

Aus dem  
Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie  
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Der Einfluss des supplementär-motorischen Areals  
auf die Feinmotorik – eine TMS-Studie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des  
Doktorgrades der Medizin**

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

**vorgelegt von**

**Wiesinger, Lasse**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Tatagiba

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Weiß

3. Berichterstatter: Professor Dr. S. Krieg

Tag der Disputation: 13.02.2023

Meiner lieben Mutter gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1	Grundlagen des motorischen Systems	7
1.1.1	Motorisches System – primäre Areale	9
1.1.2	Motorisches System – sekundäre Areale	10
1.1.3	Supplementär-motorisches Areal (SMA)	13
1.2	Physiologie und Untersuchung des motorischen Systems	19
1.2.1	Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation	22
1.2.2	Anwendung der Elektroenzephalographie	25
1.2.3	Evaluation kortiko-kortikaler Netzwerke mittels TMS und EEG	27
1.2.4	Elektrophysiologie des motorischen Systems	31
1.3	Tumore in motoreloquentem Areal	33
1.3.1	Operative Therapie	33
1.3.2	SMA-Syndrom	34
1.4	Fragestellung und Zielsetzung	36
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>38</b>
2.1	Tests zur Feststellung des motorischen Status	38
2.1.1	Grooved Pegboard-Test (GPT)	38
2.1.2	Reaktionszeit-Test (RTT)	39
2.1.3	Kraftmesser	39
2.1.4	Edinburgh Handedness Inventory	43
2.2	Studie 1 – Patienten	43
2.2.1	Patienten	43
2.2.2	Elektrophysiologie	45
2.2.2.1	Elektroenzephalographie (EEG)	46
2.2.2.2	Elektromyographie (EMG)	48
2.2.2.3	Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS)	49
2.2.3	Versuchsaufbau und -durchführung	53
2.3	Studie 2 – Probanden	57
2.3.1	Probanden	57
2.3.2	Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)	58

2.3.3	Versuchsaufbau und -durchführung.....	60
2.4	Datenanalyse Studie 1 – Patienten .....	62
2.4.1	Grooved Pegboard-Test (GPT).....	62
2.4.2	Reaktionszeit-Test (RTT).....	63
2.4.3	Kraftmesser .....	63
2.4.4	EEG-Messdaten .....	65
2.5	Datenanalyse Studie 2 – Probanden.....	69
2.5.1	Abgeleitete Analyseparameter.....	70
2.5.2	Statistik .....	72
2.6	Überblick über das Studiendesign.....	73
2.6.1	Studie 1 – Patienten .....	74
2.6.2	Studie 2 - Probanden.....	74
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>76</b>
3.1	Studie 1 – Patienten.....	76
3.1.1	Motorischer Status.....	77
3.1.2	Zusammenhang zwischen motorischem Status und Tumorgroße .....	78
3.1.3	Ergebnis des nTMS-Mappings.....	78
3.1.4	Motorischer Status und kortikospinale Integrität .....	79
3.1.5	Ergebnisse aus den TMS-EEG-Messungen .....	79
3.2	Studie 2 – Probanden.....	84
3.2.1	Beschreibung der Stimulationsparameter .....	84
3.2.2	Ergebnisse behavioraler Effekte durch die Stimulation mit rTMS .	85
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>93</b>
4.1	Behaviorale und elektrophysiologische Beobachtungen bei Hirntumoren in motoreloquenten Arealen.....	94
4.1.1	Transkraniell evozierte Potentiale bei Hirntumoren und anderen neuronalen Pathologien.....	96
4.1.2	Beta-Oszillationen im motorischen System .....	100
4.2	Virtuelle Läsionen des SMA beeinflussen die Feinmotorik.....	105
4.3	Das SMA innerhalb des motorischen Systems .....	111

4.4 Hirntumore führen zu einem Zusammenbruch der kortiko-kortikalen Interaktion motorischer Netzwerke .....	115
4.5 Auswirkung auf die Patientenversorgung .....	117
4.6 Limitationen .....	120
4.6.1 Patientenstudie .....	120
4.6.2 Probandenstudie .....	121
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>123</b>
<b>Verzeichnisse .....</b>	<b>125</b>
Abkürzungsverzeichnis .....	125
Abbildungsverzeichnis.....	127
Tabellenverzeichnis.....	130
Literaturverzeichnis .....	131
<b>Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>145</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>146</b>

# 1 Einleitung

In diesem ersten Kapitel wird zuerst eine Hinleitung zum Thema und im Verlauf die Fragestellung und Zielsetzung der durchgeführten Studien erläutert.

## 1.1 Grundlagen des motorischen Systems

Im Folgenden werden notwendige Inhalte beschrieben, die zum Verständnis der weiteren Kapitel erforderlich sind.

Das motorische System besteht aus mehreren sogenannten motoreloquenten Kortexarealen und subkortikalen Kerngebieten. Die makroskopische Anatomie und Funktion der für diese Arbeit bedeutenden Strukturen soll im Folgenden in Grundzügen dargestellt werden. Weil sich diese Arbeit im Wesentlichen mit dem Einfluss des supplementär-motorischen Areals auf Bewegungen beschäftigt, wird diesem hier mit einem gesonderten Unterkapitel besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

Zum besseren visuellen Verständnis der im Folgenden erläuterten Sachverhalte, wird an dieser Stelle die Hinzunahme eines Atlas der Neuroanatomie empfohlen.

Zur Generierung und korrekten Ausführung von willkürlichen Bewegungen ist ein komplexes Zusammenspiel von kortikalen und subkortikalen Hirnzentren des motorischen Systems erforderlich (Rizzolatti & Luppino, 2001). Aus dem primär-motorischen Kortex (M1) entspringen die efferenten<sup>1</sup> Faserbahnen, die über den kortiko-spinalen Trakt im Subkortex und Rückenmark absteigend die Skelettmuskulatur innervieren. Diese Fasern bilden den ersten Teil der motorischen Endstrecke, werden auch als Pyramidenbahn bezeichnet und entstammt zu 90 Prozent aus M1. Zusätzlich zum primär-motorischen Kortex existiert der prämotorische Kortex (PM) und das supplementär-motorische Areal (SMA), welche M1 in

---

<sup>1</sup> Efferent (Nomen ‚Efferenz‘): von lateinisch *effere*, hinaustragen, hinausführen, Signalrichtung das Zentralnervensystem verlassend. Gegenteilig dazu afferent (Nomen ‚Afferenz‘), von lateinisch *affere*, hineintragend, hineinführen.

gewisser Weise vorgeschaltet und über eine große Zahl an Fasern mit ihm verbunden sind. Die beiden letztgenannten werden als sekundäre motorische Areale bezeichnet. Sie sind in die Entwicklung, Initiierung und Ausführungskontrolle komplexer Bewegungen eingebunden. Subkortikale Kerngebiete, hierzu zählen hauptsächlich die Basalkerne und der Thalamus, sind ebenfalls an der Planung und Regulation von Motorik und auch dem Erlernen von Bewegungsabläufen beteiligt. Die Verarbeitung der motorischen Signale wird auf Rückenmarksebene fortgeführt. Darauf haben kortikale und subkortikale Zentren, wozu das Kleinhirn zählt, wichtigen Einfluss. Diese, die Ausführung von Motorik modulierenden Strukturen, werden gemeinsam als sogenanntes extrapyramidalmotorisches System bezeichnet. Über die sogenannten propriozeptiven Afferenzen erhält das motorische System Information über den statischen und dynamischen Zustand von Muskeln, Sehnen und Gelenken, um durch Rückkopplung die Wirkung des kortikalen Bewegungsentwurfs und der motorischen Signale, die in der Muskulatur ankommen, abzugleichen (Mense, 2014).

Schädigungen, welche die Funktion der einzelnen genannten Areale oder ihre Faserverbindungen beeinträchtigen, ursächlich können beispielweise ein Schlaganfall, eine Hirnblutung oder eine neurochirurgische Operation sein, gehen jeweils mit typischen Ausfallserscheinungen einher. Eine Läsion innerhalb von M1 oder des kortiko-spinalen Trakts führt in der Regel zu einer Lähmung der nachfolgend innervierten Muskulatur. Die Prognose für Rehabilitation ist in einem solchen Fall ausgesprochen schlecht. Tritt eine Funktionsbeeinträchtigung in einem der vorgeschalteten, sekundären Hirnareale oder den subkortikalen Strukturen auf, so ist das darauffolgende Ausfallsmuster komplexer und kann von Feinmotorik-Störung über Dysmetrie und Ataxie bis hin zur Spastik und Parese reichen. An dieser Stelle ist die Rehabilitationsprognose insgesamt als besser zu bewerten (Capriotti & Terzakis, 2016; Mense, 2014; Mestre, 2016; Schultz, 2016).



### 1.1.1 Motorisches System – primäre Areale

Zu den Strukturen, die als primär bezeichnet werden, gehört der primärmotorische Kortex und die Pyramidenbahn.

Der primärmotorische Kortex liegt unmittelbar ventral des Sulcus centralis auf dem Gyrus praecentralis. Er ist der Hauptursprungsort der vom Kortex in das Rückenmark absteigenden motorischen Faserbahnen, der sogenannten Pyramidenbahn. Die für eine Bewegung notwendigen kortikalen Signale werden von den Neuronen in M1 ausgeführt und über deren Axone, die den größten Teil der Pyramidenbahn ausmachen, an die  $\alpha$ -Motoneurone des Hirnstamms und Rückenmarks geleitet. Diese innervieren direkt die quergestreifte Skelettmuskulatur. Für die Kopf- und Halsmuskulatur projiziert die Pyramidenbahn auf motorische Hirnnervenkerne des Hirnstamms, wo die Motoneurone für die Innervation der Muskulatur an Kopf und Hals liegen. Die Faserbahnen der Pyramidenbahn erreichen die Motoneurone jedoch meist nicht direkt, sondern über sogenannte Interneurone, auch als Schaltzellen bezeichnet. Diese unterliegen dem Einfluss anderer im Rückenmark absteigender Neurone und stellen auf diese Weise die Grundlage für eine Modulation von Motorik während der Ausführung eines Bewegungsprogramms bereit.

M1 weist eine Somatotopie auf. Das bedeutet, dass von der Mantelinnenseite des medialen Kortex über die Mantelkante bis zum Sulcus temporalis, der kaudalen Begrenzung von M1, die Muskelgruppen gegliedert vorliegen. Diese Gliederung wird als motorischer Homunkulus bezeichnet. Medial liegen die Neuronen für die distale untere Extremität. Dem kortikalen Verlauf von M1 nach kaudal folgend, sind die Muskelgruppen von den Füßen bis zum Kopf und zuletzt dem Rachen aufgereiht. Unmittelbar oberhalb des Sulcus temporalis liegt die neuronale Repräsentation der Zungen- und Rachenmuskulatur. Sowohl die Handregion wie auch die des Mundes und der Zunge sind bei der Somatotopie deutlich überrepräsentiert. Dies liegt einerseits an der intensiven und differenzierten Anwendung dieser beiden Organe bei Greifbewegungen und notwendigen Fingerfertigkeit für alle Tätigkeiten mit den Händen sowie andererseits an der Fähigkeit zum Spre-

chen. Wie an der Somatotopie ableitbar, sind in M1 Gelenkbewegungen funktionell repräsentiert, nicht die Kontraktion einzelner Muskeln. Dies kann experimentell durch punktuelle elektrische Stimulation von M1 deutlich gemacht werden (Mense, 2014). Dabei innerviert ein einzelnes Motorneuron eine begrenzte Anzahl Muskelfasern. Diese Organisation, von Motorneuron mit seinen nachgeschalteten Muskelfasern, wird als motorische Einheit bezeichnet (Birbaumer & Schmidt, 2010a).

Eine Schädigung der primären motorischen Areale führt zu einer ausgeprägten bis vollständigen Parese der kontralateralen Extremität mit sehr schlechter Prognose für eine Rehabilitation (Shinoura et al., 2017).

### 1.1.2 Motorisches System – sekundäre Areale

Die sekundären Hirnareale werden aus kortikalen, wie der supplementär-motorische und der prämotorische Kortex, und subkortikalen Arealen, wie die Basalkerne und das Kleinhirn, zusammengefasst. Diese Strukturen üben durch anatomische Verbindungen zum primärmotorischen Kortex und zur weiteren motorische Endstrecke Einfluss aus (Mense, 2014).

#### Basalkerne

In der Literatur ist oft die Bezeichnung Basalganglien zu finden, was streng genommen nicht korrekt ist, da es sich bei Ganglien laut der Definition um Perikarien im peripheren Nervensystem handelt, wohingegen im zentralen Nervensystem echte Kerne vorliegen.

Zu den Basalkernen mit motorischer Funktion werden das Corpus striatum, bestehend aus Putamen und Nucleus caudatus, und der Globus pallidus gezählt. Teilweise werden auch die motorischen Anteile des Thalamus hier hinzugenommen, was jedoch nicht einheitlich der Fall ist.

Die neuronalen Schaltkreise innerhalb der Basalkerne und in Zusammenspiel mit dem motorischen Thalamus sowie dem kortikalen motorischen System sind ausgesprochen komplex. Vereinfacht gesagt, kann der Signalfluss von Kortex zu Basalkernen, zu Thalamus, zu Kortex zurück sowohl von hemmender als auch von

erregender Wirkung sein, wobei der Thalamus grundsätzlich erregend wirkt und in seiner Aktivität durch die Basalkerne reguliert wird (Mense, 2014).

In diesen parallelen Schaltkreisen von den Basalkernen zum Motorkortex werden die Entwürfe für die Vorbereitung und Ausführung einer Bewegung aufeinander abgestimmt, wobei manche Aspekte eines Bewegungsentwurfs verstärkt und andere gehemmt werden. Voneinander abgrenzbar sind drei hauptsächliche Schaltkreise. Erstens der Substantia nigra-Schaltkreis, der ausgehend von präfrontalen Kortexarealen und über das Corpus striatum, die Substantia nigra und unspezifische Thalamuskern wieder auf den Kortex projiziert. Seine Funktion ist die Aktivierung des zweiten Schaltkreises, des Thalamus-Schaltkreises. Dieser entspringt prämotorischen und motorischen Kortexarealen und verläuft über das Corpus striatum und Pallidum zum Thalamus, wo Kerngebiete aktiviert werden, die wiederum auf den Motorkortex projizieren und dort spezifische Säulen aktivieren, deren motorisches Signal dann zum Rückenmark weitergeleitet wird. Der dritte, subthalamische Schaltkreis stellt das Ruhepotential dieses Systems dar und wird von den beiden ersteren unterbrochen. In allen diesen Schaltkreisen liegt eine somatotopische Organisation der Areale vor. Der hauptsächliche Neurotransmitter ist Dopamin (Schultz, 2016).

Läsionen im Bereich der Basalkerne ergeben Bewegungsstörungen, auch Dyskinesien genannt, die eine Störung der Kontrolle über das Bewegungsausmaß darstellen. Diese kommen unter anderem bei der Parkinson-Krankheit, bei Chorea-Huntington und dem Ballismus vor (Schultz, 2016). Bei der Parkinson-Krankheit kommt es zu einer noch nicht abschließend geklärten Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra. Dies bewirkt eine Abnahme der inhibitorischen Wirkung auf das Corpus striatum, welches wiederum ebenfalls motorisch hemmend wirkt. Dieser Effekt wird Disinhibition genannt und mündet in einer Steigerung von Motorik und führt zum charakteristischen Tremor. Der Dopaminmangel durch Untergang von Neuronen in der Substantia nigra bewirkt jedoch an Rezeptoren des Corpus striatum zusätzlich auch eine Abnahme der Disinhibition, was zu einer Abnahme von Motorik und der ebenfalls charakteristischen Bradykinese, Bewegungsverlangsamung, bis hin zur Akinese, Bewegungslosigkeit, führt

(Capriotti & Terzakis, 2016). Bei Chorea-Huntington kommt es durch einen genetischen Defekt zu einer Ablagerung von Amyloid in Neuronen der Basalkerne, zu Anfang insbesondere im Corpus striatum, die dadurch im Verlauf untergehen. Dies führt zu einer vermehrten Inhibition des Nucleus subthalamicus, was wiederum inhibitorische Neurone im Pallidum und der Substantia nigra weniger aktiviert, wodurch letztendlich eine reduzierte Hemmung des Thalamus resultiert, was sich in unwillkürlichen, überschießenden Bewegungen äußert (Mestre, 2016).

### Kleinhirn, Cerebellum

Das Kleinhirn ist dorsal des Hirnstamms, Truncus cerebri, unter dem Tentorium lokalisiert.

Es dient hauptsächlich der Erhaltung des Gleichgewichts während der Planungsphase und der Ausführung von Bewegungsabläufen. Das Kleinhirn lässt sich in drei Bereiche gliedern, erstens in den entwicklungsgeschichtlich ältesten Teil, das Vestibulocerebellum, das Informationseingänge aus dem Gleichgewichtsorgan verarbeitet, zweitens in das Spinocerebellum, welches Informationen der Tiefensensibilität und Stellung der Gliedmaßen verarbeitet, die es aus propriozeptiven Afferenzen von Muskelspindeln, Sehnenorganen, Gelenkrezeptoren und Mechanorezeptoren der Haut erhält, und drittens in das Neocerebellum, welches Informationen aus dem Großhirn erhält. Unter Berücksichtigung der Stellung der Muskelgruppen und Gelenke, propriozeptive Afferenzen, der Lage des Körpers in Bezug auf die Schwerkraft, vestibuläre Afferenzen, und der derzeitigen Ausführung von Bewegungen, Afferenzen vom motorischen Kortex, erarbeitet das Kleinhirn die notwendige Modulation von Bewegungsprogrammen, die zur Erhaltung des Gleichgewichts nötig ist.

Diese Modulation wird während der Ausführung von Bewegungen durch Efferenzen, die auf die motorischen Interneurone im Rückenmark projizieren, bewerkstelligt. Damit das kortikale motorische System einen Bewegungsablauf unter Berücksichtigung der Schwerkraft und der momentanen Stellung des Körpers entwerfen kann, sind die vom Kleinhirn gesammelten Informationen unerlässlich. Dafür verfügt es über Efferenzen zum motorischen Kortex, über den motorischen

Anteil des Thalamus führend, welche überwiegend in der Planungsphase von Bewegungen aktiviert sind (Mense, 2014).

Beim Störungsbild der Dysmetrie, also bei in ihrer Amplitude falsch ausgeführten Bewegungen, liegt die Ursache oft, jedoch nicht ausschließlich, im Kleinhirn. Unterteilen lässt sich die Dysmetrie in hypo- und hypermetrische Bewegungen, zu klein und zu groß ausgeführte Bewegungen. Insbesondere die hypermetrische Dysmetrie ist klassisch für eine Kleinhirnschädigung (Bodranghien et al., 2016). Fällt die Funktion des Vestibulocerebellums aus, so führt das zu Störungen des Gleichgewichtes und des Gehens, auch als Gangataxie bezeichnet (Marquer et al., 2014). Tritt hingegen eine Schädigung des Spinocerebellums auf, so bedingt das einen Intentionstremor, also ein Zittern, das nur während einer Bewegung auftritt und umso stärker ausgeprägt ist, je präziser eine Bewegung in ihrer Ausführung geregelt wird. Beispielsweise verstärkt sich ein Intentionstremor in seiner Amplitude zunehmend beim Greifen nach einem Objekt, je näher die Hand dem zu greifenden Objekt kommt. Ebenfalls von einer Funktionsstörung des Spinocerebellums betroffen ist die Diadochokinese, die Fähigkeit schnell wechselnde Bewegungen auszuführen (Bodranghien et al., 2016). Ein Beispiel hierfür ist das Beklopfen des rechten Oberschenkels mit der rechten Hand, wechselweise mit der Handfläche und dem Handrücken. Tritt eine Schädigung im Bereich des Neocerebellums auf, so ist diese nur wenig einschränkend, verglichen mit den beiden zuvor beschriebenen Ausfallsmustern. Bewegungen werden verlangsamt ausgeführt und komplexere, mehrere Gelenke übergreifende Bewegungsabläufe können nicht mehr fließend durchgeführt werden. Auch das Erlernen von neuen Muskelsynergien, also neuen Bewegungsabläufen, ist stark beeinträchtigt (Bodranghien et al., 2016).

### 1.1.3 Supplementär-motorisches Areal (SMA)

Das supplementär-motorische Areal ist makroskopisch nicht eindeutig abgrenzbar, seine Ausdehnung entspricht jedoch weitestgehend dem Brodmann-Areal 6 (Potgieser et al., 2014). Dazu gehören der Gyrus frontalis superior und der im Interhemisphärenspalt daran angrenzende Teil, nach inferior begrenzt durch die

Strukturen Sulcus und Gyrus cinguli. Nach posterior begrenzt wird das Gebiet durch den angrenzenden Sulcus precentralis, welcher ebenfalls die laterale Begrenzung darstellt, da er einen inferior-anterioren Verlauf aufweist. Die anteriore Abgrenzung erfolgt weniger anhand makro-anatomischer Leitstrukturen als vielmehr funktionellen, was hierbei zu einer groben Eingrenzung mittels einer gedachten Linie auf Höhe der quer verlaufenden Commissura anterior führt (Potgieser et al., 2014). Im Jahr 1992 wurde der Begriff prä-SMA eingeführt, da festgestellt worden war, dass die benötigte Stromintensität zur Auslösung von motorischen Aktionen durch Stimulation über SMA zunimmt, je weiter man sich nach rostral bewegt. Seither existiert die Unterteilung in SMA, in der englischsprachigen Literatur zur deutlicheren Unterscheidung oft als SMA-proper<sup>1</sup> bezeichnet, und dem ihm vorgelagerten prä-SMA (Nachev et al., 2008). Eine genaue makroanatomische Unterscheidung zwischen diesen beiden Arealen anhand von bildgebenden Verfahren ist fast nicht möglich. Wenn im Folgenden allgemein von SMA gesprochen wird, so wird das Areal als eine Einheit betrachtet, was oftmals in der Erforschungsgeschichte begründet liegt.

Im Groben weist SMA, wie auch M1, eine Somatotopie auf. Jedoch bewirkt eine punktuelle elektrische Stimulation hier die Bewegung in mehreren Gelenken oder teilweise auch keine motorische Reaktion (Nachev et al., 2008), was zeigt, dass SMA im Vergleich zu M1 übergeordnet ist (Mense, 2014).

Die nicht-primärmotorischen Kortexareale des Frontallappens, wozu SMA zählt, weisen anatomische Korrelate auf, welche die Annahme nahelegen, dass sie die Generierung von Motorik beeinflussen, zum einen durch Verbindungen zu M1 und zum anderen auch in den spinalen Trakt, das Rückenmark. Diese Areale können funktionell, das heißt gemessen am Grad ihrer Beeinflussung bei der Generierung von Motorik, jeweils in rostrale und kaudale Unterbereiche aufgegliedert werden. Hierbei beeinflussen die kaudalen Areale, wie auch SMA-proper, die direkte Generierung von Motorik erheblich stärker als die rostralen, hierzu

---

<sup>1</sup> Diese Schreibweise und Bezeichnung wird auch teilweise in der vorliegenden Arbeit zur besseren Unterscheidung verwendet, da eine sprachlich knappe und gleichzeitig gewandte Übersetzung an dieser Stelle schwer erscheint.

zählt prä-SMA, die teilweise keinen direkten Einfluss ausüben (Chouinard & Paus, 2010).

Bereits zu Beginn der 1980-er-Jahre kamen die ersten wissenschaftlich begründeten Vermutungen auf, dass SMA in die Generierung und Initiierung von komplexen Bewegungsabläufen involviert ist (Kermadi et al., 1997; Roland et al., 1980). Im Verlauf wurde diese Funktion bestätigt, unter anderem durch Studien, die zeigen konnten, dass eine Stimulation von SMA zur Beeinflussung von komplexen Fingerbewegungen, nicht jedoch einfachen Fingerbewegungen führt. Zusätzlich wurde herausgefunden, dass SMA ebenfalls bei der bimanuellen Koordination, also Bewegungsabläufen, welche eine bestimmte Koordination der rechten und linken Extremität erfordern, von wesentlicher Bedeutung zu sein scheint, da eine Stimulation von SMA solche Bewegungsabläufe stören kann. So werden beispielsweise Bewegungen beider Zeigefinger durch SMA-Stimulation dann in ihrem Ablauf gestört, wenn eine Bewegung abwechselnd links und rechts ausgeführt wird, nicht jedoch, wenn die selbe Bewegung an beiden Händen gleichzeitig und gleichgerichtet erfolgt (Chouinard & Paus, 2010).

Um die Jahrtausendwende wurden in klinischen Studien zunehmend die funktionellen Unterschiede des rostral liegenden prä-SMA und des kaudal liegenden SMA-proper näher untersucht und festgestellt, dass der weiter anterior liegende Anteil eher in komplexere oder übergeordnete Funktionen eingebunden zu sein scheint und der dorsale Anteil entsprechend in weniger komplexe Funktionen. Mit der schwammigen Bezeichnung „übergeordnete Funktionen“ ist die kognitive Kontrolle eines Probanden über motorische Aufgaben gemeint. Beispielsweise zeigt sich durch prä-SMA-Stimulation eine Schwäche dabei, eine zuvor eingeübte motorische Reaktion auf einen visuellen Reiz im Verlauf des Experiments umzukehren oder auch nur die Entscheidung zur Bewegungsausführung zu treffen, sobald die Aufgabe, das Eingübte umzukehren, gestellt wird. In einem anderen Versuchsaufbau wurde gezeigt, dass eine prä-SMA-Stimulation Probanden daran hindert, einen eingeübten Bewegungsablauf durch ein spontan präsentiertes Stoppsignal zu unterbrechen. Diese übergeordneten Funktionen werden als Aufgabenwechsel, Antwortunterdrückung und Konfliktauflösung zusammengefasst (Chouinard & Paus, 2010).

Eine Schädigung des SMA, zum Beispiel durch einen Tumor, eine Operation oder einen Infarkt, äußert sich klinisch durch eine Störung der Bewegungsinitiierung, welche bis hin zu einer Akinesie reichen kann. Diese Akinesie kann mit einer Parese verwechselt werden, wie sie nach Schädigung von M1 auftreten würde. In der sprachdominanten Hemisphäre kann sich diese Akinesie in Form einer vermeintlichen Aphasie<sup>1</sup> äußern. In weniger stark ausgeprägten Fällen zeigt sich lediglich eine Störung der bimanuellen Koordination (Potgieser et al., 2014). Die operationsbedingte Schädigung wird in Kapitel 1.3.2 *SMA-Syndrom* weiter ausgeführt.

### Funktionelle Verbindungen des SMA innerhalb des ZNS

Der Großteil des Wissens über die Verbindungen von SMA stammt aus Studien mit Menschenaffen und aus post-mortem-Studien an menschlichen Gehirnen. In jüngerer Zeit hat jedoch ebenfalls die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung zu einer Erweiterung des Verständnisses in diesem Gebiet beigetragen (Behrens et al., 2003).

SMA-proper trägt direkt etwa zehn Prozent aller Fasern des kortikospinalen Trakts bei, wobei die absteigenden Projektionen so stark denen aus M1 ähneln, dass von einer direkten Verbindung der Zellen aus SMA zu den Alpha-Motorneuronen im Rückenmark auszugehen ist. Im Vergleich dazu weist prä-SMA so gut wie keine Projektionen in den kortikospinalen Trakt auf, was zu der weiteren Annahme führt, dass SMA-proper, nicht jedoch prä-SMA, direkt an der Generierung und besonders der Ausführung von Bewegung, parallel zu M1, beteiligt ist. Passend zu dieser Hypothese zeigt SMA-proper eine ausgeprägte Verbindung mit M1, prä-SMA jedoch nicht (Luppino et al., 1993; Ruan et al., 2018). Dieses weist stattdessen eine starke Verknüpfung mit dem limbischen System, der Amygdala und weiteren assoziativen Kortexarealen des Frontallappens auf. Daher ist bei

---

<sup>1</sup> Aphasie, von griechisch *aphasia*, Sprachlosigkeit, bezeichnet eine erworbene zentrale Sprachstörung, die sich entweder als Sprachproduktions-Störung, Broca-Areal betroffen, daher auch Broca-Aphasie, oder als Sprachverständnis-Störung, Wernicke-Areal betroffen, daher auch Wernicke-Aphasie, präsentiert.



prä-SMA davon auszugehen, dass es in integrativen Funktionen wie erstens den intentionsabhängigen Antrieb, welcher eng mit dem emotionalen Zustand einer Person verknüpft ist, zweitens die Planung von Motorik sowie drittens in Lernmechanismen eingebunden ist (Maier et al., 2002; Nachev et al., 2008; Ruan et al., 2018).

Die Efferenzen, die von SMA-proper in den kortiko-spinalen Trakt entsandt werden, sind im Vergleich zu denen aus M1 sowohl an der Zahl als auch gemessen an ihrer exzitatorischen Potenz, erregende postsynaptische Potentiale (EPSP), deutlich geringer und schwächer. Daraus folgt die Annahme, dass SMA-proper über seine absteigenden Fasern eine modulierende Funktion auf die spinale Erregung bei der Ausführung von Motorik ausübt (Maier et al., 2002).

Fast alle Informationen, die den Kortex in Form von elektrischen Signalen erreichen, verlaufen durch den Thalamus, so auch die Afferenzen aus dem Kleinhirn und den Basalkernen. Der Thalamus spielt eine wichtige Rolle bei der Verknüpfung und Integration sensorischer und motorischer Signale zwischen kortikalen und subkortikalen Strukturen. Eintreffende Signale zu sekundär-motorischen Kortexarealen, wozu das SMA gehört, verlaufen durch den Nucleus ventralis lateralis und den Nucleus ventralis anterior, Signale zu M1 verlaufen durch den Nucleus ventralis posterior, welche zu den mittleren Kernen des Thalamus gerechnet werden (Behrens et al., 2003). Die Verbindungen des Thalamus zum SMA verlaufen hauptsächlich zu SMA-proper und zum posterioren Teil des prä-SMA. Zum anterioren prä-SMA verlaufen Verbindungen aus dem anterioren Teil des Thalamus (Zhang et al., 2012).

Alle Teile des SMA sind mit den Basalkernen verbunden. Diese Efferenzen und auch solche aus dem Kleinhirn, erreichen SMA über den Thalamus. Hierbei übersteigt die Anzahl der Fasern aus den Basalkernen diejenigen aus dem Kleinhirn etwa um ein Drei- bis Vierfaches. Dieser Sachverhalt unterscheidet sich im Vergleich zu M1, denn dort überwiegen die Efferenzen aus dem Kleinhirn. Wird das gesamte kortikale motorische System betrachtet, so halten sich die Eingänge aus den Basalkernen und dem Kleinhirn etwa die Waage, nach rostral dominieren jedoch die Eingänge aus den Basalkernen und präfrontal, prä-SMA, sind teilweise keine Efferenzen aus dem Kleinhirn mehr nachzuweisen. Sowohl in den

Basalkernen als auch im Kleinhirn existieren Bereiche, die direkt an der Ausführung von Motorik beteiligt sind, und solche, die in assoziative und planende Aufgaben eingebunden sind. SMA-proper ist hauptsächlich mit den motorikausführenden Anteilen, prä-SMA hingegen mit den planend-assoziativen Bereichen verbunden (Akkal et al., 2007).

Beide Teile von SMA entsenden über das Striatum Efferenzen zum motorikhemmenden Globus pallidus internus (GPi), der Globus pallidus externus (GPe) wirkt motorikfördernd. Außerdem haben beide Teile von SMA direkte Efferenzen zum Nucleus subthalamicus, der ebenfalls motorikhemmend wirkt, indem er exzitatorische Efferenzen zum Globus pallidus internus entsendet (Schultz, 2016). Es wird angenommen, dass SMA durch diese Verbindungen auf hyperdirekte Weise Bewegungen oder deren Planung unterbrechen kann (Nachev et al., 2008).

Die beiden SMA, in beiden Hemisphären, weisen starke interhemisphärische Verbindungen zu einander, jedoch ebenfalls zu allen anderen Kortexarealen des motorischen Systems, auf (Ruddy et al., 2017). Bereits zuvor war an Primaten gezeigt worden, dass der Großteil der transkallosalen Verbindungen der einzelnen Kortexareale des motorischen Systems vom jeweiligen Pendant in der gegenüberliegenden Hemisphäre ausgeht (Liu et al., 2002; Rouiller et al., 1994). In ihrer MRT-Traktographie-Studie aus dem Jahr 2017 bestätigten Ruddy et al. diese Hypothese für den Menschen und fanden den größten Anteil der Verbindungen aus motorischen Kortexarealen für beide SMA-proper und den kleinsten Anteil der Verbindungen für beide M1. In Summe erhält jedoch das prä-SMA die meisten transkallosalen Verbindungen aus seinem gegenüberliegenden Pendant und anderen präfrontalen Motorarealen wie SMA-proper und dem prämotorischen Areal. Die Intensität der interhemisphärischen Kommunikation sowohl zum gegenüberliegenden Pendant als auch zu anderen assoziativen Arealen des motorischen Systems erscheint für planende Kortexareale erheblich größer zu sein als für ausführende Areale und daher Richtung rostral zuzunehmen (Ruddy et al., 2017).

Zusammenfassend ist SMA-proper als ein prämotorisches Areal des Frontallappens anzusehen, prä-SMA hingegen ist anatomisch eher Teil des präfrontalen Kortex. SMA-proper weist enge Verbindungen zu M1 und direkte absteigende

Fasern in den spinalen Trakt auf, außerdem erhält es Eingänge aus den motorischen Anteilen der Basalkerne und dem Kleinhirn und ist nur geringfügig mit dem präfrontalen Kortex verbunden. Prä-SMA hingegen weist keine direkten Verbindungen zu M1 und in den spinalen Trakt auf, erhält Eingänge aus nichtmotorischen Anteilen der Basalkerne, GPi, und dem Kleinhirn und ist intensiv mit anderen Regionen des präfrontalen Kortex, assoziative Areale, verbunden (Akkal et al., 2007).

## 1.2 Physiologie und Untersuchung des motorischen Systems

Im präfrontalen Kortex wird willkürliche Motorik initiiert. Die Erregung breitet sich von hier ausgehend in SMA und dem prämotorischen Kortex aus, wo in Verbindung mit den Basalkernen und dem Kleinhirn das Bewegungsprogramm entworfen wird. Es wird hier die zeitlich korrekte Abfolge der Aktivierung von Muskelgruppen, deren Kontraktion eine entsprechende Gelenkbewegung bedingt, festgelegt, um die beabsichtigte motorische Aktion durchzuführen. Schließlich erreicht die Erregung M1, von wo aus die Bewegung über die Pyramidenbahn ausgeführt wird. Während der Ausführung arbeiten das kortikale und das subkortikale System, Basalkerne und Kleinhirn, parallel, sowohl zur Fortführung des Bewegungsprogramms als auch zu dessen Modulation.

Die von M1 entspringenden Bahnen, innerhalb der Pyramidenbahn, machen nur etwa 3 % der Afferenzen aus, welche die Alpha-Motoneurone des Rückenmarks erreichen. Die übrigen Afferenzen kommen von Interneuronen, die der Modulation der Motoneurone und damit des jeweils gegenwärtigen Bewegungsprogramms dienen. An diesem Verhältnis wird deutlich, wie wichtig Modulation im motorischen System ist, um eine Bewegung dynamisch, also während ihrer Durchführung, anzupassen. Der Ursprung dieser Afferenzen ist gestreut. Zum einen entsendet das Kleinhirn deszendierende Efferenzen zur Erhaltung des Gleichgewichts, wie bereits oben beschrieben. Weiterhin existieren im Hirnstamm Neuronenpopulationen innerhalb von Kerngebieten, welche ebenfalls auf die alpha-Motoneurone projizieren. Diese werden als sogenanntes extrapyramidales motorisches System (EPMS) zusammengefasst. Diese Kerngebiete des

Hirnstamms werden ebenfalls vom Kortex aktiviert. Des Weiteren haben segmentale Afferenzen von Rezeptoren aus der Peripherie, wie Haut und andere tiefer liegende Strukturen, einen Einfluss auf die Motoneurone im Rückenmark. Diese Schaltkreise und die Mechanismen des EPMS dienen hauptsächlich einer Modulation von Motorik, die dem Einfluss äußerer Reize und psychischen Einflussfaktoren unterliegt (Mense, 2014).

Für das Verständnis der folgenden Kapitel sind diese Funktionen von geringerer Bedeutung und werden an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt.

Die Regulierung der Kraft, die bei der Innervation der Muskeln entsteht, geschieht über die zahlenmäßige Rekrutierung von motorischen Einheiten für eine bestimmte Bewegung. Je mehr motorische Einheiten aktiviert werden, desto mehr Muskelfasern werden innerviert und desto stärker ist die Kontraktionskraft eines Muskels. Je geringer dabei die Menge der Muskelfasern pro motorischer Einheit ist, desto feiner kann die Kraftentwicklung abgestuft werden. Hierbei stellen die äußeren Augenmuskeln, welche die Bewegungen des Augapfels ausführen, mit circa sechs Muskelfasern pro Motorneuron das eine und Muskeln des Rückens mit bis zu 1700 Muskelfasern pro Motorneuron das andere Extrem dar (Birbaumer & Schmidt, 2010a).

Mittels Elektroenzephalographie kann bereits etwa 500 ms vor Beginn der Ausführung einer Bewegung über den Frontallappen eine starke Negativierung registriert werden. Dieses Phänomen wird als Bereitschaftspotential bezeichnet und als elektrophysiologisches Korrelat der kortikalen Vorgänge im Vorfeld einer Bewegung angesehen (Mense, 2014). Aus Untersuchungen zum Bereitschaftspotential und aus bildgebenden Studien ist bekannt, dass die Aktivität im gesamten SMA bei Bewegungen, die ein Proband selbst frei initiiert, signifikant größer ausfällt, als wenn vorab festgelegte Bewegungen durch einen Trigger ausgelöst stattfinden. Diese Aktivität ist in prä-SMA früher und auch stärker ausgeprägt als in SMA-proper. Die Interpretation dieser Ergebnisse könnten SMA und besonders prä-SMA eine Schlüsselrolle bei selbstinitiierten Bewegungen zuschreiben (Nachev et al., 2008). Des Weiteren wurde beobachtet, dass Aktivität in SMA auch dann auftritt, wenn greifbare Objekte lediglich beobachtet werden,

auch wenn keine Notwendigkeit zur Durchführung einer Greifbewegung vorliegt. Es scheint, als ob die visuelle Wahrnehmung eines Objektes bereits die Initiierung zum Entwurf eines Bewegungsplans zu dessen motorischer Verwendung auslöst. Dieser bereits vorliegende Bewegungsplan macht eine Ausführung zum Zeitpunkt der Benötigung schneller, da dieser bereits gebahnt ist. In diesem Zusammenhang ist es von eminenter Bedeutung, dass nicht jeder vorab entworfene Bewegungsplan nur aufgrund der Existenz eines Objektes sofort in tatsächliche Bewegung umgesetzt wird, der Mechanismus der Inhibition scheint also von zentraler Wichtigkeit zu sein. Studien an Patienten mit Läsion in SMA legen den Schluss nahe, dass zu diesem Inhibitionsmechanismus einen Teil durch das SMA beigetragen wird (Nachev et al., 2008).

### Untersuchung des motorischen Systems beim Menschen

Viele Erkenntnisse über das Zusammenwirken verschiedener motorischer Areale basieren auf Beobachtungen nach Strukturstörungen. Der in die wissenschaftliche Geschichte eingegangene „Patient H. M.“ wurde im Jahr 1953 zur Therapie seiner schweren Epilepsieerkrankung der Resektion weiter Teile seiner medialen Temporallappen unterzogen. Es war vermutet worden, dass seine ausgeprägten epileptischen Anfälle in dieser Region des Gehirns ihren Ursprung hätten. Durch die Operation wurde das Anfallsleiden behoben, jedoch litt H. M. fortan unter anterograder Amnesie, der fehlenden Fähigkeit semantisches Wissen in das Langzeitgedächtnis zu übertragen. Dieser Zustand hielt bis zu seinem Tod im Jahre 2008 an (Kawachi, 2013).

Diese für die damaligen Therapeuten nicht vorhersagbare Komplikation war bis zum Tode des Patienten Mittelpunkt vieler wissenschaftlicher Untersuchungen. Auf diese Weise wurde ein eminenter Beitrag zur Erforschung menschlicher Gedächtnisbildung geleistet, besonders im Hinblick auf die dafür erforderlichen neuronalen Strukturen. Durch Erkrankung und Ausfall von Hirnstrukturen konnte auf deren physiologische Funktion geschlossen werden. In den Gründerjahren der Neurowissenschaften war man hierfür auf krankheitsbedingte Ausfälle, zum Beispiel Tumore, Schlaganfälle und so weiter, angewiesen. Mit der Entwicklung von neuromodulativen Verfahren können heutzutage auch künstlich verursachte,

transiente Funktionsstörungen zum Beispiel durch die transkranielle Magnetstimulation, sogenannte virtuelle Läsionen, zur Untersuchung von Funktionen bei gesunden Probanden eingesetzt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung des SMA sowohl bei Tumorpatienten, Funktionsausfall durch Tumor, als auch bei gesunden Probanden, Funktionsausfall durch virtuelle Läsionen, untersucht. Die dafür erforderlichen Verfahren werden im Folgenden in Grundzügen erläutert.

### 1.2.1 Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation

Ein Verfahren, die Physiologie des motorischen Systems zu untersuchen, ist, dessen Reaktion auf elektrische oder magnetische Stimulation zu messen. Die elektrische Stimulation wird bei Tieren in diesem Zusammenhang schon seit über einhundert Jahren angewendet (Breathnach, 1992). Durch die Invasivität der Untersuchung ist das Übertragen dieser Technik auf den Menschen limitiert. Im Gegensatz hierzu ist die transkranielle Magnetstimulation (TMS) eine nichtinvasive Technik zur Stimulation von neuronalem Gewebe, auch durch die knöcherne Schädelkalotte hindurch.

Durch wechselnde Magnetfelder werden elektrische Ströme im stimulierten Gewebe induziert, die zu einer Depolarisation der Zellmembran von Neuronen führen. Durch Überlagerung von Magnetfeldern kann das Stimulationsareal präzisiert werden, da sich ein Fokus im Bereich der Magnetfeldüberlagerung ergibt, der wiederum zu einer stärkeren und eher punktuellen Strominduktion führt (Barker et al., 1985; Hallett, 2007; Rothwell, 1993). Stimulationsspulen mit überlagerten Magnetfeldern sehen konstruktionsbedingt einer liegenden Acht ähnlich, was zur Namensgebung Achterspule oder Schmetterlingsspule führte. Der Stimulationspuls ist für die getestete Person je nach Intensität kaum bis schwach wahrnehmbar.

Wird der Motorkortex, M1, stimuliert, so ergibt sich durch zwei Mechanismen eine messbare motorische Aktivität. Einerseits werden die Neuronen der Kortexschicht V, Stratum pyramidale internum, große Pyramidenzellen, aktiviert, deren Axone direkt in den kortikospinalen Trakt, die Pyramidenbahn, projizieren.

