, Volz LJ, Kutscha M, et al. Dose-dependent effects of theta burst rTMS on cortical

- excitability and resting-state connectivity of the human motor system. *J Neurosci* 2014; **34**(20): 6849-59.
57. Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. *Arch Neurol* 2008; **65**(6): 741-7.
 58. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 2006; **37**(8): 2115-22.
 59. Volz LJ, Rehme AK, Michely J, et al. Shaping Early Reorganization of Neural Networks Promotes Motor Function after Stroke. *Cereb Cortex* 2016; **26**(6): 2882-94.
 60. Ameli M, Grefkes C, Kemper F, et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol* 2009; **66**(3): 298-309.
 61. Hao Z, Wang D, Zeng Y, Liu M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): CD008862.
 62. Xiang H, Sun J, Tang X, Zeng K, Wu X. The effect and optimal parameters of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in stroke patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2019; **33**(5): 847-64.
 63. Hatem SM, Saussez G, Della Faille M, et al. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. *Front Hum Neurosci* 2016; **10**: 442.
 64. van Lieshout ECC, van der Worp HB, Visser-Meily JMA, Dijkhuizen RM. Timing of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Onset for Upper Limb Function After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 2019; **10**: 1269.
 65. Hensel L, Grefkes C, Tscherpel C, et al. Intermittent theta burst stimulation applied during early rehabilitation after stroke: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019; **9**(12): e034088.
 66. Buetefisch C. Customized Cortical Stimulation Therapy in the Rehabilitation of Stroke Patients. Bethesda (MD), USA: National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02544503?term=NCT02544503&draw=1&rank=1> (zuletzt abgerufen am 24.08.2022).
 67. Harvey RL, Edwards D, Dunning K, et al. Randomized Sham-Controlled Trial of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Motor Recovery in Stroke. *Stroke* 2018; **49**(9): 2138-46.
 68. Ackerley SJ, Stinear CM, Barber PA, Byblow WD. Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke. *Stroke* 2010; **41**(7): 1568-72.
 69. Koch PJ, Hummel FC. Toward precision medicine: tailoring interventional strategies based on noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke. *Curr Opin Neurol* 2017; **30**(4): 388-97.
 70. Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol* 2014; **10**(10): 597-608.
 71. Tscherpel C, Grefkes C. [Brain stimulation for treating stroke-related motor deficits]. *Nervenarzt* 2019; **90**(10): 1005-12.

72. Plow EB, Cunningham DA, Varnerin N, Machado A. Rethinking stimulation of the brain in stroke rehabilitation: why higher motor areas might be better alternatives for patients with greater impairments. *Neuroscientist* 2015; **21**(3): 225-40.
73. Cabeza R, Ciaramelli E, Olson IR, Moscovitch M. The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nat Rev Neurosci* 2008; **9**(8): 613-25.
74. Davare M, Andres M, Clerget E, Thonnard JL, Olivier E. Temporal dissociation between hand shaping and grip force scaling in the anterior intraparietal area. *J Neurosci* 2007; **27**(15): 3974-80.
75. Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; **103**(26): 10046-51.
76. Grefkes C, Fink GR. The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *J Anat* 2005; **207**(1): 3-17.
77. Binkofski F, Dohle C, Posse S, et al. Human anterior intraparietal area subserves prehension: a combined lesion and functional MRI activation study. *Neurology* 1998; **50**(5): 1253-9.
78. Brozzoli C, Gentile G, Ehrsson HH. That's near my hand! Parietal and premotor coding of hand-centered space contributes to localization and self-attribution of the hand. *J Neurosci* 2012; **32**(42): 14573-82.
79. Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, Mishkin M. A new neural framework for visuospatial processing. *Nat Rev Neurosci* 2011; **12**(4): 217-30.
80. Bodegard A, Geyer S, Grefkes C, Zilles K, Roland PE. Hierarchical processing of tactile shape in the human brain. *Neuron* 2001; **31**(2): 317-28.
81. Buchwald M, Przybylski L, Krolczak G. Decoding Brain States for Planning Functional Grasps of Tools: A Functional Magnetic Resonance Imaging Multivoxel Pattern Analysis Study. *J Int Neuropsychol Soc* 2018; **24**(10): 1013-25.
82. Vesia M, Bolton DA, Mochizuki G, Staines WR. Human parietal and primary motor cortical interactions are selectively modulated during the transport and grip formation of goal-directed hand actions. *Neuropsychologia* 2013; **51**(3): 410-7.
83. Buelte D, Meister IG, Staedtgen M, et al. The role of the anterior intraparietal sulcus in crossmodal processing of object features in humans: an rTMS study. *Brain Res* 2008; **1217**: 110-8.
84. Rice NJ, Tunik E, Grafton ST. The anterior intraparietal sulcus mediates grasp execution, independent of requirement to update: new insights from transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2006; **26**(31): 8176-82.
85. Tunik E, Frey SH, Grafton ST. Virtual lesions of the anterior intraparietal area disrupt goal-dependent on-line adjustments of grasp. *Nat Neurosci* 2005; **8**(4): 505-11.
86. Bonstrup M, Schulz R, Schon G, et al. Parietofrontal network upregulation after motor stroke. *Neuroimage Clin* 2018; **18**: 720-9.
87. Schulz R, Koch P, Zimmerman M, et al. Parietofrontal motor pathways and their association with motor function after stroke. *Brain* 2015; **138**(Pt 7): 1949-60.
88. Puh U, Vovk A, Sevsek F, Suput D. Increased cognitive load during simple and complex motor tasks in acute stage after stroke. *Int J Psychophysiol* 2007; **63**(2): 173-80.

