

**Der Einfluss der sensomotorischen oszillatorischen
Hirnaktivität auf die kortikospinale Erregbarkeit
bei transkranieller magnetischer Stimulation**

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

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

vorgelegt von

Lehnertz, Tobias

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Gharabaghi
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Ackermann

**Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet**

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
1 Einleitung	7
1.1 Grundlagen.....	7
1.1.1 Geschichte und Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation.....	7
1.1.2 Navigierte TMS-Systeme	9
1.1.3 Einflussfaktoren auf die Amplitude motorisch evozierter Potenziale nach TMS	12
1.1.4 Bewegungsassoziierte elektroenzephalographische Veränderungen	15
1.1.5 μ -Rhythmus und β -Rhythmus	17
1.1.6 Abhängigkeit der MEP von der EEG-Hintergrundaktivität.....	18
1.1.7 Schnittstelle zwischen Mensch (Gehirn) und Maschine (Computer) - Brain-Computer-Interface	21
1.2 Problemstellung, Zielsetzung und Gliederung.....	22
2 Material & Methoden.....	24
2.1 Studie 1.....	24
2.1.1 Probanden.....	24
2.1.2 Versuchsaufbau und -vorbereitung	25
2.1.3 Versuchsdurchführung	34
2.2 Studie 2.....	40
2.2.1 Probanden.....	40
2.2.2 Versuchsaufbau und -vorbereitung	40
2.2.3 Versuchsdurchführung	41

2.3	Datenanalyse.....	45
3	Ergebnisse.....	49
3.1	Ergebnisse der ersten Studie.....	49
3.1.1	Verhalten der EMG-Hintergrundaktivität und der MEP-Amplitude in Abhängigkeit vom Aktivierungszustand des Motorsystems	49
3.1.2	Korrelation zwischen EMG-Hintergrundaktivität und MEP-Amplitude	53
3.1.3	Korrelationsanalyse zwischen „pre-Stim“ EEG-Aktivität und MEP- Amplitude	54
3.2	Ergebnisse der zweiten Studie.....	57
3.2.1	Korrelation zwischen EMG-Hintergrundaktivität und MEP-Amplitude	57
3.2.2	Korrelationsanalyse zwischen „pre-Stim“ EEG-Aktivität und MEP- Amplitude	58
4	Diskussion.....	60
4.1	Allgemeines.....	60
4.2	Diskussion der Ergebnisse der ersten Studie.....	62
4.2.1	Zusammenhang zwischen Muskelaktivität und MEP-Amplitude	63
4.2.2	Zusammenhang zwischen EEG-Aktivität und MEP-Amplitude	63
4.2.3	μ - und β -Oszillationen als Kommunikatoren im Motorsystem	66
4.2.4	Die kortikale Integrationsfunktion von γ	68
4.2.5	Möglicher Einfluss des haptischen „Feedbacks“ auf die MEP	70
4.3	Diskussion der Ergebnisse der zweiten Studie	72
4.3.1	Sensomotorische Oszillationen: μ und β	72

4.3.2 Ergebnisinterpretation der zweiten Studie.....	72
4.4 Zusammenführende Betrachtung und Ausblick.....	74
5 Zusammenfassung	75
6 Verzeichnisse.....	78
6.1 Abkürzungsverzeichnis.....	78
6.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	80
6.3 Literaturverzeichnis.....	82
7 Erklärung zum Eigenanteil	91
8 Danksagung.....	92

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

1.1.1 Geschichte und Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation

Als gegen Ende des 19. Jahrhunderts die ersten Versuche mit zeitlich veränderbaren Magnetfeldern durchgeführt wurden, beobachtete man schnell die zahlreichen, vor allem kognitiven Effekte, die diese Form der Stimulation auf den Menschen einschließlich seines Nervensystems hat (Zyss, 2008). Neben sogenannten Magnetophosphenen, die visuellen Wahrnehmungen wie z.B. Lichtblitzen entsprechen, konnten zu dieser Zeit auch zentrale Reaktionen wie Kreislaufstörungen und Schwindelattacken durch d'Arsonval am Collège de France in Paris in seinen Versuchen mit Starkstromspulen beobachtet werden. 1959 konnten Kolin et al. an Fröschen zeigen, dass es möglich ist, mit Hilfe zeitlich veränderbarer Magnetfelder über präparierte periphere Nervenfasern Muskelkontraktionen zu erzeugen (Kolin et al., 1959). Dies war der erste wichtige Beweis dafür, dass mit Hilfe starker Magnetfelder eine Depolarisation von Neuronen auslösbar ist, die zu elektromyographisch ableitbaren, muskulären Antworten führt. Zwar erkannte man schnell das Potenzial der Magnetfeldstimulation für den Menschen, allerdings scheiterte ihre klinische Einführung anfangs an mangelnder Handlichkeit und Effektivität. Ein wichtiger Schritt bei der Entwicklung klinisch einsetzbarer Stimulationsspulen gelang 1985 Barker und Kollegen, die der Öffentlichkeit eine modernere, handlichere Variante der sogenannten transkraniellen Magnetstimulation (TMS) an der University of Sheffield vorstellten (Barker et al., 1985). Unter Verwendung sogenannter Doppelspulen (syn.: Achterspule, Schmetterlingsspule) konnten zwei Magnetfelder erstmals präziser überlagert werden, was eine fokussiertere Stimulation kortikaler Areale ermöglichte (Barker et al., 1985). Auch damals schon bestand die Absicht darin, neuronale Strukturen zu Forschungs- und Behandlungszwecken nicht-invasiv und möglicherweise sogar dauerhaft beeinflussen zu können. Die TMS stellte dabei einen wichtigen Schritt hin zu diesem Ziel dar.