Andererseits werden horizontal verlaufende Fasern erregt, die intrakortikal verlaufen und wiederum sowohl direkt die Pyramidenbahnzellen der Kortexschicht V aktivieren, als auch zuvor in den Schichten II und III, Stratum granulosum externum und Stratum pyramidale externum, in Interneuronen verschaltet werden (Kaneko et al., 1994; Nakamura et al., 1996; Porter, 1996; Rothwell, 1997; Stefan et al., 2000). Die durch TMS erzeugte Aktivierung der motorischen Bahnen in Form von motorischen Antworten, den sogenannten motorisch evozierten Potentialen (MEP), kann mittels Elektromyographie (EMG) abgeleitet und quantifiziert werden, siehe Abbildung 2. Bedingt durch die Fortleitung der Erregung von M1 über das Rückenmark und die peripheren Nerven bis zu den Muskeln, die unter Normalbedingungen stets konstant bleibt, tritt das MEP für einen Muskel immer zum selben Zeitpunkt nach Stimulation auf. Dieses Zeitintervall, von Stimulation bis zum Auftreten des MEP, wird als dessen Latenz bezeichnet und in Millisekunden angegeben. Die Amplitude des MEP, gemessen im Millivolt, quantifiziert seine Intensität und ist durch die elektrochemische Kopplung der Muskelzellen bedingt. Latenz und Amplitude sind ebenfalls auf Abbildung 8 zu sehen.

Das Einsatzspektrum der modernen TMS hat sich seit ihrer Einführung Mitte der 1980er-Jahre stetig erweitert. So wird sie erfolgreich zur Therapie von Tinnitus (Meeus et al., 2009), Morbus Parkinson (Fregni et al., 2005), Epilepsie (Nitsche & Paulus, 2009) und affektiven Störungen wie Schizophrenie (Poulet et al., 2010) und Depression (Fitzgerald et al., 2003) eingesetzt. Neuere Ansätze lieferten bereits vielversprechende Ergebnisse bei der Therapie von Schlaganfallpatienten mit dadurch bestehenden motorischen Defiziten (Corti et al., 2012; Hoyer & Celnik, 2011; Lefaucheur, 2006). Diese Therapieentwicklungen hängen eng mit der technischen Entwicklung der TMS-Geräte und verschiedener Stimulationsmodi zusammen. Ab Anfang der 1990er-Jahre erprobte man statt lediglich Einzelpuls-Stimulation auch gepaarte Doppelpuls- und schlussendlich repetitive Stimulationen, rTMS. Eine repetitive Stimulation kann die neuronale Exzitabilität beeinflussen. In einem geeigneten Modus kann dies wiederum durch die Erhöhung des Erregungs-Inputs der Neuronen zu einer gesteigerten synaptischen Effizienz

führen, was ein Korrelat kortikaler Plastizität darstellt (Hallett, 2007). Insbesondere eine Stimulation mit hohen Frequenzen, um 50 Hz, in kurzen Stößen und diese wiederum in einer Frequenz von 5 Hz für beispielsweise zwei Sekunden in einem Rhythmus alle zehn Sekunden führt zu besonders gesteigerter Erregbarkeit. Diese Stimulationsform wird Theta-Burst-Stimulation (TBS) genannt (Chouinard & Paus, 2010; Hallett, 2007). Würde die repetitive Stimulation über beispielsweise 40 Sekunden kontinuierlich appliziert werden, so wäre ein hemmender Effekt das Resultat (Hallett, 2007). Die therapeutische Anwendung der rTMS fußt auf diesen Mechanismen, da entweder ein Übermaß an Aktivität, Epilepsie, Tinnitus et cetera, oder eine zu schwache Aktivität, Parese nach Schlaganfall oder anderen Hirnläsionen, der neuronalen Netze die Ursache darstellt. Mit der rTMS kann gegenmodulierend eingegriffen und durch Veränderung der Plastizität ein dauerhafter Effekt erzielt werden. Die Eigenschaft, dass TMS die normale Aktivität von neuronalen Netzen stört, kann man sich in deren funktionellen Evaluation, insbesondere in den Neurowissenschaften, zu Nutze machen (Paus, 2005). Nach Chouinard et al. kann eine repetitive 5-Hz-Stimulation innerhalb des motorischen Systems zur Störung der Systemkomponenten verwendet werden (Chouinard & Paus, 2010), was zuvor bereits von Hallett et al. ausgeführt worden war (Hallett, 2007).

Wenngleich die repetitive Stimulation heutzutage ein interessantes Werkzeug, insbesondere zur Therapie diverser Erkrankungen darstellt, so findet auch die einfache Einzelpuls-Stimulation noch immer ihre Anwendung in der funktionellen Evaluation sowohl kortikospinaler Bahnen (Goss et al., 2012) als auch kortiko-kortikaler Netzwerke. Auf letzteren Punkt wird in Kapitel 1.2.3 *Evaluation kortiko-kortikaler Netzwerke* eingegangen.

In der perioperativen Diagnostik neurochirurgischer Patienten hat sich die navigierte TMS in den letzten Jahren zum Goldstandard der Evaluation des motorischen Systems entwickelt. Zur Erläuterung dieser Technik siehe Kapitel 2.2.2.3 *Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS)*. Es wird hierbei vor einer Tumorsektions-Operation im Zentralbereich, Frontal- und Parietallappen, motor-



eloquentes Hirngewebe detektiert und digital markiert. Das befähigt den Operateur während der Resektionsphase mittels dreidimensional navigierten Instrumenten dieses Gewebe zugunsten der postoperativen Lebensqualität des Patienten zu verschonen. Darüber hinaus lässt das Mapping des Tumorgewebes eine erweiterte Resektion zu, da dieses vom Operateur besser detektiert werden kann. Unter anderem dies führt zu einer Erhöhung der progressionsfreien Überlebenszeit (Frey et al., 2014).

### 1.2.2 Anwendung der Elektroenzephalographie

Die Elektroenzephalographie ist eine Methode zur Ableitung und Quantifizierung der elektrischen Aktivität des Gehirns und ihrer Änderung über die Zeit mittels Aufzeichnung von Spannungsschwankungen an der Kopfhaut. Das Akronym EEG bezeichnet hierbei kontextabhängig entweder die Methode der Elektroenzephalographie oder ihr Messergebnis das Enzephalogramm.

Für die Messung werden Elektroden an standardisierten Positionen des Schädels nach dem sogenannten 10-20 System angebracht. Zur Optimierung des Kontakts zwischen Elektrode und Kopfhaut und zur Reduzierung des elektrischen Widerstands wird hier ein spezielles Gel eingesetzt.

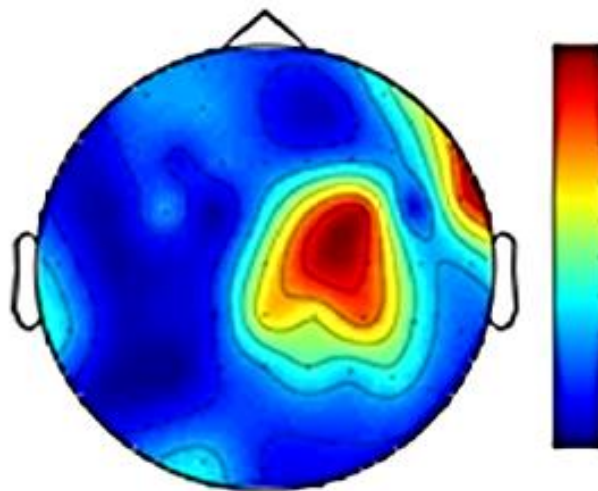
Es wird davon ausgegangen, dass das EEG zum weitaus größten Teil die elektrischen Felder der erregend wirkenden postsynaptischen Potentiale an den apikalen Dendriten der Pyramidenzellen erfasst. Die hemmend wirkenden postsynaptischen Potentiale spielen eine untergeordnete Rolle. Einen noch geringeren Anteil am Signal haben die an den Neuronen fortgeleiteten Impulsaktivitäten und die Aktivität der Gliazellen (Birbaumer & Schmidt, 2010b; Zschocke & Hansen, 2012a).

Die beim Menschen abgeleiteten Signale weisen Frequenzen zwischen 0,1 und 100 Hz und Amplituden zwischen 1 und 100  $\mu\text{V}$  auf. Aufgrund des Abstands zwischen Entstehungs- und Ableitungsort sind die im EEG abgeleiteten Ströme etwa um den Faktor einhundert bis eintausend geringer als die an den Neuronen tatsächlich auftretenden Potentiale. Es wird stets ein Summenpotential einer gro-

ßen Population von Neuronen abgeleitet. Geschätzt wird, dass eine Elektrodenfläche von 1 mm<sup>2</sup> rund eine Million Neuronen erfasst. Hierbei wird klar, dass über eine Elektrode nur dann ein Signal großer Amplitude ableitbar sein kann, wenn die darunterliegenden Nervenzellen zum überwiegenden Anteil synchron oszillatorisch aktiv sind (Birbaumer & Schmidt, 2010b; Zschocke & Hansen, 2012b).

Im EEG lassen sich zwei unterschiedliche Potentialschwankungen ableiten und beispielsweise in einem Diagramm darstellen, bei dem die Signalstärke, in Mikrovolt, gegen die Zeit aufgetragen wird. Positive Potentialschwankungen mit konventionsbedingtem Ausschlag der Signalwelle nach unten entstehen einerseits durch erregende synaptische Potentiale in den tieferen Schichten, insbesondere Schicht IV, Stratum granulosum internum, durch den Eingang von spezifischen Afferenzen aus dem Thalamus, andererseits durch hemmende Potentiale und abfallende Erregungen in den oberflächlicheren Kortexschichten. Negative Potentialschwankungen, Ausschlag nach oben, entstehen durch die Erregung der Dendriten in den oberen Schichten des Kortex durch unspezifische Eingänge aus dem Thalamus und durch Kommissuren- und Assoziationsfasern. Synaptische Signale mit hemmender Wirkung führen in tiefen Schichten zu negativen Potentialschwankungen (Birbaumer & Schmidt, 2010b).

Eine andere Art der Darstellung der EEG-Signale ist in Form eines sogenannten Topoplots. Dabei handelt es sich um eine schematische 2D-Darstellung der Kopfoberfläche als runden Kreis mit Blick von oben auf den Kopf, die Nase, rostral, ist oben, und die Ohren sind seitlich dargestellt, beispielhaft zu sehen auf Abbildung 1. Bei dieser Variante der Darstellung werden die aus den einzelnen EEG-Elektroden abgeleiteten Summenpotentiale fließend auf die gesamte Kopfoberfläche interpoliert wiedergegeben. Die Position der EEG-Elektroden wird teilweise durch Punkte angezeigt. Die farbliche Abstufung gibt die Signalintensität an.



**Abbildung 1:** Beispielhafte Abbildung eines Topoplots als Darstellungsvariante von EEG-Signaldaten. Blick von oben auf die Kopfoberfläche, die Nase ist oben im Bild und die Ohren seitlich angedeutet. Die farbliche Abstufung gibt die Signalintensität an, beispielsweise in Mikrovolt.

Das Zustandekommen der unterschiedlichen Frequenzen im EEG ist noch nicht abschließend geklärt, doch es kann davon ausgegangen werden, dass verschiedene Generatoren vorhanden sind. Die EEG-Wellen und darin enthaltenen ereigniskorrelierten Potentiale entstehen alle im Kortex, jedoch kann deren Rhythmik und Synchronisation von subkortikalen Zentren vorgegeben sein. Der Alpha-Rhythmus beispielsweise wird durch Schrittmacherzellen im Thalamus erzeugt. Die periodische Aktivität der Neuronen steuert die Verteilung von Aktionspotentialen und damit die Kommunikation von funktionellen Gruppen; dieser Mechanismus repräsentiert Information und Informationsverarbeitung im Zentralnervensystem (Birbaumer & Schmidt, 2010b).

### 1.2.3 Evaluation kortiko-kortikaler Netzwerke mittels TMS und EEG

Die Kombination von TMS und EEG hat sich in den letzten Jahren zu einem mächtigen Instrument entwickelt und Experimente zugelassen, die auf nichtinvasive Weise neuronale Funktionszustände untersuchen (Massimini et al., 2009). Die zeitliche Auflösung liegt hierbei im Millisekunden-Bereich (Bortoletto et al., 2015). Der Informationsgewinn ist erheblich größer als in einem Versuchsaufbau

aus TMS kombiniert mit EMG, da grundsätzlich alle Areale des Kortex und funktionellen Netzwerke evaluiert werden (Tremblay et al., 2019). Das EEG macht die Aktivität von Neuronenpopulationen in funktionellen Kortexzentren direkt messbar und auf ein indirektes System wie die EMG als Messverfahren ist der Untersucher nicht mehr ausschließlich angewiesen. Auf die Aktivität von motorisch vorgeschalteten Netzwerken des motorischen Systems wie beispielsweise dem SMA kann durch die ausschließlichen Ableitung von peripher gemessenen Signalen wie dem des EMG kein Rückschluss gezogen werden. Außerdem ist die Ableitung von EMG auf die Aktivität im motorischen System begrenzt und unterliegt noch anderen Einflüssen wie beispielsweise der spinalen Signalverschaltung und muskulären Eigenschaften. Daher können die Erkenntnisse aus TMS-EMG-Studien nicht ohne Weiteres auf andere funktionelle Systeme übertragen werden (Tremblay et al., 2019).

Wird ein TMS-Puls auf den Kortex abgegeben, so folgt sowohl eine zeitlich gekoppelte Depolarisation der stimulierten Neuronen als auch eine Aktivierung lokaler und entfernter synaptisch verbundener kortikaler Netzwerke. Diese Aktivierung äußert sich durch eine Abfolge positiver und negativer Signalausschläge im registrierten EEG. Dies wird als TMS-evoziertes Potential (TEP) bezeichnet. Das TEP stellt eine Messung kortikaler Reaktivität dar. Änderungen der Amplitude und Latenz weisen auf Veränderungen der kortikalen Aktivität der stimulierten Region hin. Mit dieser Methode werden diverse neurophysiologische Mechanismen untersucht. Hierzu zählen besonders die bereits erwähnte kortikale Reaktivität, doch auch Effekte von Exzitation und Inhibition in lokal begrenzten oder distalen Regionen, funktionelle Konnektivität und neuronale Plastizität (Tremblay et al., 2019).

Die im EEG messbaren Potentialveränderungen verschiedener neuronaler Zentren nach Stimulation mit TMS werden auch als kortiko-kortikal evozierte Potentiale (CCEP) bezeichnet. Diese können jedoch nicht ausschließlich durch TMS, sondern auch durch andere Stimulationstechniken wie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) oder Elektrodenstimulation direkt auf der Gehirnoberfläche ausgelöst und neben der Registrierung im EEG ebenfalls durch funktionelle

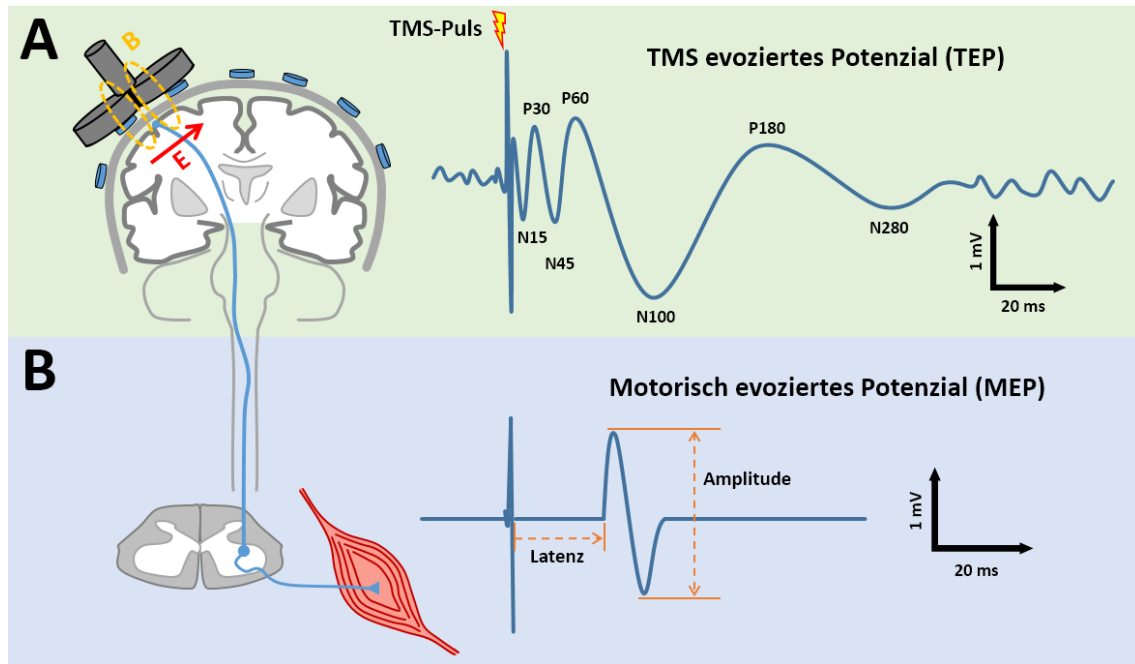
Magnetresonanztomographie (fMRI) quantifiziert werden (Keller et al., 2014). Auf diese Verfahren soll hier jedoch nicht eingegangen werden.

Die exakte Entstehung der TEP ist noch nicht geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass sie aus der räumlichen und zeitlichen Summe exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Potentiale an einer großen Population von Pyramidenzellen und Interneuronen hervorgeht. Die Aktivierung der synaptisch korrespondierenden Neuronenpopulationen hält nach Stimulation teilweise für über 300 ms an (Tremblay et al., 2019).

Goetz und Deng befassen sich in ihrer Arbeit aus 2017 mit der Bedeutung der individuellen Hirnanatomie und der Position und Ausrichtung der Stimulationspule auf das Ergebnis der Stimulation. Da hiervon maßgeblich der im Hirngewebe induzierte Stromfluss abhängt, ist anzunehmen, dass diese Einflüsse weitreichend ergebnisbestimmend sind. In wie weit dies jedoch Relevanz für das jeweils resultierende TEP hat, müssen Studien in Zukunft zeigen (Goetz & Deng, 2017). Darüber hinaus spielen Faktoren wie der aktuelle Gehirnzustand, beispielsweise die Bewegungsinitiierung im Vergleich zum Ruhezustand (Nikulin et al., 2003), oder auch die momentane Vigilanz des Untersuchten, beispielsweise Schlaf im Vergleich zu Wachheit (Massimini et al., 2005), eine wichtige Rolle für das Ergebnis kortiko-kortikaler Potentiale.

TEP sind in hohem Maße reproduzierbar und lassen sich nur in intaktem, funktionellem, aktivem Kortexgewebe auslösen. Dies liefert große Evidenz, dass es sich hierbei nicht nur um elektrische oder physiologische Artefakte, sondern um tatsächliche kortikale Aktivität handelt (Tremblay et al., 2019).

Ein TEP, das mittels transkranieller Magnetstimulation über M1 induziert wird, ist durch die Peaks bei N15, P30, N45, P55, N100, P180, und N280 charakterisiert. Hierbei bezeichnet der Großbuchstabe die Richtung des Ausschlags nach oben, negativ, oder unten, positiv, und die Zahl die Zeit in Millisekunden nach Stimulation bis zum Hoch- oder Tiefpunkt des Ausschlags, siehe Abbildung 2.



**Abbildung 2:** Schematische Darstellungen der TMS und anatomisch-neuronaler Fortleitung und von TEP und MEP. **(A)** Links, Stimulationsspulen-Position, Magnetfeld B, induzierter Strom E und Aktivierung des ersten Motoneurons (blauer Punkt). Rechts, EEG-Kurve eines TEP mit den typischen Potentialschwankungen. **(B)** Links, Verschaltung auf das zweite Motoneuron auf Rückenmarksebene mit Innervation von Skelettmuskulatur. Rechts, typische Wellenform eines MEP, zur Verdeutlichung sind Latenz und Amplitude eingezeichnet.

Die Latenz dieser Peaks kann variieren, wobei P30, N45 und N100 als konsistenter anzusehen sind als die übrigen. Die initiale Aktivität N15 tritt in Elektroden über der stimulierten Stelle auf und breitet sich dann über zentrale, P30, und kontralaterale Areale, N45, sowie im Verlauf insgesamt bilateral über zentrofrontale Areale aus, N100 und P180. Aus den Ergebnissen von pharmakologischen Studien ist bekannt, dass die frühen Peaks, N15 bis P30, am ehesten kortikale exzitatorische Aktivität widerspiegeln, wohingegen die späteren Ausschläge, N45 bis N100, ein Resultat kortikaler, inhibitorischer Aktivität anzeigen (Tremblay et al., 2019). Grundsätzlich spielt inhibitorische Aktivität eine zentrale Rolle in der oszillatorischen Aktivität von neuronalen Netzwerken. Hierbei führt eine kreisende Erregung zu einem starken Anstieg von Aktivität, der durch verzögerte aber ausgeprägte Inhibition gedämpft wird (Baker, 2007).

Außerhalb von M1 sind TEP besonders innerhalb des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), in welchem auch das SMA liegt, gut untersucht. Eine Stimulation hier ergibt die Peaks P25, N40, P60, N100 und P185, wobei die Amplituden im Vergleich mit der Stimulation über M1 insgesamt geringer ausfallen. Hierbei tritt N40 über der stimulierten Stelle auf und die Aktivität breitet sich von hier in die Zentralregion und kontralateral frontale Areale, P60, aus. Die TEP über dem DLPFC wurden bisher vielfach untersucht und sind als besonders verlässlich anzusehen sowohl innerhalb einer Messreihe als auch zwischen verschiedenen Messreihen. Die größte Konsistenz weisen N100 und P180, manchmal P185, auf (Tremblay et al., 2019).

### 1.2.4 Elektrophysiologie des motorischen Systems

Die Kommunikation zwischen den verschiedenen Zentren des motorischen Systems erfolgt über das Zusammenspiel verschiedener Oszillationen, welche über die große Zahl an assoziierenden Faserbahnen vermittelt werden. Oszillationen sind rhythmischen Potentialveränderungen, welche durch das Zusammenspiel von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronengruppen zustande kommen (Fries et al., 2007). Mithilfe von elektrophysiologischen Messmethoden wie beispielsweise der Elektroenzephalographie können diese Oszillationen abgeleitet werden. Oszillationen werden in Frequenzbänder unterteilt, wobei jedes Frequenzband ein gewisses Spektrum an Einzelfrequenzen enthält und einen griechischen Buchstaben zugeordnet bekommt, siehe Tabelle 1.

**Tabelle 1:** Frequenzbänder neuronaler Oszillationen

$\delta$ (delta)	0,1 – 4 Hz
$\theta$ (theta)	4 – 8 Hz
$\alpha$ (alpha)	8 – 12 Hz
$\beta$ (beta)	13 – 30 Hz
$\gamma$ (gamma)	> 30 Hz

Hochfrequente Theta-Oszillationen treten hauptsächlich lokal begrenzt auf. Niedrigfrequente Oszillationen hingegen können auch über mehrere Kortextareale übergreifend beobachtet werden. Es wird inzwischen davon ausgegangen, dass diese niedrigfrequenten Oszillationen der Synchronisation neuronaler Netzwerke dienen. Zentren, die funktionell in Beziehung stehen, kommunizieren auf diese Weise miteinander. In diesem Zusammenhang wurde die Hypothese der Communication through Coherence, zu Deutsch Kommunikation mittels Kohärenz, formuliert (Fries, 2015, 2005). Rosanova et al. haben 2009 beschrieben, dass verschiedene funktionelle Neuronennetzwerke jeweils eigene charakteristische Frequenzen zu zeigen scheinen, die auch als natürliche Frequenzen bezeichnet werden (Rosanova et al., 2009). Ein bekanntes Beispiel hierfür sind die im Okzipitallappen bei geschlossenen Augen auftretenden Alpha-Wellen, die mit dem Augenöffnen verschwinden. Dies wird als Berger-Effekt bezeichnet, nach seinem Entdecker und dem Entwickler der Elektroenzephalographie. Rosanova et al. setzten in ihren Untersuchungen im Jahr 2009 die Kombination von TMS und EEG ein, um ausgesuchte Kortextareale zu stimulieren und den ausgelösten Effekt aufzuzeichnen. Hierbei wurde sowohl die für den Parietallappen charakteristische natürliche Frequenz im Beta-Band gefunden, welche sich nach TMS-Stimulation ableiten ließ, als auch, dass die natürliche Frequenz nicht abhängig ist von der Stimulationsintensität, sondern von niedrigen bis hohen Intensitäten in ihrer Frequenz unverändert auftritt (Rosanova et al., 2009). Ein weiterer wichtiger Aspekt der Arbeit von Rosanova et al. ist das Untersuchungsprinzip des Stimulierens spezifischer Kortextareale durch TMS-Pulse zu ihrer funktionellen Untersuchung, welches inzwischen große Anwendung findet.

Betrachtet man das motorische System, so finden sich vorherrschend Alpha- und Beta-Frequenzen. Diese beiden Frequenzbänder scheinen jeweils innerhalb bestimmter funktionell miteinander verbundener Netzwerke eine Assoziation aufzuweisen (Brinkman et al., 2014; Kilavik et al., 2013; van Wijk et al., 2012). Hierbei scheint die Alpha-Aktivität die Inhibition von für die Bewegung nicht wichtigen Regionen zu vermitteln (Mazaheri & Jensen, 2010). Die Aktivität im Beta-Frequenzband hingegen bewirkt eine Disinhibition, Hemmung der Hemmung und



damit Aktivitätssteigerung, des sensomotorischen Kortex und die kohärente Interaktion mit den über das Rückenmark und periphere Nervensystem verbundenen Muskeln (Aumann & Prut, 2015; Kilavik et al., 2013; Kristeva et al., 2007; Mima et al., 2000b; van Wijk et al., 2012). Der Beta-Rhythmus stellt also eine Art Startpuls innerhalb des motorischen Systems dar und synchronisiert dieses zur Bewegungsausführung. Das Vorkommen von Alpha- und Beta-Frequenzen im motorischen System wird als sensomotorischer Rhythmus (SMR) zusammengefasst.

### 1.3 Tumore in motoreloquentem Areal

Oberhalb des Kleinhirn-Tentoriums gelegene Hirntumore machen etwa zwei Prozent aller Krebserkrankungen im Erwachsenenalter aus (Louis et al., 2016). Sie treten klinisch in Erscheinung durch diffuse Kopfschmerzen, epileptische Anfälle mit motorischer Entäußerung sowie durch Zeichen eines gesteigerten Hirndrucks, wozu Übelkeit mit Nüchternerebrechen und Bewusstseinsstörungen gehören.

Hirntumore der Zentralregion sind zumeist Astrozytome und sind dem WHO-Grad II zugeordnet (Louis et al., 2016), hierunter fallen auch die Tumore im SMA (Vergani et al., 2014). Doch auch Meningeome können die Funktion der Zentralregion beeinträchtigen, wenn sie an der Dura mater oder der Falx cerebri lokalisiert sind.

#### 1.3.1 Operative Therapie

Eine offene operative Resektion ist bei den meisten Typen von Hirntumoren indiziert, in Abhängigkeit der Entität und des Patientenalters oft sogar in kurativer Intention. Ihre Indikation ist meist dann in Frage zu stellen, wenn die Läsion ungünstig lokalisiert ist, es sich um multiple Läsionen handelt, beispielsweise Metastasen, sich der Patient bereits in einem schlechten Allgemeinzustand befindet oder ein hohes Alter aufweist. Auch die Strahlen- und Chemotherapie stellen

heutzutage ein etabliertes Standbein der Gliomtherapie dar (Weller, 2012). Da sie für diese Arbeit jedoch von geringer Bedeutung sind, sollen sie hier nicht weiter ausgeführt werden.

Bei bösartigen Tumoren stellt die offene Resektion einen wesentlichen prognoseverbessernden Faktor dar (Weller, 2012). Eine Schädigung des primärmotorischen Kortex im Rahmen einer Tumorentfernung birgt jedoch ein sehr großes Risiko einer hochgradigen Parese der kontralateralen Extremitäten mit schlechter Prognose auf Rehabilitation (Shinoura et al., 2017). Daher hat bei nichtkurativen Therapieansätzen die Prävention von neuen neurologischen Defiziten die höhere Priorität gegenüber der Radikalität der Resektion (Weller, 2012). Dieses Spannungsverhältnis zwischen Steigerung der Prognoseverbesserung der Tumorerkrankung und dem Erhalt der postoperativen Lebensqualität des Patienten ist bei jedem neurochirurgischen Eingriff, insbesondere in der Nähe des primärmotorischen Kortex, zu beachten. Diese Herausforderung, die optimale Balance zwischen Tumorresektion und neurologischer Beeinträchtigung zu finden, stellt gegenwärtig das Ziel der modernen Gliomchirurgie dar. (D'Amico et al., 2017).

#### 1.3.2 SMA-Syndrom

Eine Sonderstellung in der Betrachtung dieses Spannungsfeldes nehmen Operationen im Bereich des supplementär-motorischen Areals ein.

Ein monohemisphärischer Eingriff in diesem Gebiet kann ebenfalls mit partiellem Verlust der Integrität des neuronalen Netzwerks einhergehen, jedoch zeigt sich der daraus resultierende Funktionsausfall nach kurzer Zeit rückläufig und ist durchschnittlich nach sechs bis zwölf Monaten weitestgehend zurückgebildet (Vergani et al., 2014). Der Funktionsausfall präsentiert sich klinisch als globale Akinesie, betont die kontralaterale Körperhälfte betreffend, bei unbeeinträchtigtem Reflexstatus und Muskeltonus sowie meist erhaltener maximaler Muskelkraft. Nach der Rückbildung dieses Musters bleiben gelegentlich Einschränkungen dauerhaft zurück, wozu besonders eine Schwäche bei der Ausführung wechselweiser Bewegungen beider Hände, eine isolierte Schwäche der kontralateralen oberen Extremität oder auch leichte Wortfindungsstörungen zählen (Vergani

et al., 2014). Dieser postoperativ und temporär auftretende Symptomkomplex wird als SMA-Syndrom bezeichnet und wurde erstmals 1977 durch Laplane beschrieben (Laplane et al., 1977; Potgieser et al., 2014).

Die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen SMA-Syndroms wird mit 10 bis 100 Prozent in der Literatur angegeben (Potgieser et al., 2014). Der Grund für diese Variabilität ist bisher noch unklar. Es ist jedoch bekannt, dass das Auftreten bei langsam wachsenden, niedriggradigen Gliomen wesentlich seltener ist als bei schnell wachsenden hochgradigen Gliomen. Man geht davon aus, dass die langsam fortschreitende Beeinträchtigung des SMA durch Mechanismen der Neuroplastizität kompensiert werden kann, indem das kontralaterale SMA Funktion übernimmt, wohingegen dieser Effekt bei schnell verlaufendem Wachstum nicht ausreicht (Potgieser et al., 2014). Das präoperative Wissen über eine erfolgreiche Kompensation des SMA hätte direkten Einfluss auf das anvisierte Resektionsausmaß bei einer Operation. Bei der an eine chirurgische Resektion anschließende Weiterbehandlung eines Patienten ist zu bedenken, dass das SMA-Syndrom zwar nicht dauerhaft bestehen bleibt, die direkte Weiterbehandlung des Patienten, welche ebenfalls bedeutsam für die Prognose ist, jedoch eingeschränkt ist. Es ist daher auch bei der Planung von Eingriffen im SMA das Spannungsfeld zwischen einer möglichst radikalen Resektion und dem postoperativen Zustand des Patienten zu beachten.

Bisherige Versuche, ein SMA-Syndrom durch präoperative Abklärung mittels MRT-gestützter Techniken wie funktionelle MRT oder diffusionsgewichtete MRT-Traktographie vorherzusagen oder zu vermeiden, sind zukünftige Optionen, haben bisher jedoch noch nicht zum gewünschten Erfolg geführt (Hatiboglu et al., 2009; Oda et al., 2018). Dem Neurochirurgen obliegt es, hier abzuwägen, inwieweit ein SMA-Syndrom in Kauf genommen werden muss.

In den letzten Jahren hat sich eine neuere Methode zur funktionellen perioperativen Evaluation des motorischen Systems, hierbei hauptsächlich im Bereich von M1, in der Neurochirurgie etabliert. Diese ist die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS), welche inzwischen als Goldstandard angesehen wird (Frey et al., 2014, 2012). Diese Technik wird weiter unten im Detail besprochen werden. Damit bieten sich in Zukunft möglicherweise auch außerhalb von M1

neue Verfahren der funktionellen präoperativen Evaluation und des intraoperativen Monitorings der zu operierenden Areale des Motorsystems, was zu einer Reduktion bis hin zur Vermeidung des SMA-Syndroms führen könnte. Für den Neurochirurgen wäre es hilfreich, die Position des SMA durch eine präoperative Untersuchung zu bestimmen, um einerseits das Risiko für ein SMA-Syndrom abzuschätzen und damit im Konsens mit dem Patienten über eine geplante Operation zu entscheiden und um andererseits diese Areale intraoperativ zu schonen. Das Potential hierzu wird in Kapitel 4.5 *Auswirkung auf die Patientenversorgung* weiter diskutiert.

### **1.4 Fragestellung und Zielsetzung**

Die Zielsetzung dieser wissenschaftlichen Arbeit ist die Untersuchung der behavioralen und elektrophysiologischen Auswirkungen, die sich aus einer Beeinflussung der SMA-Funktion innerhalb des motorischen Systems ergeben. Dieses Vorhaben wurde anhand von zwei Studien durchgeführt, die erste an Patienten und die zweite an gesunden Probanden.

Durch die perioperative TMS-EEG-Untersuchung von Patienten, deren strukturelle Integrität im Bereich des SMA durch einen Gehirntumor gestört war, sollen Schlüsse über die physiologische Aktivität von SMA gezogen werden. Die gewonnenen elektrophysiologischen Daten sollen mit bildgebenden und behavioralen Daten verglichen werden, welche standardmäßig in der Klinik bei diesen Patienten erhoben werden, an der diese Forschungsarbeit durchgeführt wurde. Hierdurch soll geklärt werden, ob Tumore transkranial evozierte Potentiale nach TMS, appliziert über dem primärmotorischen Kortex und dem SMA, beeinflussen (Zanon et al., 2013) und ob die Veränderung dieser Potentiale mit dem klinischen Zustand der Patienten korreliert.

Um die aus der Patientenuntersuchung gewonnenen Schlüsse zu festigen, sollte in einer Probandenstudie der Zusammenhang zwischen M1, SMA und tatsächli-

cher Motorik weiter untersucht werden. Durch rTMS wird ein kurzfristiger Funktionsausfall des M1 oder SMA induziert, was eine Untersuchung der Funktionen dieser Areale zulässt. Gemäß der bekannten Funktionsverteilung sollte eine Suppression von M1 unter anderem zu einem Kraftverlust führen, wohingegen eine SMA-Suppression eher eine Störung der motorischen Feinkontrolle erwarten lässt. Dieses Experiment soll einerseits anteilige Befunde aus der Patiententstudie unter kontrollierten Bedingungen bestätigen und andererseits weitere Einblicke in die Interaktion zwischen M1 und SMA liefern.

Die Betrachtung der Muster, die durch Störung der neuronalen Integrität aufgrund einer Tumorerkrankung im Bereich des SMA ausgelöst werden, und die Schlussfolgerungen, die daraus für die physiologischen Funktionen des Motorsystems gezogen werden können, sind als wissenschaftlicher Aspekt dieser Arbeit anzusehen. Die Betrachtung der operativen Therapie von Hirntumoren mit der Bedeutung des SMA-Syndroms ist der klinische Aspekt der vorliegenden Dissertation.

## 2 Material und Methoden

In diesem Kapitel werden die zur Datenerhebung und -auswertung angewandten Verfahren allgemein vorgestellt. Für die Datenerhebungen sowohl an Patienten als auch an Probanden kamen verschiedene Verfahren zum Einsatz, die sich teilweise ähneln. Aus Gründen der Strukturierung dieses Kapitels war es notwendig, die Beschreibung dieser Verfahren jeweils einem Unterkapitel zuzuordnen, obwohl diese auch an anderer Stelle Anwendung fanden. Die Beschreibung, welche Verfahren bei jeweils welchem Versuch eingesetzt wurden, erfolgt in den Kapiteln 2.2.3 und 2.3.3, jeweils als *Versuchsaufbau und -durchführung* benannt. Das Ethik-Votum des Universitätsklinikums Tübingen für das Forschungsprojekt trägt die Nummer 215/2018BO2.

### 2.1 Tests zur Feststellung des motorischen Status

Für die Einordnung von individuellen elektrophysiologischen Ergebnissen war es nötig, den Zustand des motorischen Systems der Patienten und Probanden zu objektivieren. Dazu wurden die im Folgenden vorgestellten Verfahren angewandt.

#### 2.1.1 Grooved Pegboard-Test (GPT)

Der Grooved Pegboard-Test (engl. *peg*, Stift und engl. *board*, Brett, Tafel) ist ein Verfahren zur Untersuchung der Fein- und Grobmotorik und der Koordination beider Hände (Selnes, 1991). Für den Versuchsaufbau dieser Arbeit wurden beide Hände getrennt voneinander und nacheinander getestet. Die Aufgabe der Testperson ist es, in möglichst kurzer Zeit, diese wird gestoppt, 25 Metallstäbchen in eine vorgegebene Loch-Schablone zu stecken. Die Löcher weisen die Form eines Schlüsselloches auf und die gestoppte Zeit dient als Messgröße. Die Stäbchen sind identisch geformt, die Rotation der Löcher in der Schablone ist jedoch unterschiedlich, sodass Fingerspitzengefühl erforderlich ist, um in möglichst kurzer Zeit alle Stäbchen richtig zu platzieren. Für die Datenerhebungen

dieser Arbeit wurde das Grooved Pegboard Model 32025 des Herstellers Lafayette Instrument Company (Lafayette, Indiana, USA) verwendet.

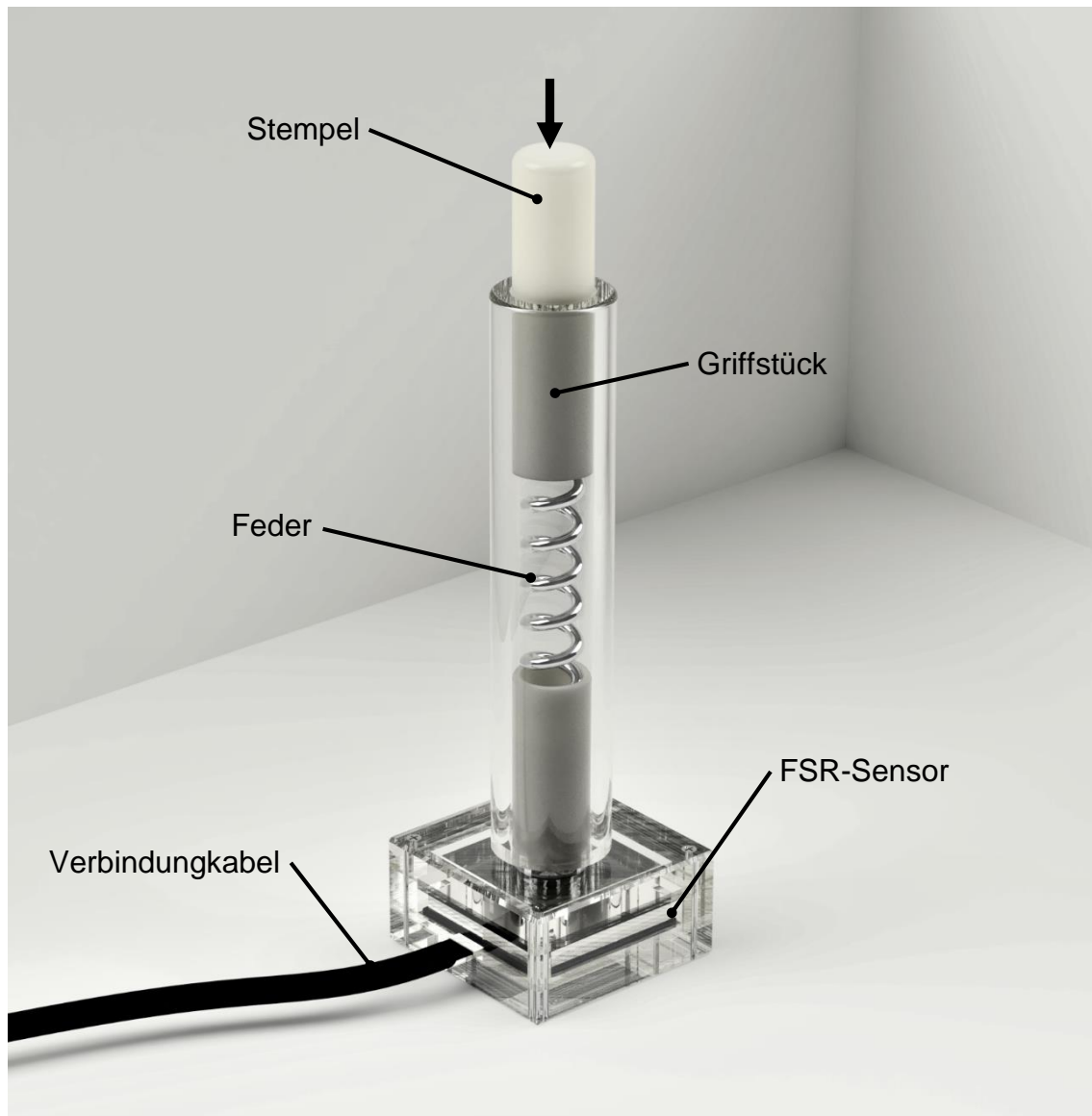
### **2.1.2 Reaktionszeit-Test (RTT)**

Der Reaktionszeit-Test musste vom Patienten mit den Fingern zwei, Zeigefinger, bis fünf, kleiner Finger, an einer dafür entworfenen Tastatur mit vier horizontal angeordneten Knöpfen durchgeführt werden. Die vier Finger wurden dazu auf der Tastatur platziert und während des Tests nicht weggenommen, jeder Finger fest zugeordnet auf einem Knopf. Auf einem Bildschirm wurde dem Patienten mittels vier horizontal angeordneter Kreise ein visuelles Signal präsentiert, das jeweils eindeutig einem der vier Knöpfe zugeordnet war. Die Aufgabe der Testperson bestand darin, mit dem zugehörigen Finger nach Signalpräsentation so schnell wie möglich den unter dem Finger liegenden Knopf zu drücken, wobei jedoch auch eine größtmögliche Genauigkeit, Nichtverwechslung der Finger, gefordert war. Wenn beispielsweise der zweite Kreis von links auf dem Bildschirm ausgefüllt war musste mit dem Mittelfinger gedrückt werden. Die Reaktionszeit (RT) und Genauigkeit (CRR, engl. correct response rate) wurden gemessen. Nach jedem Tastendruck erfolgte die Präsentation des nächsten visuellen Signals mit einem Abstand von 0,5 s in stereotyper Abfolge. Es wurden die Reaktionszeiten beider Hände in zwei aufeinanderfolgenden Durchläufen separat getestet.

### **2.1.3 Kraftmesser**

Zur Vervollständigung der Feststellung der motorischen Fähigkeiten der Patienten und Probanden ist die Kraftentwicklung zu erheben. Dafür wurde ein Gerät in Eigenarbeit entwickelt und gebaut, dem die Bezeichnung Kraftmesser gegeben wurde, siehe Abbildung 3.

Die Messung mit dem Kraftmesser ist ein Verfahren, mit dem die Fähigkeit zur quantitativen und qualitativen Kraftentwicklung am Daumen einer Person ermittelt wird, also wie groß die entwickelbare Maximalkraft ist und wie genau ein statisches oder dynamisches vorgegebenes Kraftniveau eingehalten wird.



**Abbildung 3:** Handstück des Kraftmessers. Der weiße Stempel ist eindrückbar und wird durch die innenliegende Spiralfeder zurückgestellt. Die vollständigen Verbindungskabel und die Arduino-Platine sind nicht zu sehen.