89. 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.
90. Buma FE, Lindeman E, Ramsey NF, Kwakkel G. Functional neuroimaging studies of early upper limb recovery after stroke: a systematic review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; **24**(7): 589-608.
91. Rehme AK, Grefkes C. Cerebral network disorders after stroke: evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans. *J Physiol* 2013; **591**(1): 17-31.
92. Golestani AM, Tymchuk S, Demchuk A, Goodyear BG, Group V-S. Longitudinal evaluation of resting-state fMRI after acute stroke with hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair* 2013; **27**(2): 153-63.
93. Zheng X, Sun L, Yin D, et al. The plasticity of intrinsic functional connectivity patterns associated with rehabilitation intervention in chronic stroke patients. *Neuroradiology* 2016; **58**(4): 417-27.
94. Hordacre B, Lotze M, Jenkinson M, et al. Fronto-parietal involvement in chronic stroke motor performance when corticospinal tract integrity is compromised. *Neuroimage Clin* 2021; **29**: 102558.
95. Lam TK, Dawson DR, Honjo K, et al. Neural coupling between contralesional motor and frontoparietal networks correlates with motor ability in individuals with chronic stroke. *J Neurol Sci* 2018; **384**: 21-9.
96. Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG. The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences. *Brain* 1998; **121** (Pt 9): 1695-709.
97. Kutz-Buschbeck JP, Mahnkopf C, Holzknecht C, Siebner H, Ulmer S, Jansen O. Effector-independent representations of simple and complex imagined finger movements: a combined fMRI and TMS study. *Eur J Neurosci* 2003; **18**(12): 3375-87.
98. Tinazzi M, Farina S, Tamburin S, et al. Task-dependent modulation of excitatory and inhibitory functions within the human primary motor cortex. *Exp Brain Res* 2003; **150**(2): 222-9.
99. Verstynen T, Diedrichsen J, Albert N, Aparicio P, Ivry RB. Ipsilateral motor cortex activity during unimanual hand movements relates to task complexity. *J Neurophysiol* 2005; **93**(3): 1209-22.
100. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; **20**(7): 864-70.
101. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res* 1981; **4**(4): 483-92.
102. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; **9**(1): 97-113.
103. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods* 2020; **17**(3): 261-72.
104. Fradet L, Lee G, Dounskaia N. Origins of submovements during pointing movements. *Acta Psychol (Amst)* 2008; **129**(1): 91-100.
105. Schwarz A, Kanzler CM, Lamercy O, Luft AR, Veerbeek JM. Systematic Review on Kinematic Assessments of Upper Limb Movements After Stroke. *Stroke* 2019; **50**(3): 718-27.
106. Hartigan JA, Wong MA. A K-Means Clustering Algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 1979; **28**(1): 100-8.

107. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 1995; **57**(1): 289-300.
108. Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol* 2000; **12**(4): 191-200.
109. Wang LE, Fink GR, Diekhoff S, Rehme AK, Eickhoff SB, Grefkes C. Noradrenergic enhancement improves motor network connectivity in stroke patients. *Ann Neurol* 2011; **69**(2): 375-88.
110. Heun R, Meyer-Lindenberg A. Statistische Verfahren in der Analyse von funktionellen MRT-Paradigmen. *Klinische Neuroradiologie* 2001; **11**: 67-82.
111. Fonov V, Evans AC, Botteron K, et al. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *Neuroimage* 2011; **54**(1): 313-27.
112. Cohen YE, Andersen RA. A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat Rev Neurosci* 2002; **3**(7): 553-62.
113. Grefkes C, Ritzl A, Zilles K, Fink GR. Human medial intraparietal cortex subserves visuomotor coordinate transformation. *Neuroimage* 2004; **23**(4): 1494-506.
114. Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, et al. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 1997; **120** (Pt 1): 141-57.
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. Awiszus F. TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; **56**: 13-23.
117. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988.
118. Gignac GE, Szodorai ET. Effect size guidelines for individual differences researchers. *Personality and Individual Differences* 2016; **102**: 74-8.
119. Fitts PM. The information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movement. *J Exp Psychol* 1954; **47**(6): 381-91.
120. Plamondon R, Alimi AM. Speed/accuracy trade-offs in target-directed movements. *Behav Brain Sci* 1997; **20**(2): 279-303; discussion -49.
121. Kubis N. Non-Invasive Brain Stimulation to Enhance Post-Stroke Recovery. *Front Neural Circuits* 2016; **10**: 56.
122. Byrnes ML, Thickbroom GW, Phillips BA, Mastaglia FL. Long-term changes in motor cortical organisation after recovery from subcortical stroke. *Brain Res* 2001; **889**(1-2): 278-87.
123. Zemke AC, Heagerty PJ, Lee C, Cramer SC. Motor cortex organization after stroke is related to side of stroke and level of recovery. *Stroke* 2003; **34**(5): e23-8.
124. Cramer SC. Functional magnetic resonance imaging in stroke recovery. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003; **14**(1 Suppl): S47-55.
125. Seifert CL, Schonbach EM, Magon S, et al. Headache in acute ischaemic stroke: a lesion mapping study. *Brain* 2016; **139**(Pt 1): 217-26.
126. 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.
127. 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.
 128. Carter AR, Patel KR, Astafiev SV, et al. Upstream dysfunction of somatomotor functional connectivity after corticospinal damage in stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; **26**(1): 7-19.
 129. Liu H, Tian T, Qin W, Li K, Yu C. Contrasting Evolutionary Patterns of Functional Connectivity in Sensorimotor and Cognitive Regions after Stroke. *Front Behav Neurosci* 2016; **10**: 72.
 130. Xu H, Qin W, Chen H, Jiang L, Li K, Yu C. Contribution of the resting-state functional connectivity of the contralesional primary sensorimotor cortex to motor recovery after subcortical stroke. *PLoS One* 2014; **9**(1): e84729.
 131. Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R. Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci* 1997; **20**: 25-42.
 132. Zhao Z, Wu J, Fan M, et al. Altered intra- and inter-network functional coupling of resting-state networks associated with motor dysfunction in stroke. *Hum Brain Mapp* 2018; **39**(8): 3388-97.
 133. Allart E, Viard R, Lopes R, Devanne H, Delval A. Influence of Motor Deficiency and Spatial Neglect on the Contralesional Posterior Parietal Cortex Functional and Structural Connectivity in Stroke Patients. *Brain Topogr* 2020; **33**(2): 176-90.
 134. Siegel JS, Ramsey LE, Snyder AZ, et al. Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; **113**(30): E4367-76.
 135. Koch G, Ruge D, Cheeran B, et al. TMS activation of interhemispheric pathways between the posterior parietal cortex and the contralateral motor cortex. *J Physiol* 2009; **587**(Pt 17): 4281-92.
 136. Pollok B, Rothkegel H, Schnitzler A, Paulus W, Lang N. The effect of rTMS over left and right dorsolateral premotor cortex on movement timing of either hand. *Eur J Neurosci* 2008; **27**(3): 757-64.
 137. 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.
 138. Komssi S, Kahkonen S, Ilmoniemi RJ. The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 2004; **21**(3): 154-64.
 139. 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.
 140. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 2007; **118**(2): 333-42.
 141. van den Berg FE, Swinnen SP, Wenderoth N. Excitability of the motor cortex ipsilateral to the moving body side depends on spatio-temporal task complexity and hemispheric specialization. *PLoS One* 2011; **6**(3): e17742.
 142. Buetefisch CM, Revill KP, Shuster L, Hines B, Parsons M. Motor demand-dependent activation of ipsilateral motor cortex. *J Neurophysiol* 2014; **112**(4): 999-1009.
 143. Hummel F, Kirsammer R, Gerloff C. Ipsilateral cortical activation during finger sequences of increasing complexity: representation of movement difficulty or memory load? *Clin Neurophysiol* 2003; **114**(4): 605-13.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Motorische Aufgaben</i>	29
<i>Abbildung 2 Stimulationsziele, beispielhaft dargestellt im Neuronavigationssystem</i>	37
<i>Abbildung 3 Ablauf des rTMS-Experiments</i>	40
<i>Abbildung 4 NIHSS der Patienten im Verlauf</i>	44
<i>Abbildung 5 Übereinstimmung der Schlaganfallläsionen der Patienten</i>	44
<i>Abbildung 6 Mittelwerte der Kinematikparameter unter Schein-Stimulation</i>	46
<i>Abbildung 7 Aufgabenübergreifende Kinematikperformanz aufgeteilt nach Gruppen aus der Clusteranalyse</i>	49
<i>Abbildung 8 Gruppenkontraste Fingertippen vs. Baseline für Patienten und gesunde Kontrollprobanden</i>	51
<i>Abbildung 9 Gruppenkontraste Fingertippen vs. Baseline für Patientensubgruppen</i>	52
<i>Abbildung 10 Funktionelle Konnektivität im Ruhezustand im Gruppenvergleich</i>	57
<i>Abbildung 11 ANOVA mit den Faktoren „stimulierter aIPS“ und „Gruppe“ für die Gleichmäßigkeit beim Fingertippen</i>	60
<i>Abbildung 12 Konnektivitätsabhängiger TMS-Effekt bei der Greifaufgabe</i>	64