Im Allgemeinen wird bei dieser Stimulationsform ein kurzer, kaum wahrnehmbarer Magnetimpuls über eine Stimulationsspule durch die knöchernen Schädeldecke hindurch in die Großhirnrinde appliziert und so ein Aktionspotenzial ausgelöst. Im Motorkortex stimuliert TMS dabei insbesondere kortikale Neuronen der Schicht V, entweder direkt, oder aber indirekt über Interneurone (Rothwell et al., 1991; Nakamura et al., 1996). Die so erzeugte Hyper- bzw. Depolarisation führt über die motorischen Bahnen zu elektromyographisch ableitbaren motorischen Antworten.

Nach der klinischen Einführung 1985 stellte sich die transkranielle Magnetstimulation binnen kurzer Zeit als nützliches Instrument verschiedener Fachbereiche heraus. Anwendung findet sie seitdem zum Beispiel in den Neurowissenschaften, der Neurophysiologie, der Neurologie und der Psychiatrie (Siebner und Ziemann, 2007; Zaman et al., 2008). Auf der Suche nach alternativen Formen der Anwendbarkeit wurden Anfang der neunziger Jahre neue Wege eingeschlagen. So machte der klassische Einsatz der Einzelpulsstimulation bzw. Doppelpulsstimulation eine Entwicklung hin zur repetitiven TMS (rTMS) mit Frequenzraten von 1-60 Hz durch (Zaman et al., 2008), wengleich auch heute noch die Methode der Stimulation mit einzelnen Magnetpulsen in vielen Studien ihren Einsatz findet. So hat diese z.B. eine wichtige Funktion bei der Untersuchung und Evaluierung der Integrität und Exzitabilität des kortikospinalen Systems (Ziemann et al. 2008, Goss et al., 2012).

Seit Einführung des Systems Mitte der achtziger Jahre hat sich das Einsatzspektrum der TMS in Forschung und Klinik kontinuierlich erweitert. Neben der Anwendung in Diagnostik und Behandlung von Krankheiten wie dem Tinnitus (Meeus et al., 2009), der Parkinson-Krankheit (Fregni et al., 2005), der Epilepsie (Nitsche & Paulus, 2009) und auch von affektiven Störungen wie der Schizophrenie (Poulet et al., 2010) und von Depression (George, 2010) sind vor allem auch die Ergebnisse in der Behandlung von Patienten mit motorischen Defiziten nach Schlaganfall vielversprechend (siehe z.B. Lefaucheur, 2006,

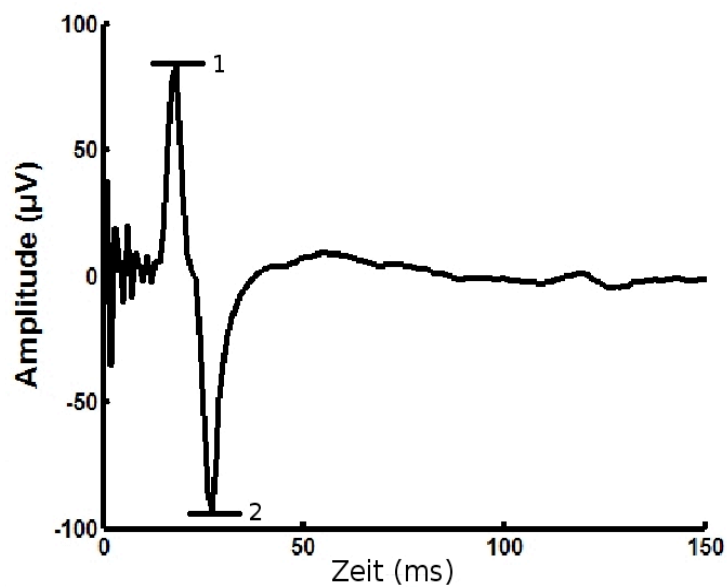
Ziemann et al., 2008; Hoyer & Celnik, 2011; Corti et al., 2011, Di Pino et al., 2014). Der Einsatz von TMS hat sich als wirksame Methode in Bezug auf das „Priming“ der kortikalen Exzitabilität auf nachfolgende motorische Aufgaben herausgestellt (Ziemann und Siebner, 2008; Bolognini et al., 2009). Die Forschung hat sich hierbei unter anderem die Verbesserung neurophysiologischer Langzeitergebnisse nach stattgehabtem Schlaganfall zum Ziel gesetzt. So unterstützt die Stimulation mit TMS die Entwicklung lang andauernder plastischer Veränderungen des motorischen Systems während und nach physiotherapeutischem Training (Bolognini et al., 2009, De Pino et al, 2014). Auch heute noch zeichnet sich diese Form der nicht-invasiven Stimulation deshalb durch einen wachsenden Einsatz in Klinik und Forschung aus (Horvath et al., 2011; Ziemann, 2011, Goss et al., 2012).