Dafür hält die Testperson einen röhrenförmigen Gegenstand in der Hand, in dessen Mitte ein beweglicher Stempel liegt. Dieser Stempel ragt aus der Oberseite heraus und muss mit dem Daumen eingedrückt werden. Auf der gegenüberliegenden Seite des Stempels befindet sich ein Sensor, auf den der Stempel die mit dem Daumen aufgebraachte Kraft überträgt. Da der Sensor selbst nicht komprimiert werden kann, ergibt sich beim Drücken auf denselben kein haptisches



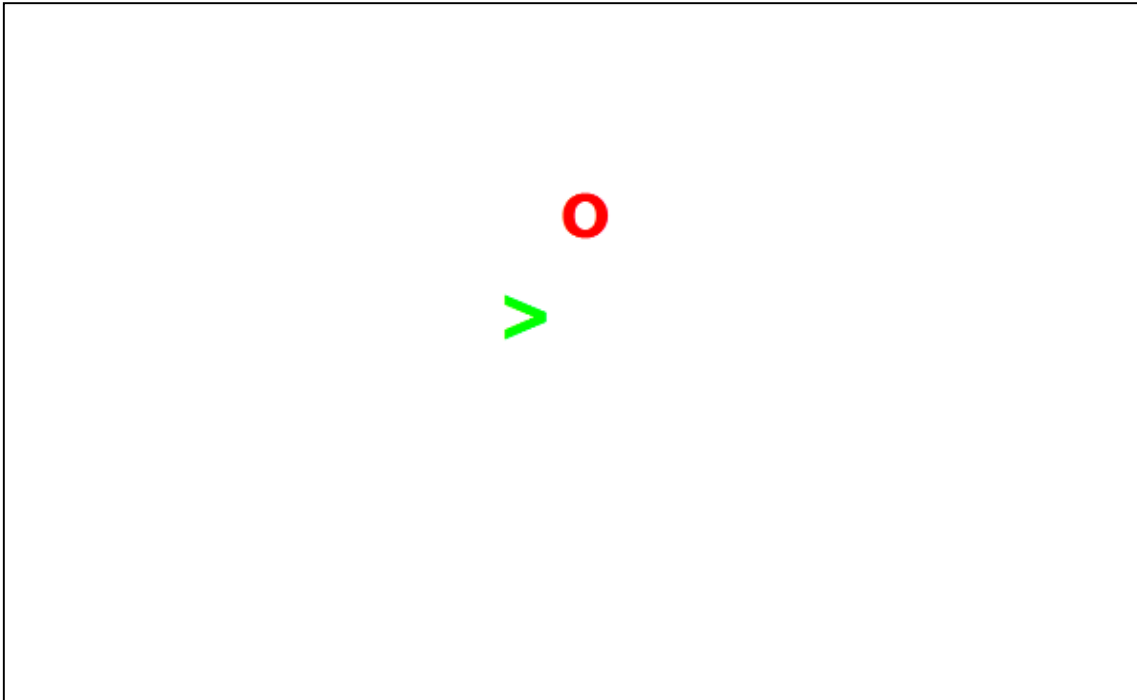
Feedback für die Testperson. Aus diesem Grund besteht der Stempel aus zwei Teilen, in deren Mitte eine Stahlfeder eingesetzt ist, die durch Krafteintrag in ihrer Länge reduziert wird. Daraus ergibt sich eine Eindrückbarkeit des Stempels. Das Griffstück, der Stempel und das Gehäuse, in dem sich der Sensor befindet, wurden aus Acrylglas hergestellt.

Als Kraftsensor wurde ein sogenannter force sensing resistor (FSR), frei übersetzt Kraft-Messwiderstand, eingesetzt. Dieser fungiert im Sinne eines Bauteils eines elektrischen Regelkreises als Widerstand, der seinen elektrischen Widerstandswert proportional zu der auf seine Sensorfläche eingebrachten Kraft verändert, je größer die eingebrachte Kraft, desto geringer der elektrische Widerstand. Dieser Sensor ist über ein Leiterkabel verbunden mit einer Gleichstromquelle und dem analogen Signaleingang einer programmierbaren Platine. Hierfür wurde eine ARDUINO® UNO Platine verwendet. Dieses Gerät stellt eine offene Plattform dar, die in der Programmiersprache C programmiert und dadurch individuellen Methoden angepasst wird. Im vorliegenden Fall wird im Gerät das Analogsignal in ein digitales umgewandelt und per serieller Schnittstelle über eine USB-Verbindung an einen Computer gesendet.

Um das digitale Signal in eine Kraft mit der Einheit Newton zu übertragen, wurde mit vordefinierten Kräften einmalig eine Eichkurve erstellt, die als Interpretationsgrundlage dient. Das geeichte Detektionsspektrum umfasst den Bereich von zehn Gramm bis acht Kilogramm.

Für die Testung einer Person wird das Gerät in einer Hand gehalten und mit dem Daumen der Stempel eingedrückt. Bei jeder Messung wird vor Durchführung der Aufgabenstellung die individuelle Maximalkraft bestimmt. Die Kraftniveaus, die während der Aufgabenstellung von der Versuchsperson per Daumendruck abgegeben werden, richten sich relativ zu dieser Maximalkraft aus. Ein optisches Feedback über die aufgewendete Kraft wird der Testperson auf einem Bildschirm in Form eines proportional zur Kraft in vertikaler Richtung beweglichen Kreises gegeben. Je stärker gedrückt wird, desto höher bewegt sich der Kreis.

Während der eigentlichen Aufgabenstellung soll die Testperson am Bildschirm präsentierte Kraftniveaus durch richtig dosiertes Drücken des Stempels einstellen. Diese Kraftniveaus werden neben dem durch die Teilnehmer gesteuerten und sich auf und ab bewegenden Kreis als Pfeil dargestellt, siehe Abbildung 4.



**Abbildung 4:** Bildschirmansicht während des Kraftmesser-Tests.

Das Handstück des Kraftmessers wurde so konzipiert, dass die in die Kraftmessung einfließende Kraftentwicklung zu einem großen Anteil dem Musculus abductor pollicis brevis (APB) entstammt. Dieser Muskel ist Teil des Daumenballens ,Thenar, und bewirkt eine Abduktions- und Oppositionsbewegung im Daumensattelgelenk sowie eine Flexionsbewegung im Daumen-Grundgelenk (Wurzinger, 2010). Trotz der Beteiligung weiterer Muskeln während der Kraftabfrage des Kraftmesser-Versuchs kann davon ausgegangen werden, dass der APB einen für die Messung repräsentativen Anteil einnimmt.

### **2.1.4 Edinburgh Handedness Inventory**

Die Händigkeit einer Person wirkt sich deutlich auf deren motorisches Geschick aus. Aus diesem Grund wurde bei allen Probanden und Patienten die dominantere Hand bestimmt. Dafür wurde der Edinburgh Handedness Inventory-Fragebogen verwendet. Dieser ermittelt anhand von zehn Fragen, welche Tätigkeiten des Alltags betreffen, die Händigkeit und gibt sie auf einer Skala von -100, für absolute Linkshändigkeit, bis +100, für absolute Rechtshändigkeit, wider. Abgefragte Tätigkeiten sind beispielsweise Schreiben, Werfen, eine Schere benutzen und die Zähne putzen. (Oldfield, 1971)

## **2.2 Studie 1 – Patienten**

Die zuerst durchgeführte Patientenstudie wird hier als erstes beschrieben. Einige Verfahren wurden in Studie 2, Probanden, ebenso eingesetzt, werden aber nicht mehr gesondert dargelegt. Dazu gehörten die Grundzüge der navigierten transkraniellen Magnetstimulation und die Elektromyographie.

### **2.2.1 Patienten**

Zwölf Patientinnen und Patienten, im Folgenden wird auf eine gesonderte Nennung beider Geschlechter verzichtet und stattdessen von Patienten gesprochen, es handelt sich dabei jedoch immer, wenn nicht anders angegeben, um das gesamte, beide Geschlechter umfassende Kollektiv, wurden in die Studie eingeschlossen. Davon waren acht Patienten männlich und vier Patienten weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug  $59,4 \pm 19,6$  Jahre, Standardabweichung.

Die Patienten wurden innerhalb des Universitätsklinikums Tübingen rekrutiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden anhand radiologischer Schnittbilder und medizinischer Unterlagen über den bisherigen Krankheitsverlauf überprüft. Die histologische Differenzierung ergab sechs high-grade und zwei low-grade Gliome, drei Meningeome sowie eine Metastase. Alle durchgeführten Prozeduren

waren zuvor durch die Ethik-Kommission der Universitätsklinik Tübingen genehmigt worden.

### Neurostatus

Der neurologische Status der Patienten wurde durch einen erfahrenen Neurochirurgen entsprechend des Medical Research Council Scale (MRCS) erhoben (Stenning et al., 1990). Keiner der Patienten wies eine Parese der oberen oder unteren Extremität auf, MRCS < 5.

### Bildgebung und Tumorummetrie

Alle Patienten durchliefen vor Operation eine MRT-Bildgebung in einem 3-Tesla Magnetresonanz-Tomographen mit T1- und T2-gewichteter Sequenz bei einer räumlichen Auflösung, Isovoxel, von 1 mm und unter Einsatz von Gadolinium-Kontrastmittel. Die Analyse der Läsion erfolgte mit der MRICRO- und SPM5-Software, wie bei Crinion et al. beschrieben (Crinion et al., 2007). Zuerst wurde dabei in der T2-gewichteten Sequenz mithilfe der MRICRO-Software der Tumor manuell abgegrenzt. Anschließend erfolgte die räumliche Normalisierung der individuellen Läsionsdaten, wofür die mithilfe der SPM5-Software aus den T1-gewichteten Bilddaten generierten Parameter verwendet wurden. Nach dieser räumlichen Normalisierung erhielt man das Tumorummetrie.

### Ausschlusskriterien

Patienten, bei denen in der Vergangenheit bereits ein Anfallsleiden, Epilepsie, stattgefunden hat oder ein solches noch vorliegt, wurden nicht in diese Studie aufgenommen. Ebenfalls galten eine psychiatrische Erkrankung sowie ernsthafte kognitive Beeinträchtigungen, Minimaler Status unter 23 Punkten, als Ausschlusskriterium.

Patienten mit schweren und unkontrollierbaren medizinischen Problemen wie schwere koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz NYHA Grad III-IV, schwere Arrhythmie, hochgradige Ödeme, schwere Arthritis oder terminale Niereninsuffizienz zusätzlich zu ihrer Hirntumor-Erkrankung wurden nicht einbezogen, des Wei-

teren keine Patienten mit bestehender allergischer Hypersensibilität, mit Herzschrittmacher, noch nicht konsolidierten Frakturen, starker Osteoporose oder Alkohol- oder Drogenproblematik, wobei regelmäßiger Nikotinkonsum und gelegentlicher Genuss von Alkohol, unter einmal pro Woche, vernachlässigt wurden. Schwangere Frauen waren von der Auswahl ausgeschlossen.

### Einschlusskriterien

Für das Einschließen eines Patienten in die Studie musste dessen Tumor, per MRT-Bildgebung gesichert, im Bereich der Zentralregion lokalisiert sein. Außerdem musste das Mindestalter von 18 Jahren und die volle Einwilligungsfähigkeit gegeben sein.

### Aufklärung und Einwilligung

Alle Patienten wurden mündlich ausführlich aufgeklärt über die Inhalte der Studie und den Studienablauf. Zusätzlich erhielten sie eine Einverständniserklärung, die vor Aufnahme in die Studie unterzeichnet werden musste. Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig. Ein Abbruch der Teilnahme konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen erfolgen. Die Patienten wurden darüber aufgeklärt, dass ihnen hierdurch keinerlei Nachteile, besonders hinsichtlich ihrer medizinischen Tumorbehandlung, entstehen. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Universität Tübingen genehmigt.

## **2.2.2 Elektrophysiologie**

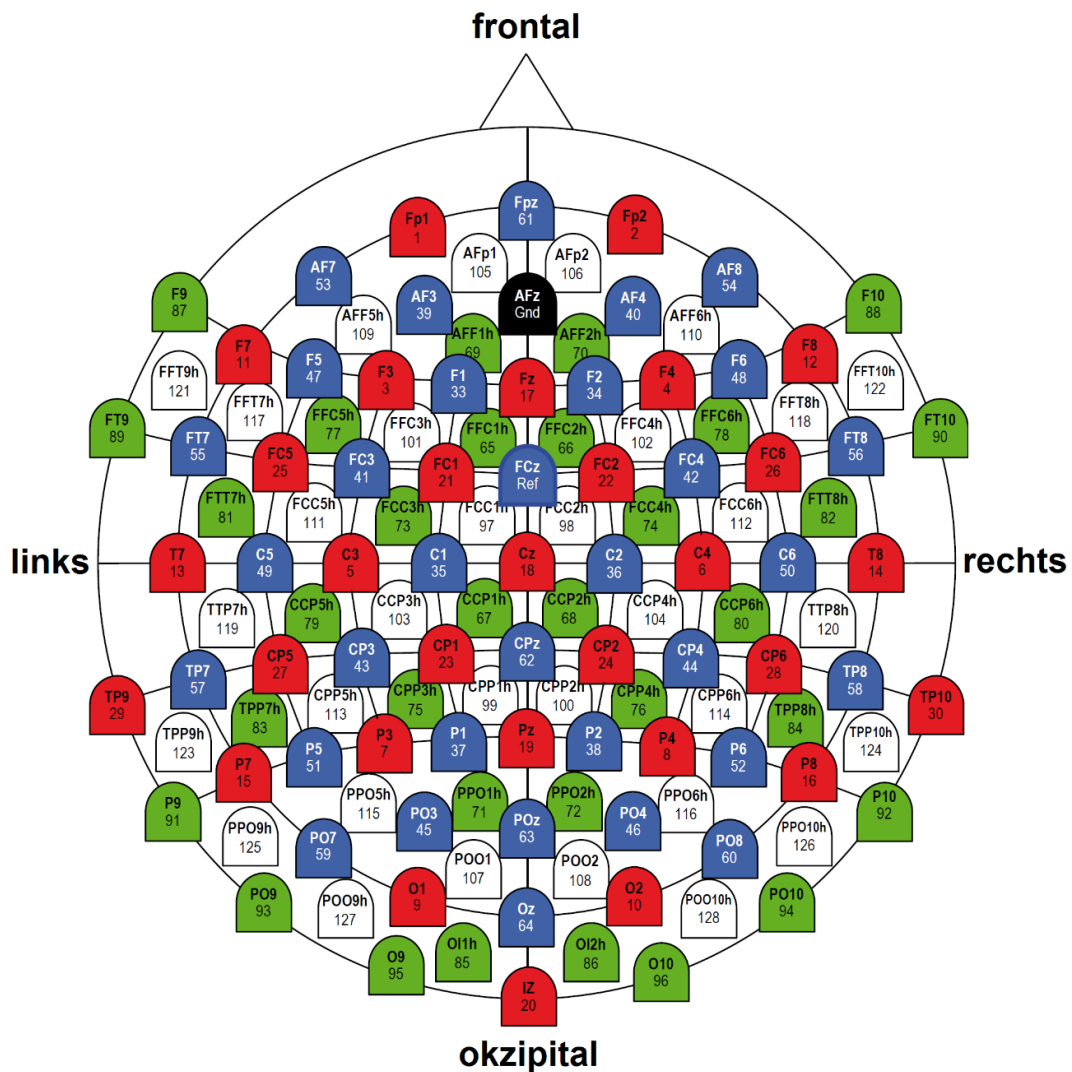
Im folgenden Abschnitt werden die beiden Verfahren zur Datenaufzeichnung, die Elektroenzephalographie und die Elektromyographie, sowie das Verfahren zur Stimulation, die navigierte transkranielle Magnetstimulation, allgemein beschrieben. Unter 2.2.3 *Versuchsaufbau und -durchführung* wird nochmals auf diese Verfahren eingegangen. Die modifizierte Variante der navigierten transkraniellen Magnetstimulation unter Einsatz von repetitiven Pulsen, rTMS, wird bei Studie 2 beschrieben, da sie nur dort zur Anwendung kam.

### 2.2.2.1 Elektroenzephalographie (EEG)

Zur Messung der kortikalen Elektrophysiologie wurde ein Elektroenzephalogramm (EEG) aufgezeichnet. Dafür wurde die Hardware des Herstellers Brain-Products® GmbH (Gilching, Deutschland) verwendet. Es wurden 128 Elektroden abgeleitet, die im internationalen 10-20-System angeordnet waren. Zur Anwendung kamen Elektrodenkappen mit 128 fest montierten Silber-Silberchlorid-gesinterten (Ag-AgCl) EEG-Elektroden, vom Hersteller als EasyCap®-System benannt. Die Anordnung der Elektroden ist auf Abbildung 5 schematisch dargestellt.

Zur Augmentation der EEG-Signale wurden BrainAmp® DC-Verstärker verwendet. Damit der Patient während der Messung keiner direkten Stromquelle ausgesetzt war und um die Aufzeichnung von Störgeräuschen durch das Stromnetz zu umgehen, dienten als Energiequelle für diese Verstärker wiederaufladbare Akkumulatoren, gewöhnlich als „Powerpacks“ bezeichnet, die außerhalb der Zeit der Versuchsvorbereitung und -durchführung aufgeladen wurden.

Zu Beginn der Vorbereitung wurde der Kopfumfang des Patienten gemessen und danach die Größe der Elektrodenkappe ausgewählt. Es stehen die drei Umfangsgrößen 54cm, 56cm und 58cm zur Verfügung. Die Kappe wurde mit einem Kinnriemen am Kopf des Patienten befestigt. Zur Optimierung der Leitung der elektrischen Signale von der Kopfhaut auf die Elektroden wurde in die ringförmigen Elektroden ein dafür geeignetes Gel eingebracht. Ein Bandpassfilter für die Aufzeichnung des EEG-Signals wurde nicht verwendet. Um dabei eine hohe zeitliche Auflösung zu erreichen, wurde die Abtastrate für die Digitalisierung des Signals auf 5000 Hz eingestellt. Als Referenzelektrode diente FCz und als Erdungselektrode AFz.



**Abbildung 5:** Elektrodenanordnung zur EEG-Ableitung. Ref = Referenzelektrode, Gnd = Erdungselektrode, gnd für engl. *ground*, Masse.

Quelle: Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland

Zur Aufzeichnung und Speicherung für die spätere Analyse des digitalisierten EEG-Signales wurde die BrainVision-Recorder®-Software der Brain Products GmbH verwendet. Vor jeder Untersuchung wurde die Impedanz<sup>1</sup> für jede der 126

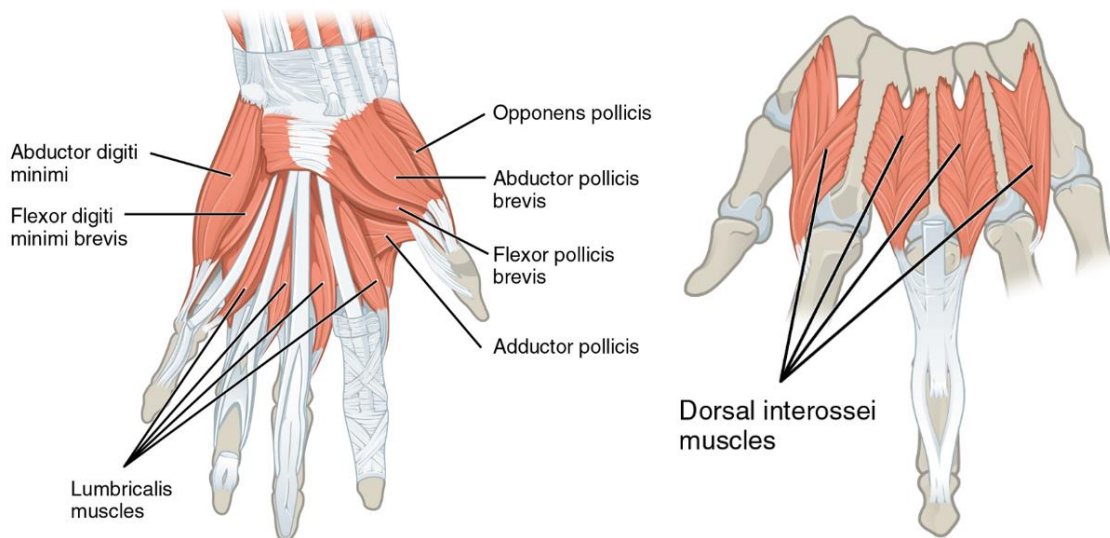
<sup>1</sup> Da es sich bei der Ableitung des EEG um Wechselstrom handelt, ist die Beschreibung des elektrischen Widerstands als Impedanz an dieser Stelle korrekt.

Datenelektroden durch die Anwendung von Elektrodengel und manueller Bearbeitung auf einen Wert unter 20 kOhm reduziert, für die der Referenz- und die Erdungselektrode auf unter 10 kOhm.

### 2.2.2.2 Elektromyographie (EMG)

Zur Ableitung von muskulärer Ruheaktivität und von motorisch evozierten Potentialen, die zur korrekten Anwendung von transkranieller Magnetstimulation in unserem Versuchsaufbau notwendig waren, wurde bei den Testpersonen ein nicht-invasives Elektromyogramm abgeleitet. Dafür wurden selbstklebende EMG-Elektroden der Firma Ambu GmbH (Bad Nauheim, Deutschland) über den Handmuskeln M. abductor pollicis brevis (APB) und Musculus interosseus dorsalis I (FDI von engl. first dorsal interosseus) der rechten und linken Hand angebracht, siehe Abbildung 6. Die notwendige Erdungselektrode wurde über dem Olecranon des rechten Armes befestigt. Um den elektrischen Widerstand der Haut zu reduzieren, wurde diese an den vorgesehenen Stellen vor Aufkleben der Elektroden zuerst mit einem alkoholhaltigen Hautdesinfektionsmittel entfettet und im Anschluss mit einem Hautvorbereitungsgel, Nuprep der Firma D.O. Weaver and Company (Aurora, Colorado, USA), unter Reiben behandelt. Die Elektroden wurden mit der systemintegrierten Signalverstärkung des Nexstim eXimia TMS-Stimulators verbunden, siehe dazu auch Kapitel 2.2.2.3 *Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS)*.





**Abbildung 6:** Anatomische Darstellung zweier linker Hände. Links, der M. abductor pollicis brevis (APB). Rechts, die Mm. interossei dorsales, wobei der FDI (engl. *first dorsal interosseus*) der erste Muskel von links ist, in der Abbildung engl. Dorsal interossei muscles. Bildlizenz siehe Fußnote<sup>1</sup>.

Die EMG-Signalspeicherung zur späteren Analyse konnte aus technischen Gründen nicht aus der Ableitung für den TMS-Stimulator erfolgen und musste deshalb mittels separaten Elektroden, die neben den anderen angebracht wurden, abgeleitet werden. Diese waren vom selben Typ und wurden auf dieselbe Weise angebracht, jedoch mit einem BrainAmp® ExG-Verstärker verbunden, der die Signale digitalisiert an den Versuchscomputer und die BrainVision-Recorder®-Software weiterleitete. Auch hier wurde für die Digitalisierung eine Abtastrate von 5000 Hz eingestellt.

### 2.2.2.3 Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS)

Mittels transkranieller Magnetstimulation über motorischen Kortexarealen werden motorisch evozierte Potentiale an den jeweiligen Muskeln intensitätsabhängig ausgelöst und durch Elektromyographie qualitativ erfasst. Eine aus EMG-

<sup>1</sup> Beide Bilder wurden durch [www.creativecommons.org](http://www.creativecommons.org) bereitgestellt. Linkes Bild: „File:1121 Intrinsic Muscles of the Hand Superficial sin.png“ von CFCF, Lizenz: CC BY-SA 4.0. Rechtes Bild: „File:1121 Intrinsic Muscles of the Hand DIL.png“ von CFCF, Lizenz: CC BY-SA 4.0.

Amplitude gegen Stimulationsintensität aufgetragene Input-Output-Kurve zeigt die Stimulationsintensitäts-abhängige Erregungsstärke an einem Stimulationsort. Es lassen sich dadurch die kortikale Erregbarkeit sowie die motorische Repräsentation der Muskeln in der Großhirnrinde topographisch ermitteln, letzteres wird als TMS-Mapping, engl. *mapping*, Kartographie, bezeichnet. Während der Stimulation wird die EMG-Aktivität über den Handmuskeln APB und FDI abgeleitet, digitalisiert und zur weiteren Analyse auf dem Computer des TMS-Systems abgespeichert. Dieses technische Verfahren erlaubt die Lokalisation des muskelspezifischen und optimalen Stimulationsortes, dieser wird als Motor-Hotspot bezeichnet, und die Charakterisierung von kortikalen Netzwerken (Bonato et al., 2006; Ilmoniemi & Kičić, 2010). Es besteht ein nur geringes Risiko für Nebenwirkungen, welches zudem durch geeignete Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Schulung der Untersucher anhand der Guidelines zur Durchführung der transkraniellen Magnetstimulation minimiert wird (Rossi et al., 2009; Rossini et al., 2015). Die Anwendung von TMS darf daher als unbedenklich gelten.

Für die transkranielle Magnetstimulation wurde in diesem Versuchsaufbau der eXimia TMS-Stimulator des Unternehmens Nexstim (Helsinki, Finnland) verwendet. Die Drahtspulen innerhalb des Handstücks, durch die bei Stromfluss das Magnetfeld zur Stimulation erzeugt wird, sind in Form einer Acht angeordnet, was dieser Art von Spulen den bildlichen Namen Achter-Spule eingetragen hat. Durch die Verwendung von zwei Magnetspulen mit Überlagerung an der Berührungsstelle wird die Halbierung jedes einzelnen Magnetfeldes bei gleichzeitiger Erhaltung der absoluten Stimulationsleistung im Überschneidungsbereich erreicht. Der Überschneidungsbereich stellt den Stimulations-Hotspot dar. Auf diese Weise wird eine räumlich stärker fokussierte Stimulation erreicht, siehe hierzu auch Kapitel 1.2.1 *Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation*. Zur Verfügung stehen eine Stimulation mittels mono- sowie biphasischem Impuls, wobei für jeweils eine separate Stimulationsspule angeschlossen werden muss. Der innere Durchmesser der Spule zur monophasischen Stimulation beträgt 59 mm und der äußere 70 mm<sup>1</sup>. Die Fläche des Stimulations-Hotspots beträgt 0,65 cm<sup>2</sup><sup>1</sup>. Diese

---

<sup>1</sup> Herstellerangabe(n)

Fläche ist definiert als der Bereich in 20 mm Abstand zum Spulenmittelpunkt, in dem  $\geq 98\%$  der elektrischen Feldstärke, in Relation zur Feldstärke im absoluten Überschneidungspunkt, vorhanden sind<sup>1</sup>. Die Pulsweite beträgt bei monophasischer Stimulation etwa 1 ms. Bei Spulen zur biphasischen Stimulation beträgt der innere Spulendurchmesser 50 mm<sup>1</sup>, der äußere 70 mm<sup>1</sup>, die Fläche des Hotspots 68 cm<sup>2</sup><sup>1</sup> und die Pulsweite etwa 280  $\mu$ s<sup>1</sup>. Das System bietet Stimulation mit singulären Pulsen sowohl mit mono- als auch biphasischem Impulsverlauf, gepaarten monophasischen Pulsen und repetitiven Pulsen mit Frequenzen bis 10 Hz<sup>1</sup>. Die Stimulationsintensität wird in Einserschritten in Prozent der Maximalleistung eingestellt und als Feldstärke mit der Einheit Volt pro Meter, V/m, ausgegeben. Die Polarisierung des Magnetfeldes wird durch zwei entgegengesetzte Pfeile unterschiedlicher Farbe angezeigt.

Um die Position und Ausrichtung der Stimulationsspule in Relation zur Position und Ausrichtung des Kopfes der Testperson im Raum zu navigieren, werden die Positionen dieser beiden Körper durch eine binokulare Kamera erfasst. Dies geschieht durch spezielle reflektierende Kugeln, die von den Kameras erkannt werden. Von diesen sind sowohl an der Stimulationsspule als auch an einem speziellen Brillengestell, das auf der Nase der Testperson platziert wird, mehrere angebracht. Durch das Navigationssystem werden Punkte innerhalb des Kopfes anhand von 3D-Koordinaten gespeichert, um diese gezielt hintereinander zu stimulieren oder sie im Verlauf der Messung erneut aufzusuchen.

Für die Durchführung der navigierten TMS ist von jedem untersuchten Patienten ein hochaufgelöster MRT-Datensatz in T1-flair-Wichtung erforderlich, aus dem die eXimia-Systemsoftware ein virtuelles 3D-Modell des untersuchten Gehirns erzeugt, das während der Sitzung angezeigt wird. Durch die Orientierung an der Anatomie des Patienten anhand des Modells wird dem Untersucher die Lokalisierung des Handknobs erleichtert und damit der Vorgang beschleunigt. Insbesondere in Hinblick auf die veränderten anatomischen Verhältnisse bei Hirntumorpatienten ist dieser Aspekt von Bedeutung. Denn die Sitzungsdauer wird verkürzt und damit die Belastung für den Patienten reduziert.

Die Navigation kann auch ohne individuelles 3D-Modell angewendet werden, wo für stattdessen ein im System hinterlegtes Standardmodell verwendet wird. In diesem Fall kann nicht anhand der individuellen Anatomie navigiert werden.

### Registrierung

Damit die Navigation funktioniert, muss ein sogenannter Registrierungsprozess durchlaufen werden. Er wird nach Platzieren der Navigations-Brille am Kopf der Versuchsperson durchgeführt, die zur Erhaltung der Navigationsgenauigkeit ab diesem Zeitpunkt nicht mehr verrutschen darf. Am Kopf der untersuchten Person werden mit einem ebenfalls mit optisch detektierbaren Kugeln versehenen Handzeigers, einem Stift mit spitzem Ende ähnelnd, vorgegebene Punkte abgefahren und im System registriert. Damit werden das digitale Modell und der Kopf der Testperson im Raum für die Navigation abgeglichen. Das System errechnet aus den hierbei gewonnenen Daten die Abweichung der Navigation in Millimetern. Bei einer Abweichung von mehr als fünf Millimetern muss der Registrierungsprozess wiederholt werden, um eine höhere Genauigkeit zu erreichen. Bei den Messungen für diese Arbeit wurde auf eine Genauigkeit von  $\leq 2$  mm geachtet.

### Grobes und feines Mapping

Im Folgenden konnte das elektrophysiologische Aufsuchen des Handknobs beginnen. Dafür erfolgte zuerst anhand des abgebildeten Gehirn-Modells ein grobes Mapping. Es wurde dazu etwa alle fünf Millimeter ein Stimulationspuls in der Region gesetzt, in welcher der Untersucher den Handknob vermutete. Dies geschah unter kontinuierlicher Ableitung von EMG. Als Stimulationsintensität wurde anfangs immer 30 % der maximalen Stimulationsleitung gewählt. Sobald während des Mapping-Prozesses in der EMG-Ableitung motorisch evozierte Potentiale in der APB- oder FDI-Ableitung registriert wurden, erfolgte eine Eingrenzung des stimulierten Bereichs und es begann ein feineres Mapping mit enger gesetzten Stimulationspulsen. Auf diese Weise wurde der Handknob schließlich lokalisiert.

### Rotation

Das erzeugte Magnetfeld über dem Kortex hat eine nicht zu vernachlässigende räumliche Ausdehnung und erzeugt daher, wie bereits weiter oben beschrieben, keinen absolut punktförmigen Stimulationsreiz. Diesem Umstand geschuldet wurde nach Ermitteln des Handknobs auf diesem Punkt eine Optimierung des Stimulationsergebnisses durch Rotation der Stimulationsspule versucht. Diese wurde hierbei ausschließlich um ihre orthogonal zur Kortexoberfläche verlaufende Achse rotiert. In Schritten von zehn Grad wurde rotiert und dabei die Entwicklung des MEP beobachtet. Die ermittelte Rotation ging in die Ortsinformation des Handknobs mit ein.

### Motorische Schwelle

Zum Abschluss der Vorbereitungen des TMS-Systems wird die sogenannte motorische Schwelle in Ruhe (RMT) bestimmt. Diese beschreibt diejenige Stimulationsintensität in Prozent der maximalen Intensität über dem Hotspot eines abgeleiteten assoziierten Muskels, die gerade einen MEP auslöst. Objektiviert wurde dies in der vorliegenden Arbeit durch diejenige Stimulationsintensität über dem Hotspot des APB, bei der mindestens fünf aus zehn Stimulationspulse ein MEP  $\geq 50$  mV auslösten bei einer Latenz von  $24 \text{ ms} \pm 2 \text{ ms}$ .

Bei der Applikation von Stimulationspulsen wurde grundsätzlich ein zeitlicher Abstand von mindestens zwei bis drei Sekunden eingehalten.

### **2.2.3 Versuchsaufbau und -durchführung**

#### Vorbereitung

Der Laborraum wurde ganz zu Beginn für den Patientenversuch vorbereitet, damit das für die Patienten ohnehin langwierige Procedere möglichst kurzgehalten werden konnte. Dafür wurde die EEG-Ableitung, bestehend aus Elektroden-tragender Kappe, Verstärkern und Stromverbindung, und die EMG-Ableitung, ebenfalls bestehend aus Verstärker und Stromversorgung, im Vorfeld aufgebaut und mit dem Aufzeichnungs-Computer verbunden sowie die Software gestartet. Auch

das nTMS-System wurde bereits vollständig einsatzbereit gemacht. Der MRT-Bilddaten-Satz wurde vorab auf den zum System gehörenden Computer übertragen und geladen. Die erforderliche MRT-Bildgebung wurde im Rahmen der Operationsplanung bereits im Vorfeld bei jedem Patienten durchgeführt.

Nach Abholung des Patienten von Station und Ankunft im Versuchsraum wurde ihm der folgende Ablauf nochmals erklärt.

### Tests zur Erfassung des motorischen Status

Im Folgenden wurde zuerst der Pegboard-Versuch durchgeführt und danach der Kraftmesser-Test.

Aufgrund des früheren Entwicklungsstadiums des Kraftmessers wurden diese Daten als Genauigkeit zur dynamischen Kraft-Testung erfasst. Leider konnte aus demselben Grund nicht jeder Patient einer Kraftmesser-Untersuchung unterzogen werden, weswegen diese Daten für die Patienten nicht weiter in die Analysen, die Ergebnisse und die Diskussion mit eingeflossen sind. In den folgenden Kapiteln wird trotzdem der Versuchsaufbau mit dem Kraftmesser beschrieben, da für eine kleine Patienten-Fallzahl dieses Experiment tatsächlich durchgeführt wurde.

Zu Beginn erfolgte die Bestimmung der Maximalkraft des Patienten. Im Folgenden sah der Patient auf dem Bildschirm des Versuchs-PC einen sich sinusförmig auf- und niederbewegenden Pfeil und daneben einen Kreis, den er mittels Eindrücken des Stempels am Kraftmesser auf und nieder bewegen konnte. Die Pendelbewegung des Pfeils definierte sich relativ zur vom Patienten zuvor ausgegebenen Maximalkraft und umfasste den Bereich von 10 bis 90 % dieser Maximalkraft. Die Aufgabe des Patienten war es, der Sinusbewegung des Pfeils weitgehend abweichungsfrei zu folgen. Insgesamt wurden drei Durchläufe mit einer Dauer von jeweils 30 Sekunden Pfeil-Verfolgung durchgeführt, unterbrochen von einer jeweils zehn sekundigen Pause. Die Geschwindigkeit des Pfeils wurde im Durchlauf zwei und drei jeweils um 15 % gesteigert.

Die Genauigkeit der Folgebewegungen des Patienten in allen drei Durchläufen wurde am Ende dieses Versuchsabschnitts automatisiert, also innerhalb des ausgeführten Matlab-Skripts, und für jeden Durchlauf gesondert als Prozentzahl kalkuliert und vom Versuchsleiter notiert.

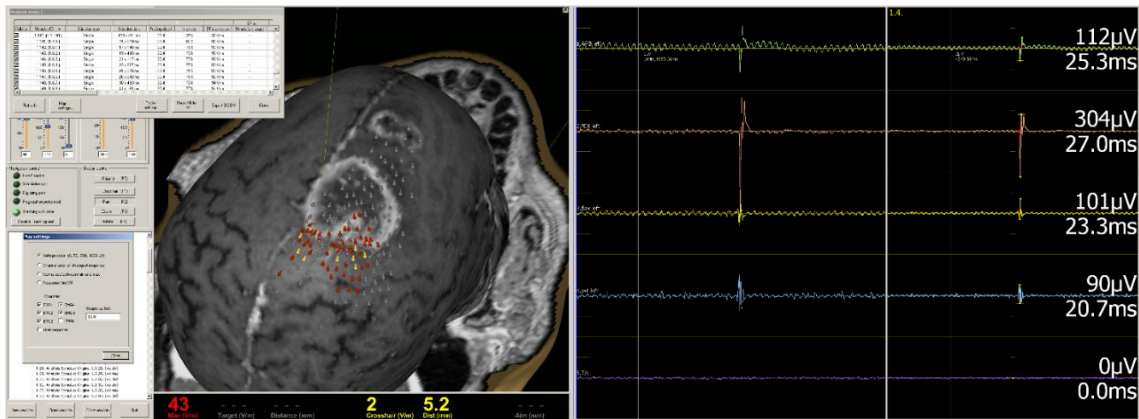


**Abbildung 7:** Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Kraftmesser-Messung bei den Patienten.

#### Weitere Vorbereitung

Daraufhin bekam der Patient die EEG-Kappe und die für die Navigation des TMS-Geräts nötige Ortungs-Brille aufgesetzt. Nun wurden die EEG-Elektroden mit dem Elektrodengel aufgefüllt und mittels Wattestäbchen das Gel solange einmassiert, bis die Impedanz jeder einzelnen Elektrode auf das gewünschte Maß reduziert war. Bei der verwendeten Anzahl von 128 Elektroden stellte dieser Abschnitt den zeitlich aufwändigsten dar. Abschließend wurden die EMG-Elektroden für die Ableitung des M. abductor pollicis brevis und des M. interosseus dorsalis I an beiden Händen des Patienten angebracht sowie die Erdungs-Elektrode über dem Olecranon des rechten Arms.

Es erfolgte abschließend die Registrierung für das Navigations-System des TMS-Geräts. An dieser Stelle war der Versuchsaufbau vollständig.



**Abbildung 8:** Bildschirmansicht des Stimulations-Computers. **Links:** 3D-Kopfmodell, basierend auf MRT-Bildgebung mit Darstellung der Lokalisationen der Stimulationspulse um das Tumoreareal, je heller die Farbe der Stecknadel, desto stärker das EMG-Antwortsignal. **Rechts:** Kontinuierliche Ableitung der EMG-Kanäle mit gesonderter Anzeige des letzten MEP, Amplitude und Latenz.

### Stimulation des Patienten unter Ableitung der Elektroenzephalographie

Um die Vorbereitung für die Datenerhebung abzuschließen, wurde auf beiden Hemisphären der Handknob aufgesucht und dessen Navigationsdaten abgespeichert. Das Aufsuchen gelang anhand der mithilfe der MRT-Bilddaten gerenderten 3D-Modells des Gehirns des Patienten und anhand eines groben und immer feiner werdenden Mappings durch TMS-Pulse unter Evaluation der EMG-Antwortsignale, motorisch evozierte Potentiale. Der Stimulations-Punkt mit dem stärksten EMG-Antwortsignal wurde als Hotspot abgespeichert. Daraufhin wurde die optimale Spulenrotation ermittelt und zuletzt die motorische Schwelle.

Zu Beginn der Stimulation des Hotspots wurde stets die gesunde Hemisphäre stimuliert und im Anschluss die vom Tumor betroffene Gegenseite. Die Stimulation erfolgte mit 110 % der motorischen Schwelle mit einer Frequenz von 0,5 Hz und einer absoluten Pulszahl von 150 Stimulationen. Während dieser Phase der Stimulation wurde das EEG der 126-Datenkanäle und das EMG von APB und FDI der zur stimulierten Hemisphäre assoziierten Extremität mit einer Samplingrate von 5000 Datenwerten pro Sekunde aufgezeichnet und für die Analyse der durch die Stimulation ausgelösten CCEPs abgespeichert.

Die Ableitung und Aufzeichnung des Elektromyogramms nicht nur des APB, sondern auch des FDI wurde zur Steigerung der Beurteilbarkeit des Motorsystems



der Tumorpatienten durchgeführt. Das Auffinden des APB-Hotspots gestaltet sich bei einer durch Tumor veränderten Anatomie teilweise schwierig. Alternativ konnte der Hotspot des FDI beurteilt werden, wenn ein Auffinden des APB-Hotspots nicht gelang.

### 2.3 Studie 2 – Probanden

Hier wird die Probanden-Studie beschrieben. Die Verfahren der navigierten transkraniellen Magnetstimulation und auch die Elektromyographie wurden bei Studie 1 beschrieben und sollen hier nicht erneut ausgeführt werden. Jedoch wird die Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation als Verfahren zur repetitiven Stimulation noch erläutert, da diese nur in Studie 2 verwendet wurde.

#### 2.3.1 Probanden

Zwölf Probandinnen und Probanden wurden in die Studie eingeschlossen. Im Folgenden wird auf eine gesonderte Nennung beider Geschlechter verzichtet und stattdessen von Probanden oder alternativen passenden Bezeichnungen gesprochen, es handelt sich dabei jedoch immer, wenn nicht anders angegeben, um das gesamte, beide Geschlechter umfassende Kollektiv. Davon waren sechs Probanden männlich und sechs weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug  $27,67 \pm 2,4$  Jahre, Mittelwert  $\pm$  Standardfehler.

Die Probanden wurden innerhalb der Universitätsstadt Tübingen rekrutiert.

#### Ausschlusskriterien

Für Probanden galten dieselben Ausschlusskriterien wie für Patienten, siehe dazu Kapitel 2.2.1 *Patienten*. Probanden mit raumforderndem Prozess des Gehirns oder seiner Häute wurden nicht in die Studie aufgenommen.

### Einschlusskriterien

Für Probanden bestand eine Altersgrenze von mindestens 18 Jahren und die volle Einwilligungsfähigkeit als einzige Einschlusskriterien.

### Aufklärung und Einwilligung

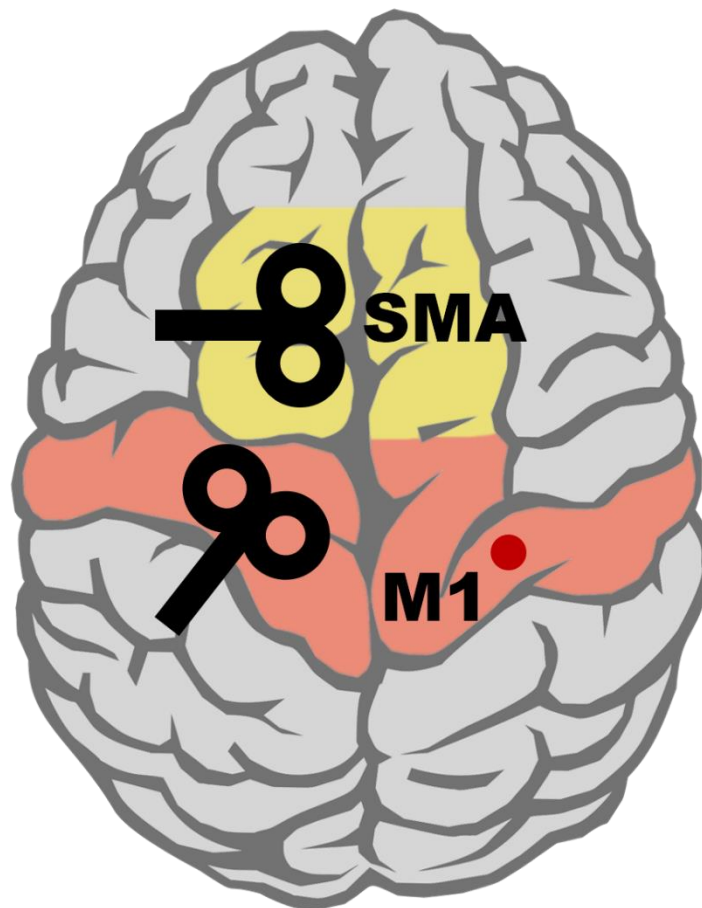
Alle Probanden wurden mündlich über die Inhalte der Studie und den Studienablauf aufgeklärt. Zusätzlich erhielten sie eine Einverständniserklärung, die vor Aufnahme in die Studie unterzeichnet werden musste. Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig. Ein Abbruch der Teilnahme konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen erfolgen. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Universität Tübingen genehmigt.