7.2. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1</i> Patientenkollektiv	26
<i>Tabelle 2</i> MNI-Koordinaten der in der Konnektivitätsanalyse untersuchten Regionen	36
<i>Tabelle 3</i> Gruppeneigenschaften und Funktionsscores von Patientengruppe und Kontrollgruppe	41
<i>Tabelle 4</i> NIHSS-Entwicklung	43
<i>Tabelle 5</i> Kinematikparameter unter Schein-Stimulation – Vergleich zwischen Kontroll- und Patientengruppe	45
<i>Tabelle 6</i> Kinematikparameter unter Schein-Stimulation für die ermittelten Cluster	50
<i>Tabelle 7</i> Gruppenkontraste Fingertippen vs. Baseline für Patienten und gesunde Kontrollprobanden	53
<i>Tabelle 8</i> Gruppenkontraste Fingertippen vs. Baseline für die Subgruppe der gut erhaltenen Patienten	54
<i>Tabelle 9</i> Gruppenkontraste Fingertippen vs. Baseline für die Subgruppe der Patienten mit residuellem Defizit	55
<i>Tabelle 10</i> Mittelwerte der funktionellen Konnektivität	58
<i>Tabelle 11</i> Ergebnisse der ANOVAs für die Interaktion der Faktoren „Gruppe“ und „Seite des stimulierten aIPS“	59
<i>Tabelle 12</i> Konnektivitätsabhängiger rTMS-Effekt in der Patientengruppe bei kontraläsioneller Stimulation	62
<i>Tabelle 13</i> Konnektivitätsabhängiger rTMS-Effekt in der Patientengruppe bei ipsiläsioneller aIPS-Stimulation	63

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Teile der Daten wurde in der Zeitschrift Brain (Impact Factor 13,5) veröffentlicht:

Hensel L, Lange F, Tscherpel C, Viswanathan S, Freytag J, Volz LJ, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C.

Recovered grasping performance after stroke depends on interhemispheric frontoparietal connectivity. **Brain**. 2022 Apr 29:awac157. doi: 10.1093/brain/awac157. Online ahead of print.