1.1.2 Navigierte TMS-Systeme

Nach einem Schlaganfall geht es meist um das Wiedererlangen motorischer Fertigkeiten. Wie oben bereits erwähnt, stellt eine Möglichkeit mit vielversprechender Zukunftsperspektive die transkranielle Magnetstimulation dar. Der Einsatz von TMS zur Förderung motorischen Lernens und damit zur Behandlung motorischer Defizite nach einem Schlaganfall bleibt jedoch limitiert, solange es nicht möglich ist, die Stimulationsparameter an das strukturelle und funktionelle Muster der individuellen kortikospinalen Konnektivität des Patienten anzupassen. Diese Stimulationsparameter umfassen auch die exakte Lokalisierung des optimalen Stimulationsortes. Ein effektiver Stimulationsplan hat die genaue Bestimmung von solchen Arealen des Motorkortex zum Ziel, bei deren Stimulation es möglich ist, die verbleibende motorische Restfunktion der Muskulatur durch präzise Ansteuerung zu reaktivieren. Dabei wird der Bereich des Motorkortex, bei dem die Stimulation mit gleichbleibend hoher Intensität die größten peripher ableitbaren, motorisch evozierten Potenziale (MEP) auslöst im Folgenden als motorischer „Hot-Spot“ bezeichnet. MEP sind dabei unmittelbar auf einen Stimulationsimpuls folgende, elektromyographisch ableitbare, muskuläre Antworten. Die Latenzzeit und die mittlere Amplitudengröße der

MEP stellen bei gleichbleibender Stimulationsintensität indirekt ein Maß für die Präzision und die Effektivität der Stimulation dar. Dies belegen zahlreiche Studien, die diese Parameter als Referenz für die Effekte der unterschiedlichen Stimulationsbedingungen verwenden (siehe z.B. Kang et al., 2011; Säisänen et al., 2011; Touge et al., 2012). Vergleichsweise geringe Latenzzeiten und hohe Amplituden der MEP spiegeln dabei eine effektive Stimulation wider.

Abbildung 1: Motorisch evoziertes Potenzial.



Typische Latenzzeit von 14-16 ms nach einem Impuls der transkraniellen Magnetstimulation, abgeleitet am M. extensor digitorum. Der Bereich zwischen den mit „1“ und „2“ gekennzeichneten Maximalwerten des MEP stellt dessen Amplitude dar.

Eine Möglichkeit der Optimierung von Stimulationsergebnissen im Sinne einer Verbesserung elektromyographischer Antworten stellt die MRT-navigierte transkranielle Magnetstimulation dar. Bashir et al. wiesen in einer Studie unter Zuhilfenahme eines navigierten rTMS-Gerätes und dessen Vergleich mit einer nicht-navigierten rTMS-Variante an gesunden Probanden eine Reihe von Vorteilen des navigierten Systems nach. So konnten sie beispielsweise zeigen, dass das navigierte System die physiologischen und verhaltensbezogenen Effekte von niederfrequenter rTMS, welche über dem Motorkortex appliziert wurde, im Vergleich zur nicht-navigierten Variante verbessert. Unter anderem zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Reaktionszeit bei Bewegungsabläufen der Hand sowie eine Zunahme der Greifkraft ipsilateral zur unterschwellig stimulierten Hemisphere. Diese Effekte waren beim nicht-navigierten System zwar grundsätzlich vergleichbar, erreichten hier jedoch keine Signifikanz (Bashir et al., 2011).

Auch Julkunen et al. konnten durch den direkten Vergleich beider Systeme die Vorteile der navigierten Variante bestätigen. Neben einer räumlich präziseren Stimulation fielen hier vor allem auch die stabileren MEP mit signifikant höherer Amplitude und kürzerer Latenzzeit auf (Julkunen et al., 2009).

Viele neuere Studien greifen mittlerweile auf navigierte TMS-Systeme zurück, die über zuvor angefertigte magnetresonanztomographische Aufnahmen des Probanden bzw. Patienten und die dazugehörige Software individuell gesteuert werden können. So kann die Stimulationsspule über ein 3D-Modell des Gehirns schnell und einfach in die für die Stimulation erforderliche exakte Ausgangsposition gebracht werden. Der zuvor bestimmte „Hot-Spot“ kann auch nach Unterbrechung der Stimulation millimetergenau wiedergefunden werden, wodurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse steigt, da genaue Angaben über den Stimulationsort und die Abweichung einzelner Impulse vom „Hot-Spot“ gemacht werden können. Zudem kann die tangentielle Haltung der Spule über der Kalotte durch die Navigation überwacht und nötigenfalls korrigiert werden (Reviews zum Thema von Lotze, 2010 und Ruohonen & Karhu, 2010).

Auch die beiden vorliegenden Studien nutzen diese Vorteile der navigierten TMS. Eine genaue Beschreibung des verwendeten TMS-Navigationssystems findet sich im Methodenteil.