## **2.3.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)**

Für die repetitive transkranielle Magnetstimulation wurde ebenfalls der eXimia TMS-Stimulator samt Zubehör des Unternehmens Nexstim (Helsinki, Finnland) verwendet, der bereits zuvor beschrieben wurde.

Eingesetzt wurde hierbei die Achter-Simulationsspule mit einem Windungsdurchmesser von 50 mm und ein biphasischer Stimulationsstrom. Im Versuchsaufbau von Studie 2 wurde keine initiale MRT-Bildgebung der Probanden durchgeführt, sodass das kortikale Mapping und die folgende Navigation der Stimulation anhand eines Standard-Kopf-Gehirn-Modells, das im eXimia-System implementiert ist, erfolgte. Das elektromyographische Signal des APB wurde abgeleitet und aufgezeichnet. Wie bei der konventionellen nTMS erfolgten ein Mapping über M1 zum Aufsuchen des Handknob-Hotspots, die Austestung der optimalen Spulenrotation und die Bestimmung der motorischen Schwelle, wie zuvor beschrieben. Die 3D-Koordinaten des ermittelten Punktes wurden abgespeichert. Der Stimulationspunkt über SMA wurde anhand des folgenden Algorithmus ermittelt, bei dem die Arbeit von Matsunaga et al. von 2005 als Grundlage diente (Matsunaga et al., 2005). Vom Handknob aus wurde mithilfe des Nexstim-Navigationssys-

tems fünf Zentimeter in anteriore und ein Zentimeter in mediale Richtung gemessen. Dieser Punkt wurde ebenfalls abgespeichert. Um einen inhibierenden Stimulationseffekt zu generieren, wurde die repetitive Stimulation mit einer Frequenz von 5 Hz über eine Dauer von 2 s durchgeführt. Das ergibt ein Pulsintervall von 200 ms und ist Hallett et al. zufolge geeignet, eine suffiziente intrakortikale Inhibition zu erzeugen (Hallett, 2007). Die Stimulationsintensität wurde auf 90 % der motorischen Schwelle reduziert. Die Stimulations-Position von M1 und SMA wurden bei jedem Probanden während des gesamten Versuchsdurchlaufs beibehalten. Abbildung 9 zeigt schematisch die Stimulationspunkte.



**Abbildung 9:** Schematische Darstellung des Gehirns von oben. In der rechten Hemisphäre sind M1 (rötlich), SMA (gelb) und der Handknob (roter Punkt) dargestellt. In der linken Hemisphäre sind die Positionen der Stimulationsspulen für die Probandenstimulation zu sehen. Bildlizenz siehe Fußnote<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Bereitgestellt durch [www.openclipart.org](http://www.openclipart.org), Lizenz: CC0 1.0. Bearbeitet durch den Autor.

### 2.3.3 Versuchsaufbau und -durchführung

#### Vorbereitung

Der Proband wurde am vereinbarten Treffpunkt abgeholt und vom Versuchsleiter zum Laborraum geführt. Dort wurde die folgende Versuchsdurchführung erläutert und danach mit den Vorbereitungen begonnen. Der Proband nahm im Stuhl der Versuchsperson Platz und bekam die zur Navigation notwendige Brille aufgesetzt. Im Anschluss darauf wurden die EMG-Elektroden über dem M. abductor pollicis brevis der rechten Hand sowie eine Neutral-Elektrode über dem Olecranon des rechten Ellenbogengelenks angebracht. Nun konnte mit dem Mapping begonnen werden, gefolgt von der Bestimmung der optimalen Spulen-Rotation und motorischen Schwelle. Als letzte Vorbereitung wurde dem Probanden der Kraftmesser und dessen Funktionsweise erklärt und die hierbei individuelle maximal entwickelbare Kraft (MFO, engl. *maximum force output*, maximale Kraft-Ausgabe) des Probanden bestimmt.

#### Probanden-Aufgabe

Die vom Probanden auszuführende Aufgabe bestand darin, mittels des Kraftmessers ein auf dem Bildschirm vorgegebenes Kraftniveau einzustellen und für die Dauer der Abfrage von insgesamt vier Sekunden beizubehalten. Ein Feedback der vom Probanden aufgewendeten Kraft bekam dieser visuell über einen vor ihm stehenden Bildschirm, auf dem sich ein Kreis proportional zur Kraft auf und ab bewegte. Das im Versuchsablauf vom Probanden über die Druckstärke am Kraftmesser einzustellende Kraftniveau wurde als ein waagerechter Pfeil auf dem Bildschirm dargestellt, siehe dazu Abbildung 4.

Insgesamt waren sechs verschiedene Kraftniveaus vom Probanden einzustellen. Diese definierten sich als 16,5, 33, 49,5, 66, 82,5 und 99 Prozent der MFO. Jedes Kraftniveau wurde pro Durchlauf insgesamt fünfmal abgefragt, sodass sich eine Summe von 30 Kraftabfragen ergab. Die Reihenfolge der Kraftniveaus war für jeden Durchlauf zufällig verteilt. Insgesamt erfolgten drei Durchläufe à 30 Kraft-

abfragen, jeweils mit Stimulation von entweder M1 oder SMA oder Sham-Stimulation<sup>1</sup>. Die Reihenfolge dieser drei Stimations-Konditionen wurde per Zufall festgelegt. Jede einzelne Kraftabfrage begann mit einer Pause von vier Sekunden, während deren letzten zwei Sekunden die repetitive Stimulation erfolgte, unmittelbar gefolgt von der Vier-Sekunden-Periode, in der der Proband das vorgegebene Kraftniveau einstellen und aufrechterhalten sollte. Zur Verdeutlichung des Ablaufs siehe Abbildung 10.

Durch repetitive TMS bei intrinsischer Muskel-Voraktivierung kann die Muskularbeit stark erhöht werden, woraus sich eine vorzeitige Muskelermüdung ergeben könnte. Um dem und damit einer Verfälschung des Ergebnisses vorzubeugen, wurde die Versuchsperson gebeten, den Kraftmesser und den rechten Arm während der Pause-Periode, in welcher die Stimulation stattfand, in entspannter, nicht angespannter Position zu halten.

Der gesamte Versuchsablauf wurde gesteuert von der Matlab-Software (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA). Das ausgeführte Skript steuerte neben dem Kraftmesser auch die Auslösung der repetitiven Stimulation zum richtigen Zeitpunkt. Dies geschah anhand eines analogen TTL-Trigger-Signals, transistor-transistor-logic, durch ein separates Kabel von der Arduino-Platine zum Nexstim-Gerät. Der Versuchsleiter hatte lediglich die Aufgabe, die Stimulationspule in der korrekten Position und Orientierung zu halten. Die vom Probanden ausgegebene Kraft wurde während der Vier-Sekunden-Periode der Kraftabfrage mit einer Sampling-Rate von 30 Samples/Sekunde aufgezeichnet und abgespeichert.

---

<sup>1</sup> Sham-Stimulation (engl. *sham*, Täuschung): Ein Stimulationsdurchlauf unter der Kondition ‚sham‘ bezeichnet einen Teil eines Versuchsablaufs, bei dem der Versuchsperson unter dem Glauben einer stattfindenden Stimulation, tatsächlich keine Stimulationspulse verabreicht werden. Dies dient der Ermittlung des Placebo-Effekts eines Stimulationsverfahrens auf die gemessenen Variablen. Im Falle der TMS ist einer dieser Faktoren beispielsweise das durch das Stimulationsgerät beim Entladen der Kondensatoren zur Stimulationsstrom-Freigabe entwickelte, deutlich vernehmbare Klick-Geräusch. (Gómez-Puerta & Miesbach, 2009)

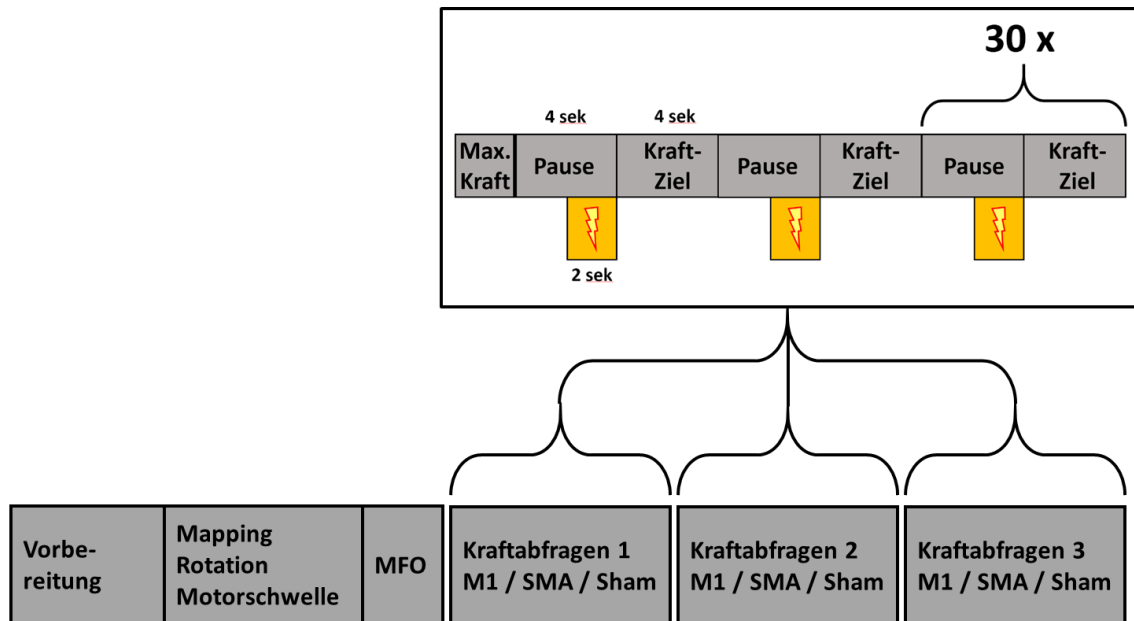


Abbildung 10: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Probandenmessung.

## 2.4 Datenanalyse Studie 1 – Patienten

Alle Datenanalysen wurden offline ausgeführt, also als gesonderter Schritt zu einem späteren Zeitpunkt als die Datenerhebung. Die Konzeptionierung und Durchführung erfolgte hauptsächlich in Zusammenarbeit mit Dr. Georgios Naros.

### 2.4.1 Grooved Pegboard-Test (GPT)

Zur Datenauswertung wurden die im Test gemessenen Zeiten anhand eines Datensatzes einer normativen Kohorte nach Ruff und Parker standardisiert und dabei der z-Score berechnet (Ruff & Parker, 1993). Die Transformation wird anhand der folgenden Formel durchgeführt.

$$z - Score = \frac{t_n - t}{SD_n}$$

Hierbei ist  $t$  die Bearbeitungszeit,  $t_n$  das normierte Mittel der Bearbeitungszeit und  $SD_n$  die Standardabweichung des normierten Mittels, jeweils in Sekunden.

In der normierten Kohorte werden Alter, Geschlecht und Händigkeit berücksichtigt. Der z-Score gibt an, ob die individuelle Leistung unterhalb, z-Score < 0, oder oberhalb, z-Score > 0, der normativen Kohorte lag.

### 2.4.2 Reaktionszeit-Test (RTT)

Es wurde die Reaktionszeit ( $RT$ ) in Sekunden und die Anzahl der korrekten Antworten ( $\sum CR$ ) erhoben. Aus der Anzahl der korrekten Antworten und der Summe aller Einzelabfragen  $n$  wurde die Rate korrekter Antworten ( $CRR$ ) nach der folgenden Formel berechnet.

$$CRR = \frac{\sum CR}{n}$$

Je größer oder näher am Wert 1, desto besser war die Leistung des Patienten, korrekte Antworten zu geben. Des Weiteren wurde eine kürzere Reaktionszeit als besser bewertet.

### 2.4.3 Kraftmesser

Aufgrund einer früheren Entwicklungsstufe des Kraftmessers wurde das Ergebnis dieses Experiments als Prozentwert angegeben. Dieser beschreibt die Genauigkeit der vorgegebenen sinusförmigen Bewegung des Pfeils auf dem Bildschirm, dem die Patienten mittels Kraftentfaltung durch Daumendruck am Kraftmesser folgen sollten.

Insgesamt wurden drei separat per Prozentangabe bewertete Durchläufe der Pfeil-Folgebewegung durchgeführt. Die drei Prozentwerte wurden automatisch innerhalb des ausgeführten Matlab-Skripts im Anschluss an die drei Datenerhebungs-Durchläufe berechnet. Für deren Berechnung wurden zuerst relativ zur erreichten Maximalkraft, Maximum Force Output (MFO), jeweils zehn Bereiche in 2 %-Schritten oberhalb und unterhalb der Soll-Kraft  $F$  definiert. Es ergeben sich hieraus die in Tabelle 2 aufgelisteten Bereiche. Jedem Bereich wurde eine

Ordnungszahl von 1 bis 10 zugeordnet, je höher die Genauigkeit oder geringer die Abweichung, desto größer die Ordnungszahl.

**Tabelle 2:** Definitionsbereiche zur Genauigkeitsanalyse des Kraftmesser-Experiments bei Patienten.

	<b>oberhalb F</b>	<b>unterhalb F</b>	<b>Ordnungszahl</b>
<b>Bereich 1</b>	F + (1 % MFO)	F - (1 % MFO)	10
<b>Bereich 2</b>	F + (3 % MFO)	F - (3 % MFO)	9
<b>Bereich 3</b>	F + (5 % MFO)	F - (5 % MFO)	8
<b>Bereich 4</b>	F + (7 % MFO)	F - (7 % MFO)	7
<b>Bereich 5</b>	F + (9 % MFO)	F - (9 % MFO)	6
<b>Bereich 6</b>	F + (11 % MFO)	F - (11 % MFO)	5
<b>Bereich 7</b>	F + (13 % MFO)	F - (13 % MFO)	4
<b>Bereich 8</b>	F + (15 % MFO)	F - (15 % MFO)	3
<b>Bereich 9</b>	F + (17 % MFO)	F - (17 % MFO)	2
<b>Bereich 10</b>	F + (19 % MFO)	F - (19 % MFO)	1

Jeder aufgezeichnete Messpunkt, Kraftausgabe des Patienten, wurde im nächsten Schritt einem dieser Bereiche zugeordnet. Die Ordnungszahlen der den Messpunkten zugeordneten Bereichen wurden anschließend summiert. Die resultierende Summe wurde im letzten Schritt relativ zur maximal erreichbaren Summe der Ordnungszahlen als Prozentwert nach der folgenden Formel berechnet.

$$\text{Genauigkeit [\%]} = \frac{\sum \text{Ordnungszahlen}}{n_{\text{Datenpunkte}} * 10} * 100$$

Wie bereits weiter oben beschrieben, konnte der Kraftmesser-Test nicht bei allen Patienten durchgeführt werden und wurde daher nicht im Ergebnisteil berücksichtigt.



#### 2.4.4 EEG-Messdaten

Eingesetzt wurde die Software Matlab mit selbstentworfenen Skripts und die GUI-Programme, graphical user interface, Toolboxes EEGlab (Delorme & Makeig, 2004), TESA (Rogasch et al., 2014) und FieldTrip (Oostenveld et al., 2011).

In die Präprozessierung wurden alle EEG-Datenkanäle einbezogen. Zuerst erfolgte eine Epochierung der Datensätze von 1000 ms vor bis 1000 ms nach der Stimulation anhand des TESA-Algorithmus, welcher das durch den TMS-Puls erzeugte Artefakt verwendet. Zur doppelten Absicherung wurde jeder Stimulationspuls zusätzlich über ein Trigger-Signal markiert, das der TMS-Stimulator an die EEG-Aufzeichnungs-Software BrainLab sendet. Mithilfe des TESA-Algorithmus wurde im Anschluss das Stimulationsartefakt aus der Datenspur entfernt. Denn durch die TMS-Stimulation wird eine starke Überlagerung des EEG-Signals erzeugt und dieses ist für einige Millisekunden nicht mehr auswertbar. Dieser kurze Ausschnitt von 10 ms vor und nach dem Puls wurde entfernt und mittels kubischer Interpolation ersetzt. Daraufhin wurde ein Butterworth-Bandpass-Filter von 3 bis 80 Hertz mit Filterordnung 4 angewendet und eine Nulllinien-Korrektur anhand einer Re-Referenzierung sowie eine lineare Trend-Korrektur durchgeführt. Mittels einer semiautomatischen Funktion in der Toolbox Fieldtrip, `ft_rejectvisual`, basierend auf der Varianz der Kanäle und einzelnen Stimulations-Epochen, wurden Artefakte erkannt und deutlich belastete Durchläufe und Kanäle aus der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen. Durchschnittlich wurden dadurch  $86 \pm 35,7$ , Standardabweichung, Durchläufe für die weitere Analyse beibehalten. Zwei komplette Hemisphären im gesamten Datenpool mussten ausgeschlossen werden, da diese insgesamt zu stark mit Artefakten überlagert waren.

Die kortikospinale Signalleitung, welche für den Versuchsaufbau zur Kontrolle der korrekten Stimulation unerlässlich ist, wurde mittels peripher abgeleitetem EMG gemessen. Hierbei wurden die Amplitude und Latenz des evozierten Potentials und die individuelle motorische Schwelle in Ruhe einbezogen.

Eine Betrachtung von EEG-Daten entweder in der Zeit- oder in der Frequenzdomäne hat den entscheidenden Nachteil, dass damit nur phasengebundene EEG-

Aktivität dargestellt wird. Phasengebundene Aktivität beschreibt am Beispiel von EEG-Signalen Wellen, die nach Applikation eines Stimulus, zum Beispiel einem Reiz durch TMS, genau gleichzeitig und mit gleicher Frequenz verlaufen, also dieselben Hoch- und Tiefpunkte durchlaufen. Nicht synchrone Schwingungsaktivität, nicht-phasengebunden, die sowohl zeitlich oder örtlich instabile Aktivität aufweist, mittelt sich heraus und geht für folgende Analysen verloren. Der Begriff der Phasenverschiebung beschreibt nicht-phasengebundene Wellen, die nicht zum selben Zeitpunkt beginnen, jedoch aber durchaus von identischer Gestalt sein können, sich allerdings im zeitlichen Verlauf ebenfalls durch die Mittelung aufheben.

Um dieses Problem zu lösen, kann eine Zeit-Frequenz-Analyse angewendet werden. Bei dieser Methode wird die Leistungsdichte anhand einer zuvor festgelegten Baseline in Dezibel berechnet, auch als Power bezeichnet, und dann im zeitlichen Verlauf gegen die Frequenz aufgetragen dargestellt. Dafür wird das Signal in Datenepochen zerlegt. Diese Darstellung geht sowohl auf phasengebundene als auch auf nicht-phasengebundene Aktivität ein. Um über die Stärke der Phasenkohärenz bei verschiedenen Frequenzen eine Aussage zu treffen, wird die Inter-Trial-Coherence (ITC) berechnet (Groß, 2011).

Die Auswertung des kortikalen motorischen Netzwerks erfolgte anhand des nach dem TMS-Puls auftretenden EEG und der darin enthaltenen TMS-evozierten Potentiale (TEP). Dabei wurde deren Repräsentation in der Zeit-Frequenz-Abhängigkeit betrachtet, anhand von Englisch als Event-Related Spectral Perturbation (ERSP) bezeichnet, auf Deutsch etwa ereignisbezogene Störung des (EEG-)Frequenzspektrums, und der Inter-Trial Coherence.

Die TEP für jeden Patienten wurden als Durchschnitt über alle Durchgänge, die sogenannten EPOCHEN, berechnet. Für die Untersuchung von regionaler neuraler Oszillation im Motorkortex wurde eine Zeit-Frequenz-Analyse, basierend auf einer schnellen Fourier-Transformation mit Hamming-Fensterfunktion, angewendet, mit einer spektralen Auflösung von 1 Hz, von 8 bis 33 Hz, und einer zeitlichen Auflösung von 8 ms, von -0,08 bis 0,08 s um den Stimulationspuls. Nach der spektralen Zerlegung wurden ERSP und ITC mit dem in EEGlab implementierten

Algorithmus berechnet (Delorme & Makeig, 2004). Die ERSP ist in der Einheit Dezibel (dB) angegeben. Vereinfacht ausgedrückt wird die Leistungsdichte oder Power als das Quadrat des Vektors berechnet, welcher sich aus den aufgetragenen Koordinaten der komplexen Zahlen ergibt, die wiederum zuvor durch die spektrale Zerlegung berechnet wurden. Somit spiegelt die Power die Größe bestimmter Oszillationsfrequenzen wider. Die ERSP, die in EEGlab verwendet wurde, gibt die Gesamtaktivität der Oszillationen unabhängig von deren Phasenwinkeln an (Roach & Mathalon, 2008). Daher erhält man durch die Berechnung der ERSP ein Maß der Gesamtpower, die sich aus evozierter und induzierte Leistung zusammensetzt. In Gegensatz dazu misst die ITC die ereignisbezogene Phasenkohärenz der einzelnen Kanäle, gemittelt über alle Stimulationsdurchläufe. Diese wird aus Phaseninformationen berechnet, welche durch die Spektralzerlegung gewonnen wurde, wobei die Information über die Größe der Oszillationsfrequenzen normalisiert wird. Daher ist die ITC ein von der Signalamplitude unabhängiges Maß für die Phasenkohärenz. Die Werte der ITC ergeben sich aus eins minus der zirkulären Varianz der Phase (Prentice & Fisher, 1995) mit einem Bereich von null bis eins, wobei der Wert eins eine absolute Phasenkohärenz anzeigen würde. Mit anderen Worten, das Maß der ITC vervollständigt die ERSP, da sie im Grunde ein Maß für Phasensynchronisation ist und sich das Signal der ERSP aus phasenkohärenten und nicht phasenkohärenten Signalanteilen zusammensetzt. Im Rahmen der im Weiteren erfolgten Zeit-Frequenz-Analyse wurde eine Normalisierung der Nulllinie innerhalb der einzelnen Durchläufe durchgeführt, sogenannte single-trial baseline normalization (Grandchamp & Delorme, 2011), um die Empfindlichkeit gegenüber verrauschten Durchläufen zu reduzieren. Dazu sind Werte der Nulllinien aus der Periode -500 bis -200 ms verwendet worden. Basierend auf den Ergebnissen der Clusteranalyse wurde die mittlere ERSP und ITC aus sensomotorischen Kanälen zum Beispiel C2, C4, C6, CP2, CP4 und CP6 für die Gruppenanalyse berechnet. Die Zeit-Frequenz-Analyse der ERSP und ITC offenbarte dabei zwei signifikante Zeit-Frequenz-Cluster (TFC). Hierbei enthält TFC1 das untere beta-Frequenzband, 8 bis 20 Hz zwischen 20 ms vor und 100 ms nach TMS-Puls, und TFC2 das obere beta-Frequenzband, 22 bis 25 Hz zwischen 200 ms vor und 250 ms nach TMS-

Puls. Die mittlere ERSP und ITC wurden dann für TFC1 und TFC2 zur weiteren Korrelationsanalyse berechnet. Abschließend erfolgte die Berechnung des Lateralitätsindex ( $LI$ ), um hemisphärische Asymmetrien zwischen betroffener und nicht-betroffener Seite zu beurteilen. Diese Berechnung erfolgte anhand der folgenden Formel.

$$LI = \frac{A}{B}$$

Hierbei sind  $A$  und  $B$  die Quotienten aus den Werten der ERSP geteilt durch die ITC,  $A$  für die betroffene und  $B$  für die nicht-betroffene Hemisphäre.

### Statistische Analyse

Die Statistik zu dieser Arbeit wurden mithilfe von SPSS (IBM SPSS Statistik für Windows, Version 25.0, Armonk, NY: IBM Corp.) und durch den Betreuer des Autors der vorliegenden Arbeit geschriebenen Algorithmen in Matlab, beinhaltend die FieldTrip- und Matlab Statistik-Toolbox, angefertigt. Mittels eines nicht-parametrischen Wilcoxon-Tests erfolgte der Vergleich zwischen betroffener und gesunder Hemisphäre für die durchschnittlichen Werte der MEP-Latenz, der motorischen Schwelle in Ruhe (RMT), des Reaktionszeit- (RTT), des Pegboard- und des Kraftmesser-Tests. Die Korrelationen zwischen elektrophysiologischen und behavioralen Parametern basieren auf der Pearson-Korrelation und sind folglich als Koeffizient wiedergegeben. Differenzen der kortikalen Antwort nach Stimulation in der Zeit-Frequenz-Analyse sowie topographische Vergleiche zwischen betroffener und gesunder Hemisphäre wurden anhand eines gepaarten t-Tests bewertet. Die Korrektur bei multiplen Testen erfolgte durch einen nicht-parametrischen Permutationstest mit 10000 Permutationen, wie er in der FieldTrip-Toolbox implementiert ist. Darüber hinaus wurde wegen der großen Zahl an EEG-Elektroden zusätzlich ein clusterbasierter Permutationstest durchgeführt. Innerhalb der clusterbasierten Permutationsanalyse wurden gepaarte t-Tests zum Vergleich der betroffenen gegen die gesunde Hemisphäre für jede Elektrode pro Zeitpunkt angewendet. Diejenigen t-Werte, welche eine A-Priori-Wahrscheinlich-

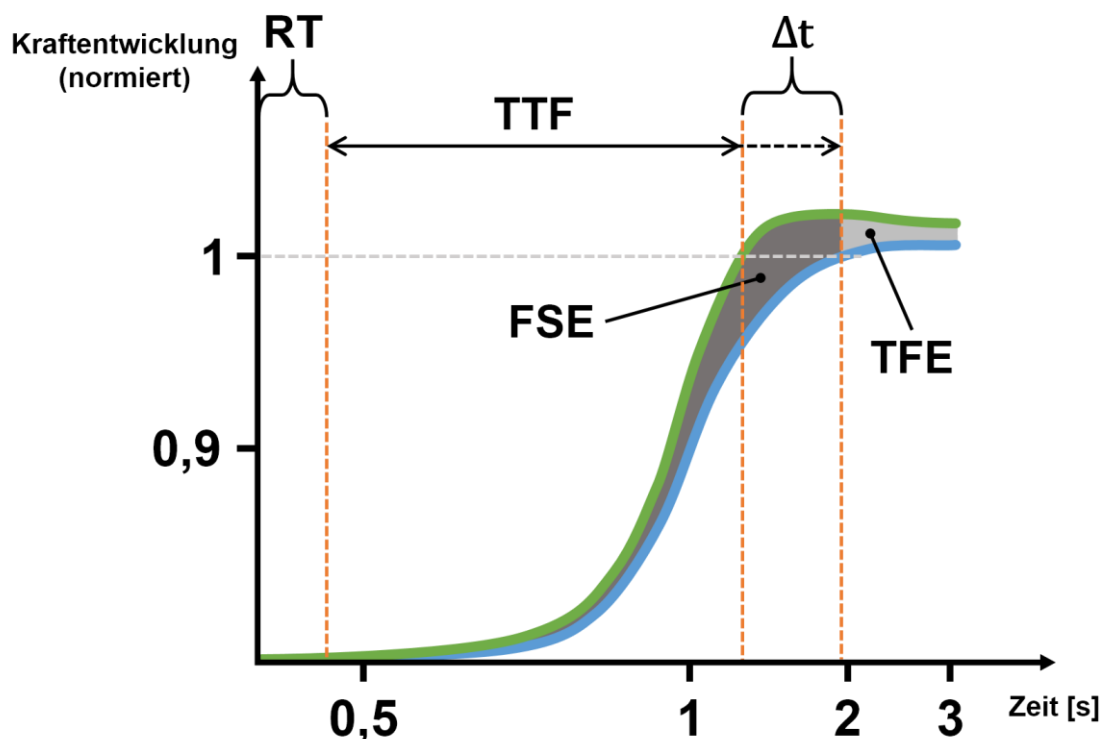
keit von  $p < 0,05$  überschritten, wurden anschließend in Gruppen von angrenzenden Parametern in räumlicher, beispielsweise benachbarte EEG-Kanäle, zeitlicher, beispielsweise angrenzende Zeitfenster, und spektraler Dimension gebündelt. Die Statistik auf Clusterebene berechnete sich dann aus der Summe der t-Werte innerhalb jedes Clusters und die größte t-Wert-Summe wurde anschließend für die statistischen Vergleiche verwendet. Die Signifikanzwahrscheinlichkeit wurde mit einer Monte-Carlo-Methode berechnet (Maris & Oostenveld, 2007). Durch Randomisierung der Daten über die Hemisphären und 10000-maliges Wiederholen des statistischen Tests, sogenannter Permutationstest, wurde die Referenzverteilung des Höchstwerts der summierten Cluster-t-Werte ermittelt, um die tatsächliche Signifikanzstatistik der Daten auszuwerten. Es wurden diejenigen Wertecuster aus den Originaldaten als signifikant eingestuft, alpha-Fehlerlevel fünf Prozent, bei denen weniger als fünf Prozent der Permutationen aus der Referenzverteilungs-Statistik einen Höchstwert größer als der Wert aus den Originaldaten wiedergaben. Dieses clusterbasierte Verfahren wurde eingesetzt, um die Stimulationsantwort zwischen betroffener und gesunder Hemisphäre zu vergleichen, bezüglich kortikaler Erregbarkeit anhand der TEP, bezüglich evozierter und induzierter oszillatorischer Power anhand der ERSP und bezüglich der Phasenkohärenz evozierter Potentiale anhand der ITC, sowohl innerhalb des Beta-Frequenzbandes sowie für jede zeitliche Periode, unterteilt in Schritten mit einer Dauer von 20 ms. Die Ergebnisse sind als Durchschnitt plus minus der Standardabweichung (SD) dargestellt.

## 2.5 Datenanalyse Studie 2 – Probanden

Die Probanden hatten mittels des Kraftmessers die Aufgabe, durch Stempelindrücken ein gewisses Kraftniveau, das visuell über einen Bildschirm vorgegeben wurde, einzustellen und dies zu erhalten. Eine solche Kraftabfrage dauerte vier Sekunden. Auf Abbildung 11 ist in einem Kraft-Zeit-Diagramm schematisch der Verlauf der Kraftentfaltung einer solchen Abfrage dargestellt. Dieser Verlauf diente der weiteren Analyse.

### 2.5.1 Abgeleitete Analyseparameter

Die Kurve wird im Folgenden als Kräfteinstellungskurve bezeichnet. Aus ihr wurden mehrere Parameter abgeleitet, die Zeit, bis die Kraft die Nulllinie übersteigt, also die Reaktionszeit (RT), und die Zeit, bis das geforderte Kraftniveau erreicht wurde (TTF, Time to Target Force).



**Abbildung 11:** Datenanalyse der Probandenstudie anhand der Kräfteinstellungs-Kurve, schematische Darstellung. Die verschiedenen zu erreichenden Kraftniveaus wurden hierbei auf 1 normiert. Die beiden farblich verschiedenen Kurven stehen für unterschiedliche Testbedingungen, M1-, SMA- oder Sham-Stimulation, wobei stets M1- oder SMA- gegen die Sham-Stimulation verglichen wurde. Anhand des unterschiedlichen Kurvenverlaufs lassen sich die folgenden Parameter ableiten. **RT:** Reaktionszeit, **TTF:** Zeit bis Erreichen des geforderten Kraftniveaus, **FSE:** Force Scaling Error, Kräfteinstellungs-Fehler, **TFE:** Target Force Error, Ziel-Kraftniveau-Fehler. FSE und TFE jeweils als Fläche unter der Kurve. TTF nicht eingezeichnet.

Aus der Überlegung heraus, dass aufgrund verschiedener Test-Modalitäten, SMA-, M1- oder Sham-Stimulation, unterschiedlich verlaufende Kräfteinstel-

lungs-Kurven resultieren, ergibt sich sowohl eine mögliche Links-Rechts-Ver-schiebung der Krafteinstellungs-Kurve entlang der Abszisse als auch eine Hoch-Tief-Streckung entlang der Ordinate. Aus den zwischen den Kurven entstehen-den Differenzen werden die folgenden weiteren Parameter abgeleitet. Der Fehler bei der Krafteinstellung (FSE, Force Scaling Error) und der Fehler der Zielkraft (TFE, Target Force Error) beim Erhalten der geforderten Kraft. Der FSE bezieht sowohl die Zeit- auch die Kraftkomponente mit ein. Um lediglich die Zeitkompo-nente bei der Krafteinstellung zu erfassen, wurde zusätzlich der Fehler der Krafteinstellungs-Zeit (TTFE, Time to Target Force Error) definiert, der sich aus der Differenz verschiedener TTF-Werte ( $\Delta t$ ) ergibt. Diese weiteren Parameter sind ebenfalls in Abbildung 11 dargestellt.

Die Berechnung der Parameter ist im Folgenden dargestellt. Dabei beschreibt  $f_x(t)$  die Krafteinstellungskurve nach M1-rTMS oder SMA-rTMS und  $t$  die Zeit nach dem Start-Signal in Sekunden. Die Subskripte *stim* und *rest* oder *sham* be-schreiben die beiden Konditionen unter Stimulation und in Sham-Stimulation. Die Reaktionszeit (**RT**) wurde definiert durch den letzten Datenpunkt für den gilt

$$f(RT) < lowthres,$$

wobei gilt

$$lowthres = \text{Mittelwert}(f(t)) + 2 * \text{STD}(f(t)), \text{ für } 0 \leq t \leq 0,3 \text{ s.}$$

Der Reaktionszeit-Fehler (**RTE**) ist definiert durch

$$RTE = RT_{stim} - RT_{rest}.$$

Die Zeit bis zum Erreichen des geforderten Kraftniveaus (**TTF**) wurde definiert durch den letzten Datenpunkt, für den gilt,

$$f(RT) < highthres,$$

wobei gilt

$$highthres = \text{Mittelwert}(f(t)) - 2 * \text{STD}(f(t)), \text{ für } 2,7 \leq t \leq 3 \text{ s.}$$

Der Fehler von TTF (**TTFE**) ist definiert durch

$$TTFE = TTF_{stim} - TTF_{rest}.$$

Der Krafteinstellungs-Fehler (**FSE**) ist definiert durch die Fläche zwischen den Kurven und berechnet sich nach folgender Formel.

$$FSE = \int_{RT}^{TTF} (f_X(t) - f_{sham}(t)) dt$$

Ein positiver FSE zeigt eine Linksverschiebung der Krafteinstellungskurve an, ein negativer FSE ein Unterschreiten im Vergleich zur Sham-Stimulation.

Der Ziel-Kraftniveau-Fehler (**TFE**) ist definiert durch die Fläche zwischen den Kurven und berechnet sich nach folgender Formel.

$$TFE = \int_{TTF}^3 (f_X(t) - f_{sham}(t)) dt$$

Ein positive TFE zeigt ein Überschießen über die Zielkraft an, ein negativer TFE ein Unterschießen im Vergleich zur Sham-Stimulation. Alle Integrale wurden anhand der Trapezregel berechnet. Die Integrationsvariable ist  $t$ .

### 2.5.2 Statistik

Alle statistischen Tests wurden mithilfe der Software SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt.

#### Die Variablen STIM und FORCE

Die statistische Analyse wurde anhand einer Varianzanalyse mit Messwiederholung (repeated-measures analysis of variance, rm-ANOVA) durchgeführt. Im Allgemeinen berechnet eine ANOVA Varianzen und Größen, um hinter den Rohdaten liegende Gesetzmäßigkeiten zugänglich zu machen. Hierbei wird die Varianz



der untersuchten, sogenannten Zielvariablen durch den Einfluss von als Einflussvariablen bezeichneten Faktoren erklärt. Die Zielvariable enthält die Messwerte aus den Versuchsaufbauten und ist die abhängige Variable. Die unabhängige Variable ist der Faktor und gibt die Gruppen für die Analyse vor, ihr Einfluss auf die Zielvariable soll anhand der Analyse untersucht werden.

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich bei der Zielvariablen um die vom Probanden ausgegebene Kraft und wird im Folgenden als **FORCE** bezeichnet. Die Einflussvariable bei dieser Untersuchung ist die Hirnstimulation und wird fürderhin als **STIM** abgekürzt. Die behavioralen Effekte der rTMS auf M1 und SMA, STIM, wurden in dieser Arbeit statistisch evaluiert, jeweils auf RTE-, TTFE-, FSE- und TFE-Werte mit wiederholter Messung für sechs verschiedene Kraft-Output-Niveaus, FORCE.

Als umfassende Teststatistik besteht der Prozess der ANOVA aus zwei Schritten. Im ersten Schritt wird die Gesamthypothese getestet, beispielsweise ob es einen Unterschied zwischen verschiedenen Interventionsgruppen gibt. Auf den vorliegenden Fall bezogen wurde untersucht, ob es einen Unterschied zwischen den verschiedenen durch die Stimulationsmodi bestimmten Gruppen gibt. Wenn dieser Test signifikant ist, wird der zweite Schritt durchgeführt, um die Gruppenunterschiede näher zu beleuchten (Bray & Maxwell, 1982). Auf eine ANOVA folgt ein post-hoc-Tests, zum Beispiel ein ungepaarter Studentscher t-Test. Hierbei wurde in der vorliegenden Arbeit ein p-Wert kleiner 0,05 als signifikant betrachtet.

## 2.6 Überblick über das Studiendesign

Zum besseren Verständnis und für einen schnellen Überblick der durchgeführten Studien und angewandten Methoden ist hier in Kürze das Wesentliche stichpunktartig zusammengefasst.

### 2.6.1 Studie 1 – Patienten

#### Intention:

- Untersuchung der klinischen und elektrophysiologischen Beeinflussung durch Hirntumore in der Zentralregion.
- Hierzu Erhebung des neurologisch-motorischen und elektrophysiologischen Status.

#### Methoden:

- Motorischer Status
  - Neurologisch-klinische Untersuchung
  - Grooved-Pegboard-Test
  - Reaktionszeit-Test
  - Kraftmesser (nicht in Analyse einbezogen)
- Elektrophysiologie
  - nTMS: Applikation 150 Stimulationen-Einzelpulse über Handknob (M1) beider Hemisphären nacheinander, 110% motorische Ruheschwelle, Messung von
    - Motorischer Ruheschwelle (RMT)
    - Magnetisch evozierte Potentiale (mittels EMG)
    - Transkraniell evozierte Potentiale (mittels EEG)
- Zusätzlich erhoben
  - Tumor-Art
  - Tumor-Größe

### 2.6.2 Studie 2 - Probanden

#### Intention:

- Untersuchung der Funktion von SMA durch künstliche und temporäre Funktionsunterdrückung
- Zusätzliche Beschreibung der Ergebnisse aus Studie 1 (krankheitsbedingte Funktionsunterdrückung)

**Methoden:**

- Simulation Funktionsausfall mittels rTMS
  - Repetitive Stimulation von M1, SMA und Sham, jeweils als Block, Reihenfolge zufällig, Pause zwischen den Blöcken
  - Jeder Block bestehend aus 30 einzelnen Kraftabfragen
  - Jeder einzelnen Kraftabfrage unmittelbar vorausgehende rTMS
  - rTMS mit 5 Hz über 2 s, dann Kraftabfrage für 4 s
- Messung der behavioralen Veränderung mittels Kraftabfrage im Kraftmesser-Test

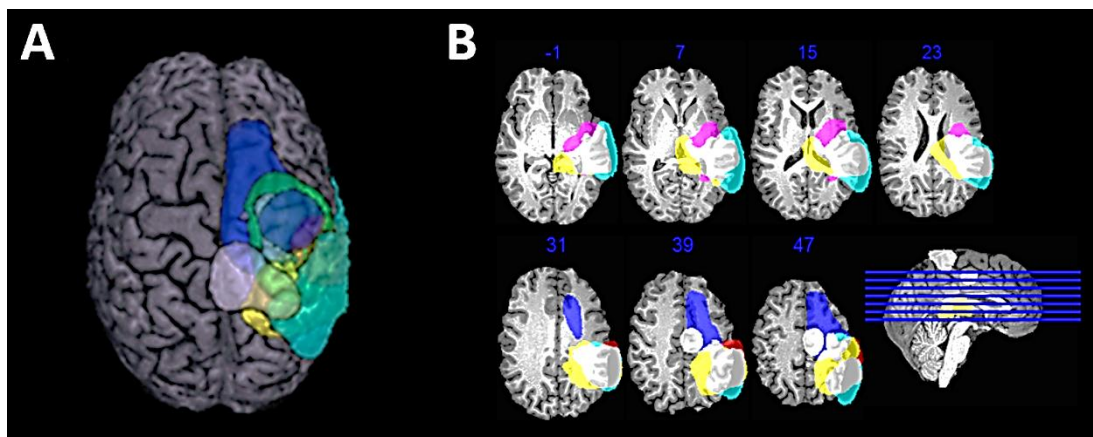
### 3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Studien präsentiert. Der bisherigen Struktur folgend werden zuerst die Ergebnisse der Patienten-Studie und danach diejenigen der Probanden-Studie vorgestellt.

Das Ziel der ersten Studie war es, die Auswirkung eines Hirntumors in motoreloquenten Arealen auf die Interaktion zwischen primären und sekundären Hirnarealen zu untersuchen. In der zweiten Studie wurden die bei Patienten beobachteten Auswirkungen durch temporäre inhibitorische Effekte mittels rTMS bei Probanden nachempfunden, um die Patienten-Ergebnisse zu stützen.

#### 3.1 Studie 1 – Patienten

In dieser experimentellen Arbeit wurden insgesamt zwölf Patienten, acht männliche und vier weibliche Patienten, Durchschnittsalter  $59,4 \pm 19,6$  Jahre, Standardabweichung, mit Tumoren in motoreloquenten Arealen eingeschlossen, welche sich im Jahr 2015 zur mikrochirurgischen Resektion in der Klinik für Neurochirurgie der Universität Tübingen vorstellten. Alle Patienten litten an einem Hirntumor in motoreloquentem Areal, wie auf Abbildung 12 dargestellt.



**Abbildung 12:** Tumorlokalisationen und nTMS. (A) Bei allen Patienten lag ein Tumor in motoreloquentem Gebiet vor. Die verschiedenen Tumorausdehnungen sind hier in einer Grafik übereinandergelegt und farblich differenziert dargestellt. (B) Hirntumore der eingeschlossenen Patienten in der MRT-Schnittbildgebung.

Tabelle 3 zeigt die Tumorentitäten bei den eingeschlossenen Patienten und deren Verteilung. Die mittlere Tumorgöße wurde volumetrisch bestimmt und betrug  $41,9 \pm 44,4 \text{ cm}^3$ , Variationsbreite 1,12 bis  $133,76 \text{ cm}^3$ .

**Tabelle 3:** Verteilung der Tumorentitäten der eingeschlossenen Patienten

<b>Entität</b>	<b>Anzahl</b>
Glioblastom	3
Gliosarkom	1
Oligodendrogliom	1
Gangliogliom	1
Anaplastisches Astrozytom	2
Meningeom	3
Metastase	1

#### 3.1.1 Motorischer Status

Eine Parese der oberen Extremität kontralateral zur betroffenen Hemisphäre lag bei keinem der untersuchten Patienten vor, wie anhand der MRCS erhoben wurde, und die behavioralen Testungen konnten mit allen Patienten vollständig durchgeführt werden. Allerdings war eine deutliche Reduktion der feinmotorischen Leistungen der kontraläsionellen, kontralateral zur Läsion gelegene Seite, im Vergleich zur ipsiläsionellen oberen Extremität durch den Pegboard- und RTT-Test zu verzeichnen, siehe hierzu Tabelle 4. Es bestand eine gute Korrelation sowohl zwischen den Ergebnissen des GPT zur RT,  $r = -0,45$ ,  $p = 0,083$ , als auch zwischen GPT zur CRR,  $r = -0,50$ ,  $p = 0,047$ . Bei  $r$  handelt es sich hierbei um den Korrelationskoeffizienten und  $p$  beschreibt die statistische Signifikanz. Zusammengefasst werden diese Werte als Korrelationszahlen bezeichnet.

**Tabelle 4:** Ergebnisse der behavioralen Parameter. MRCS: Medical Research Council Scale, GPT: Grooved Pegboard-Test, RTT: Reaktionszeit-Test, RT: Reaktionszeit, CRR: Rate korrekter Antworten.

	<b>Betroffene Hemisphäre</b>	<b>Gesunde Hemisphäre</b>	
<b>Behaviorale Parameter</b>			
MRCS	5	5	
GPT	-4,2 ± 3,0	-2,1 ± 2,4	$p = 0,037^1$
RTT, RT [s]	0,654 ± 0,187	0,631 ± 0,152	$p = 0,123^1$
RTT, CRR	0,86 ± 0,15	0,96 ± 0,04	$p = 0,012^1$

### 3.1.2 Zusammenhang zwischen motorischem Status und Tumorgroße

Durch die MRT-gestützte volumetrische Analyse der Tumore konnte deren Ausdehnung exakt bestimmt werden. Hierbei zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Tumorgroße und dem Ergebnis des Pegboard-,  $r = 0,14$ ,  $p = 0,968$ , oder des RTT-Tests,  $r = -0,26$ ,  $p = 0,944$ , für die kontraläsionelle obere Extremität.

### 3.1.3 Ergebnis des nTMS-Mappings

Die kortikale motorische Repräsentation der Hand, M. abductor pollicis brevis, wurde bei allen Patienten präoperativ elektrophysiologisch mittels nTMS erfolgreich untersucht. Bei allen Patienten konnte ein Hotspot des APB gefunden werden. Während der Hotspot auf der nicht-betroffenen Seite loco typico<sup>2</sup> auf dem sogenannten Handknob zu finden war, ist die anatomische Zuordnung auf der betroffenen Seite häufig nicht exakt möglich gewesen, da die Tumormasse die physiologische Hirnanatomie beeinträchtigte. Abbildung 12 zeigt überlagert und

<sup>1</sup> Wilcoxon

<sup>2</sup> loco typico (lat.): in typischer [anatomischer] Position, am typischen Ort

farblich differenziert die Tumorlokalisation und -ausbreitung aller Patienten, die jeweilige Gegenseite zeigt die normalen Verhältnisse.

### 3.1.4 Motorischer Status und kortikospinale Integrität

Im Rahmen der nTMS-Untersuchung wurde zeitgleich die kortikospinale Integrität evaluiert. Hierbei zeigte sich zwischen betroffener und gesunder Hemisphäre kein signifikanter Unterschied bezüglich der RMT sowie der MEP-Amplitude oder -Latenz, wie Tabelle 5 zu entnehmen ist. Auch bestand keine signifikante Korrelation zwischen einerseits der RMT oder den MEP-Latenzzeiten mit andererseits dem Ergebnis des Pegboard-Tests,  $r = 0,12$ ,  $p = 0,578$  und  $r = 0,06$ ,  $p = 0,782$ , oder dem RTT-Test,  $r = -0,29$ ,  $p = 0,905$ .

**Tabelle 5:** Ergebnisse der TMS-Messungen. RMT: Motorische Ruheschwelle, MEP: Magnetisch evoziertes Potential.

	<b>Betroffene Hemisphäre</b>	<b>Gesunde Hemisphäre</b>	
<b>TMS-Ergebnisse</b>			
RMT (%)	48,8 ± 10,8	46,6 ± 8,9	$p = 0,396^1$
MEP-Latenz [ms]	24,4 ± 1,6	24,5 ± 1,3	$p = 0,116^1$
MEP-Amplitude [µV]	312,9 ± 268,1	221,6 ± 210,0	$p = 0,343^1$

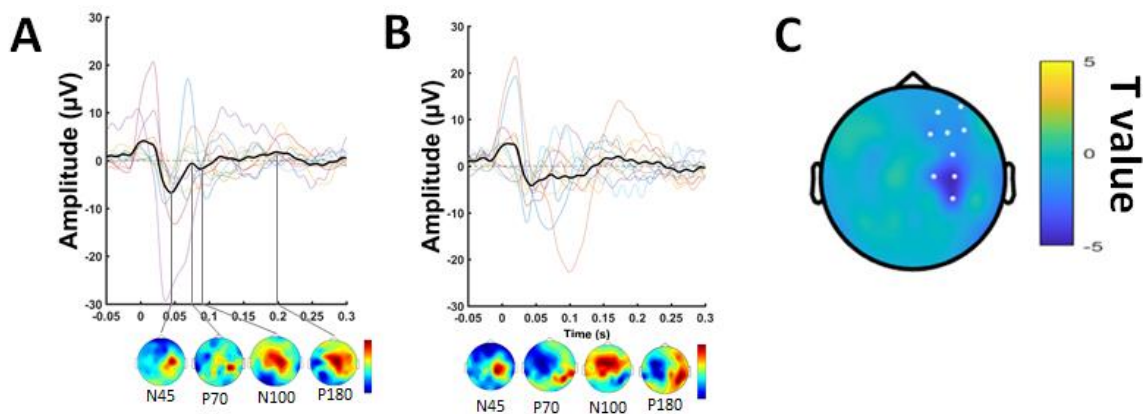
### 3.1.5 Ergebnisse aus den TMS-EEG-Messungen

Die Erhebung der EEG-Daten erfolgte durch Applikation von etwa 150 TMS-Pulsen auf die APB-Hotspots in beiden Hemisphären mit paralleler, zeitlich hoch aufgelöster EEG-Ableitung.

#### Charakterisierung der transkranial evozierten Potentiale (TEP)

Nach beidseitiger Identifizierung der APB-Repräsentation, siehe Abbildung 12C, wurden dort jeweils ungefähr 150 TMS-Pulse mit 110 Prozent der RMT appliziert. Die Stimulation von M1 mit einem einzelnen Puls führte zu einer Serie positiver und negativer Auslenkungen des EEG-Signals mit hoher Variabilität zwischen

den Testpersonen in Bezug auf Morphologie und Amplitude des TEP, wobei im Gesamtdurchschnitt die charakteristischen Komponenten N45, P70, N100 und P180 identifizierbar waren, was auf Abbildung 13 zu sehen ist. Auf den Topoplots der gesunden Hemisphäre zeigt sich der Beginn des TEP im Bereich des Stimulationsortes, von wo es im zeitlichen Verlauf nach mesial und anterior, in den Bereich des SMA, wandert. Die clusterbasierte Analyse erbrachte im Vergleich der Hemisphären über somatosensorischen Ableitungen eine signifikante Reduktion des TEP nach 70 ms ipsilateral zur Stimulationsseite, dargestellt auf Abbildung 13C.



**Abbildung 13:** Korticale Antwort auf einen TMS-Puls für die gesunde, Bildteil **A**, und die betroffene Hemisphäre, Bildteil **B**. Die farbigen Linien der beiden Schmetterlingsdiagramme zeigen die kortikale Antwort der somatosensorischen Elektroden aller zwölf Patienten mit der schwarzen Linie als Mittel. Im Vergleich der beiden Hemisphären zeigt die clusterbasierte statistische Auswertung eine signifikante Reduktion der P70-Komponente auf der betroffenen und ipsilateral zum Puls liegenden Seite. Auf Bildteil **C** ist topographisch das Ergebnis der t-Wert-Statistik zu sehen. Die statistisch signifikanten Elektroden sind als weiße Punkte markiert,  $p < 0,05$ , Clusterkorrektur.

Diese Untersuchung zeigte die initiale Reaktion des primärmotorischen Kortex auf die magnetische Stimulation und eine spätere Ausbreitung der Aktivität auf sekundäre, weiter anterior und mesial liegende, motoreloquente Areale, vereinbar mit der SMA-Region. Dieses Reaktionsmuster scheint durch einen Tumor gestört zu sein. Die statistische Analyse war in unseren Augen jedoch durch die hohe interindividuelle Variabilität beeinträchtigt. Zur Reduktion dieser Variabilität



wurde das Signal mittels der Fourier-Transformation in die Frequenzdomäne übertragen.

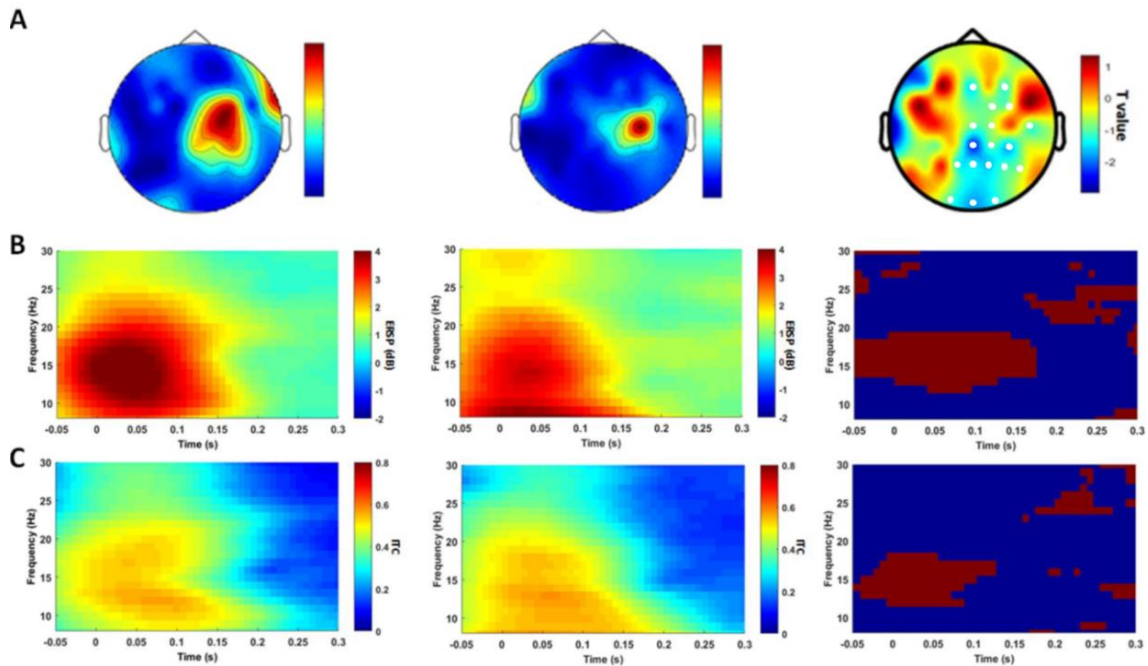
#### Charakterisierung der TMS-induzierten kortikalen Synchronisierung

Die Transformation des TEP in die Frequenzdomäne reduzierte die Variabilität zwischen den Testpersonen, da die TMS-Stimulation konstant zu einer Synchronisierung und Resonanz (ERSP) des ipsilateralen sensomotorischen Kortex im Beta-Frequenzband, circa 12 bis 20 Hz, führte, die bis etwa 0,25 s nach Stimulation anhielt.

Der Vergleich der ERSPs der betroffenen und nicht-betroffenen Hemisphäre in der Clusteranalyse ergab ein signifikant unterschiedliches Antwortverhalten für die EEG-Elektroden über dem Motorkortex und Elektroden weiter anterior und mesial, vereinbar mit der SMA-Region, zu sehen auf Abbildung 14.

Eine genauere Untersuchung dieser Elektroden ergab eine Abschwächung der initialen Synchronisierung, etwa 20 bis 100 ms nach Stimulation, im niedrigen Beta-Frequenzband, 12 bis 20 Hz. Zusätzlich wurde dafür die Kohärenz zwischen den Stimulationsdurchläufen, inter-trial coherence, ITC, berechnet. Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion der Phasenkohärenz nach Stimulation der betroffenen im Vergleich zur nicht-betroffenen Hemisphäre, gezeigt auf Abbildung 14.

Zu bemerken ist, dass keine Korrelation zwischen der Tumorgroße, RMT, MEP-Amplitude und -Latenz vorlag, weder für die Power,  $r = 0,13$ ,  $p = 0,705$ ;  $r = -0,04$ ,  $p = 0,862$ ;  $r = -0,14$ ,  $p = 0,547$  und  $r = -0,44$ ,  $p = 0,041$ , noch für die ITC-Werte,  $r = 0,29$ ,  $p = 0,380$ ;  $r = -0,05$ ,  $p = 0,836$ ;  $r = -0,15$ ,  $p = 0,495$  und  $r = -0,09$ ,  $p = 0,704$ .



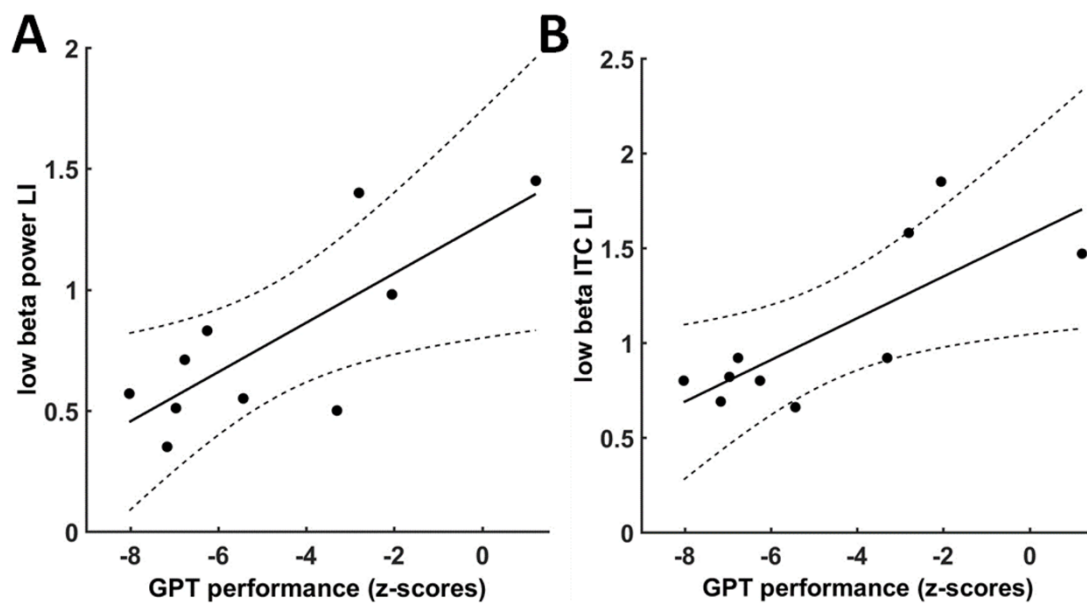
**Abbildung 14:** Beta-Resonanz nach TMS. **(A)** Die TMS-Stimulation ergab eine Beta-Frequenzband-Synchronisation des ipsilateralen primärmotorischen Kortex sowohl der nicht-betroffenen, linke Spalte, als auch der betroffenen Hemisphäre, mittlere Spalte. Der topographische t-Statistik-Plot der clusterbasierten Analyse zeigte eine signifikante Reduktion dieser Beta-Resonanz für die somatosensorischen EEG-Elektroden der betroffenen Hemisphäre, rechte Spalte, Position der signifikanten Elektroden durch weiße Punkte dargestellt,  $p < 0,05$ , nach Cluster-Korrektur. **(B)** Die Zeit-Frequenz-Plots der durchschnittlichen somatosensorischen Stimulationsantwort der nicht-betroffenen, linke Spalte, und betroffenen Hemisphäre, mittlere Spalte, erbrachten eine Reduktion der Power im niedrigeren Beta-Frequenzband, 12 bis 20 Hz, zwischen 20 und 100 ms nach TMS, TFC1. Signifikante Frequenz- und Zeitabschnitte sind rot dargestellt, rechte Spalte. **(C)** Dazu in Kontrast steht eine signifikant höhere Kohärenz der Stimulationsdurchläufe, inter-trial coherence, ITC, wenn die nicht-betroffene, linke Spalte, und betroffene, mittlere Spalte, Hemisphäre verglichen werden. Signifikante Frequenz- und Zeitabschnitte sind wiederum in der rechten Spalte rot dargestellt.

### Beziehung zwischen Beta-Resonanz und motorischer Dysfunktion

Zum Vergleich der Aktivität zwischen betroffener und nicht-betroffener Hemisphäre ist hier der Lateralitätsindex (LI) angegeben. Dieser stellt in den Neurowissenschaften eine Methode zur Beschreibung von Aktivitätsdifferenzen beider Hemisphären für ein beobachtetes Phänomen, zum Beispiel die neuronale Aktivität des motorischen Netzwerks, dar. Er wird als Quotient gebildet und aus den

numerischen Daten verschiedener Messtechniken, fMRT, EEG, MEG, errechnet (Seghier, 2008).

Bemerkenswerterweise ergab sich eine signifikant positive Korrelation zwischen der GPT-Leistung der kontralateral zur Läsion gelegenen Seite und der TFC1-Asymmetrie zwischen den Hemisphären, Lateralisationsindizes, für die Power,  $r = 0,78$ ,  $p = 0,007$ , und die ITC,  $r = 0,78$ ,  $p = 0,008$ , siehe Abbildung 15.



**Abbildung 15:** Beziehung zwischen Beta-Resonanz und motorischer Leistung

Es bestand eine positive Korrelation zwischen dem Lateralisationsindex (LI) der Power (A) und der ITC (B) in der somatosensorischen Resonanz-Antwort in niedrigeren Beta-Frequenzen, 20 ms bis 100 ms nach Stimulation, mit der Leistung im GPT, wiedergegeben als z-Score. Je kleiner beispielsweise die Beta-Resonanz-Antwort der ipsiläsionellen im Vergleich zur kontraläsionellen Hemisphäre ausfällt, desto schlechter ist die motorische Leistung im GPT.

### Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt nach dem Ermessen des Autors eine Störung der Synchronisierung, das heißt Kommunikation der primären und sekundären Motorareale innerhalb der Tumorchemisphäre im Vergleich zur nicht-betroffenen Hemisphäre. Diese Störung korrelierte mit der beobachteten kontraläsionellen Störung der Feinmotorik der Patienten. Daraus entstand der Ansatz, diese Störung experimentell bei gesunden Probanden auszulösen, um ähnliche behaviorale Effekte

zu beobachten. Eine solche Störung wurde im Fall der vorliegenden Arbeit durch repetitive TMS erzeugt.

## 3.2 Studie 2 – Probanden

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) kann zur Auslösung von kurzfristigen Funktionsstörungen im Bereich kortikaler Netzwerke, sogenannten virtuellen Läsionen, genutzt werden.

In der zweiten Studie dieser Arbeit wurde diese Technik angewendet, um die behavioralen Effekte nach einer kurzfristigen Funktionsstörung im Bereich von M1 und SMA zu untersuchen. In dieser Studie wurden insgesamt zwölf gesunde, Probanden untersucht. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei  $27,67 \pm 2,4$  Jahren, Mittelwert  $\pm$  Standardfehler, sechs der zwölf Probanden waren weiblich. Gemäß des Edinburgh Handedness Test waren alle Patienten rechtshändig. Es lagen keine neurologischen Vorerkrankungen vor, welche gegen die Anwendung von TMS sprachen oder das motorische System beeinträchtigten.

### 3.2.1 Beschreibung der Stimulationsparameter

Bei allen Probanden erfolgte zunächst die kortikale Kartierung des linken sensorischen Kortex mit Bestimmung des Hotspots für den APB-Muskel. Die Koordinaten dieses APB-Hotspot wurden gespeichert und für die spätere Anwendung der rTMS auf die M1-Region, StimSpot 1, genutzt. Anschließend wurde die Bestimmung der motorischen Ruheschwelle (RMT) für die kortikale APB-Repräsentation in M1 durchgeführt. Diese betrug  $48 \pm 1,88$  Prozent der maximalen Stimulationsintensität, Mittelwert  $\pm$  Standardfehler. Vom APB-Hotspot aus befindet sich die SMA-Region annäherungsweise circa fünf Zentimeter anterior und einen Zentimeter mesial<sup>1</sup>, wie bei Matsunaga et al. 2005 beschrieben, ausführlicher erläutert in Kapitel 2.3.2 *Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)*. Dieser Punkt wurde für die spätere rTMS Stimulation der SMA-Region genutzt, StimSpot

---

<sup>1</sup> mesial, von griechisch *mesos* ‚mittig‘, zur Mitte hin

2. Eine Übersicht über die individuellen Stimulationsorte findet sich in Abbildung 16. Ergänzend erfolgte bei jedem Probanden eine Sham-Stimulation. Die Abfolge dieser drei Stimulationsmodi wurde zufällig bestimmt.



**Abbildung 16:** Stimulationsort für SMA- und M1-Stimulation. Die Doppelpfeile zeigen die Rotation der Stimulationsspule an, horizontale für SMA- und für diagonal für M1-Stimulation.

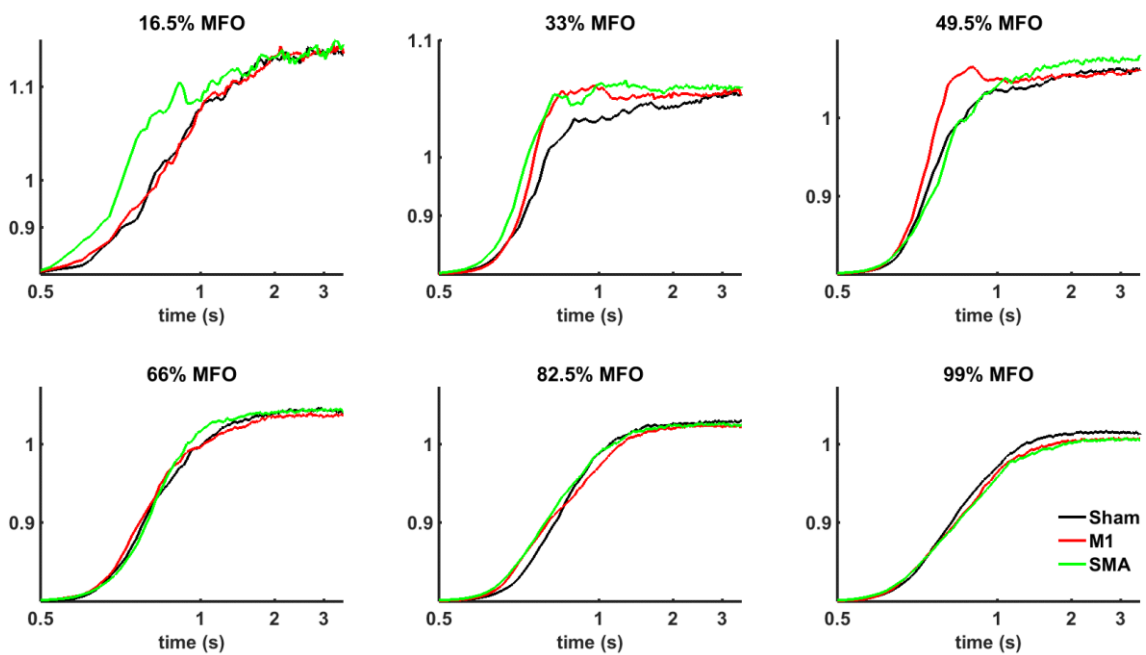
### 3.2.2 Ergebnisse behavioraler Effekte durch die Stimulation mit rTMS

Die Aufgabe des untersuchten Probanden war es, mittels Daumendruck am Kraftmesser eine bestimmte Kraft zu erreichen und zu halten, eine Abfrage dauerte dabei vier Sekunden. Das erzeugte Kraftniveau, das geforderte Ziel-Kraftniveau und der Start- und Endpunkt eines Durchlaufs wurden dem Probanden auf einem Bildschirm graphisch angezeigt. Zu Beginn der Messung wurde die Maximalkraft bestimmt, diese betrug  $68,41 \pm 0,97$  Newton, Mittelwert  $\pm$  Standardfehler.

**Tabelle 6:** Probandendaten. **RMT:** Motorische Schwelle in Ruhe, **StimInt:** Stimulationsintensität für die rTMS, 90% RMT, beide Werte in Prozent der maximalen Stimulationsintensität des TMS-Geräts.

<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Maximalkraft [N]</b>	<b>RMT [%]</b>	<b>StimInt [%]</b>
m	26	75,56	56	50
m	24	74,10	48	43
w	28	62,83	41	37
w	22	62,82	50	45
w	53	67,51	58	52
w	23	62,66	46	41
m	25	74,89	50	45
m	29	73,32	39	35
m	29	67,80	56	50
w	24	64,28	46	41
m	26	72,71	39	35
w	23	62,45	52	47

An der Maximalkraft orientierten sich die zu erreichenden sechs verschiedenen hohen Kraftniveaus von 16,5 bis 99 Prozent der individuellen Maximalkraft. Die Abfragereihenfolge wurde zufällig gewählt. Unter M1-, SMA- oder Sham-Stimulation hatte der Proband dann in einer Abfolge 30-mal das geforderte Kraftniveau einzustellen, jedes der sechs Kraftniveaus fünfmal. Abbildung 17 zeigt die Krafteinstellungs-Kurven für die sechs Kraftniveaus, gemittelt über alle Probanden und alle Durchläufe. Insbesondere für die niedrigen Kraftniveaus zeigten sich eine Verschiebung und Streckung der Krafteinstellungs-Kurve durch die SMA-Stimulation im Vergleich zur M1- und Sham-Stimulation. Diese Auffälligkeit, dass insbesondere für niedrige Kraftniveaus ein Effekt durch die Stimulationsmodi erreicht wurde, soll weiter unten in Kapitel 4.2 *Virtuelle Läsionen des SMA beeinflussen die Feinmotorik* Thema sein.



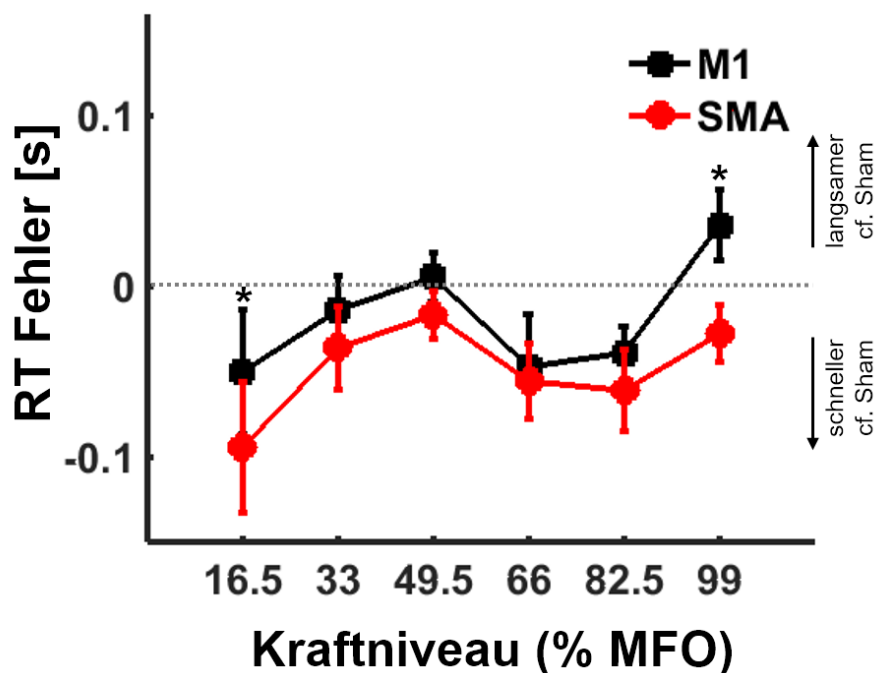
**Abbildung 17:** Kräfteinstellungs-Kurven des Kraftmesser-Versuchs mit Probanden. Jedes Diagramm zeigt eins der sechs Kraftniveaus in Prozent der vom Probanden erreichten Maximalkraft (Maximum Force Output, MFO), gemittelt über alle Probanden.

Zur Datenanalyse und statistischen Auswertung wurden mehrere Parameter bestimmt, was ausführlicher in Kapitel 2.5 *Datenanalyse Studie 2* beschrieben ist. Darunter die Reaktionszeit (RT) und der Fehler der Reaktionszeit (RTE), die Zeit bis das geforderte Kraftniveau erreicht wurde (TTF, Time to Target Force), der Fehler bei der Kräfteinstellung (FSE, Force Scaling Error), der Fehler der Zielkraft (TFE, Target Force Error) und zuletzt der Fehler der Kräfteinstellungs-Zeit (TTFE, Time to Target Force Error). In einer ANOVA wurde anschließend die Zielvariable FORCE, welche die Kraftausgabe der Probanden widerspiegelt, unter Beeinflussung durch die Effektvariable STIM, welche die Stimulationsmodi enthält, berechnet.

#### Effekte durch rTMS auf die Reaktionszeit (RT)

Auf Abbildung 18 ist die Abweichung der Reaktionszeit in Abhängigkeit der Stimulation von M1 oder SMA für alle sechs Kraftniveaus dargestellt. Die Abbildung ist normiert auf die Sham-Stimulation.

Die rm-ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt von STIM,  $F(1,11) = 10,71$ ,  $p = 0,007$ , auf den RTE ohne Signifikanz für FORCE,  $F(5,55) = 1,66$ ,  $p = 0,161$  oder FORCE x STIM,  $F(5,55) = 1,15$ ,  $p = 0,347$ . Der Post-hoc Vergleich erbrachte eine signifikante Abnahme der RT nach rTMS auf M1 bei 82,5 Prozent MFO, Einstichproben t-Test,  $t(11) = -2,46$ ,  $p = 0,032$ . Nach rTMS auf SMA zeigte sich eine Reduktion der RT bei 16,5 Prozent MFO, Einstichproben t-Test,  $t(11) = -2,46$ ,  $p = 0,032$ , 66 Prozent MFO, Einstichproben t-Test,  $t(11) = -2,54$ ,  $p = 0,027$ , und 82,5 Prozent MFO,  $t(11) = -2,56$ ,  $p = 0,026$ . Gleichzeitig ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der RT nach TMS auf M1 und SMA für 16,5 Prozent MFO, abhängiger t-Test,  $t(11) = 2,34$ ,  $p = 0,039$ , und 82,5 Prozent MFO, abhängiger t-Test,  $t(11) = 3,08$ ,  $p = 0,012$ .



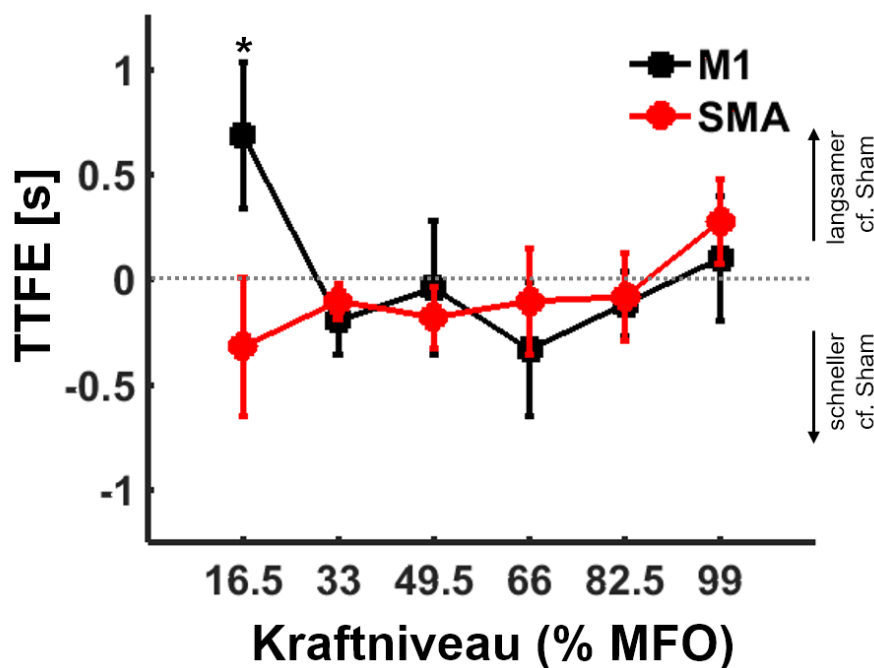
**Abbildung 18:** Fehler der Reaktionszeit. Die Reaktionszeit ist bei allen Kraftniveaus für repetitive Stimulation über M1 länger als nach Stimulation über SMA. Signifikant ist der Effekt nur für die mit \* markierten Kraftniveaus, 16,5 und 99 Prozent MFO.

Nach repetitiver Stimulation über M1 zeigt sich eine insgesamt längere Reaktionszeit über alle Kraftniveaus. Signifikant ist dieser Effekt jedoch nur für das kleinste, 16,5 Prozent MFO, und größte, 99 Prozent MFO, Kraftniveau.



Effekte durch rTMS auf den Fehler der Krafteinstellungs-Zeit (TTFE)

Die rm-ANOVA ergab eine signifikante Interaktion aus FORCE x STIM,  $F(5,55) = 3,24$ ,  $p = 0,012$ , ohne signifikanten Haupteffekt von STIM,  $F(1,11) = 0,75$ ,  $p = 0,406$ , oder FORCE,  $F(5,55) = 0,76$ ,  $p = 0,584$ . Der Post-hoc-Vergleich erbrachte einen signifikanten Anstieg des TTFE nach rTMS auf M1 bei 16,5 Prozent MFO im Vergleich zu rTMS auf SMA,  $0,69 \pm 1,21$  und  $-0,32 \pm 1,15$ , abhängiger t-Test,  $t(11) = 2,44$ ,  $p = 0,33$ .

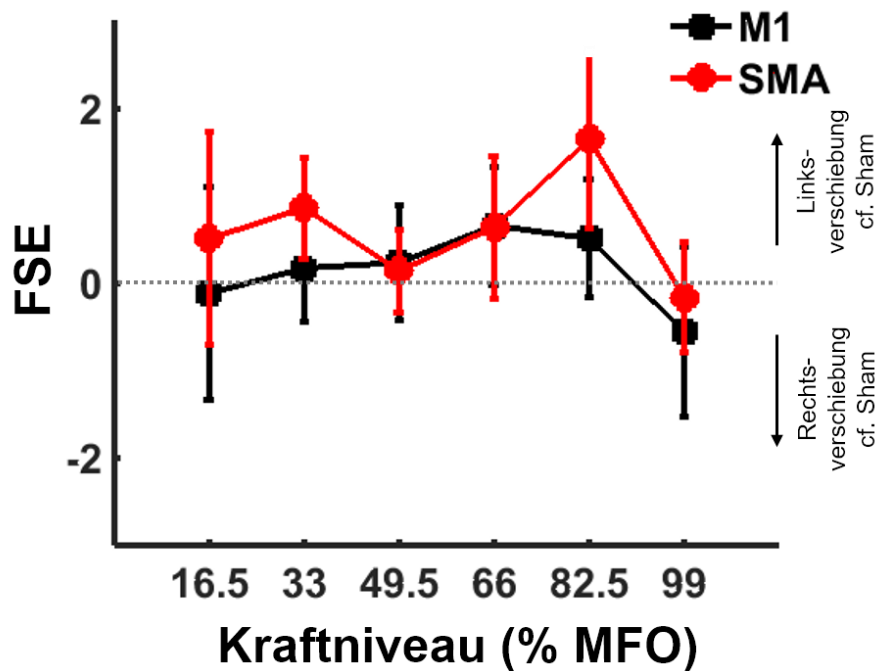


**Abbildung 19:** Fehler der Krafteinstellungs-Zeit. Für das niedrigste Kraftniveau, 16,5 Prozent MFO, ist die Zeit bis zum Erreichen der geforderten Kraft signifikant verlängert, mit \* markiert. Für die übrigen Kraftniveaus verhält sich dieser Parameter nahezu identisch.

Die inhibitorische Stimulation von M1, nicht jedoch von SMA, erbrachte eine signifikant längere Zeit für das Erreichen des geforderten Kraftniveaus im niedrigsten Kraftniveau, 16,5 Prozent MFO, wie auf Abbildung 19 zu sehen. Die nachfolgend höheren Kraftniveaus verlaufen für beide Stimulationsmodi vergleichbar parallel. Dieser ausgeprägt abweichende erste Wert wird in Kapitel 4.2 *Virtuelle Läsionen des SMA beeinflussen die Feinmotorik* diskutiert.

Effekte durch rTMS auf den Fehler der Krafteinstellung (FSE)

Die rm-ANOVA erbrachte keinen signifikanten Effekt durch STIM,  $F(1,11) = 1,23$ ,  $p = 0,281$ , FORCE,  $F(5,55) = 0,57$ ,  $p = 0,727$ , oder FORCE x STIM,  $F(5,55) = 0,42$ ,  $p = 0,830$ , auf den FSE.



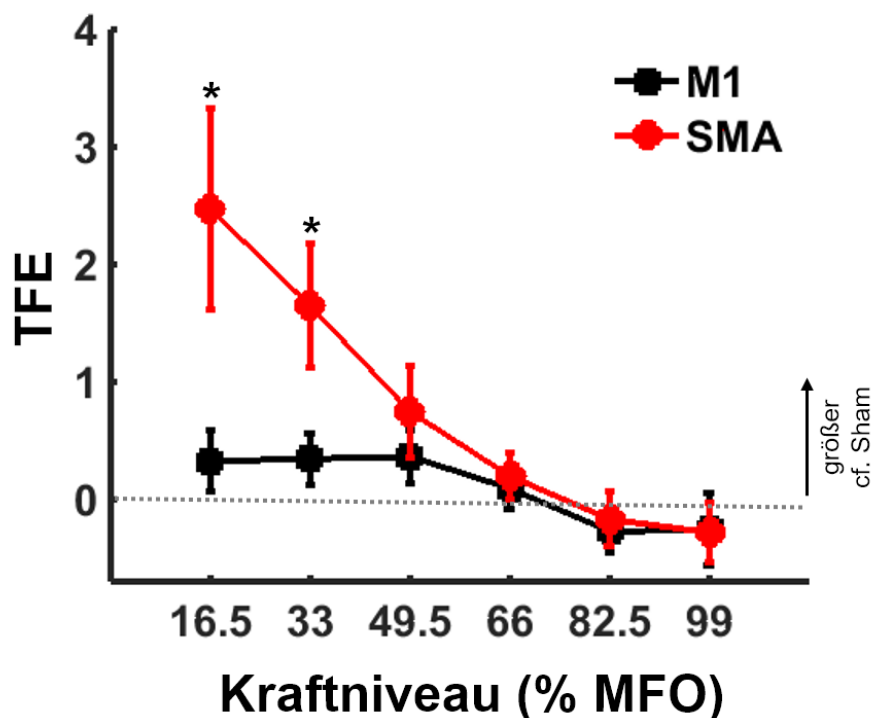
**Abbildung 20:** Fehler der Krafteinstellung. Weder durch repetitive Stimulation über M1 noch über SMA konnte ein signifikanter Effekt auf die Kraftentfaltung verzeichnet werden. Dies gilt für alle Kraftniveaus.

Der Fehler der Krafteinstellung, der durch die Fläche zwischen den Kurven, die durch die verschiedenen Stimulationsmodi bedingt ist, während der Einstellung der Kraft bis zum Erreichen des Zielkraft-Niveaus definiert ist, blieb ohne signifikanten Effekt durch die repetitive Stimulation sowohl über M1 als auch über SMA.

Effekte durch rTMS auf den Fehler der Zielkraft (TFE)

Die rm-ANOVA erbrachte einen signifikanten Haupteffekt von FORCE,  $F(5,55) = 6,50$ ,  $p < 0,001$ , und STIM,  $F(1,11) = 5,22$ ,  $p = 0,043$ , auf den TFE mit einer signifikanten Interaktion von FORCE x STIM,  $F(5,55) = 4,14$ ,  $p = 0,003$ . Der Post-

hoc-Vergleich ergab einen signifikanten Anstieg des TFE nach rTMS auf SMA bei 16,5 Prozent, Einstichproben t-Test,  $t(11) = 2,89$ ,  $p = 0,015$ , und 33 Prozent MFO, Einstichproben t-Test,  $t(11) = 3,12$ ,  $p = 0,010$ . Darüber hinaus zeigte der TFE einen signifikanten Anstieg nach rTMS auf SMA im Vergleich zu rTMS auf M1 bei 16,5 Prozent MFO,  $0,32 \pm 0,90$  s und  $2,47 \pm 0,86$  s, abhängiger t-Test,  $t(11) = -2,30$ ,  $p = 0,042$ , und 33 Prozent MFO,  $0,34 \pm 0,22$  s und  $1,65 \pm 0,53$  s, abhängiger t-Test,  $t(11) = -2,30$ ,  $p = 0,042$ .



**Abbildung 21:** Fehler der Zielkraft. Für die Kraftniveaus 16,5 und 33 % MFO ist eine signifikant größere Kraftentfaltung nach SMA-Stimulation gegenüber Sham zu verzeichnen, mit \* markiert und stärker ausgeprägt bei 16,5 Prozent MFO, für M1-Stimulation trat ein mit Sham nahezu identischer Effekt auf. Für die höheren Kraftniveaus nimmt der Effekt weiter ab und ist nicht mehr signifikant. Der Fehler der Zielkraft beschreibt die Kraftabweichung nach Erreichen des geforderten Ziel-Kraftniveaus.

Durch die repetitive Stimulation über SMA konnte ein signifikanter Effekt auf den Fehler der Zielkraft gezeigt werden. Dieser ist definiert als die Fläche zwischen den Kurven, die durch die verschiedenen Stimulationsmodi bedingt ist, *nach* Erreichen der Kraft und bis zum Ende der Kraftabfrage. Während die Stimulation

über M1 einen mit Sham nahezu identischen Verlauf zeigt, wobei keiner der Werte signifikant abweicht, zeigt sich für Stimulation über SMA die größte Kraftabweichung für das kleinste Kraftniveau, 16,5 Prozent MFO, und nimmt von da an nahezu linear ab, bis ein fast identischer Effekt mit der M1-Stimulation ab 66 Prozent MFO erreicht ist. Die Effekte bei 16,5 und 33 Prozent MFO sind signifikant. Zusammengefasst ist nach repetitiver Stimulation über SMA eine signifikante Abweichung der Kräfteinstellung nach Erreichen des Ziel-Kraftniveaus, im Sinne einer zu großen Kraftentfaltung, zu beobachten. An dieser Stelle tritt ebenfalls der von niedrigen zu höheren Kraftniveaus abfallende Stimulationseffekt auf, der in Kapitel 4.2 *Virtuelle Läsionen des SMA beeinflussen die Feinmotorik* besprochen wird.