1.1.3 Einflussfaktoren auf die Amplitude motorisch evozierter Potenziale nach TMS

Immer wieder wird in der Literatur die Notwendigkeit von „intelligenten Stimulationsparametern“, die individuell an die Bedürfnisse der Patienten angepasst werden können, betont (Ruohonen & Karhu, 2010; Hoyer & Celnik, 2011). Neben der präzisen Lokalisierung des Stimulationscoils über dem Kortex, welche über navigierte TMS-Systeme gewährleistet werden kann, stellt sich hier vor allem die Frage nach dem *exakten Stimulationszeitpunkt*.

Um zeitlich präzise stimulieren zu können ist es notwendig den genauen Ablauf physiologischer Prozesse vom Beginn der Bewegungsinitiierung - auf neuronaler Ebene - bis hin zur Beendigung der Bewegungsausführung - auf muskulärer Ebene - zu kennen und diese Kenntnisse in den Stimulationsprozess einzubeziehen. Der Stimulationsimpuls sollte im richtigen Augenblick appliziert werden um die Effekte der Stimulation zu maximieren.

Zur zeitlichen Optimierung der Stimulation gehört auch die Wahl eines geeigneten Stimulationsverfahrens. Die anfangs beschriebene Methode der repetitiven TMS weist zwar in vielen Bereichen Erfolge hinsichtlich der genannten neurowissenschaftlichen und therapeutischen Anwendungsgebiete auf; dennoch ist eine zeitlich präzise Stimulation bezüglich oben genannter Kriterien mit ihr nicht möglich. Ursächlich hierfür sind die in zuvor festgelegten Zeitabständen (1-60 Hz) applizierten Impulssalven. Diese modulieren unabhängig vom aktuellen Ausmaß der kortikalen Exzitabilität die entsprechenden kortikalen Areale. Eine Stimulation des Motorkortex findet also auch dann statt, wenn der Patient bzw. Proband aus elektroenzephalographischer Sicht noch gar nicht bereit ist für die Initiierung und Ausführung der Bewegung. Um dies zu vermeiden wurde in den

vorliegenden beiden Studien das Verfahren der Einzelpulsstimulation angewendet. Dieses ermöglicht es zeitlich präziser in Momenten der Bereitschaft des motorischen Systems zu stimulieren.

Neben der Stimulationsart müssen weitere wichtige Faktoren berücksichtigt werden, welche ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die motorisch evozierten Potenziale nehmen. So ist bekannt, dass der TMS-Effekt u.a. abhängig ist vom Dehnungszustand des Muskels und von dessen Voraktivierung (Kap. 1.1.3; Lewis et al., 2001; Lewis & Byblow, 2002; Coxon et al., 2005a; Bolognini et al., 2009; Chye et al., 2010; Touge et al. 2012). Ebenso scheint es einen Zusammenhang zwischen der elektroenzephalographischen Hintergrundaktivität des Gehirns und den Effekten der TMS zu geben (Kap. 1.1.5 – 1.1.7; Mitchell et al., 2007; van Elswijk et al., 2010, Takemi et al., 2013, Schulz et al. 2013).

Lewis et al. (2001) untersuchten den Einfluss phasischer Modulation auf die kortikomotorische Exzitabilität während passiver Bewegungen der oberen Extremität. Stimuliert wurde zu 8 verschiedenen Zeitpunkten, während die Faust der Probanden in 3 verschiedenen Frequenzen passiv geöffnet und geschlossen wurde. Dabei wurden die MEP der Vorderarmmuskulatur bei Flexion und Extension bestimmt. Die Ergebnisse ließen darauf schließen, dass bei höherer Bewegungsfrequenz eine größere Modulation der Erregbarkeit motorischer Bahnen stattfindet. Es wurde eine starke positive Korrelation zwischen der Kontraktionsphase des Muskels und den resultierenden MEP beobachtet. In der Entspannungsphase des Muskels zeigten sich hingegen vergleichsweise geringere MEP-Amplituden (Lewis et al., 2001).

In einer Folgestudie mit ähnlichem Versuchsaufbau konnten Lewis & Byblow diese Ergebnisse reproduzieren. Hier zeigte sich auch, dass keine Veränderungen der MEP entstehen wenn die Gelenke in festen Positionen ohne Bewegung gehalten werden. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Rückmeldung über Spindelrezeptoren die plausibelste Erklärung für diese Form

der neuromuskulären Antworten auf die Stimulation während dynamischer Bewegungen darstellt (Lewis & Byblow, 2002).

Chye et al. (2010) verglichen an gesunden Probanden den Einfluss von aktivem und passivem Öffnen und Schließen der Hand sowie einer fixierten Handstellung auf die resultierenden MEP-Amplituden. Die kortikomotorische Exzitabilität war auch hier in der Kontraktionsphase im Vergleich zur Entspannungsphase des Muskels erhöht. Dies war sowohl für die aktive, als auch für die passive Faustbewegung der Fall, was ebenfalls eine Abhängigkeit der MEP vom Dehnungszustand des Muskels nahelegt. Zusätzlich zeigte sich anhand der MEP-Amplituden, dass sich dieser Effekt bei aktiver Bewegung wesentlich ausgeprägter darstellt. Die elektromyographischen Antworten des M. extensor carpi radialis waren hierbei durchweg höher als die des M. flexor carpi radialis (Chye et al., 2010).

Coxon et al. (2005a) konnten ebenfalls signifikant höhere MEP-Amplituden während der Kontraktionsphase der Unterarmmuskulatur nachweisen. Zusätzlich fiel ihnen auf, dass während der Entspannungsphase der Muskulatur bei zunehmender Stimulationsintensität auch die Abnahme der MEP-Amplitude offensichtlicher wird. Im direkten Vergleich von zwei unterschiedlich großen, passiv durchgeführten Bewegungsamplituden der Hand, zeigte sich, dass die muskulären Antworten in Form von MEP in der Phase der größeren Bewegungsamplitude eine deutlichere Zunahme erfuhren. Die Autoren schlugen ein thixotropes Verhalten des motorischen Systems als Erklärung vor (Coxon et al., 2005a).

Vor allem die Bewegungsphase, in welcher stimuliert wird, beeinflusst also die Ausprägung der muskulären Antworten. Am effektivsten ist die Stimulation während der Kontraktionsphase des Muskels und während großer, schnell ausgeführter Bewegungsamplituden. Dass diese grundlegenden Erkenntnisse durchaus auch physiotherapeutische Konsequenzen für z.B. Schlaganfallpatienten haben können, belegen Studien, die sich die simultane

Verwendung von TMS und Physiotherapie zu Rehabilitationszwecken erfolgreich zu Nutzen machen (Bolognini et al., 2009; BueteFisch et al., 2011; Chang et al., 2012).

BueteFisch et al. (2011) untersuchten in ihrer Studie an Schlaganfallpatienten den Einfluss der Kombination aus TMS und motorischem Training auf die Reorganisation neuronaler Strukturen in M1. Sie schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Kombination beider Verfahren die neuronale Reorganisation anregt und zu einer assoziierten Abnahme der GABAergen Hemmung führt (BueteFisch et al., 2011).

1.1.4 Bewegungsassoziierte elektroenzephalographische Veränderungen

Zur zeitlich abgestimmten Applikation von TMS-Impulsen während einer Bewegungsintention bei gelähmten Patienten ist ein System nötig, dass die Bereitschaft zur Ausführung der Bewegung trotz lähmungsbedingter Aufhebung der muskulären Aktivität in den Extremitäten widerspiegelt. Der Zustand der Bewegungsinitiierung, -ausführung und -nachbereitung, ist im EEG an spezifischen, im Folgenden näher beschriebenen Frequenzmustern erkennbar.

Für die Beurteilung der bewegungsassoziierten enzephalographischen Aktivität spielt vor allem die zeitliche Veränderung der kortikalen Exzitabilität eine entscheidende Rolle. Es zeigt sich ein spezifisches Muster an bewegungsassoziierten neuronalen Veränderungen unmittelbar vor, während und nach der Bewegungsausführung. Die Reaktionszeit bis zur Durchführung einer willkürlichen Bewegung beträgt hierbei in der Regel circa 200 ms (Chen & Hallett, 1999). Die meisten Erkenntnisse zur Beurteilung des zeitlichen Verlaufs der Veränderungen der Erregbarkeit des Motorkortex stammen aus physiologischen Studien unter Verwendung von Elektroenzephalogrammen (EEG), Magnetoenzephalogrammen (MEG) oder der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS). Die Studien zeigen, dass es bei einfachen willkürlichen Bewegungen, in sogenannten „simple reaction time“-Aufgaben,

circa 80 ms vor Beginn der ersten Antworten im Elektromyogramm („EMG-Onset“) zu einem Anstieg der kortikospinalen Exzitabilität im Bereich des Motorkortex kommt (Chen & Hallett, 1999). Dieser Anstieg setzt bei selbstbestimmten Bewegungen 20 ms früher ein, also 100 ms vor „EMG-Onset“ (Chen et al., 1998) und nimmt bis zum „EMG-Onset“ kontinuierlich zu (Tomberg & Caramia, 1991; Pascual-Leone et al., 1992; Chen et al., 1998). Unmittelbar nach Beendigung der EMG-Aktivität („EMG-Offset“) folgt eine Phase mit gesteigerter kortikospinaler Aktivität circa 0-160 ms nach „EMG-Offset“, in der viele der Motoneurone weiter oberhalb des Grundlinienniveaus entladen (Riehle & Requin, 1989). Diese Phase wird gefolgt von einer Zeitspanne mit reduzierter kortikospinaler Exzitabilität, circa 500-1000 ms nach „EMG-Offset“ (Chen & Hallett, 1999). Dieser Zustand entspricht einer sogenannten ereignisbezogenen Synchronisation (ERS) und spiegelt Hypothesen zufolge einen inaktiven Zustand des Kortex wider, mit reduzierter Erregbarkeit bzw. gesteigerter Hemmung der entsprechenden Neuronen (Pfurtscheller et al., 1996; Chen & Hallett, 1999). Rhythmische Schwingungen können sich nicht nur als ERS zeigen, sondern ebenso als ereignisbezogene Desynchronisationen (ERD). Diese ERD beginnen circa 1,5 Sekunden vor „EMG-Onset“ und dauern zwischen 0,75 und 2,0 Sekunden nach „EMG-Onset“ an (Salmelin et al., 1995; Leocani et al., 1997). ERD und ERS sind durch EEG bzw. MEG messbar und stellen elementare Eigenschaften des menschlichen Gehirns dar (Linás, 1988). ERD drücken dabei am wahrscheinlichsten einen Zustand kortikaler Aktivierung aus (Pfurtscheller et al., 1996). Diese bewegungsassoziierten Synchronisations- und Desynchronisationsmuster werden in speziellen Frequenzbereichen des Elektroencephalogramms beobachtet, sodass sensomotorischen Oszillationen im sogenannten Mu- (μ) bzw. Beta-Bereich (β) eine zentrale Rolle beim Verständnis kortiko-kortikaler und kortiko-muskulärer Kommunikation zukommt.