#### Schlussfolgerung

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Induktion einer kurzfristigen Funktionsstörung der SMA-Region durch rTMS zu einer Verschlechterung der Feinmotorik der kontralateral zur stimulierten Hemisphäre gelegenen Hand führt. Dieser Effekt war nach rTMS der M1 Region nicht zu beobachten. Eine rTMS der M1 Region führte hingegen eher zu einer Verlangsamung der Bewegung.

## 4 Diskussion

Bei den Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden Daten in Versuchen mit Patienten und Probanden erhoben. Bei den Patienten war das entscheidende Kriterium das Vorhandensein eines fokalen Tumors der Zentralregion. Hier wurde mittels der parallelen Anwendung von EEG und TMS die funktionelle Integrität des neuronalen Netzwerks des motorischen Systems untersucht, vergleichend in der vom Tumor betroffenen und in der gesunden Hemisphäre. Hierbei zeigte sich, dass es in der von Tumor beeinflussten Hemisphäre zu einem funktionellen Zusammenbruch des kortikalen motorischen Netzwerks kommt. In der EEG-Ableitung der betroffenen Hemisphäre äußert sich dies durch eine Reduktion der Power im Beta-Frequenzband innerhalb des durch TMS ausgelösten kortiko-kortikal evozierten Potentials im Vergleich zur gesunden Gegenseite. Zusätzlich zu diesen elektrophysiologischen Messungen wurden ebenfalls behaviorale Daten erhoben. Nach der Analyse der Ergebnisse aus diesen Versuchen zeigte sich, dass Tumore in motoreloquenten Arealen zu einer Störung der Feinmotorik führen, diese aber durchaus ohne offensichtliche Parese auftritt. Die EEG-Daten sprechen für einen Zusammenbruch des kortikalen motorischen Netzwerks aufgrund einer signifikanten Reduktion der Aktivität im Beta-Frequenzband.

Im Versuchsaufbau mit den Probanden wurde anhand von repetitiv verabreichten TMS-Pulsen eine temporäre Inhibition der Hirnaktivität im stimulierten Gebiet und damit ein simulierter Funktionsausfall, eine sogenannte virtuelle Läsion, induziert. Im direkten Anschluss an die durch rTMS ausgelöste Inhibition hatten die Versuchsteilnehmer über den Kraft-Messer ein zufällig gewähltes Kraftniveau einzustellen und zu erhalten, die Geschwindigkeit und Genauigkeit der Krafteinstellung wurden hierbei untersucht. Dabei zeigte sich eine Einschränkung der feinmotorischen Kraftjustierung nach SMA-, nicht jedoch nach M1-Stimulation. Für eine Hemmung von M1 war eine verlangsamte Kraftentfaltung zu beobachten.

Aufgrund der Erkenntnisse aus den beiden durchgeführten Studien wird von einem bedeutenden Anteil des SMA innerhalb des kortikalen motorischen Netzwerks bei der Regulation der Feinmotorik ausgegangen. Die genaue Interaktion von M1 und SMA spielt hierbei eine wichtige Rolle.

#### **4.1 Behaviorale und elektrophysiologische Beobachtungen bei Hirntumoren in motoreloquenzen Arealen**

Ein bedeutender Anteil aller Hirntumore befindet sich in motoreloquenzen Arealen, das heißt in der Nähe von Strukturen, die für die Durchführung von Bewegungen relevant sind, siehe Kapitel 1.1 *Grundlagen des motorischen Systems*. Trotz dieser prekären Lokalisation ist eine Parese häufig nicht das primäre Symptom, welches zur Diagnose führt (Chang et al., 2003). Hirntumore fallen zumeist durch Symptome wie diffuse Kopfschmerzen und epileptische Anfälle auf. Selbst bei Tumoren in motoreloquenzen Arealen liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose selten manifeste Paresen vor, wesentlich häufiger sind Beeinträchtigungen der Feinmotorik. Auch in der vorliegenden Studie zeigte keiner der Patienten eine Parese zum Zeitpunkt der Untersuchung am präoperativen Tag, die Ursache für diese Beobachtung ist jedoch unklar. Eine mögliche Erklärung ist das Wachstumsverhalten von primären Hirntumoren, das heißt Gliomen. Sie wachsen üblicherweise schnell und verdrängend und führen gemeinsam mit dem häufig begleitend auftretenden Hirnödemen zu einer Beeinträchtigung des motorischen Systems, ohne dass es primär zu einer Invasion und Zerstörung der entsprechenden Areale kommt.

Diese Annahme deckt sich mit Beobachtungen aus elektrophysiologischen Untersuchungen. Die Integrität des motorischen Systems wird in der Neurochirurgie mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation getestet. Hierdurch erhält man Informationen über die räumliche Relation zwischen Tumortalage und M1. Gleichzeitig kann über die Amplitude und Latenz der resultierenden MEP ein Rückschluss auf den Zustand der kortikospinalen Verbindungen gezogen werden. Allgemein ist das Auftreten einer Parese mit einer Verlängerung der MEP-

Latenz und einer Abnahme der MEP-Amplitude assoziiert (Cirillo et al., 2016; Hallett, 2000; Kobayashi & Pascual-Leone, 2003). Die veränderten motorischen Fertigkeiten der Patienten sind jedoch nicht zurückzuführen auf eine Beschädigung des kortikospinalen Trakts, obwohl allgemein ein Großteil aller motorischer Dysfunktionen laut Stinear et al. auf eine Beschädigung in diesem Bereich zurückzuführen ist (Stinear et al., 2007). Bei den meisten Patienten sind diese MEP-Parameter jedoch sowohl im Vergleich zu gesunden Probanden als auch im interhemisphärischen Vergleich zwischen betroffener und nicht-betroffener Hemisphäre unverändert (Machetanz et al., 2021; Mirchandani et al., 2020; Picht et al., 2012; Sollmann et al., 2017). So untersuchten Picht et al. 2012 an einer Kohorte von 100 Hirntumor-Patienten die Exzitabilität des motorischen Systems anhand von TMS über beiden Hemisphären, eine von Tumor betroffen, die andere gesund. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Hemisphären was die Latenz und Amplitude der MEP betraf (Picht et al., 2012). Auch in der vorliegenden Studie konnte kein Unterschied in den MEP-Parametern, Amplitude und Latenz, oder der kortikalen Exzitabilität, gemessen an der RMT, zwischen betroffener und nicht-betroffener Hemisphäre festgestellt werden. Es ist daher unklar, ob die beobachtete Beeinträchtigung der Feinmotorik innerhalb des motorischen Systems auf eine Störung der kortiko-spinalen oder der kortiko-kortikalen Verbindungen zurückzuführen ist. In der Tat zeigt sich eine gute Korrelation zwischen der MEP-Amplitude und der muskulären Stärke von Greifbewegungen, nicht jedoch mit feinmotorischen Fertigkeiten (Thickbroom et al., 2002). Feinmotorisches Geschick erfordert laut Rimmerle et al. das Vorhandensein von intakten kortikalen Netzwerken unabhängig von der kortikospinalen Funktion (Rimmele et al., 2018), wie auch intakte Bahnen zwischen den primären motorischen Kortexzentren (Barber et al., 2012; Liu & Rouiller, 1999; Peters et al., 2018) und höheren assoziativen Zentren (Galléa et al., 2005; Rinne et al., 2018). Wie in dieser Studie beschrieben, so zeigen auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bei den Patienten keine grobmotorischen Defizite oder signifikanten Veränderungen der MEP-Parameter, aber einen Verlust feinmotorischer Fertigkeiten und das ohne Evidenz für einen Schaden auf kortikospinaler Ebene.

#### **4.1.1 Transkraniell evozierte Potentiale bei Hirntumoren und anderen neuronalen Pathologien**

Zur Verifizierung der Hypothese, dass die hier behandelte Beeinträchtigung der Feinmotorik bei Hirntumorpatienten auf eine Störung des kortikalen motorischen Systems zurückzuführen ist, wurde bei diesen Patienten eine TMS-EEG-Untersuchung durchgeführt. Die Kombination von TMS und EEG hat sich in den letzten Jahren zu einem mächtigen Instrument entwickelt und schafft die Grundlage für Experimente, die auf nichtinvasive Weise neuronale Funktionszustände untersuchen (Massimini et al., 2009).

Die durch TMS evozierten Potentiale stellen ein Korrelat kortikaler neuronaler Reaktivität dar, welches Rückschlüsse auf neurophysiologische Mechanismen zulässt. Bei der Stimulation von M1 werden charakteristische EEG-Peaks in der Literatur beschrieben, diese treten bei N15, P30, N45, P55, N100, P180 und N280 auf, wobei kleine Abweichungen auftreten können (Komssi & Kähkönen, 2006; Lioumis et al., 2009). Hierbei werden P30, N45 und N100 als besonders konsistent beschrieben. In den Untersuchungen zu dieser Arbeit wurde für die nicht betroffene Hemisphäre der Patienten dieser charakteristische Signalverlauf nach Stimulation ebenfalls festgestellt. Im Vergleich hierzu zeigte die Stimulation der betroffenen Hemisphäre eine schwächere P70-Komponente.

Veränderungen des TEP wurden bereits für verschiedene neuronale Erkrankungen und Pathologien nachgewiesen, insbesondere zum Thema Schlaganfall, wohingegen umfangreiche Studien bei Hirntumorpatienten noch fehlen.

Bei Patienten, die einen Schlaganfall erlitten, zeigten sich vergrößerte Amplituden, insbesondere für P30, und verlängerte Latenzzeiten im TEP-Verlauf, korrelierend mit einer Beeinträchtigung feinmotorischer Fertigkeiten (Hordacre et al., 2019). Diese TEP-Veränderungen werden auf eine abnormal gesteigerte Aktivität von inhibitorisch wirkenden Interneuronen zurückgeführt (Gray et al., 2017). In einer anderen Studie suchten Manganotti et al. 2015 nach einem verlässlichen elektrophysiologischen Merkmal, das als Korrelat einer gelingenden Rehabilita-



tion nach Schlaganfall herangezogen werden kann. Sie fanden heraus, dass dafür sowohl das MEP als auch das TEP in Frage kommen. Patienten mit schlechterem Outcome zeigten eine Schwäche sowohl der MEP als auch der TEP, wobei ein Vorhandensein lediglich adäquater MEP mit einer teilweisen Rehabilitation korrelierte. Manganotti et al. konzentrierten sich bei dem TEP hauptsächlich auf N100, um ein für den klinischen Alltag geeignetes Protokoll zu verwenden. MEP zeigen eine funktionelle Integrität des kortikospinalen Trakts an und TEP die Integrität kortikaler und subkortikaler Netzwerke (Manganotti et al., 2015). Bei den Daten zur vorliegenden Arbeit zeigten sich im Vergleich zur gesunden Seite völlig intakte MEP, wohingegen die TEP aufgrund der von Tumor beschädigten Netzwerke beeinträchtigt waren. Interessanter Weise zeigen Manganotti et al. ebenfalls, dass Patienten mit Hirnstamm-Ischämie zwar intakte TEP, nicht jedoch MEP zeigen, was ebenfalls als eine Bestätigung gewertet wird, dass TEP ausschließlich kortikal-subkortikalen Ursprungs sind (Manganotti et al., 2015).

Bei Patienten, die an Morbus Parkinson leiden, fand die Arbeitsgruppe um Casula et al. im Jahr 2017 mittels TMS über M1 mit paralleler EEG-Ableitung heraus, dass die inhibitorische Aktivität im TEP-Verlauf bei diesen Patienten deutlich reduziert ist. Sowohl eine tiefe Hirnstimulation (DBS) des Nucleus subthalamicus als auch eine Therapie mit Levodopa modulieren signifikant die kortikale Aktivität, die durch TMS hervorgerufen wird. Hierbei steigert die DBS selektiv die Aktivität im frühen TEP-Verlauf. In Kombination mit einer Levodopa-Therapie konnte im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe sogar eine Modulation hin zu Normalwerten gezeigt werden, auch von späteren Komponenten des TEP. Diese Effekte werden, gestützt durch frühere Studien, auf eine Steigerung inhibitorischer kortikaler Aktivität zurückgeführt. Die ebenfalls durchgeführte Zeit-Frequenz-Analyse ergab eine Steigerung der kortikalen Aktivität im Beta-Frequenzband bei der Anwendung beider Therapien, was einer Normalisierung der TMS-Antwort in der natürlichen Frequenz des motorischen Systems entspricht (Casula et al., 2017). Bei der Betrachtung der Daten zur vorliegenden Arbeit wird vergleichend geschlussfolgert, dass auch hier im Fall eines Hirntumors ein Ausfall motorischer Funktion, wie auch bei Morbus Parkinson mit einer reduzierten kortikalen Aktivität im Beta-Frequenzband nach TMS einhergeht.

Für das Krankheitsbild Epilepsie war ebenfalls eine Beeinträchtigung des physiologischen Gleichgewichtes zwischen kortikaler Exzitation und Inhibition vermutet worden. Es zeigte sich in einer TMS-EEG-Studie aus dem Jahr 2013 von Julkunen et al. innerhalb des abgeleiteten TEP eine deutlich gesteigerte P30- und deutlich reduzierte N100- und P180-Welle (Julkunen et al., 2013). Die frühen Anteile des TEP werden als neuronal-exzitatorische Komponente verstanden, wohingegen die späteren Ausschläge eher als ein Korrelat der regulierend wirkenden Inhibition der vorausgehenden Exzitation verstanden werden, siehe hierzu auch Kapitel 1.2.3 *Evaluation kortiko-kortikaler Netzwerke mittels TMS und EEG*. Von Julkunen et al. wurden die überhöhte P30-Welle als pathologisch gesteigerte Erregbarkeit und die abgeschwächten N100- und P180-Wellen als reduzierter Inhibitionsmechanismus interpretiert, welche gemeinsam synergistisch wirkend in epileptische Entäußerungen münden (Julkunen et al., 2013).

Wie bereits in Kapitel 1.2.3 *Evaluation kortiko-kortikaler Netzwerke mittels TMS und EEG* wiedergegeben wurde, ist die neuronale Erregbarkeit durch TMS von diversen Umständen abhängig, darunter dem aktuellen Gehirnzustand, Brainstate, und der Vigilanz des Untersuchten. Die kleinen Abweichungen der Potentiale sind am ehesten diesen Umständen und zusätzlich physiologischen und anatomischen Differenzen von Mensch zu Mensch innerhalb der stimulierten Gehirnareale geschuldet (Lioumis et al., 2009; Premoli et al., 2014). So wurde in den meisten Studien ein hoher interindividueller Unterschied der TEP-Latenzzeiten gefunden (Biabani et al., 2019; Gray et al., 2017; Hordacre et al., 2019; Manganotti et al., 2015).

Nach der Meinung des Autors und der Arbeitsgruppe der vorliegenden Arbeit birgt die Betrachtung der TEP im Frequenzspektrum das Potential, die oben beschriebene interindividuelle Variabilität zu reduzieren. Vergleichbare Analysen sind bisher jedoch rar (Julkunen et al., 2013; Rosanova et al., 2009).

Rosanova et al. haben diese Analyse 2009 in einer TMS-EEG-Studie angewendet. Hierzu wurde bei gesunden Probanden unter kontinuierlicher Ableitung hochaufgelösten EEG, 60 Kanäle, in drei separaten Sitzungen drei verschiedene

Hirnareale mittels navigierter TMS durch ein- bis zweihundert Einzelpulse mit unterschiedlichen Intensitäten stimuliert. Bei den drei Arealen handelte es sich um vergleichbare Gyrus-Strukturen im Okzipital-, Parietal- und Frontallappen, entsprechend den Brodmann-Arealen 19, 7 und 6. Es zeigte sich, dass eine Stimulation über dem Okzipitallappen dort eine oszillatorische Aktivität im Alpha-, über dem Parietallappen im unteren Beta- und über dem Frontallappen im höheren Beta- und Gamma-Frequenzband auslöste. Die natürliche Frequenz des Parietallappens, in dem das kortikale motorische System lokalisiert ist, liegt bei etwa 13 bis 20 Hz. Die durch Stimulation ausgelöste Erregungsausbreitung über den gesamten Kortex entsprach stets in etwa der natürlichen Frequenz des Areals, wo diese induziert worden war. Jedoch war innerhalb der verschiedenen Areale eine Frequenzmodulation in Richtung der jeweiligen natürlichen Frequenz zu verzeichnen. Nach Stimulation über dem Okzipitallappen, natürliche Frequenz bei 8 bis 12 Hz, lag die über dem Parietallappen abgeleitete Resonanzfrequenz also nicht ebenfalls im Alpha-Frequenzband, sondern bei knapp 20 Hz, der dortigen natürlichen Frequenz entsprechend. Diese Beobachtungen stützen die Hypothese, dass räumlich getrennte aber verbundene Hirnareale mittels oszillatorischer Aktivität interagieren (Rosanova et al., 2009).

Eine Störung dieser Netzwerke lässt eine Veränderung dieser Resonanzphänomene erwarten. In der Tat konnte bei Epilepsiepatienten nach der Transformation der TEP in die Zeit-Frequenz-Serie nachgewiesen werden, dass die Power im Alpha-, Beta- und Gamma-Frequenzband deutlich reduziert ist (Julkunen et al., 2013). Gleichzeitig war die ITC, die ein Maß für die Synchronisation kortikaler oszillatorischer Aktivität darstellt, für Epilepsie-Patienten ebenfalls reduziert. Diese beiden Ergebnisse aus ERSP und ITC weisen laut dem Autor auf eine reduzierte kortikale und kortiko-subkortikale Kommunikation der motorischen Zentren und Kerngebiete und ihrer Schaltkreise hin (Julkunen et al., 2013).

In der vorliegenden Arbeit wurden vergleichbare Ergebnisse für Hirntumorpatienten nachgewiesen. Für die betroffene Hemisphäre zeigte sich eine reduzierte Synchronisation im unteren Beta-Frequenzband, 12 bis 20 Hz, für die Zeit von 30 bis 200 ms nach TMS. Hieraus lässt sich folgern, dass Hirntumore auf ähnliche

Weise die Kommunikation des motorischen Systems beeinträchtigen oder anders formuliert, dass Hirntumore zu einem Zusammenbruch des kortikalen motorischen Systems führen. Diese Störung könnte die beobachtete Beeinträchtigung der Feinmotorik erklären, wohlgermerkt bei unveränderten MEP-Parametern, welche ein Maß für die Integrität des kortiko-spinalen Systems darstellen.

#### **4.1.2 Beta-Oszillationen im motorischen System**

Die natürliche Frequenz eines Systems lässt sich ermitteln, indem es durch äußeres Anstoßen in Schwingung versetzt und die entstehende Oszillation gemessen wird. Dieses Prinzip macht man sich in der Physik, der Geologie und auch beim Stimmen eines Musikinstruments zunutze. Es kann jedoch auch auf kortikale Netzwerke angewendet werden. Bei der von außen eingebrachten Schwingung handelte es sich in diesem Fall um eine Stimulation durch TMS (Rosanova et al., 2009).

Die Entstehung der jeweiligen natürlichen Frequenzen, insbesondere der Beta-Frequenz, kann anhand dieser Studie nicht geklärt werden. Allerdings wird eine bedeutende Rolle des Thalamus angenommen, da in Studien an Patienten mit Läsion im ventrolateralen Anteil signifikant reduzierte Beta-Aktivität nach TMS festzustellen war (Van Der Werf & Paus, 2006).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten für die nicht betroffene Hemisphäre das Prinzip der natürlichen Frequenz nach TMS, das von Rosanova et al. beschrieben wurde, bestätigen. Für die betroffene Hemisphäre jedoch zeigte sich eine reduzierte Aktivität des unteren Beta-Frequenzbandes.

Zur weiteren Beleuchtung der Beta-Oszillationen im motorischen System wird die Arbeit von Baker et al. aus dem Jahr 2007 herangezogen. Es war bereits zuvor herausgefunden worden, dass die kortikale EEG-Aktivität um 20 Hz kohärent zu Oszillationen im EMG von sich kontrahierenden Muskeln der kontralateralen Körperhälfte ist (Baker et al., 2003). Diese Oszillationen und die kortikomuskuläre

Kohärenz sind während einer Bewegung aufgehoben und erscheinen am stärksten während einer Ruheperiode oder einer statischen, isometrischen, Muskelkontraktion, die einer Bewegung folgt (Baker et al., 1997).

Die zelluläre Quelle des Beta-Rhythmus ist bisher nicht bekannt, jedoch sind inzwischen diverse Mechanismen bekannt, die einen Beitrag leisten könnten. Für die Generierung von Oszillationen allgemein sind inhibitorische Neurone notwendig. Exzitatorische Neurone bewirken einen Aktivitätsanstieg, der von verzögert aktivierten inhibitorischen Neuronen reguliert wird. Die Oszillation ergibt sich aus der Inhibition, siehe hierzu auch Kapitel 1.2.3 *Evaluation kortiko-kortikaler Netzwerke mittels TMS und EEG*. Ein weiterer Beitrag der Neurone zur Generierung von Oszillation im motorischen Kortex ist deren intrinsische Tendenz zu rhythmischer Entladung. Baker et al. gehen davon aus, dass dies durch die einem Aktionspotential folgende Hyperpolarisationsphase und genauer noch dem Verlauf dieser Hyperpolarisation zugrunde liegt, die bei ausreichender Dauer wiederum ein neues Aktionspotential auslöst. Die dadurch ausgelöste Oszillation liegt im Beta-Frequenzband. Die intrinsische Tendenz zu rhythmischer Entladung wurde am deutlichsten bei Neuronen aus M1 mit Efferenz in den kortikospinalen Trakt beobachtet. Das Aktionspotential dieser Neuronen und der Verlauf der Hyperpolarisation verstärken die Eigenschaft, die Entladung an den Rhythmus einer von außen kommenden Oszillation zu koppeln. Baker et al. schlussfolgern daraus, dass Beta-Oszillation für eine normale Funktion in diesem System erforderlich ist und dass diese Neuronen diesem Umstand entsprechend eine hohe Oszillationskonstanz entwickelt haben, um ihre Übertragung in die kortikospinale Bahn zu optimieren (Baker, 2007).

Es liegt nahe, davon auszugehen, dass synchronisierte kortikale Oszillation ein globales Phänomen darstellt und synchron alle Zellen betrifft. Diesem Konzept vorausgegangen war die inzwischen überholte Annahme, Oszillationen seien eine Art Leerlauf der Neuronen, in den diese schalten, wenn sie nicht gerade motorische Aktionen steuern (Pfurtscheller et al., 1996).

M1 und die kontralateralen Muskeln weisen anhand von kortikospinaler Kohärenz eine signifikante Synchronisation im Beta-Frequenzband auf, die nach einer ausgeführten Bewegung von circa 500 bis 1000 ms nach Ende der elektrischen Muskelaktivität zu beobachten ist und deren Amplitude das Level der vorausgegangenen Ruheaktivität übersteigt (van Wijk et al., 2012). Dieser Effekt wird als ereignisbezogene Synchronisation (ERS, engl. event-related synchronization) bezeichnet. Kurz bevor und während eine Bewegung ausgeführt wird, verschwindet diese Synchronisation, und es herrscht eine ereignisbezogene Desynchronisation (ERD) vor (Pfurtscheller & Lopes Da Silva, 1999). Die Beta-Oszillationen im motorischen System sind keineswegs lediglich ein kortikales Phänomen, sondern dehnen sich über das Rückenmark bis in die Peripherie aus. Je stärker eine Bewegung ist, desto ausgeprägter ist die ERD und desto länger hält die darauffolgende ERS an. Dies legt den Schluss nahe, dass nach der neuronalen Steuerung größerer Bewegungen das kortikospinale System in umfangreicherem Maße synchronisiert werden muss, um einen stabilen Zustand zu gewährleisten. Sowohl die Dauer als auch die Art der Bewegung scheinen weder einen Einfluss auf die ERD noch auf die ERS zu haben (van Wijk et al., 2012). Eine besonders ausgeprägte Aktivität in Beta zeigt sich während statischer Muskelkontraktion, insbesondere wenn sich eine solche an eine Bewegung anschließt. Dieses Phänomen erstreckt sich über alle Anteile des motorischen Systems einschließlich M1, prämotorische Areale, Basalkerne und Kleinhirn. Sowohl Engel und Fries, 2010, und später auch van Wijk, Beek und Daffertshofer, 2012, gehen davon aus, dass es sich bei der ausgeprägten Aktivität im Beta-Frequenzband während statischer Muskelkontraktion um einen Prozess handelt, der den gegenwärtigen motorischen Output stabilisieren und eine Initiation neuer Bewegung unterdrücken soll (Engel & Fries, 2010; van Wijk et al., 2012).

Dass Oszillation im motorischen System bei der Durchführung oder auch nur der Vorstellung von Bewegung (McFarland et al., 2000; Naros et al., 2020) verschwindet, macht es unwahrscheinlich, dass die oszillatorische Aktivität selbst die direkte motorische Steuerung repräsentiert. Dass es sich dabei eher um einen regulativen Mechanismus handelt, lässt das zuvor beschriebene Phänomen und weitere Studien vermuten. Pogosyan et al. konnten 2009 zeigen, dass mittels

20-Hz-Gleichstromstimulation und nicht für andere Frequenzbereiche, die Bewegungsgeschwindigkeit von zielgerichteten schnellen Bewegungen bei Probanden verlangsamt war (Pogosyan et al., 2009). Erhöhte Betafrequenz-Synchronisation konnte gezeigt werden bei Versuchen, in denen Probanden nach spontaner Anweisung verschiedene motorische Aufgaben durchzuführen hatten. Es scheint sich hierbei um einen Mechanismus zur Unterdrückung ungewollter motorischer Entäußerungen im Rahmen einer Erwartungshaltung zu handeln. Erwartete Bewegung auf Anweisung geht mit erniedrigter Beta-Synchronisation einher, wohingegen erwartete statische Muskelkontraktion, zum Beispiel einer passiven Fingerbewegung widerstehen oder eine ausgeführte Bewegung umkehren, mit erhöhter Beta-Synchronisation einhergeht (Androulidakis et al., 2007; Zhang et al., 2008).

Insgesamt erscheint die Beta-Aktivität bei der Aufrechterhaltung eines gegenwärtig vorherrschenden motorischen Zustands bedeutend zu sein und ist daher zwischen Bewegungen zu finden, denn die Phase nach einer Bewegung ist gleichzeitig diejenige vor einer neuen Bewegung. Engel und Fries bezeichnen dies als den Status quo. Entsprechend dazu muss diese Aktivität durchbrochen werden, damit ein neuer motorischer Zustand, eine andere Bewegung, vorgenommen werden kann. Alternativ formuliert, der gegenwärtige motorische Zustand muss aufrechterhalten werden, bis der nächste entworfen wurde (Engel & Fries, 2010). Beta-Synchronisation lässt sich im ganzen motorischen System finden (Engel & Fries, 2010; van Wijk et al., 2012). Die interhemisphärische Beta-Kohärenz nimmt für ein- und beidhändige motorische Aufgaben mit ihrer Komplexität zu (Mima et al., 2000a). Ebenso ist die Kohärenz zwischen ausführenden und planenden motorischen Kortexzentren größer bei selbst initiierten Bewegungen als bei solchen, die vorab festgelegt wurden und auf Kommando ausgeführt werden (Gerloff et al., 1998; Gross et al., 2005).

Entgegen der oben beschriebenen Hypothese, neuronale Oszillation im motorischen System stelle den Leerlauf in Phasen von Inaktivität dar, wird inzwischen angenommen, dass die oszillierenden Signale im motorischen Nervensystem als

eine Art Testpuls fungieren. Hierbei wird der phasengekoppelte Input aus propriozeptiven Afferenzen genutzt, um den Zustand der Peripherie zu ermitteln, der für die Planung und Ausführung von Motorik elementar ist (Baker, 2007). Außerdem scheint sich das sensomotorische System, die Schleife aus kortikalem motorischem System und den Rezeptoren in der Peripherie, nach einer Bewegung oder Störung anhand der Signale im Beta-Frequenzband zu rekalisieren. Engel und Fries propagieren diese These und sprechen davon, dass das Beta-Frequenzband am ehesten geeignet ist für die Rekalibrierung des propriozeptiv-motorischen Systems (Engel & Fries, 2010). Nach größeren Bewegungen ist die kortikomuskuläre Kohärenz größer, was sich damit erklären lässt, dass die Ungenauigkeit oder Verzerrung im System proportional mit dem Maß der Bewegung zunimmt und folglich nach einer weit ausladenden Bewegung eine stärker ausgeprägte Rekalibrierung nötig ist. Baker et al. schlussfolgern, dass das motorische System kontinuierlich periodisch mit circa 20 Hz den Zustand der Peripherie, Stellung und Spannung der Gelenke und Muskeln, mit dem Bewegungsprogramm im Gehirn abgleicht, um dieses zu regulieren (Baker, 2007; Engel & Fries, 2010).

Experimentell kann eine Rekalibrierung beispielsweise durch Bewegung oder auch durch periphere elektrische Nervenstimulation herbeigeführt werden. Pfurtscheller et al. zeigten 1998 an gesunden Probanden, dass es nach Bewegungen im Handgelenk und von Fingern im abgeleiteten EEG in zentrolateralen Elektroden, kortikales motorisches System, zu einer Aktivitätszunahme, ERS, in Frequenzbereichen kommt, die dem Beta-Band entsprechen. Es zeigte sich eine umso stärker ausgeprägte Synchronisation, je größer die vorangegangene Bewegung war (Pfurtscheller et al., 1998). Houdayer et al. konnten 2006 an ebenfalls gesunden Probanden zeigen, dass es auch nach einer Stimulation des Nervus medianus im Bereich des distalen Unterarms zu einer ERS im Beta-Frequenzband kommt (Houdayer et al., 2006).

Auch ein TMS-Puls stellt eine Beeinflussung oder Störung, Perturbation, des sensomotorischen Systems dar, welche eine Rekalibrierung notwendig macht. Die Ergebnisse von Rosanova et al. zeigten, dass durch eine Perturbation innerhalb



jedes Netzwerks eine individuelle Resonanzfrequenz auslösbar ist (Rosanova et al., 2009). Aufgrund dessen kann vermutet werden, dass eine solche Rekalibrierung auch in anderen Netzwerken die Regel ist. Auf das motorische System übertragen, bedeutet dies, dass der Ist-Zustand mit dem Soll-Zustand abgeglichen werden muss, um ein ausgleichendes Bewegungsprogramm entwerfen und die notwendigen Signale an die Muskeln leiten zu können.

In den Daten zur vorliegenden Arbeit findet sich im gesunden Gewebe nach TMS-Applikation in der Frühphase, 30 bis 200 ms nach Stimulation, eine ausgeprägte Anhebung der Beta-Aktivität, die als Synchronisation interpretiert werden kann. Das motorische System reagiert auf die Störung mit einem Update des Ist-Zustands durch Beta-Synchronisation und führt dadurch eine Rekalibrierung des Systems herbei.

Die Hypothese einer Störung der Rekalibrierung ist mit der beobachteten Beeinträchtigung der Feinmotorik vereinbar.

## **4.2 Virtuelle Läsionen des SMA beeinflussen die Feinmotorik**

Das kortikale motorische System besteht aus verschiedenen Zentren. Eine besondere Rolle nimmt hierbei das SMA ein. Es spielt bekanntermaßen durch seinen Beitrag zum kortiko-spinalen Trakt eine bedeutende Rolle bei feinen Bewegungen, wie in Kapitel 1.1.3 *Supplementär-motorisches Areal (SMA)* erläutert. Des Weiteren wurde ausgeführt, dass kortiko-kortikale Bahnen zwischen SMA und M1 durch Stimulation mittels TMS anhand des ausgelösten MEP und TEP untersucht wurden. Es war daher naheliegend, eine Beeinträchtigung dieser Bahnen durch einen Hirntumor anzunehmen. Aus diesem Grund wurde in der Konzeption der vorliegenden Arbeit die Hypothese aufgestellt, dass die Beeinträchtigung der Feinmotorik bei Hirntumorpatienten auf eine Störung der Verbindungen zwischen M1 und SMA zurückzuführen ist. Zur Testung dieser Hypothese, wurde ein Experiment mit Probanden entwickelt, bei dem mithilfe repetitiver TMS eine virtuelle Läsion der verschiedenen betrachteten kortikalen motorischen Areale

ausgelöst werden sollte. Hierbei wurden die daraus resultierenden Beeinträchtigungen der Feinmotorik untersucht.

Es zeigte sich nach rTMS über SMA eine verlängerte Zeit, bis die zu erreichende Zielkraft korrekt eingestellt wurde. Dies kann als ein Indiz gewertet werden, dass die ausgeübte Funktionsunterdrückung zu einer Einschränkung der feinmotorischen Fertigkeit bei der Aufrechterhaltung der erforderlichen Kraft führte. Nach rTMS über M1 zeigte sich für niedrige Kraftniveaus eine verlangsamte Kraftentfaltung. Es wäre hingegen zu erwarten gewesen, dass die Unterdrückung der Funktion von M1 zu einer verminderten Maximalkraft führt. Diese Ergebnisse werden im Weiteren eingeordnet.

Die Methode zur virtuellen Funktionsunterdrückung kortikalen Gewebes mittels repetitiver TMS ist in der Literatur ausführlich beschrieben. Insbesondere die motorischen kortikalen Zentren M1, gefolgt von SMA und PM, waren hierbei Zielpunkt zahlreicher Studien (Chouinard & Paus, 2010; Davare et al., 2007; Nowak et al., 2005). Gerloff et al. verwendeten bereits 1997 rTMS mit einer Stimulationsfrequenz von 15 bis 20 Hz für circa zwei Sekunden. Bei Anwendung über SMA konnte eine Beeinträchtigung bei der Ausführung komplexer, nicht jedoch einfacher repetitiver Fingerbewegungen gezeigt werden. Bei Anwendung über M1 waren beide Bewegungsarten gestört (Gerloff et al., 1997). Verwey et al. berichteten 2002 im Rahmen einer Studie, welche die Aktivierung von sogenannten motorischen Chunks, engl. für Datensegment, untersuchte, dass eine 1-Hz-rTMS mit 1200 Pulsen über SMA eine Beeinträchtigung von Fingerbewegungen zur Folge hatte (Verwey et al., 2002). Die Aktivierung motorischer Chunks ist für eine Bewegungsausführung grundsätzlich von Bedeutung, soll an dieser Stelle aber nicht weiter ausgeführt werden. Obhi et al. verwendeten 2002 rTMS über SMA zur Demonstration der Integration von SMA in beidhändige Bewegungsabläufe, wobei diese nach rTMS beeinträchtigt, einhändige Aufgaben jedoch nicht beeinträchtigt waren. Zur Anwendung kam ebenfalls eine 1-Hz-Stimulation mit Applikation von 300 Pulsen (Obhi et al., 2002). Diverse andere Studien berichten von der erfolgreichen Funktionshemmung durch Anwendung von 20 Hz rTMS zwischen vier und 50 Einzelpulsen (Jones et al., 2004; Serrien et al., 2002; Steyvers

et al., 2003). Die Stimulationsintensität der angeführten Studien betrug stets zwischen 90 und 110 Prozent der motorischen Ruheschwelle.

Kennerley et al. untersuchten 2004 ebenfalls die Bewegungsinitiation und -unterbrechung anhand von rTMS. Hierzu stimulierten sie mit zehn Hertz für 0,5 Sekunden bei 110 Prozent der Ruheschwelle. Durch diese Anwendung über prä-SMA konnte das Beginnen einer Bewegung gehemmt werden, die Unterbrechung während einer Bewegung war nicht möglich (Kennerley et al., 2004). In ihrer Arbeit von 2009 unterdrückten Tremblay und Gracco die Funktion von prä-SMA wirksam durch zehn Hertz-Stimulation anhand von fünf Einzelpulsen. Dabei wurde der Beitrag von prä-SMA auf die Antwortauswahl nach Präsentation von Wörtern untersucht, die Antwort wurde mittels oraler Geste gegeben. Es wurde nach rTMS eine erhöhte Reaktionszeit bis zur Antwortabgabe durch die Testperson festgestellt (Tremblay & Gracco, 2009). Rushworth et al. zeigten 2002, dass durch rTMS mit einer Stimulationsfrequenz von fünf Hertz und vier Einzelpulsen bei 105 Prozent der motorischen Ruheschwelle eine suffiziente Inhibition von prä-SMA durchgeführt werden kann. Untersucht wurde der Einfluss von SMA auf die Fähigkeit, motorische ausgeführte Antworten dynamisch, abhängig von der Aufgabenstellung, zu wechseln. Der Hypothese entsprechend, reduzierte die rTMS über SMA die Leistung der Testpersonen beim Antwortwechsel (Rushworth et al., 2002).

Aufgrund der angeführten Studien lässt sich grundsätzlich eine wirksame Funktionsunterdrückung anhand des Stimulationsmodus in der zweiten Studie der vorliegenden Arbeit, mit fünf Hertz für zwei Sekunden bei 90 Prozent der motorischen Ruheschwelle, annehmen. Diese Auswahl wurde getroffen, um einerseits eine wirksame Inhibition zu erzeugen, wie in der Literatur zuvor beschrieben (Chouinard & Paus, 2010), und um sich andererseits gut in den Ablauf des Versuchsaufbaus einzupassen.

Die rTMS-Anwendung auf das SMA in Studie 2 beeinflusst die normale Kraftentfaltung innerhalb des Versuchsaufbaus. Es findet nach vergleichbarer und dementsprechend nicht beeinträchtigter Reaktionszeit zur Sham-Stimulation zuerst eine die Zielkraft überschießende Kraftentfaltung statt, gefolgt von einer länger

dauernden Adaptationsphase, bis die Zielkraft endgültig eingestellt ist. Das wird an dieser Stelle als temporäre Unterbrechung des propriozeptiven kortikalen Netzwerks gewertet, in welches SMA in bedeutsamer Weise eingegliedert zu sein scheint, und das im vorangegangenen Kapitel ausgeführt wurde. White et al. kamen 2013 zu einem Schluss, der diese These stützt. Sie wandten rTMS über dem linken SMA an und ließen die Testpersonen einen Versuch durchführen, bei dem ein Objekt gegriffen und angehoben werden muss. Nach unmittelbar zuvor applizierter rTMS, fünf Einzelpulse bei zehn Hertz, zeigt sich ebenfalls eine überschießende Kraftentfaltung bei der Greifkraft, die Reaktionszeit war ebenfalls unverändert. Die Studie von White et al. lieferte erstmals experimentelle Evidenz für die weitreichende Funktion von SMA in Bezug auf die Feineinstellung von Handkraft, in diesem Fall beim Greifen eines Objekts. Zur Erklärung des Sachverhalts werden von White und Kollegen einerseits beeinträchtigte motorische Feedback-Schleifen anhand taktiler Afferenzen genannt. Andererseits gehen sie an dieser Stelle jedoch noch weiter und greifen die „Theorie interner Modelle“, engl. internal models, auf, wonach Bewegungsabläufe in Bezug auf Objekte als Programmentwürfe abgespeichert sind und je nach Stimulus, beispielsweise dem Erblicken eines Gegenstandes, aktiviert werden (White et al., 2013). Die Ergebnisse aus Studie 2, gemeinsam mit den Erkenntnissen über propriozeptive Mechanismen in SMA, die im vorangegangenen Kapitel erläutert wurden, stützen den ersten Teil dieses Berichts. Jedoch ist der Ansatz der internen Modelle nach dem Dafürhalten der vorliegenden Arbeit fragwürdig und ein Erklärungsansatz anhand propriozeptiver Regelkreise aufgrund der Erkenntnisse aus Studie 1 erscheint plausibler. Durch die inhibitorische Wirkung ist die propriozeptiv-regulierende Funktion von SMA auf die Kraftentfaltung für kurze Zeit unterdrückt, sodass der hochfrequente Abgleich zwischen Ist- und Zielkraft während der Bewegungsdurchführung nicht suffizient ausgeführt wird. Gegen Ende ihrer Ausführungen konstatieren White et al. jedoch, dass aufgrund seiner zahlreichen Verbindungen SMA durchaus in mehrerlei Weise in die Generierung und Regulation von Motorik eingebunden sein könne und ein Testergebnis wie das ihrige nicht alleinig auf einem einzigen Effekt beruhen müsse (White et al., 2013). Je

nach exakter Position der Stimulation, eher prä-SMA oder eher SMA-proper betreffend, kann es hierbei durchaus zu Unterschieden kommen. Prä-SMA ist, wie in Kapitel 1.1.3 *Supplementär-motorisches Areal (SMA)* ausgeführt, vermehrt mit Motorik planenden Prozessen verknüpft und könnte darüber in die Theorie der internen Modelle eingegliedert sein. SMA-proper hingegen wird eher eine regulierende Aufgabe während der Ausführung von Motorik zugesprochen, weswegen in diesem Bezug die Hypothese der propriozeptiven Regelmechanismen greifen kann.

In einem ähnlichen Versuchsaufbau verwendeten Nowak et al. 2005 rTMS über dem Handknob in M1, um ihren Einfluss auf die Greifkraft in einem Objektanhebe-Experiment zu untersuchen. Es wurde eine Burst-Stimulation mit drei Pulsen bei 50 Hz angewendet, die Bursts wurden mit fünf Hertz über 20 s appliziert, die Intensität betrug 80 Prozent der motorischen Ruheschwelle. Dieser Stimulationsmodus weicht von demjenigen der vorliegenden Arbeit ab, wird von den Autoren dort jedoch als inhibitorisch suffizient beschrieben. Tatsächlich fanden Nowak et al. eine überschießende Greifkraft bei Durchläufen mit zuvor erfolgter rTMS, woraus sie schließen, dass eine sensomotorische Beeinflussung stattfindet (Nowak et al., 2005). Für eine Stimulation über M1 wäre eigentlich keine solche Funktionseinschränkung zu erwarten, wenn man dem bisherigen Ansatz der kortikalen Funktionsverteilung folgt, siehe hierzu Kapitel 1.1.1 *Motorisches System – primäre Areale*, wonach M1 lediglich die kortikospinalen Neurone ausführend steuert, ohne selbst als Regulator aufzutreten. Neuere Studien legen jedoch Evidenz dafür vor, dass auch M1 in wesentlichem Maße afferente Eingänge aus der Peripherie erhält und als kortikales Zentrum selbst in regulative Feedback-Schleifen eingebunden ist (Shitara et al., 2013). Wie zuvor für SMA berichtet, existiert auch hier eine Unterteilung in einen rostralen und einen kaudalen Anteil, wobei die afferenten Eingänge vermehrt auf den anterioren Anteil, M1a, projizieren.

Aus dem Versuchsaufbau in Studie 2 wäre nach suffizienter Inhibition durch repetitiver Stimulation über dem Handknob in M1 eine Beeinträchtigung der Maximalkraft der Probanden zu erwarten gewesen, wenn man M1 als Ursprung der

Muskelnervation betrachtet. Dies konnte jedoch nicht beobachtet werden. Stattdessen wurde für niedrige Kraftniveaus eine verlangsamte Kraftentfaltung verzeichnet. Dieses Ergebnis liegt vielleicht in der inhibitorischen Effizienz der rTMS begründet. Gewissheit über den geeignetsten inhibitorischen Stimulationsmodus, passend zur stimulierten Hirnregion, liegt noch nicht vor, da rTMS eine noch immer verhältnismäßig neue Technik ist und die zugrundeliegenden Mechanismen erst in den letzten Jahren allmählich verstanden werden (Chouinard & Paus, 2010; Ji et al., 2017). Jeder Muskel wird durch viele einzelne Motoneuronen in M1 innerviert oder, anders ausgedrückt, innerviert jedes Motoneuron in M1 eine gewisse Anzahl Muskelfasern, diese Organisationseinheit wird als motorische Einheit bezeichnet. Je mehr Kraft für eine Bewegung erforderlich ist, desto mehr motorische Einheiten werden aktiviert, was in stärkerer Muskelkontraktion resultiert (Birbaumer & Schmidt, 2010a). Wenn durch die virtuelle Inhibition mittels rTMS mutmaßlich nur ein kleiner Anteil der Neuronen und damit der motorischen Einheiten effektiv gehemmt werden, so erklärt sich für mittlere bis größere Kraftniveaus das Ausbleiben eines sichtbaren inhibitorischen Effekts.