1.1.5 μ -Rhythmus und β -Rhythmus

Das Grundkonzept der kortikalen Informationsverarbeitung beruht auf Potenzialänderungen einzelner Gehirnzellen. Diese können bei entsprechender räumlicher Anordnung in ihrer Summe mit Hilfe der Elektroenzephalographie auf der Kopfoberfläche abgeleitet werden. Die elektrische Hirnaktivität kann dabei innerhalb eines Spektrums von 0 Hz bis ca. 90 Hz in einzelne Frequenzbänder mit rhythmischen Oszillationen sowie spezifischen Funktionen eingeteilt werden.

Zwei wichtige Frequenzbänder in Bezug auf bewegungsassoziierte elektroenzephalographische Aktivität stellen der μ -Rhythmus und der β -Rhythmus dar (McFarland et al., 2000). Die Abnahme der Power in diesen Frequenzbereichen repräsentiert einen Zustand der Bereitschaft des motorischen Systems für die Ausführung von Bewegungen (van Wijk et al., 2012). Unter Power versteht man dabei im EEG ein lokales Maß oszillatorischer Aktivität innerhalb eines bestimmten Frequenzbandes. Eine Desynchronisation in den beiden Frequenzbereichen kann sowohl bei der Ausführung von Bewegungen, als auch bei deren bloßer Bewegungsvorstellung beobachtet werden (McFarland et al., 2000).

Während der μ -Rhythmus in Frequenzbereichen von 8-12 Hz einzuordnen ist, weist der β -Rhythmus ein breiteres Frequenzspektrum von 12-30 Hz auf und wird aufgrund dessen in „Low Beta Waves“ (12.5-16 Hz, „Beta 1 Power“); „Beta Waves“ (16.5–20 Hz, „Beta 2 Power“) und „High Beta Waves“ (20.5-28 Hz, „Beta 3 Power“) unterteilt (Fein & Allen, 2005). Viele frühere Studien belegen, dass der 10-Hz-Rhythmus vor allem im somatosensorischen Kortex generiert wird, während der 20-Hz-Rhythmus überwiegend im Motorkortex entsteht (Salmelin & Hari, 1994; Salmelin et al., 1995; Pfurtscheller et al., 1996; Salenius et al., 1997). Früh erkannte man, dass die Desynchronisation des μ -Rhythmus, welche einer sogenannten ereignisbezogenen Desynchronisation entspricht (ERD), bereits 1,5 Sekunden vor dem Einsetzen selbstbestimmter Bewegungen

auftritt und somit am wahrscheinlichsten der funktionellen Aktivierung bewegungsassoziierter kortikaler Areale in der Vorbereitungsphase der Bewegungsinitiierung entspricht (Toro et al., 1994). MEG-Studien zeigen eine gesteigerte 10-Hz und 20-Hz Aktivität (ERS) nach selbstbestimmten Bewegungen, wobei der Anstieg der 20-Hz Aktivität dem der 10-Hz Aktivität um 300 ms vorausgeht (Salmelin & Hari, 1994; Salmelin et al., 1995). Man nimmt zudem an, dass die regelmäßige kortikale oszillatorische Aktivität im β -Rhythmus als Signal für die Aufrechterhaltung des Status quo angesehen werden kann (Engel & Fries, 2010). Eine Abnahme der Aktivität des β -Rhythmus wird hingegen beobachtet wenn eine Zustandsänderung erwartet, beabsichtigt oder geplant ist (Engel & Fries, 2010). Im Bereich des Motorkortex ist der β -Rhythmus assoziiert mit isotonischen Bewegungen, während es unmittelbar vor und während einer Bewegungsänderungen zu einer Abnahme der Aktivität in diesem Frequenzbereich kommt (Baumeister et al., 2008).

1.1.6 Abhängigkeit der MEP von der EEG-Hintergrundaktivität

Aufbauend auf diesem Wissen haben Mitchell et al. (2007) in einer Studie mit transkranieller elektrischer und magnetischer Stimulation versucht die Rolle der elektroenzephalographischen Hintergrundaktivität in Bezug auf die resultierenden MEP-Amplituden zu klären. Anlass für diese Studie war die häufig beobachtete hohe Variabilität der MEP während der Stimulation, die von den Autoren auf einen vermuteten Störfaktor im motorischen System zurückgeführt wurde. Zwei Parameter wurden dabei auf ihren Zusammenhang zur Amplitudengröße muskulärer Antworten hin untersucht: Die EMG- und die EEG-Hintergrundaktivität im sensomotorischen Kortex, jeweils unmittelbar vor der Stimulation. Der Effekt der Stimulation (durchschnittliche Größe der MEP-Amplituden) wurde mit den unterschiedlichen Phasen und Amplituden der oszillatorischen EEG-Aktivität und der EMG-Hintergrundaktivität verglichen. Bei der EMG-Hintergrundaktivität konnte sich, wie aus früheren Studien zu erwarten war (Kap. 1.1.3), ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Level der EMG-Präaktivität und den korrespondierenden muskulären Antworten nach

TMS nachweisen lassen. Im Gegensatz dazu bestand unabhängig von der untersuchten EEG-Frequenz zwischen der EEG-Aktivität und der MEP-Amplitude kein eindeutig signifikanter Zusammenhang. Der Verdacht liegt jedoch nahe, dass die Oszillationen vor allem im β -Band (wichtiger Frequenzbereich bei „Motortasks“) einige der Variabilitäten bezüglich der MEP-Amplituden während der Stimulation verursachen können, da sich der Verursacher der Variabilitäten bei eindeutig positiver Korrelation zwischen EMG-Aktivität und MEP-Amplitude auf muskulärer Ebene nicht zu finden scheint. Vermutet wird also, dass die frequenzspezifische Oszillation selbst, unmittelbar vor dem Stimulationsimpuls, einen Einfluss auf die MEP-Amplitude und somit auf die Variabilität der motorischen Antworten nimmt. Dies wird von den Autoren mit als Grund dafür angesehen, dass der oszillatorische Zustand des Gehirns vor Bewegungen normalerweise unterdrückt wird (ERD). Dennoch bleibt der Großteil der Variabilitäten der motorischen Antworten nach TMS unklar und ist demzufolge möglicherweise auf andere Faktoren im motorischen System zurückzuführen (Mitchell et al., 2007). Eine klare Beziehung zwischen β -Rhythmus und MEP-Amplitude bleibt hier folglich offen.

Auch McAllister et al. (2011) gehen von der Annahme aus, dass die Ergebnisse der Stimulation vom Aktivitätszustand des Gehirns zum Zeitpunkt der Stimulation abhängen. Eine eindeutige Korrelation zwischen MEP und EEG-Aktivität konnte allerdings nicht gezeigt werden.

In der Annahme, dass ein Zustand der Desynchronisation im Beta-Frequenzbereich unmittelbar vor und während der Bewegungsausführung in Verbindung mit einer gesteigerten Bereitschaft des kortikomuskulären Systems für die Bewegungsinitiierung steht - und umgekehrt -, untersuchten Schulz et al. (2013) den Einfluss frequenzspezifischer Oszillationen auf motorisch evozierte Potenziale. Anhand einer Reaktionszeit-Aufgabe in der randomisiert während ERS und ERD mittels Einzelpuls-TMS stimuliert wurde, konnte gezeigt werden, dass die MEP umso kleiner ausfallen, je höher die „Power“ im Beta-Frequenzbereich unmittelbar vor der Stimulation war. Bei niedriger „Power“ im

Sinne einer ERD konnte der gegenteilige Effekt nachgewiesen werden. Es muss hier folglich von einem hemmenden Einfluss der ERS und einem bahnenden Einfluss der ERD in sensomotorischen Hirnarealen ausgegangen werden. Messbar wird dies in der Summe anhand der Durchschnittsgröße der resultierenden MEP-Amplituden. Diese Annahme gilt für den Beta-Frequenzbereich (15-30 Hz) (Schulz et al., 2013).

Auch bei der Vorstellung von Bewegungen kann eine Desynchronisation in speziellen Frequenzbereichen in sensomotorischen Hirnarealen beobachtet werden (Takemi et al. 2013). Unklar bleibt ob die Erregbarkeit des sensomotorischen Kortex in Korrelation mit einer ERD sensomotorischer Rhythmen (mu und beta) steht. Mit dieser Thematik setzen sich Takemi et al. (2013) auseinander indem sie während vorgestellter Handbewegungen motorisch evozierte Potenziale mittels TMS erzeugten und daraufhin den Zusammenhang zwischen Erregbarkeit des primären motorischen Kortex und ERD festgelegter Frequenzbereiche untersuchten. Es konnte gezeigt werden, dass eine ERD während der Bewegungsvorstellung in Verbindung mit signifikant erhöhten MEP-Amplituden steht. Die Autoren schlussfolgerten, dass das Ausmaß der Desynchronisation während der Bewegungsvorstellung die Erregbarkeit des sensomotorischen Kortex widerspiegelt.

Eine Schwierigkeit in der Untersuchung dieses Zusammenhangs liegt in der hohen intraindividuellen Variabilität der bewegungsassoziierten EEG-Signale (Amassian et al., 1989). Eine Reduktion dieser Variabilität sollte zu einer Verbesserung der Stimulationsergebnisse führen. Dies kann beispielsweise durch eine Form von Konditionierung erfolgen, bei der durch haptisches oder visuelles „Feedback“ das gezielte Einnehmen bestimmter Hirnzustände trainiert wird. Eine Technik, die das vermag, ist die im Folgenden näher beschriebene BCI-Technik (Neuper et al, 2003; Nicolas-Alonso & Gomez-Gil, 2012).