Diese Erklärung greift gegebenenfalls auch für die Beobachtung, die in Abbildung 21 wiedergegeben ist. Der Fehler der Einstellung der Zielkraft ist ebenfalls nur für niedrige bis mittlere Kraftniveaus zu beobachten und lässt hin zur Maximalkraft stetig nach, wobei bemerkt sein muss, dass es sich hierbei um rTMS über SMA und nicht M1 handelt. Trotz des auf Basis vorangegangener Studien gewählten rTMS-Modus war dieser gegebenenfalls nicht in ausreichend hohem Maße wirksam. Ein Stimulationsverfahren wie beispielsweise bei Nowak et al. 2005 hätte jedoch aufgrund technischer Bedingungen, nämlich der Kühlung der TMS-Spule, die sich mit zunehmender Stimulationsdauer stark erwärmt, eine gänzliche Umstellung des Versuchsaufbaus mit sich gebracht. Ob eine andere Stimulationsweise im Versuchsaufbau der vorliegenden Arbeit zu aussagekräftigeren Ergebnissen hinsichtlich der inhibitorischen Effizienz kommt, müsste in einer weiteren Studie untersucht werden.

Gegen Ende jedes Durchlaufs wurde die geforderte Zielkraft durch die Probanden der vorliegenden Arbeit in etwa korrekt getroffen. Unter Umständen deutet auch das auf eine Begrenzung, in diesem Fall auf ein Nachlassen über die Zeit,

der inhibitorischen Wirkung der rTMS hin (Hallett, 2007). Da gegenwärtig die genaueren Wirkungen der rTMS noch nicht abschließend geklärt sind, kann die Literatur dazu keine sichere Antwort liefern. Insbesondere molekulare und zelluläre Mechanismen der Wirkung von rTMS müssen in Zukunft geklärt werden (Vlachos et al., 2017).

### **4.3 Das SMA innerhalb des motorischen Systems**

Für die Betrachtung kortikospinaler Synchronisation stellen kohärente efferente Signale nur einen Teil dar. Starke afferente Signaleingänge aus der Peripherie müssen hierbei ebenfalls beachtet werden, wie bereits im vorigen Abschnitt aufgegriffen. Sowohl das motorische System als auch der sensorische Kortex (S1) erhalten Signaleingänge aus Rezeptoren der Haut, Muskeln, Sehnen und Gelenken, die dem Nervensystem als Sensoren für den Zustand und die Stellung des motorischen Apparats des Körpers dienen (Baker, 2007) und in ihrer Gesamtheit als propriozeptives System bezeichnet werden. Diese Afferenzen erreichen nach etablierter Lehrmeinung das kortikale motorische System über S1 und direkt über den Thalamus (Lemon & van der Burg, 1979). Und auch neuere Studien zeigen anhand von nichtinvasiver Stimulation in Kombination mit MRT-Bildgebung direkte afferente Verbindungen aus der muskulären Peripherie nach M1 und auch weiter rostral gelegenen motorischen Kortexzentren wie SMA (Shitara et al., 2013). Im Jahr 2015 wurde durch Wiest et al. berichtet, dass durch fMRT und die parallele Stimulation mittels Vibrationen oder passiver Bewegung an Extremitäten eine besondere Aktivitätszunahme in PMd gezeigt werden konnte. Auch für SMA waren bereits ähnliche Ergebnisse präsentiert worden, jedoch weniger umfangreich. Diese Eigenschaft wird damit erklärt, dass SMA hauptsächlich in Bewegungsprozesse eingebunden ist, die internal ausgelöst und nicht passiv durch eine von außen wirkende Kraft ausgeübt werden (Ben-Shabat et al., 2015). Diverse weitere Studien fanden ebenfalls signifikante Hinweise für afferente kohärente Verbindungen (Mima et al., 2001; Witham et al., 2011). Baker et al. konnten 2006 zeigen, dass Afferenzen vom Typ Ia, die Informationen über Muskelfaser-Länge übermitteln, ebenfalls oszillatorische Aktivität aufweisen (Baker et al.,

2006). Brovelli et al. berichteten 2004 von oszillatorischer Kohärenz zwischen S1 und M1 im Beta-Frequenzband (Brovelli et al., 2004). All diese Erkenntnisse zeichnen ein Bild, das einen bidirektionalen Regelkreis zwischen Kortex und Peripherie vermuten lässt (van Wijk et al., 2012).

Die Kommunikation durch Kohärenz-Hypothese, engl. communication through coherence, von Fries aus dem Jahr 2005 besagt, dass nur gemeinsam oszillierende Neuronengruppen auch gemeinsam interagieren (Fries, 2005). Eine Form dieser Interaktion ist die Signalweiterleitung des motorischen Systems von kortikalen Zentren in das Rückenmark. Während des oszillatorischen Zyklus existieren Zeitfenster mit hoher und niedriger Erregbarkeit, die für effektive Kommunikation eminent wichtig sind. Die kortikospinale Erregbarkeit (CSE) lässt sich experimentell mittels TMS über dem Kortex und einer MEP-Ableitung testen. Ein Stimulationspuls in einem Zeitfenster mit hoher Erregbarkeit führt zu einer großen MEP-Amplitude, wohingegen ein Puls während geringer Erregbarkeit zu einem vergleichsweise kleineren MEP führt. Für das motorische System liegt die CSE im oberen Beta-Frequenzband (Khademi et al., 2018).

Naros et al. haben 2019 den Einfluss von propriozeptivem Input auf die CSE entlang der Beta-Aktivität untersucht. Hierzu wurde TMS-EEG und die MEP-Ableitung verwendet. Zusätzlich kam zur experimentellen Modulierbarkeit des propriozeptiven Inputs eine Handorthese zum Einsatz, mit der die Hand der Testperson passiv bewegt werden konnte. Bisherige Studien zur Untersuchung oszillatorischer Aktivität im aktiven motorischen System wandten stets statische Muskelkontraktion an, wobei der Grad der Beeinflussung durch die Muskelaktivität selbst nicht genau benannt werden kann. Im Falle einer passiven Bewegung durch eine Orthese wird propriozeptiver Input auf das sensomotorische System ausgewirkt, ohne dass die Muskelaktivität das Ergebnis beeinflusst. Es wurden verschiedene motorische Zustände untersucht. Zum einen wurde bestätigt, dass durch Bewegung allein und auch durch Bewegungsvorstellung allein eine ERD stattfindet, die miteinander vergleichbar sind. Mittels phasengekoppelter TMS-Applikation



ließ sich unter passivem propriozeptivem Input durch die Handorthese gemeinsam mit einer ERD durch Bewegungsvorstellung eine signifikant gesteigerte CSE für das obere Beta-Frequenzband zeigen (Naros et al., 2020).

Die phasenkorrekte Entladung kortikaler Neurone zur Projektion ihrer Signale in die spinale Bahn, Rückenmark, ist elementar für eine effektive Weiterleitung dort (Baker, 2007). Doch auch für einen phasenkonstanten Regelkreis aus propriozeptivem Input und kortikaler Rekalibrierung und Steuerung ist eine Synchronisation entlang des Beta-Frequenzbandes eminent, wie die Ergebnisse aus Studien zur kortikospinalen Erregbarkeit zeigen (Khademi et al., 2018; Naros et al., 2020).

Wie bereits zuvor erwähnt, erreichen afferente propriozeptive Leitungsbahnen rostral gelegene motorische Kortexzentren. Shitara et al. haben dazu 2013 die kortikale Aktivierung mittels fMRT nach TMS auf M1 untersucht (Shitara et al., 2013). In diversen TMS-EEG-Studien wurde bereits eine Aktivierung rostraler motorischer Zentren gezeigt (Bonato et al., 2006; Komssi et al., 2004; Litvak et al., 2007; Paus et al., 2001), wobei bisher nicht sicher geklärt ist, ob diese kortikale Aktivität nach TMS-Applikation über M1 auf kortiko-kortikale Verbindungen oder auf somatosensorische, und damit auch propriozeptive, Leitungseffekte zurückzuführen ist (Shitara et al., 2013). Aufgrund der Leitungszeiten bis in die muskuläre Peripherie und zurück ist es als unwahrscheinlich zu betrachten, dass Ausschläge im TEP-Verlauf vor 40 ms auf somatosensorische Leitungseffekte zurückzuführen sind (Paus et al., 2001; Shitara et al., 2013). Jedoch sprechen sich Shitara et al. nach umfangreichen Analysen ihrer Daten dafür aus, dass zumindest zehn Prozent der Aktivierung innerhalb von M1, nach TMS dort, auf propriozeptive Effekte zurückzuführen ist. Die Arbeitsgruppe um Wiest griff im Jahr 2015 die bis dato existierenden Veröffentlichungen zur propriozeptiven Aktivie-

lung motorischer kortikaler Zentren auf, die zumeist anhand passiver Bewegungen oder illusionärer Vibrationen<sup>1</sup> an den oberen Extremitäten ausgeführt wurden. Sie proklamierten die Hypothese, dass dieser Mechanismus ebenfalls in präfrontal-parietalen, den sogenannten höheren motorischen Zentren zu finden sei und konnten dies mit den von ihnen erhobenen Daten bestätigen. Dazu kombinierten sie wie schon andere Arbeitsgruppen zuvor die passive Bewegung im Handgelenk der Versuchsperson mit funktioneller MRT-Bildgebung. Für SMA wurde im Vergleich zu PMd eine geringere propriozeptive Aktivierung gefunden. Die Autoren erklären dieses Ergebnis damit, dass SMA, anders als PMd wie zuvor beschrieben (Schubotz & Von Cramon, 2003), eher in Bewegungen eingebunden ist, die der intrinsischen Motivation einer Person entspringen, wohingegen PMd mit extrinsisch angeregten Bewegungen assoziiert ist (Ben-Shabat et al., 2015).

Ist die physiologische Aktivierung von SMA nach TMS über M1 ebenfalls durch propriozeptive Verbindungen aus der Peripherie bedingt? Aufgrund der vorherigen Ausführungen kann dies angenommen werden.

An dieser Stelle wird zusätzlich die Hypothese aufgestellt, dass anhand der zehn Prozent der absteigenden Leitungsbahnen, die von SMA aus in den kortikospinalen Trakt projizieren (Maier et al., 2002), SMA modulierend an der Ausführung von Motorik mitwirkt. Die grobe Motorik wird nach der Auffassung der vorliegenden Arbeit durch M1 ausgeführt und gesteuert. Die Feineinstellung der Kraftentfaltung und deren Dynamik in Bezug auf feinmotorische Fertigkeiten wird durch SMA anhand der von dort direkt entspringenden kortiko-spinalen Projektionen unter Einbeziehung propriozeptiven Inputs ausgeführt.

---

<sup>1</sup> Illusionäre Vibration: Ein Verfahren, bei dem durch ein Vibrationsgerät, das auf der Haut einer Versuchsperson in unmittelbarer Nähe zu einer Sehne angebracht wird, propriozeptive Rezeptoren in Sehnen, Muskeln und Gelenken angeregt werden. Bei einer Stimulationsfrequenz um 100 Hz entsteht durch die propriozeptive Aktivierung die Empfindung einer Bewegung der stimulierten Gliedmaße. Durch die nicht wirklich stattfindende Bewegung entstand die Bezeichnung „illusionär“ (Naito et al., 1999).

## **4.4 Hirntumore führen zu einem Zusammenbruch der kortiko-kortikalen Interaktion motorischer Netzwerke**

Ein Schlaganfall stellt eine Schädigung des Hirngewebes in Form eines Volumenverlustes dar, ein Hirntumor hingegen stellt einen Volumenzuwachs dar, der jedoch ebenfalls mit einer diffusen Schädigung der funktionellen Verbindungen im Nervengewebe einhergeht (Bartolomei et al., 2006). Eine Tumorerkrankung, lokalisiert in der Zentralregion, führt zu einer funktionellen Unterbrechung der kortiko-kortikalen Interaktion der verschiedenen Zentren des motorischen Systems. Es kann darüber hinaus spekuliert werden, dass durch den Einfluss eines Tumors außerhalb von M1 die Fähigkeit der Neuronen in M1, im Beta-Rhythmus zu entladen und korrekt in die Pyramidenbahn zu projizieren, durch die tumorbedingt herabgesetzte Signalkonstanz beeinträchtigt wird. Denn sowohl für das motorische System in Ruhe (Khademi et al., 2018) als auch in Aktion (Naros et al., 2020) war die kortikomuskuläre Kohärenz selbst nicht beeinträchtigt.

Der Zusammenhang zwischen vorhandener Synchronisation im Beta-Frequenzband und der motorischen Fertigkeit der kontralateralen Extremität wurde bei den Patienten, die für die vorliegende Arbeit getestet wurden, ebenfalls untersucht. Dabei zeigte sich analog zur Beta-Synchronisation im gesunden Gewebe eine erheblich schwächere Synchronisation im Bereich des durch Tumor geschädigten Hirngewebes. Auch die ITC zeigte sich in dieser Phase reduziert. Zur Erklärung dieser Beta-Reduktion wird an dieser Stelle die Hypothese aufgestellt, dass durch die Tumorschädigung eine insuffiziente Rekalibrierung des motorischen Systems stattfindet. Diese insuffiziente Rekalibrierung geht mit einer deutlichen Einschränkung feinmotorischer Fertigkeiten einher, was anhand der behavioralen Tests nachgewiesen wurde.

Dass Schaden am kortikalen motorischen System zu einer Abnahme der Beta-Oszillationen führt und mit einer vergleichbaren Bewegungseinschränkung wie bei Hirntumorpatienten der vorliegenden Studie einhergeht, wurde bereits durch Rossiter et al. 2014 und Naros und Gharabaghi 2015 anhand von Patienten mit

erlittenem Schlaganfall gezeigt (Naros & Gharabaghi, 2015; Rossiter et al., 2014). Dem gegenübergestellt hatten Naros et al. 2016 gezeigt, dass durch Training mittels Neurofeedback eine Zunahme von Beta-Oszillation nach Schädigung im motorischen System eine Rehabilitation anzeigt (Naros et al., 2016).

Wie zuvor beschrieben, stellt die Frequenz im Beta-Band das oszillatorische Fenster für effiziente Kommunikation der einzelnen Zentren des motorischen Systems dar (van Wijk et al., 2012). Dafür sind intakte neuronale Verhältnisse erforderlich. Für das Prinzip, dass kortikale Netzwerke am effektivsten kommunizieren, wenn sie sich in einem synchronisierten Zustand maximaler Erregbarkeit befinden, liefern mehrere Arbeiten ausreichende Evidenz (Singer, 1999; Varela et al., 2001; Womelsdorf & Fries, 2006). Darüber hinaus wurde an Primaten mittels invasiver Signalableitung zumindest für das motorische System gezeigt, dass die exakte zeitliche Abstimmung der neuronalen Entladung in hohem Maße bedeutsam für die Verarbeitung und Weiterleitung von Information ist (Reimer & Hatsopoulos, 2010). Die Autoren dieser Studie beschreiben, dass kortikale Areale nur in kohärenter Aktivität suffizient Informationsflüsse transferieren und die periodische Entladung der Neurone dem Zweck der zeitlichen Gleichrichtung dient. Dies bezieht sich auch auf Signale, die den motorischen Kortex erreichen, was propriozeptive Afferenzen einschließt. Im Falle von Reimer und Hatsopoulos 2010 wurde den Primaten visuelle Reize präsentiert, die eine intrinsische Bewegung auslösten (Reimer & Hatsopoulos, 2010). Ob nun eine motorische Entäußerung durch einen visuellen Stimulus oder selbst geplant aus höheren motorischen Kortexzentren entspringt, es erfolgt eine Signalweiterleitung und -verarbeitung im Beta-Frequenzband. Die dann von M1 ausgeführte Bewegung wird in Beta synchronisiert an das Rückenmark und das periphere Nervensystem weitergeleitet. Die propriozeptiven Informationen wiederum erreichen das motorische System ebenfalls über Beta-oszillatorische Signalweiterleitung. All diese Informationsflüsse laufen in einem synchronisierten Frequenzband, damit sie gleichsam in die Berechnung einer adäquaten motorischen Aktion münden (Naros et al., 2020; Reimer & Hatsopoulos, 2010; van Wijk et al., 2012).

In den Daten zur vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikant reduzierte Aktivität über der tumorgeschiedigten Hemisphäre im Vergleich zur gesunden Gegenseite. Da aufgrund der erforderlichen Laufzeit von Signalen vom Kortex bis in die Muskeln und über propriozeptive Afferenzen zurück zum Kortex nur Ausschläge im TEP-Verlauf ab 40 ms als beeinflusst durch propriozeptive Mechanismen gewertet werden können (Paus et al., 2001; Shitara et al., 2013), wird ein Verlust der Aktivität um P70 als ein Indiz herangezogen, dass das propriozeptive Netzwerk an dieser Stelle beschädigt ist.

Nach der Hypothese der vorliegenden Arbeit kommt es durch eine Tumorschädigung zu einem Zusammenbruch der Synchronisation im Beta-Frequenzband und dadurch zu insuffizienter Kommunikation im motorischen Netzwerk. SMA, als ein wichtiger Knotenpunkt im kortikalen propriozeptiven Netzwerk, nimmt dabei eine wichtige Stellung ein. Durch Picazio et al. wurde 2014 ebenfalls gezeigt, dass die Kommunikation des kortikalen motorischen Systems im Beta-Frequenzband stattfindet und diese auf funktionell intakten Verbindungen beruht. Insbesondere auch inhibitorische Signale, die im Rahmen der Bewegungssteuerung von zentraler Bedeutung sind, werden im Beta-Frequenzband übermittelt (Picazio et al., 2014). Durch einen Tumor in der Zentralregion werden diese funktionellen Verbindungen beschädigt, was zu einer verminderten Synchronisation der Oszillationen der einzelnen beteiligten Zentren führt. Dadurch geht die Informationsverarbeitung und -fortleitung, die von exakter phasentreuer neuronaler Entladung abhängig ist, verloren. Dies mündet nicht in einer Parese, also einen völligen Ausfall jeglichen motorischen Outputs, oder eine Einschränkung der Maximalkraft, sondern in eine schlechtere Justierung, die einen phasenkonstanten Regelkreis zwischen peripheren Sensoren und zentraler Steuerung erfordert. Dieser Funktionsausfall macht sich zu allererst bei feinmotorischen Aufgaben bemerkbar, wie bei den Patienten der vorliegenden Arbeit beobachtet.

#### **4.5 Auswirkung auf die Patientenversorgung**

Bei den meisten Hirntumoren besteht die Indikation zur offenen chirurgischen Resektion (Weller, 2012). Bei einem Patienten mit Tumor in der Zentralregion,

der mutmaßlich auch SMA betrifft, besteht postoperativ die Gefahr eines SMA-Syndroms. Dieses tritt zwar nur temporär auf, schränkt den Patienten in den ersten Monaten nach seiner Hirnoperation jedoch in weitem Maße ein (Potgieser et al., 2014). Diese ersten Monate sind einerseits für eine postoperative Rehabilitation bedeutend für die Prognose und stellen andererseits bei malignen Hirntumoren einen umfangreichen Abschnitt der noch verbleibenden mittleren Überlebenszeit dar (D'Amico et al., 2017). Aus diesen Gründen besteht ein therapeutischer Bedarf, das Ausmaß eines SMA-Syndroms präoperativ mit großer Sicherheit abzuschätzen oder sogar zu limitieren (Vergani et al., 2014).

Der bisherige Konsens über die Mechanismen, die der Kompensation des geschädigten SMA zugrunde liegen, gehen von einer Funktionsübernahme durch die gesunde Gegenseite aus, basierend auf neuronaler Plastizität. Die Übersichtsarbeit von Potgieser und Kollegen aus dem Jahr 2014 zeigt diesen Sachverhalt auf und ist im Folgenden wiedergegeben (Potgieser et al., 2014). Tatsächlich haben Sailor et al. 2003 herausgefunden, dass eine Läsion im SMA zu einer gesteigerten Aktivität des kontralateralen, nicht betroffenen SMA führt (Sailor et al., 2003). Hierbei ist aber nicht gewiss, ob dies tatsächlich durch eine Funktionsübernahme der Gegenseite oder lediglich durch reduzierte transkallosale Hemmung bedingt ist, wobei anhand von rTMS-Studien eher von einer tatsächlichen Funktionsübernahme ausgegangen werden kann (Shimizu et al., 2002; Thiel et al., 2005). Ein präoperativer Seitenwechsel der SMA-Funktion ist nicht mit einer suffizienten Vermeidung des SMA-Syndroms vergesellschaftet, führt aber zu einer schnelleren Rehabilitation (Krainik et al., 2004; Rosenberg et al., 2010). Andere Arbeitsgruppen brachten den Aspekt der Seitendominanz von SMA in die Diskussion ein. Daran anbindend wurde die Hypothese aufgestellt, dass nur diejenigen Patienten von einem SMA-Syndrom betroffen seien, deren dominantes SMA von einer Läsion betroffen ist (Nelson et al., 2002). Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die Ausprägung der Symptome durch die hohe Variabilität der präoperativen Reorganisation bedingt ist (Potgieser et al., 2014). Könnte die Ausprägung dieser funktionellen Reorganisation präoperativ evaluiert werden, so wäre das ein nützliches Instrument, um das postoperative Outcome

des Patienten besser abzuschätzen. Könnte zusätzlich die Lokalisation der Reorganisation sichtbar gemacht werden, so wäre das für den Neurochirurgen ein mächtiges Instrument, intraoperativ motoreloquentes Gewebe zu schonen. Die präoperative MRT-Bildgebung in Kombination mit Traktographie, DTI, ist hierbei inzwischen ein nützliches Instrument (Vergani et al., 2014). Doch besonders der Einsatz von nTMS-EEG ist in diesem Zusammenhang eine perspektivisch interessante Technik und könnte diesem Ziel dienen. Durch ein präoperatives EEG-Mapping der Zentralregion beider Hemisphären unter Verwendung von nTMS zur Stimulation von M1 wird potentiell die Grundlage geschaffen, funktionelles Gewebe höherer motorischer Zentren, wie SMA, zu detektieren. Auf Basis der Erkenntnisse aus Studie 1 kann der Schluss gezogen werden, dass eine funktionelle Detektion noch aktiven SMA-Gewebes ipsilateral zum Hirntumor oder kontralateral nach Funktionsübernahme durch die Gegenseite anhand des physiologisch charakteristischen TEP-Verlaufs möglich ist. Allerdings müssen die veränderte Anatomie durch tumorbedingte Gewebeverdrängung und damit einhergehend veränderten Signal-Latenzzeiten berücksichtigt werden. Anschließend könnte das virtuell markierte Gewebe intraoperativ unter Zuhilfenahme von Navigationsinstrumenten vom Operateur am offenen Neurositus dargestellt werden. Das skizzierte Verfahren ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht umgesetzt, bildet aber eine konzeptuelle Basis.

Bisherige Ansätze verwendeten lediglich nTMS und die Ableitung von MEP zur Identifizierung und Markierung von direkt motoreloquentem Gewebe (Frey et al., 2014). Dieses Verfahren ist jedoch auf eine direkte kortikospinale Konnektivität zur Messung von MEP angewiesen und damit weitgehend auf M1 reduziert. Der Einsatz von nTMS-EEG böte die Technik, höhere motorische Zentren wie SMA anhand der direkten Ableitung ihrer Aktivität funktionell zu detektieren, trotz der Beeinflussung durch die mit einer Hirntumor-Erkrankung einhergehenden Prozesse.

## 4.6 Limitationen

Eine kritische Betrachtung der Grenzen der Aussagekraft von wissenschaftlichen Studien ist erforderlich.

Die in dieser Arbeit vorwiegend verwendete Technik der TMS ist selbst nach weit über 30 Jahren der umfangreichen Anwendung beim Menschen in ihren genauen Wirkungen und besonders deren zugrundeliegenden Mechanismen noch nicht abschließend geklärt. Insbesondere zelluläre und molekulare Mechanismen, die vermutlich eine Gutteil der beobachteten Effekte bedingen, und ihre Wirkung über die Zeit bedürfen der wissenschaftlichen Klärung (Vlachos et al., 2017).

### 4.6.1 Patientenstudie

Um einen Effekt zuverlässig zu messen, ist stets eine hohe Zahl an Messungen aussagekräftiger als eine geringe Zahl. Aufgrund des organisatorisch aufwändigen Procederes, der mit der Patientenstudie verbunden war, ist die Einschließung von deutlich mehr Patienten, als an dieser Stelle geschehen, in einem vertretbaren zeitlichen Rahmen schwierig. Die genau definierten Eigenschaften eines Hirntumors, insbesondere dessen Ausdehnung und Lage, machen die Einschließung von vielen Patienten selbst an einem großen medizinischen Zentrum zu einem langwierigen Unterfangen.

Wie Abbildung 12 zu entnehmen ist, weist die Größe und genaue Lokalisation der Tumore der in die Studie eingeschlossenen Patienten ein nicht zu vernachlässigend großes Spektrum auf, was dem oben ausgeführten Sachverhalt geschuldet ist. Das erschwert grundsätzlich den interindividuellen Vergleich von Ergebnissen. Jedoch muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass die Auswertung keine Korrelation zwischen der Tumorgröße und den behavioralen Parametern ergab.

In der umfangreichen Literaturrecherche zu dieser Arbeit war in nahezu jeder Publikation zur Bedeutung der oszillatorischen Aktivität der Neuronen die Aus-



sage zu lesen, dass deren Bedeutung noch nicht sicher geklärt sei. Das Gesamtbild ist noch unvollendet. Da dies die einzige gesicherte Tatsache ist, sollten Interpretationen stets zurückhaltend getätigt werden.

### 4.6.2 Probandenstudie

Tremblay und Gracco beschreiben in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2009 drei grundsätzliche Limitationen der rTMS-Technik (Tremblay & Gracco, 2009). Erstens ist bei jedem Menschen die Neuroanatomie unterschiedlich. Wie auch bei anderen Regionen des Körpers zu finden, mögen diese Unterschiede zwar klein sein, sind im Rahmen einer exakten Stimulation aber bedeutsam. Zweitens spielt die Aufmerksamkeit und auch Wachheit, teilweise bedingt durch sensorische Effekte, die durch die Stimulation ausgelöst werden, in das Gesamtergebnis hinein. Bei der TMS entstehen leichte, an der Kopfhaut wahrnehmbare nadelstichartige Sensationen, die unterschiedlich aversiv wahrgenommen werden. Dies kann in der individuell verschiedenen hohen Stimulationsintensität, die durch die motorische Stimulationsschwelle in Ruhe bedingt ist, begründet liegen. Drittens ist die räumliche Präzision der TMS durch Verwendung von Achterspulen gegenüber Ringspulen zwar deutlich besser, weist jedoch trotzdem eine gewisse Flächenwirkung auf (Hallett, 2007). Diese macht es schwer, zumindest ohne individuelle Bildgebung, die dann zur Navigation der TMS zum gewünschten Areal behilflich ist, eine verlässlich exakte Stimulation durchzuführen. Um daher die Genauigkeit und Aussagekraft der Probandenstudie zu erhöhen, hätte dazu von jedem Probanden vor der Stimulationsdurchführung eine MRT-Bildgebung mit 3D-Modeling angefertigt werden müssen. Damit hätte eine navigierte rTMS durchgeführt werden können.

Eine noch bessere Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen aus der Patientenstudie wäre durch eine parallele EEG-Ableitung auch bei den Probanden erbracht worden. Hierbei wäre erstens zu erwarten gewesen, dass sich die Betasynchronisation im motorischen System entlang der kortikospinalen Kohärenz bei Gesunden reproduzieren lässt, wie es in diversen Studien bereits gezeigt wurde (Kristeva et al., 2007; van Wijk et al., 2012). Zweitens hätte untersucht werden können, ob

durch die rTMS eine temporäre Reduktion im Betafrequenzband auftritt, wie sie durch Tumorschädigung bei den Patienten beobachtet wurde und ob diese beiden Formen der Beta-Reduktion vergleichbar wären. Dieser Ansatz stellt einen interessanten Versuchsaufbau für eine spätere Studie dar.

## 5 Zusammenfassung

Die Intention der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung von Hirntumorpatienten zur Betrachtung der Beteiligung des supplementär motorischen Areals (SMA) auf Feinmotorik. Das SMA stellt ein wichtiges kortikales Zentrum dar, das umfangreiche Verbindungen zu vielen anderen Hirnarealen, kortikalen wie subkortikalen, aufweist und darüber auf verschiedene Weise in die Planung, Generierung und Ausführung von Bewegung eingebunden ist. Seine Untergliederung in einen rostralen Anteil, dem sogenannten prä-SMA, der mit höheren Hirnfunktionen wie der Planung von Motorik assoziiert ist, und einen kaudalen Anteil, SMA-proper, der mit der Regulation von Bewegung während ihrer Ausführung assoziiert ist, spielt dabei eine wichtige Rolle. Für diese Arbeit wurden Patienten, die einen isolierten Hirntumor in der Zentralregion aufwiesen, einer präoperativen Untersuchung mittels transkraniellen Magnetstimulation (TMS) unterzogen. Hierbei wurden über der betroffenen wie über der gesunden Hemisphäre um 150 Stimulationspulse appliziert und parallel ein 126 Kanäle umfassendes EEG aufgezeichnet. Zusätzlich wurden die Patienten mehreren behavioralen Tests unterzogen, welche die feinmotorischen Fertigkeiten evaluierten. Nach Analyse der Daten zeigte sich eine Reduktion der Aktivität im Betafrequenzband auf der betroffenen Hemisphäre, die mit einer feinmotorischen Störung der korrespondierenden oberen Extremität korrelierte. Die Erklärung hierfür ist, nach dem Ermessen dieser Arbeit, ein Zusammenbruch des kortikalen motorischen Netzwerks, das über umfangreiche propriozeptive Afferenzen mit SMA als zentralem Knotenpunkt die Ausführung von Bewegungen steuert. Zusätzlich wurde eine Probandenstudie durchgeführt, die anhand von virtuellen Läsionen mittels repetitiver TMS (rTMS), appliziert sowohl über SMA als auch dem primärmotorischen Kortex (M1), dazu beitragen soll, das bei den Patienten gefundene Ausfallsmuster differenzierter zu betrachten. Dazu hatten die Probanden mittels eines vom Autor konstruierten Kraftmessers durch Daumendruck auf einen Stempel verschieden hohe Kraftniveaus, die ihnen über einen Bildschirm visuell vorgegeben wurden, einzustellen und zu halten. Es zeigte sich, dass die rTMS über SMA zu einer verlängerten Zeit führte, bis das geforderte Kraftniveau korrekt eingestellt wurde. Dieses Ergebnis

stützte die zuvor aufgestellte These, dass ein Zusammenbruch des kortikalen motorischen Netzwerks um SMA zu einer feinmotorischen Störung durch Einschränkung der Regulationsmechanismen führt, ohne dass eine vollständige Parese eintritt. Aufgrund der sehr häufigen Notwendigkeit zur offen-chirurgischen Resektion von Hirntumoren der Zentralregion, kommt es postoperativ oft zum sogenannten SMA-Syndrom, einem temporären Symptomkomplex, bestehend hauptsächlich aus kontralateraler Akinesie und Mutismus oder Sprechstörung. Das SMA-Syndrom tritt nicht in allen Fällen auf und seine genauen pathophysiologischen Mechanismen sind noch nicht abschließend geklärt. Die Erkenntnisse aus dieser Arbeit könnten in Zukunft zu weiteren Forschungsarbeiten führen, die ein Auftreten des SMA-Syndroms vorhersagbar machen, was ein wichtiger Meilenstein in der Tumorchirurgie der Zentralregion wäre.

## Verzeichnisse

### Abkürzungsverzeichnis

µs	Mikrosekunde
APB	Musculus abductor pollicis brevis
CCEP	Kortiko-kortikal evoziertes Potential
CRR	Correct response rate, Genauigkeit im RTT
CSE	Kortikospinale Erregbarkeit
CSE	kortikospinale Erregbarkeit (engl. cortico-spinal excitability)
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EPMS	Extrapyramidal-motorisches System
ERD	Ereignisbezogene Desynchronisation, event-relatet desynchroniza- tion)
ERS	Ereignisbezogene Synchronisation, event-relatet synchronization)
ERSP	event-related spectral perturbation
FDI	First dorsal interosseus, Musculus interosseus dorsalis I
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSE	Force scaling error, Fehler der Krafteinstellung
FSR	Force sensing resistor, elektrisches Bauteil im Kraftmesser
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
GPT	Grooved Pegboard-Test
Hz	Hertz (physikalische Einheit der Frequenz)
ITC	inter-trial coherence
LI	Lateralisationsindex
MEP	Magnetisch evoziertes Potential
MFO	Maximum force output, maximale Kraft-Ausgabe

MRCS	Medical Research Council Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
nTMS	Navigierte transkranielle Magnetstimulation
PM	Prämotorischer Kortex
rm-ANOVA	repeatet measures analysis of variance, Varianzanalyse mit Messwiederholung
RMT	Motorische Schwelle in Ruhe (von engl. <i>resting motor threshold</i> )
RT	Reaktionszeit
RTE	Reaction time error, Fehler der Reaktionszeit
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
RTT	Reaktionszeit-Test
S1	Sensorischer Kortex
SD	Standardabweichung
SD	Standardabweichung
SMR	Sensomotorischer Rhythmus
TBS	Theta-Burst-Stimulation
tDCS	Transkranielle Gleichstrom-Stimulation
TEP	TMS-evoziertes Potential
TFC	Zeit-Frequenz-Cluster
TFE	Target force error, Fehler der Zielkraft
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TTF	Time to target force, Krafteinstellungs-Zeit
TTFE	Time to target force error, Fehler der Krafteinstellungs-Zeit
V	Volt (physikalische Einheit der elektrischen Spannung)

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Beispielhafte Abbildung eines Topoplots als Darstellungsvariante von EEG-Signaldaten. Blick von oben auf die Kopfoberfläche, die Nase ist oben im Bild und die Ohren seitlich angedeutet. Die farbliche Abstufung gibt die Signalintensität an, beispielsweise in Mikrovolt. ....	27
<b>Abbildung 2:</b>	Schematische Darstellungen der TMS und anatomisch-neuronaler Fortleitung und von TEP und MEP. <b>(A)</b> Links, Stimulationsspulen-Position, Magnetfeld B, induzierter Strom E und Aktivierung des ersten Motoneurons (blauer Punkt). Rechts, EEG-Kurve eines TEP mit den typischen Potentialschwankungen. <b>(B)</b> Links, Verschaltung auf das zweite Motoneuron auf Rückenmarksebene mit Innervation von Skelettmuskulatur. Rechts, typische Wellenform eines MEP, zur Verdeutlichung sind Latenz und Amplitude eingezeichnet. ....	30
<b>Abbildung 3:</b>	Handstück des Kraftmessers. Der weiße Stempel ist eindrückbar und wird durch die innenliegende Spiralfeder zurückgestellt. Die vollständigen Verbindungskabel und die Arduino-Platine sind nicht zu sehen. ....	40
<b>Abbildung 4:</b>	Bildschirmansicht während des Kraftmesser-Tests. ....	42
<b>Abbildung 5:</b>	Elektrodenanordnung zur EEG-Ableitung. Ref = Referenzelektrode, Gnd = Erdungselektrode, gnd für engl. <i>ground</i> , Masse. ....	47
<b>Abbildung 6:</b>	Anatomische Darstellung zweier linker Hände. Links, der M. abductor pollicis brevis (APB). Rechts, die Mm. interossei dorsales, wobei der FDI (engl. <i>first dorsal interosseus</i> ) der <i>erste</i> Muskel von links ist, in der Abbildung engl. Dorsal interossei muscles. Bildlizenz siehe Fußnote. ....	49
<b>Abbildung 7:</b>	Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Kraftmesser-Messung bei den Patienten. ....	55
<b>Abbildung 8:</b>	Bildschirmansicht des Stimulations-Computers. <b>Links:</b> 3D-Kopfmodell, basierend auf MRT-Bildgebung mit Darstellung der Lokalisationen der Stimulationspulse um das Tumorareal, je heller die Farbe der Stecknadel, desto stärker das EMG-Antwortsignal. <b>Rechts:</b> Kontinuierliche Ableitung der EMG-Kanäle mit gesonderter Anzeige des letzten MEP, Amplitude und Latenz. ....	56
<b>Abbildung 9:</b>	Schematische Darstellung des Gehirns von oben. In der rechten Hemisphäre sind M1 (rötlich), SMA (gelb) und der Handknob (roter Punkt) dargestellt. In der linken Hemisphäre sind die Positionen der Stimulationsspulen für die Probandenstimulation zu sehen. ....	59
<b>Abbildung 10:</b>	Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Probandenmessung. ....	62

- Abbildung 11:** Datenanalyse der Probandenstudie anhand der Krafteinstellungs-Kurve, schematische Darstellung. Die verschiedenen zu erreichenden Kraftniveaus wurden hierbei auf 1 normiert. Die beiden farblich verschiedenen Kurven stehen für unterschiedliche Testbedingungen, M1-, SMA- oder Sham-Stimulation, wobei stets M1- oder SMA- gegen die Sham-Stimulation verglichen wurde. Anhand des unterschiedlichen Kurvenverlaufs lassen sich die folgenden Parameter ableiten. **RT:** Reaktionszeit, **TTF:** Zeit bis Erreichen des geforderten Kraftniveaus, **FSE:** Force Scaling Error, Krafteinstellungs-Fehler, **TFE:** Target Force Error, Ziel-Kraftniveau-Fehler. FSE und TFE jeweils als Fläche unter der Kurve. TTF nicht eingezeichnet..... 70
- Abbildung 12:** Tumorlokalisationen und nTMS. **(A)** Bei allen Patienten lag ein Tumor in motoreloquentem Gebiet vor. Die verschiedenen Tumorausdehnungen sind hier in einer Grafik übereinandergelegt und farblich differenziert dargestellt. **(B)** Hirntumore der eingeschlossenen Patienten in der MRT-Schnittbildgebung..... 76
- Abbildung 13:** Kortikale Antwort auf einen TMS-Puls für die gesunde, Bildteil **A**, und die betroffene Hemisphäre, Bildteil **B**. Die farbigen Linien der beiden Schmetterlingsdiagramme zeigen die kortikale Antwort der somatosensorischen Elektroden aller zwölf Patienten mit der schwarzen Linie als Mittel. Im Vergleich der beiden Hemisphären zeigt die clusterbasierte statistische Auswertung eine signifikante Reduktion der P70-Komponente auf der betroffenen und ipsilateral zum Puls liegenden Seite. Auf Bildteil **C** ist topographisch das Ergebnis der t-Wert-Statistik zu sehen. Die statistisch signifikanten Elektroden sind als weiße Punkte markiert,  $p < 0,05$ , Clusterkorrektur. .... 80
- Abbildung 14:** Beta-Resonanz nach TMS. **(A)** Die TMS-Stimulation ergab eine Beta-Frequenzband-Synchronisation des ipsilateralen primärmotorischen Kortex sowohl der nicht-betroffenen, linke Spalte, als auch der betroffenen Hemisphäre, mittlere Spalte. Der topographische t-Statistik-Plot der clusterbasierten Analyse zeigte eine signifikante Reduktion dieser Beta-Resonanz für die somatosensorischen EEG-Elektroden der betroffenen Hemisphäre, rechte Spalte, Position der signifikanten Elektroden durch weiße Punkte dargestellt,  $p < 0,05$ , nach Cluster-Korrektur. **(B)** Die Zeit-Frequenz-Plots der durchschnittlichen somatosensorischen Stimulationsantwort der nicht-betroffenen, linke Spalte, und betroffenen Hemisphäre, mittlere Spalte, erbrachten eine Reduktion der Power im niedrigeren Beta-Frequenzband, 12 bis 20 Hz, zwischen 20 und 100 ms nach TMS, TFC1. Signifikante Frequenz- und



	Zeitabschnitte sind rot dargestellt, rechte Spalte. <b>(C)</b> Dazu in Kontrast steht eine signifikant höhere Kohärenz der Stimulationsdurchläufe, inter-trial coherence, ITC, wenn die nicht-betroffene, linke Spalte, und betroffene, mittlere Spalte, Hemisphäre verglichen werden. Signifikante Frequenz- und Zeitabschnitte sind wiederum in der rechten Spalte rot dargestellt. ....	82
<b>Abbildung 15:</b>	Beziehung zwischen Beta-Resonanz und motorischer Leistung .....	83
<b>Abbildung 16:</b>	Stimulationsort für SMA- und M1-Stimulation. Die Doppelpfeile zeigen die Rotation der Stimulationsspule an, horizontale für SMA- und für diagonal für M1-Stimulation.....	85
<b>Abbildung 17:</b>	Krafteinstellungs-Kurven des Kraftmesser-Versuchs mit Probanden. Jedes Diagramm zeigt eins der sechs Kraftniveaus in Prozent der vom Probanden erreichten Maximalkraft (Maximum Force Output, MFO), gemittelt über alle Probanden.....	87
<b>Abbildung 18:</b>	Fehler der Reaktionszeit. Die Reaktionszeit ist bei allen Kraftniveaus für repetitive Stimulation über M1 länger als nach Stimulation über SMA. Signifikant ist der Effekt nur für die mit * markierten Kraftniveaus, 16,5 und 99 Prozent MFO. ....	88
<b>Abbildung 19:</b>	Fehler der Krafteinstellungs-Zeit. Für das niedrigste Kraftniveau, 16,5 Prozent MFO, ist die Zeit bis zum Erreichen der geforderten Kraft signifikant verlängert, mit * markiert. Für die übrigen Kraftniveaus verhält sich dieser Parameter nahezu identisch. ....	89
<b>Abbildung 20:</b>	Fehler der Krafteinstellung. Weder durch repetitive Stimulation über M1 noch über SMA konnte ein signifikanter Effekt auf die Kraftentfaltung verzeichnet werden. Dies gilt für alle Kraftniveaus. ....	90
<b>Abbildung 21:</b>	Fehler der Zielkraft. Für die Kraftniveaus 16,5 und 33 % MFO ist eine signifikant größere Kraftentfaltung nach SMA-Stimulation gegenüber Sham zu verzeichnen, mit * markiert und stärker ausgeprägt bei 16,5 Prozent MFO, für M1-Stimulation trat ein mit Sham nahezu identischer Effekt auf. Für die höheren Kraftniveaus nimmt der Effekt weiter ab und ist nicht mehr signifikant. Der Fehler der Zielkraft beschreibt die Kraftabweichung nach Erreichen des geforderten Ziel-Kraftniveaus. ....	91

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Frequenzbänder neuronaler Oszillationen .....	31
<b>Tabelle 2:</b>	Definitionsbereiche zur Genauigkeitsanalyse des Kraftmesser-Experiments bei Patienten.....	64
<b>Tabelle 3:</b>	Verteilung der Tumorentitäten der eingeschlossenen Patienten .....	77
<b>Tabelle 4:</b>	Ergebnisse der behavioralen Parameter. MRCS: Medical Research Council Scale, GPT: Grooved Pegboard-Test, RTT: Reaktionszeit-Test, RT: Reaktionszeit, CRR: Rate korrekter Antworten.....	78
<b>Tabelle 5:</b>	Ergebnisse der TMS-Messungen. RMT: Motorische Ruheschwelle, MEP: Magnetisch evoziertes Potential.....	79
<b>Tabelle 6:</b>	Probandendaten. <b>RMT</b> : Motorische Schwelle in Ruhe, <b>StimInt</b> : Stimulationsintensität für die rTMS, 90% RMT, beide Werte in Prozent der maximalen Stimulationsintensität des TMS-Geräts. ....	86

## Literaturverzeichnis

- Akkal, D., Dum, R.P., Strick, P.L., 2007. Supplementary motor area and presupplementary motor area: Targets of basal ganglia and cerebellar output. *J. Neurosci.* 27, 10659–10673.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3134-07.2007>
- Androulidakis, A.G., Doyle, L.M.F., Yarrow, K., Litvak, V., Gilbertson, T.P., Brown, P., 2007. Anticipatory changes in beta synchrony in the human corticospinal system and associated improvements in task performance. *Eur. J. Neurosci.* 25, 3758–3765. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05620.x>
- Aumann, T.D., Prut, Y., 2015. Do sensorimotor  $\beta$ -oscillations maintain muscle synergy representations in primary motor cortex? *Trends Neurosci.*  
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.12.002>
- Baker, S.N., 2007. Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery. *Curr. Opin. Neurobiol.* 17, 649–655.  
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.01.007>
- Baker, S.N., Chiu, M., Fetz, E.E., 2006. Afferent encoding of central oscillations in the monkey arm. *J. Neurophysiol.* 95, 3904–3910.  
<https://doi.org/10.1152/jn.01106.2005>
- Baker, S.N., Olivier, E., Lemon, R.N., 1997. Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation. *J. Physiol.* 501, 225–241. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1997.225bo.x>
- Baker, S.N., Pinches, E.M., Lemon, R.N., 2003. Synchronization in monkey motor cortex during a precision grip task. II. Effect of oscillatory activity on corticospinal output. *J. Neurophysiol.* 89, 1941–1953.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00832.2002>
- Barber, A.D., Srinivasan, P., Joel, S.E., Caffo, B.S., Pekar, J.J., Mostofsky, S.H., 2012. Motor “dexterity”: Evidence that left hemisphere lateralization of motor circuit connectivity is associated with better motor performance in children. *Cereb. Cortex* 22, 51–59. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr062>
- Barker, A.T., Jalinous, R., Freeston, I.L., 1985. Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Bartolomei, F., Bosma, I., Klein, M., Baayen, J.C., Reijneveld, J.C., Postma, T.J., Heimans, J.J., Van Dijk, B.W., De Munck, J.C., De Jongh, A., Cover, K.S., Stam, C.J., 2006. How do brain tumors alter functional connectivity? A magnetoencephalography study. *Ann. Neurol.* 59, 128–138.  
<https://doi.org/10.1002/ana.20710>
- Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Woolrich, M.W., Smith, S.M., Wheeler-Kingshott, C.A.M., Boulby, P.A., Barker, G.J., Sillery, E.L., Sheehan, K., Ciccarelli, O., Thompson, A.J., Brady, J.M., Matthews, P.M., 2003. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat. Neurosci.* 6, 750–757.  
<https://doi.org/10.1038/nn1075>
- Ben-Shabat, E., Matyas, T.A., Pell, G.S., Brodtmann, A., Carey, L.M., 2015. The right supramarginal gyrus is important for proprioception in healthy and

- stroke-affected participants: A functional MRI study. *Front. Neurol.* 6, 248. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00248>
- Biabani, M., Fornito, A., Mutanen, T.P., Morrow, J., Rogasch, N.C., 2019. Characterizing and minimizing the contribution of sensory inputs to TMS-evoked potentials. *Brain Stimul.* 12, 1537–1552. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.009>
- Birbaumer, N., Schmidt, R.F., 2010a. Bewegung und Handlung, in: *Biologische Psychologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 255–295. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-95938-0\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-540-95938-0_13)
- Birbaumer, N., Schmidt, R.F., 2010b. Allgemeine Physiologie der Großhirnrinde, in: *Biologische Psychologie*. pp. 163–180. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-01651-6\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-642-01651-6_8)
- Bodranghien, F., Bastian, A., Casali, C., Hallett, M., Louis, E.D., Manto, M., Mariën, P., Nowak, D.A., Schmähmann, J.D., Serrao, M., Steiner, K.M., Strupp, M., Tilikete, C., Timmann, D., van Dun, K., 2016. Consensus Paper: Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndrome. *Cerebellum*. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0687-3>
- Bonato, C., Miniussi, C., Rossini, P.M., 2006. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: A TMS/EEG co-registration study. *Clin. Neurophysiol.* 117, 1699–1707. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.05.006>
- Bortoletto, M., Veniero, D., Thut, G., Miniussi, C., 2015. The contribution of TMS-EEG coregistration in the exploration of the human cortical connectome. *Neurosci. Biobehav. Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.014>
- Bray, J.H., Maxwell, S.E., 1982. Analyzing and Interpreting Significant MANOVAs. *Rev. Educ. Res.* 52, 340–367. <https://doi.org/10.3102/00346543052003340>
- Breathnach, C.S., 1992. Eduard Hitzig, neurophysiologist and psychiatrist. *Hist. Psychiatry* 3, 329–338. <https://doi.org/10.1177/0957154X9200301104>
- Brinkman, L., Stolk, A., Dijkerman, H.C., De Lange, F.P., Toni, I., 2014. Distinct roles for alpha- and beta-band oscillations during mental simulation of goal-directed actions. *J. Neurosci.* 34, 14783–14792. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2039-14.2014>
- Brovelli, A., Ding, M., Ledberg, A., Chen, Y., Nakamura, R., Bressler, S.L., 2004. Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: Directional influences revealed by Granger causality. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 9849–9854. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308538101>
- Capriotti, T., Terzakis, K., 2016. Parkinson Disease. *Home Healthc. now* 34, 300–307. <https://doi.org/10.1097/NHH.0000000000000398>
- Casula, E.P., Stampanoni Bassi, M., Pellicciari, M.C., Ponzio, V., Veniero, D., Peppe, A., Brusa, L., Stanzione, P., Caltagirone, C., Stefani, A., Koch, G., 2017. Subthalamic stimulation and levodopa modulate cortical reactivity in Parkinson's patients. *Park. Relat. Disord.* 34, 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.10.009>
- Chang, S.M., Parney, I.F., McDermott, M., Barker, F.G., Schmidt, M.H., Huang, W., Laws, E.R., Lillehei, K.O., Bernstein, M., Brem, H., Sloan, A.E., Berger, M., 2003. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome

- Project. *J. Neurosurg.* 98, 1175–1181.  
<https://doi.org/10.3171/jns.2003.98.6.1175>
- Chouinard, P.A., Paus, T., 2010. What have we learned from “perturbing” the human cortical motor system with transcranial magnetic stimulation? *Front. Hum. Neurosci.* 4, 173. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00173>
- Cirillo, J., Calabro, F.J., Perez, M.A., 2016. Impaired Organization of Paired-Pulse TMS-Induced I-Waves After Human Spinal Cord Injury. *Cereb. Cortex* 26, 2167–2177. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv048>
- Corti, M., Patten, C., Triggs, W., 2012. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of motor cortex after stroke: A focused review. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 91, 254–270.  
<https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e318228bf0c>
- Crinion, J., Ashburner, J., Leff, A., Brett, M., Price, C., Friston, K., 2007. Spatial normalization of lesioned brains: Performance evaluation and impact on fMRI analyses. *Neuroimage* 37, 866–875.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.065>
- D’Amico, R.S., Englander, Z.K., Canoll, P., Bruce, J.N., 2017. Extent of Resection in Glioma—A Review of the Cutting Edge. *World Neurosurg.* 103, 538–549. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.041>
- Davare, M., Duque, J., Vandermeeren, Y., Thonnard, J.L., Olivier, E., 2007. Role of the ipsilateral primary motor cortex in controlling the timing of hand muscle recruitment. *Cereb. Cortex* 17, 353–362.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhj152>
- Delorme, A., Makeig, S., 2004. EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J. Neurosci. Methods* 134, 9–21.  
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Engel, A.K., Fries, P., 2010. Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Curr. Opin. Neurobiol.* <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.015>
- Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Marston, N.A.U., Daskalakis, Z.J., De Castella, A., Kulkarni, J., 2003. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 1002–1008. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.1002>
- Fregni, F., Simon, D.K., Wu, A., Pascual-Leone, A., 2005. Non-invasive brain stimulation for Parkinson’s disease: A systematic review and meta-analysis of the literature. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 1614–1623.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069849>
- Frey, D., Schilt, S., Strack, V., Zdunczyk, A., Sler, J.R., Niraula, B., Vajkoczy, P., Picht, T., 2014. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro. Oncol.* 16, 1365–1372.  
<https://doi.org/10.1093/neuonc/nou110>
- Frey, D., Strack, V., Wiener, E., Jussen, D., Vajkoczy, P., Picht, T., 2012. A new approach for corticospinal tract reconstruction based on navigated transcranial stimulation and standardized fractional anisotropy values. *Neuroimage* 62, 1600–1609.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.059>
- Fries, P., 2015. Rhythms for Cognition: Communication through Coherence.

- Neuron 88, 220–235. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>
- Fries, P., 2005. A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn. Sci.* 9, 474–480. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.08.011>
- Fries, P., Nikolić, D., Singer, W., 2007. The gamma cycle. *Trends Neurosci.* 30, 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.005>
- Galléa, C., De Graaf, J.B., Bonnard, M., Pailhous, J., 2005. High level of dexterity: Differential contributions of frontal and parietal areas. *Neuroreport* 16, 1271–1274. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000176514.17561.94>
- Gerloff, C., Corwell, B., Chen, R., Hallett, M., Cohen, L.G., 1997. Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain* 120, 1587–1602. <https://doi.org/10.1093/brain/120.9.1587>
- Gerloff, C., Richard, J., Hadley, J., Schulman, A.E., Honda, M., Hallett, M., 1998. Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain* 121, 1513–1531. <https://doi.org/10.1093/brain/121.8.1513>
- Goetz, S.M., Deng, Z. De, 2017. The development and modelling of devices and paradigms for transcranial magnetic stimulation. *Int. Rev. Psychiatry* 29, 115–145. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1305949>
- Gómez-Puerta, J.A., Miesbach, W., 2009. Chapter 12 Antiphospholipid Syndrome Associated with Malignancies. *Handb. Syst. Autoimmune Dis.* 10, 149–154. [https://doi.org/10.1016/S1571-5078\(08\)00412-1](https://doi.org/10.1016/S1571-5078(08)00412-1)
- Goss, D.A., Hoffman, R.L., Clark, B.C., 2012. Utilizing transcranial magnetic stimulation to study the human neuromuscular system. *J. Vis. Exp.* 1–11. <https://doi.org/10.3791/3387>
- Grandchamp, R., Delorme, A., 2011. Single-trial normalization for event-related spectral decomposition reduces sensitivity to noisy trials. *Front. Psychol.* 2, 236. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00236>
- Gray, W.A., Palmer, J.A., Wolf, S.L., Borich, M.R., 2017. Abnormal EEG Responses to TMS during the Cortical Silent Period Are Associated with Hand Function in Chronic Stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 31, 666–676. <https://doi.org/10.1177/1545968317712470>
- Gross, J., Pollok, B., Dirks, M., Timmermann, L., Butz, M., Schnitzler, A., 2005. Task-dependent oscillations during unimanual and bimanual movements in the human primary motor cortex and SMA studied with magnetoencephalography. *Neuroimage* 26, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.025>
- Groß, S., 2011. Ereigniskorrelierte Oszillationen nach Präsentation alkoholbezogener Hinweisreize in der visuellen Modalität bei alkoholabhängigen Patienten. Univ. Bremen.
- Hallett, M., 2007. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron.* <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hallett, M., 2000. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406, 147–150. <https://doi.org/10.1038/35018000>
- Hatiboglu, M.A., Prabhu, S., Weinberg, J., Shah, K., Sawaya, R., 2009. Surgical treatment of supplementary motor area lesions. *Turk. Neurosurg.* 19, 306–

- 307.
- Hordacre, B., Ghosh, R., Goldsworthy, M.R., Ridding, M.C., 2019. Transcranial Magnetic Stimulation-EEG Biomarkers of Poststroke Upper-Limb Motor Function. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 28. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104452>
- Houdayer, E., Labyt, E., Cassim, F., Bourriez, J.L., Derambure, P., 2006. Relationship between event-related beta synchronization and afferent inputs: Analysis of finger movement and peripheral nerve stimulations. *Clin. Neurophysiol.* 117, 628–636. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.001>
- Hoyer, E.H., Celnik, P.A., 2011. Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation. *Restor. Neurol. Neurosci.* 29, 395–409. <https://doi.org/10.3233/RNN-2011-0611>
- Ilmoniemi, R.J., Kičić, D., 2010. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr.* <https://doi.org/10.1007/s10548-009-0123-4>
- Ji, G.J., Yu, F., Liao, W., Wang, K., 2017. Dynamic aftereffects in supplementary motor network following inhibitory transcranial magnetic stimulation protocols. *Neuroimage* 149, 285–294. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.035>
- Jones, C.R.G., Rosenkranz, K., Rothwell, J.C., Jahanshahi, M., 2004. The right dorsolateral prefrontal cortex is essential in time reproduction: An investigation with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp. Brain Res.* 158, 366–372. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-1912-3>
- Julkunen, P., Säisänen, L., Könönen, M., Vanninen, R., Kälviäinen, R., Mervaala, E., 2013. TMS-EEG reveals impaired intracortical interactions and coherence in Unverricht-Lundborg type progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Epilepsy Res.* 106, 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.04.001>
- Kaneko, T., Caria, M.A., Asanuma, H., 1994. Information processing within the motor cortex. II. Intracortical connections between neurons receiving somatosensory cortical input and motor output neurons of the cortex. *J. Comp. Neurol.* 345, 172–184. <https://doi.org/10.1002/cne.903450203>
- Keller, C.J., Honey, C.J., Mégevand, P., Entz, L., Ulbert, I., Mehta, A.D., 2014. Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0528>
- Kennerley, S.W., Sakai, K., Rushworth, M.F.S., 2004. Organization of Action Sequences and the Role of the Pre-SMA. *J. Neurophysiol.* 91, 978–993. <https://doi.org/10.1152/jn.00651.2003>
- Kermadi, I., Liu, Y., Tempini, A., Rouiller, E.M., 1997. Effects of reversible inactivation of the supplementary motor area (SMA) on unimanual grasp and bimanual pull and grasp performance in monkeys. *Somatosens. Mot. Res.* 14, 268–280. <https://doi.org/10.1080/08990229770980>
- Khademi, F., Royter, V., Gharabaghi, A., 2018. Distinct beta-band oscillatory circuits underlie corticospinal gain modulation. *Cereb. Cortex* 28, 1502–1515. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy016>
- Kilavik, B.E., Zaepffel, M., Brovelli, A., MacKay, W.A., Riehle, A., 2013. The ups and downs of beta oscillations in sensorimotor cortex. *Exp. Neurol.* 245, 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.09.014>
- Kobayashi, M., Pascual-Leone, A., 2003. Transcranial magnetic stimulation in

- neurology. *Lancet Neurol.* [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00321-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00321-1)
- Komssi, S., Kähkönen, S., 2006. The novelty value of the combined use of electroencephalography and transcranial magnetic stimulation for neuroscience research. *Brain Res. Rev.* <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.008>
- Komssi, S., Kähkönen, S., Ilmoniemi, R.J., 2004. The Effect of Stimulus Intensity on Brain Responses Evoked by Transcranial Magnetic Stimulation. *Hum. Brain Mapp.* 21, 154–164. <https://doi.org/10.1002/hbm.10159>
- Krainik, A., Duffau, H., Capelle, L., Cornu, P., Boch, A.L., Mangin, J.F., Le Bihan, D., Marsault, C., Chiras, J., Lehericy, S., 2004. Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology* 62, 1323–1332. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000120547.83482.B1>
- Kristeva, R., Patino, L., Omlor, W., 2007. Beta-range cortical motor spectral power and corticomuscular coherence as a mechanism for effective corticospinal interaction during steady-state motor output. *Neuroimage* 36, 785–792. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.025>
- Laplaine, D., Talairach, J., Meininger, V., Bancaud, J., Orgogozo, J.M., 1977. Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *J. Neurol. Sci.* 34, 301–314. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(77\)90148-4](https://doi.org/10.1016/0022-510X(77)90148-4)
- Lefaucheur, J.P., 2006. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurophysiol. Clin.* 36, 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.08.011>
- Lemon, R.N., van der Burg, J., 1979. Short-latency peripheral inputs to thalamic neurones projecting to the motor cortex in the monkey. *Exp. Brain Res.* 36, 445–462. <https://doi.org/10.1007/BF00238515>
- Lioumis, P., Kičić, D., Savolainen, P., Mäkelä, J.P., Kähkönen, S., 2009. Reproducibility of TMS - Evoked EEG responses. *Hum. Brain Mapp.* 30, 1387–1396. <https://doi.org/10.1002/hbm.20608>
- Litvak, V., Komssi, S., Scherg, M., Hoehstetter, K., Classen, J., Zaaroor, M., Pratt, H., Kähkönen, S., 2007. Artifact correction and source analysis of early electroencephalographic responses evoked by transcranial magnetic stimulation over primary motor cortex. *Neuroimage* 37, 56–70. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.015>
- Liu, J., Morel, A., Wannier, T., Rouiller, E.M., 2002. Origins of callosal projections to the supplementary motor area (SMA): A direct comparison between pre-SMA and SMA-proper in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 443, 71–85. <https://doi.org/10.1002/cne.10087>
- Liu, Y., Rouiller, E.M., 1999. Mechanisms of recovery of dexterity following unilateral lesion of the sensorimotor cortex in adult monkeys, in: *Experimental Brain Research*. Springer Verlag, pp. 149–159. <https://doi.org/10.1007/s002210050830>
- Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W.K., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Kleihues, P., Ellison, D.W., 2016. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 131, 803–820.



- <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., Rizzolatti, G., 1993. Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 338, 114–140.  
<https://doi.org/10.1002/cne.903380109>
- Machetanz, K., Gallotti, A.L., Leao Tatagiba, M.T., Liebsch, M., Trakolis, L., Wang, S., Tatagiba, M., Gharabaghi, A., Naros, G., 2021. Time-Frequency Representation of Motor Evoked Potentials in Brain Tumor Patients. *Front. Neurol.* 11, 633224. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.633224>
- Maier, M.A., Armand, J., Kirkwood, P.A., Yang, H.W., Davis, J.N., Lemon, R.N., 2002. Differences in the corticospinal projection from primary motor cortex and supplementary motor area to macaque upper limb motoneurons: An anatomical and electrophysiological study. *Cereb. Cortex* 12, 281–296.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/12.3.281>
- Manganotti, P., Acler, M., Masiero, S., Del Felice, A., 2015. TMS-evoked N100 responses as a prognostic factor in acute stroke. *Funct. Neurol.* 30, 125–130. <https://doi.org/10.11138/FNeur/2015.30.2.125>
- Maris, E., Oostenveld, R., 2007. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J. Neurosci. Methods* 164, 177–190.  
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>
- Marquer, A., Barbieri, G., Pérennou, D., 2014. The assessment and treatment of postural disorders in cerebellar ataxia: A systematic review. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 57, 67–78. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2014.01.002>
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Huber, R., Esser, S.K., Singh, H., Tononi, G., 2005. Neuroscience: Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* (80- ). 309, 2228–2232. <https://doi.org/10.1126/science.1117256>
- Massimini, M., Tononi, G., Huber, R., 2009. Slow waves, synaptic plasticity and information processing: Insights from transcranial magnetic stimulation and high-density EEG experiments. *Eur. J. Neurosci.* 29, 1761–1770.  
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06720.x>
- Matsunaga, K., Maruyama, A., Fujiwara, T., Nakanishi, R., Tsuji, S., Rothwell, J.C., 2005. Increased corticospinal excitability after 5 Hz rTMS over the human supplementary motor area. *J. Physiol.* 562, 295–306.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.070755>
- Mazaheri, A., Jensen, O., 2010. Rhythmic pulsing: Linking ongoing brain activity with evoked responses. *Front. Hum. Neurosci.* 4, 177.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00177>
- McFarland, D.J., Miner, L.A., Vaughan, T.M., Wolpaw, J.R., 2000. Mu and beta rhythm topographies during motor imagery and actual movements. *Brain Topogr.* 12, 177–186. <https://doi.org/10.1023/A:1023437823106>
- Meeus, O.M., De Ridder, D., Van De Heyning, P.H., 2009. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in tinnitus patients. *B-ENT* 5, 89–100.
- Mense, S., 2014. ZNS – Aufbau und Organisation, in: Aumüller, G. (Ed.), *Duale Reihe Anatomie*. Thieme, Stuttgart, pp. 1097–1262.
- Mestre, T.A., 2016. Chorea. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* 22, 1186–1207.  
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000349>
- Mima, T., Matsuoka, T., Hallett, M., 2001. Information flow from the sensorimotor cortex to muscle in humans. *Clin. Neurophysiol.* 112, 122–

126. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00515-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00515-0)
- Mima, T., Matsuoka, T., Hallett, M., 2000a. Functional coupling of human right and left cortical motor areas demonstrated with partial coherence analysis. *Neurosci. Lett.* 287, 93–96. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01165-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01165-4)
- Mima, T., Steger, J., Schulman, A.E., Gerloff, C., Hallett, M., 2000b. Electroencephalographic measurement of motor cortex control of muscle activity in humans. *Clin. Neurophysiol.* 111, 326–337. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00229-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00229-1)
- Mirchandani, A.S., Beyh, A., Lavrador, J.P., Howells, H., Dell’Acqua, F., Vergani, F., 2020. Altered corticospinal microstructure and motor cortex excitability in gliomas: an advanced tractography and transcranial magnetic stimulation study. *J. Neurosurg.* 1–9. <https://doi.org/10.3171/2020.2.jns192994>
- Nachev, P., Kennard, C., Husain, M., 2008. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 856–869. <https://doi.org/10.1038/nrn2478>
- Naito, E., Ehrsson, H.H., Geyer, S., Zilles, K., Roland, P.E., 1999. Illusory arm movements activate cortical motor areas: A positron emission tomography study. *J. Neurosci.* 19, 6134–6144. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-14-06134.1999>
- Nakamura, H., Kitagawa, H., Kawaguchi, Y., Tsuji, H., 1996. Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neurosci. Lett.* 210, 45–48. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12659-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12659-8)
- Naros, G., Gharabaghi, A., 2015. Reinforcement learning of self-regulated  $\beta$ -oscillations for motor restoration in chronic stroke. *Front. Hum. Neurosci.* 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00391>
- Naros, G., Lehnertz, T., Leão, M.T., Ziemann, U., Gharabaghi, A., 2020. Brain State-dependent Gain Modulation of Corticospinal Output in the Active Motor System. *Cereb. Cortex* 30, 371–381. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz093>
- Naros, G., Naros, I., Grimm, F., Ziemann, U., Gharabaghi, A., 2016. Reinforcement learning of self-regulated sensorimotor  $\beta$ -oscillations improves motor performance. *Neuroimage* 134, 142–152. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.016>
- Nelson, L., Lapsiwala, S., Houghton, V.M., Noyes, J., Sadrzadeh, A.H., Moritz, C.H., Meyerand, M.E., Badie, B., 2002. Preoperative mapping of the supplementary motor area in patients harboring tumors in the medial frontal lobe. *J. Neurosurg.* 97, 1108–1114. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.5.1108>
- Nikulin, V. V., Kičić, D., Kähkönen, S., Ilmoniemi, R.J., 2003. Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation: Evidence for changes in cortical excitability related to movement. *Eur. J. Neurosci.* 18, 1206–1212. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02858.x>
- Nitsche, M.A., Paulus, W., 2009. Noninvasive Brain Stimulation Protocols in the Treatment of Epilepsy: Current State and Perspectives. *Neurotherapeutics* 6, 244–250. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.01.003>

- Nowak, D.A., Voss, M., Huang, Y.Z., Wolpert, D.M., Rothwell, J.C., 2005. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand area of the primary motor cortex disturbs predictive grip force scaling. *Eur. J. Neurosci.* 22, 2392–2396. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04425.x>
- Obhi, S.S., Haggard, P., Taylor, J., Pascual-Leone, A., 2002. rTMS to the supplementary motor area disrupts bimanual coordination. *Motor Control* 6, 319–332. <https://doi.org/10.1123/mcj.6.4.319>
- Oda, K., Yamaguchi, F., Enomoto, H., Higuchi, T., Morita, A., 2018. Prediction of recovery from supplementary motor area syndrome after brain tumor surgery: Preoperative diffusion tensor tractography analysis and postoperative neurological clinical course. *Neurosurg. Focus* 44, E3. <https://doi.org/10.3171/2017.12.FOCUS17564>
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., Schoffelen, J.M., 2011. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput. Intell. Neurosci.* 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Paus, T., 2005. Inferring causality in brain images: A perturbation approach. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1652>
- Paus, T., Sipila, P.K., Strafella, A.P., 2001. Synchronization of neuronal activity in the human primary motor cortex by transcranial magnetic stimulation: An EEG study. *J. Neurophysiol.* 86, 1983–1990. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.4.1983>
- Peters, D.M., Fridriksson, J., Stewart, J.C., Richardson, J.D., Rorden, C., Bonilha, L., Middleton, A., Gleichgerrcht, E., Fritz, S.L., 2018. Cortical disconnection of the ipsilesional primary motor cortex is associated with gait speed and upper extremity motor impairment in chronic left hemispheric stroke. *Hum. Brain Mapp.* 39, 120–132. <https://doi.org/10.1002/hbm.23829>
- Pfurtscheller, G., Lopes Da Silva, F.H., 1999. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles. *Clin. Neurophysiol.* [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00141-8)
- Pfurtscheller, G., Stancák, A., Neuper, C., 1996. Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 98, 281–293. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00258-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00258-8)
- Pfurtscheller, G., Zalaudek, K., Neuper, C., 1998. Event-related beta synchronization after wrist, finger and thumb movement. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. - Electromyogr. Mot. Control* 109, 154–160. [https://doi.org/10.1016/S0924-980X\(97\)00070-2](https://doi.org/10.1016/S0924-980X(97)00070-2)
- Picazio, S., Veniero, D., Ponzio, V., Caltagirone, C., Gross, J., Thut, G., Koch, G., 2014. Prefrontal control over motor cortex cycles at beta frequency during movement inhibition. *Curr. Biol.* 24, 2940–2945. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.10.043>
- Picht, T., Strack, V., Schulz, J., Zdunczyk, A., Frey, D., Schmidt, S., Vajkoczy,

- P., 2012. Assessing the functional status of the motor system in brain tumor patients using transcranial magnetic stimulation. *Acta Neurochir. (Wien)*. 154, 2075–2081. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1494-y>
- Pogosyan, A., Gaynor, L.D., Eusebio, A., Brown, P., 2009. Boosting Cortical Activity at Beta-Band Frequencies Slows Movement in Humans. *Curr. Biol.* 19, 1637–1641. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.07.074>
- Porter, L.L., 1996. Somatosensory input onto pyramidal tract neurons in rodent motor cortex. *Neuroreport* 7, 2309–2315. <https://doi.org/10.1097/00001756-199610020-00008>
- Potgieser, A.R.E., de Jong, B.M., Wagemakers, M., Hoving, E.W., Groen, R.J.M., 2014. Insights from the supplementary motor area syndrome in balancing movement initiation and inhibition. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 960. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00960>
- Poulet, E., Haesebaert, F., Saoud, M., Suaud-Chagny, M.F., Brunelin, J., 2010. Treatment of schizophrenic patients and rTMS. *Psychiatr. Danub.* 22, S143-6.
- Premoli, I., Castellanos, N., Rivolta, D., Belardinelli, P., Bajo, R., Zipser, C., Espenhahn, S., Heidegger, T., Müller-Dahlhaus, F., Ziemann, U., 2014. TMS-EEG signatures of GABAergic neurotransmission in the human cortex. *J. Neurosci.* 34, 5603–5612. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5089-13.2014>
- Prentice, M.J., Fisher, N.I., 1995. Statistical Analysis of Circular Data. *J. R. Stat. Soc. Ser. A (Statistics Soc.)* 158, 190. <https://doi.org/10.2307/2983422>
- Reimer, J., Hatsopoulos, N.G., 2010. Periodicity and evoked responses in motor cortex. *J. Neurosci.* 30, 11506–11515. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5947-09.2010>
- Rimmele, D.L., Frey, B.M., Cheng, B., Schulz, R., Krawinkel, L.A., Bönstrup, M., Braass, H., Gerloff, C., Thomalla, G., 2018. Association of extrapyramidal tracts' integrity with performance in fine motor skills after stroke. *Stroke* 49, 2928–2932. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022706>
- Rinne, P., Hassan, M., Fernandes, C., Han, E., Hennessy, E., Waldman, A., Sharma, P., Soto, D., Leech, R., Malhotra, P.A., Bentley, P., 2018. Motor dexterity and strength depend upon integrity of the attention-control system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 115, E536–E545. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715617115>
- Rizzolatti, G., Luppino, G., 2001. The cortical motor system. *Neuron*. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00423-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00423-8)
- Roach, B.J., Mathalon, D.H., 2008. Event-related EEG time-frequency analysis: An overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34, 907–926. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn093>
- Rogasch, N.C., Thomson, R.H., Farzan, F., Fitzgibbon, B.M., Bailey, N.W., Hernandez-Pavon, J.C., Daskalakis, Z.J., Fitzgerald, P.B., 2014. Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: Importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. *Neuroimage* 101, 425–439. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.037>
- Roland, P.E., Larsen, B., Lassen, N.A., Skinhoj, E., 1980. Supplementary motor

- area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J. Neurophysiol.* 43, 118–136.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1980.43.1.118>
- Rosanova, M., Casali, A., Bellina, V., Resta, F., Mariotti, M., Massimini, M., 2009. Natural frequencies of human corticothalamic circuits. *J. Neurosci.* 29, 7679–7685. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0445-09.2009>
- Rosenberg, K., Nossek, E., Liebling, R., Fried, I., Shapira-Lichter, I., Hendler, T., Ram, Z., 2010. Prediction of neurological deficits and recovery after surgery in the supplementary motor area: A prospective study in 26 patients - Clinical article. *J. Neurosurg.* 113, 1152–1163.  
<https://doi.org/10.3171/2010.6.JNS1090>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., Pascual-Leone, A., Avanzini, G., Bestmann, S., Berardelli, A., Brewer, C., Canli, T., Cantello, R., Chen, R., Classen, J., Demitrack, M., Di Lazzaro, V., Epstein, C.M., George, M.S., Fregni, F., Ilmoniemi, R., Jalinous, R., Karp, B., Lefaucheur, J.P., Lisanby, S., Meunier, S., Miniussi, C., Miranda, P., Padberg, F., Paulus, W., Peterchev, A., Porteri, C., Provost, M., Quartarone, A., Rotenberg, A., Rothwell, J., Ruohonen, J., Siebner, H., Thut, G., Valls-Solè, J., Walsh, V., Ugawa, Y., Zangen, A., Ziemann, U., 2009. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* 120, 2008–2039.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Rossini, P.M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L.G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., Di Lazzaro, V., Ferreri, F., Fitzgerald, P.B., George, M.S., Hallett, M., Lefaucheur, J.P., Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Rossi, S., Rothwell, J.C., Siebner, H.R., Ugawa, Y., Walsh, V., Ziemann, U., 2015. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* 126, 1071–1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
- Rossiter, H.E., Boudrias, M.H., Ward, N.S., 2014. Do movement-related beta oscillations change after stroke? *J. Neurophysiol.* 112, 2053–2058.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00345.2014>
- Rothwell, J.C., 1997. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J. Neurosci. Methods* 74, 113–122.  
[https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(97\)02242-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(97)02242-5)
- Rothwell, J.C., 1993. Evoked potentials, magnetic stimulation studies, and event-related potentials. *Curr. Opin. Neurol.*  
<https://doi.org/10.1097/00019052-199310000-00007>
- Rouiller, E.M., Liang, F., Babalian, A., Moret, V., Wiesendanger, M., 1994. Cerebellothalamic and pallidothalamic projections to the primary and supplementary motor cortical areas: A multiple tracing study in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 345, 185–213.  
<https://doi.org/10.1002/cne.903450204>
- Ruan, J., Bludau, S., Palomero-Gallagher, N., Caspers, S., Mohlberg, H., Eickhoff, S.B., Seitz, R.J., Amunts, K., 2018. Cytoarchitecture, probability maps, and functions of the human supplementary and pre-supplementary

- motor areas. *Brain Struct. Funct.* 223, 4169–4186.  
<https://doi.org/10.1007/s00429-018-1738-6>
- Ruddy, K.L., Leemans, A., Carson, R.G., 2017. Transcallosal connectivity of the human cortical motor network. *Brain Struct. Funct.* 222, 1243–1252.  
<https://doi.org/10.1007/s00429-016-1274-1>
- Ruff, R.M., Parker, S.B., 1993. Gender- and age-specific changes in motor speed and eye-hand coordination in adults: normative values for the Finger Tapping and Grooved Pegboard Tests. *Percept. Mot. Skills* 76, 1219–1230.  
<https://doi.org/10.2466/pms.1993.76.3c.1219>
- Rushworth, M.F.S., Hadland, K.A., Paus, T., Sipila, P.K., 2002. Role of the human medial frontal cortex in task switching: A combined fMRI and TMS study. *J. Neurophysiol.* 87, 2577–2592.  
<https://doi.org/10.1152/jn.2002.87.5.2577>
- Sailor, J., Meyerand, M.E., Moritz, C.H., Fine, J., Nelson, L., Badie, B., Haughton, V.M., 2003. Supplementary Motor Area Activation in Patients with Frontal Lobe Tumors and Arteriovenous Malformations. *Am. J. Neuroradiol.* 24, 1837–1842.
- Schubotz, R.I., Von Cramon, D.Y., 2003. Functional-anatomical concepts of human premotor cortex: Evidence from fMRI and PET studies, in: *NeuroImage*. Academic Press Inc.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.014>
- Schultz, W., 2016. Reward functions of the basal ganglia. *J. Neural Transm.* 123, 679–693. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1510-0>
- Seghier, M.L., 2008. Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magn. Reson. Imaging* 26, 594–601.  
<https://doi.org/10.1016/j.mri.2007.10.010>
- Selnes, O.A., 1991. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. *Neurology* 41, 1856–1856.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.41.11.1856-a>
- Serrien, D.J., Strens, L.H.A., Oliviero, A., Brown, P., 2002. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area (SMA) degrades bimanual movement control in humans. *Neurosci. Lett.* 328, 89–92. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00499-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00499-8)
- Shimizu, T., Hosaki, A., Hino, T., Sato, M., Komori, T., Hirai, S., Rossini, P.M., 2002. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* 125, 1896–1907.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awf183>
- Shinoura, N., Midorikawa, A., Yamada, R., Hiromitsu, K., Itoi, C., Saito, S., Yagi, K., 2017. Operative Strategies during Awake Surgery Affect Deterioration of Paresis a Month after Surgery for Brain Lesions in the Primary Motor Area. *J. Neurol. Surgery, Part A Cent. Eur. Neurosurg.* 78, 368–373.  
<https://doi.org/10.1055/s-0036-1586252>
- Shitara, H., Shinozaki, T., Takagishi, K., Honda, M., Hanakawa, T., 2013. Movement and afferent representations in human motor areas: A simultaneous neuroimaging and transcranial magnetic/peripheral nerve-stimulation study. *Front. Hum. Neurosci.* 7.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00554>
- Singer, W., 1999. Neuronal synchrony: A versatile code for the definition of

- relations? *Neuron*. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80821-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80821-1)
- Sollmann, N., Bulubas, L., Tanigawa, N., Zimmer, C., Meyer, B., Krieg, S.M., 2017. The variability of motor evoked potential latencies in neurosurgical motor mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation. *BMC Neurosci.* 18. <https://doi.org/10.1186/s12868-016-0321-4>
- Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L.G., Benecke, R., Classen, J., 2000. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation, *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/123.3.572>
- Stenning, S., Freedman, L., Bleehen, N., 1990. Prognostic factors in malignant glioma - development of a prognostic index. *J. Neurooncol.* 47–55.
- Steyvers, M., Etoh, S., Sauner, D., Levin, O., Siebner, H.R., Swinnen, S.P., Rothwell, J.C., 2003. High-frequency transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area reduces bimanual coupling during anti-phase but not in-phase movements. *Exp. Brain Res.* 151, 309–317. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1490-9>
- Stinear, C.M., Barber, P.A., Smale, P.R., Coxon, J.P., Fleming, M.K., Byblow, W.D., 2007. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 130, 170–180. <https://doi.org/10.1093/brain/awl333>
- Thickbroom, G.W., Byrnes, M.L., Archer, S.A., Mastaglia, F.L., 2002. Motor outcome after subcortical stroke: MEPs correlate with hand strength but not dexterity. *Clin. Neurophysiol.* 113, 2025–2029. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00318-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00318-8)
- Thiel, A., Habedank, B., Winhuisen, L., Herholz, K., Kessler, J., Haupt, W.F., Heiss, W.D., 2005. Essential language function of the right hemisphere in brain tumor patients. *Ann. Neurol.* 57, 128–131. <https://doi.org/10.1002/ana.20342>
- Tremblay, P., Gracco, V.L., 2009. Contribution of the pre-SMA to the production of words and non-speech oral motor gestures, as revealed by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Brain Res.* 1268, 112–124. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.076>
- Tremblay, S., Rogasch, N.C., Premoli, I., Blumberger, D.M., Casarotto, S., Chen, R., Di Lazzaro, V., Farzan, F., Ferrarelli, F., Fitzgerald, P.B., Hui, J., Ilmoniemi, R.J., Kimiskidis, V.K., Kugiumtzis, D., Lioumis, P., Pascual-Leone, A., Pellicciari, M.C., Rajji, T., Thut, G., Zomorodi, R., Ziemann, U., Daskalakis, Z.J., 2019. Clinical utility and prospective of TMS–EEG. *Clin. Neurophysiol.* <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.01.001>
- Van Der Werf, Y.D., Paus, T., 2006. The neural response to transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. I. Intracortical and cortico-cortical contributions. *Exp. Brain Res.* 175, 231–245. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0551-2>
- van Wijk, B.C.M., Beek, P.J., Daffertshofer, A., 2012. Neural synchrony within the motor system: What have we learned so far? *Front. Hum. Neurosci.* 6, 252. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00252>
- Varela, F., Lachaux, J.P., Rodriguez, E., Martinerie, J., 2001. The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 229–239. <https://doi.org/10.1038/35067550>
- Vergani, F., Lacerda, L., Martino, J., Attems, J., Morris, C., Mitchell, P., De

- Schotten, M.T., Dell'Acqua, F., 2014. White matter connections of the supplementary motor area in humans. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85, 1377–1385. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307492>
- Verwey, W.B., Lammens, R., Van Honk, J., 2002. On the role of the SMA in the discrete sequence production task: A TMS study. *Neuropsychologia* 40, 1268–1276. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00221-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00221-4)
- Vlachos, A., Funke, K., Ziemann, U., 2017. Untersuchung und Modulation kortikaler Inhibition mittels transkranieller Magnetstimulation. *Neuroforum* 23, 13–22. <https://doi.org/10.1515/nf-2016-1103>
- Weller, 2012. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. *NeuroTransmitter* 23, 65–65. <https://doi.org/10.1007/s15016-012-0582-9>
- White, O., Davare, M., Andres, M., Olivier, E., 2013. The role of left supplementary motor area in grip force scaling. *PLoS One* 8, e83812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083812>
- Witham, C.L., Riddle, C.N., Baker, M.R., Baker, S.N., 2011. Contributions of descending and ascending pathways to corticomuscular coherence in humans. *J. Physiol.* 589, 3789–3800. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.211045>
- Womelsdorf, T., Fries, P., 2006. Neuronal coherence during selective attentional processing and sensory-motor integration. *J. Physiol. Paris* 100, 182–193. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2007.01.005>
- Wurzinger, L.J., 2010. Kurze Handmuskeln, in: Aumüller, G. (Ed.), *Duale Reihe Anatomie*. Thieme, Stuttgart, pp. 446–448.
- Zhang, S., Ide, J.S., Li, C.S.R., 2012. Resting-state functional connectivity of the medial superior frontal cortex. *Cereb. Cortex* 22, 99–111. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr088>
- Zhang, Y., Chen, Y., Bressler, S.L., Ding, M., 2008. Response preparation and inhibition: The role of the cortical sensorimotor beta rhythm. *Neuroscience* 156, 238–246. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.06.061>
- Zschocke, S., Hansen, H.-C., 2012a. Entstehungsmechanismen des EEG, in: *Klinische Elektroenzephalographie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 1–29. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-19943-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-19943-1_1)
- Zschocke, S., Hansen, H.-C., 2012b. Ableitung des EEG, in: *Klinische Elektroenzephalographie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 31–67. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-19943-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-19943-1_2)



## **Erklärung zum Eigenanteil**

Die Konzeption der Studien erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Georgios Naros, zu Beginn Assistenzarzt und inzwischen Fach- und Oberarzt an der Klinik für Neurochirurgie in Tübingen.

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung durch Dr. med. Georgios Naros von mir eigenständig und teilweise in Zusammenarbeit mit ihm durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit dem Betreuer Dr. Georgios Naros.

Ich versichere, das Manuskript selbständig, in Anleitung durch Dr. med. Georgios Naros, verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 25.08.2021

## Danksagung

Zuerst danke ich Herrn Professor Tatagiba für die Zurverfügungstellung des Promotionsprojekts an der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Tübingen. Ein weiterer Dank richtet sich an die medizinische Fakultät der Universität Tübingen, die mir 2014 und 2015 die Teilnahme am IZKF-Promotionskolleg gewährte.

Mein ganz besonderer Dank geht an Dr. Georgios Naros, den Betreuer für meine Promotion, der mir in vielen, auch schweren Stunden mit reichlich gutem Rat, Können und Erfahrung zur Seite gestanden hat. Für den immer sehr fruchtbaren fachlichen Austausch und auch darüber hinaus bedanke ich mich ganz herzlich.

Wie wohl bei jedem Promotionsprojekt gab es auch bei meinem ausgedehnte Durststrecken. Insbesondere in den schweren Phasen doch auch in der gesamten übrigen Zeit wäre ein motiviertes Fortkommen schwer gewesen, wenn nicht Unterstützung von außen da gewesen wäre. Diese Unterstützung kam ganz besonders von meiner damaligen Freundin Kim von Scheidt, die inzwischen zu meiner Frau geworden ist. Ihre anhaltenden und stoischen Ermunterungen, den Mut in schweren Phasen nicht fallen zu lassen, ließen mich oft weiterarbeiten, wenn sie darunter auch sicherlich mehr als einmal Frust von meiner Seite abbekam.

Doch nicht nur von ihr ging eine kraftvolle Unterstützung aus. Ohne die Fähigkeiten, die mir allein meine Mutter gab und ohne die ich nicht zu dem Menschen geworden wäre, der ich sein darf, hätte ich das Projekt nicht bewältigt. Von meiner Mutter, Sabine Wiesinger, und auch meiner Schwester, Käthe Wiesinger, geht eine große positive Kraft auf mich aus... Ein Dank in Worten fällt mir an dieser Stelle schwer.

Einen letzten Dank möchte ich Jörg Griesemann aussprechen, von dem ich seit Jahren vieles über die Grundsätze von Naturwissenschaft lernen durfte, was mir einen besonderen Blick verschaffte. Für das Lektorieren dieser Arbeit bedanke ich mich darüber hinaus herzlich.