1.1.7 Schnittstelle zwischen Mensch (Gehirn) und Maschine (Computer) – Brain-Computer-Interface

Bewegungsassoziierte, kortikale Desynchronisationsmuster in speziellen Frequenzbereichen spiegeln die Absicht zur Ausführung von Bewegungen wider (Chen & Hallett, 1999). Diese Bewegungsabsicht ist elektroenzephalographisch darstellbar, was sich die „Brain-Computer-Interface“ (BCI) Technik als Grundlage zu Nutze macht. Ein „Brain-Computer-Interface“, zu deutsch „Gehirn-Computer-Schnittstelle“, ist eine Form der Kommunikation zwischen Mensch und Maschine, die ohne die Aktivierung des peripheren Nervensystems und unter Verwendung von Hirnsignalen eine Verbindung zwischen Mensch und Maschine schafft. So ist es möglich, durch gezieltes Training und ohne muskuläre Mitbeteiligung eine Steuerung von speziell konzipierten Trainingssystemen zu erreichen. Grundlage dieser Technik ist die Tatsache, dass schon die Vorstellung eines Verhaltens, z.B. einer Bewegung, wie oben beschrieben zu elektroenzephalographischen Veränderungen führt, die dann wiederum in Steuersignale umgewandelt werden (Wolpaw & Birbaumer 2002, Nicolas-Alonso & Gomez-Gil 2012, Shih et al., 2012, Burns et al. 2014). In sogenannten „Motor imagery tasks“ versucht sich der Proband die Bewegung vorzustellen, um so eine Änderung der Hirnsignale zu erzeugen und das BCI-System zu steuern. So kann beispielsweise ein Mobilitätsgewinn bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen wie ALS, Cerebralparese, Rückenmarksverletzungen oder nach Schlaganfall erreicht werden, da trotz paretischer Ausfälle über BCI die Steuerung von Prothesen möglich ist (Shih et al., 2012, Burns et al. 2014). Eine andere Form der Nutzung stellt die Unterstützung des motorischen Trainings von (teil-)gelähmten Extremitäten dar. Hier ergibt sich eine vielversprechende Zukunftsperspektive, deren klinische Umsetzung bereits in einigen Studien stattgefunden hat (Review siehe z.B. Hogan & Krebs, 2011; Silvoni et al., 2011, Burns et al. 2014). Studien haben die Einsetzbarkeit der BCI-Technologie in der Rehabilitation von Lähmungen nach Schlaganfall durch den Einsatz von Robotern, Orthesen und funktioneller elektrischer Stimulation erfolgreich demonstrieren können (Silvoni et al., 2011, Nicolas-Alonso & Gomez-Gil 2012, Burns et al. 2014).

1.2 Problemstellung, Zielsetzung und Gliederung

Im Gegensatz zu den stereotypen muskulären Antworten die auf die elektrische Stimulation eines peripheren Nerven folgen, zeigen die Antworten auf transkranielle Magnetstimulation eine hohe Variabilität (van der Kamp et al., 1996; Ellaway et al., 1998; Mitchell et al., 2007). Trotz konstantem Stimulationsimpuls und gleichbleibenden äußeren Stimulationsbedingungen entstehen unterschiedlich hohe motorisch evozierte Potenziale. Die Ursachen dieser Variabilität sind weitestgehend offen. Da das Ausmaß der kortikospinalen Aktivierung durch TMS abhängig ist vom Grad der Erregbarkeit des Kortex (Di Lazzaro et al. 1998), liegt es nahe zu vermuten, dass die elektroenzephalographische Hintergrundaktivität des Gehirns einen entscheidenden Einfluss auf die Effekte der Stimulation bzw. die hohe Variabilität der MEP hat.

Viele Studien belegen den Zusammenhang von Dehnungszustand und Voraktivierung der Muskulatur zur resultierenden MEP-Amplitude nach TMS (Lewis et al., 2001; Lewis & Byblow, 2002; Coxon et al., 2005a; Bolognini et al., 2009; Chye et al., 2010; Touge et al., 2012). Im Vergleich dazu ist jedoch nur sehr wenig darüber bekannt inwiefern die EEG-Präaktivität Einfluss auf eben diese MEP-Amplituden nimmt (Mitchell et al., 2007; van Elswijk, 2010, Schulz et al., 2013, Takemi et al., 2013). Weiterhin ist nicht bekannt, ob die Kombination von kontrollierter EEG-Präaktivität, wie sie durch BCI-Training erreicht werden kann und resultierender Voraktivierung der Muskulatur eventuell zu einer Verbesserung der Stimulationseffekte führt.

Die vorliegenden beiden Studien beschäftigen sich mit dieser Thematik, indem gezielt nach möglichen Korrelationen zwischen elektroenzephalographischer Aktivität und MEP-Amplitude gesucht wird. Durch die Kombination von moderner Neuromodulationstechnik im Sinne eines MRT-navigierten TMS-Systems mit erprobter „Brain-Computer Interface“ Technologie und simultaner EEG- und EMG-Ableitung sollen diese Fragen adressiert werden. Die in der Einleitung beschriebenen Vorteile der einzelnen Systeme werden hierbei gezielt

miteinander vereint, um einen möglichst aufschlussreichen geschlossenen Kreislauf zwischen Mensch, Maschine und Stimulation zu gewährleisten.

Durch den Vergleich verschiedener BCI-Konditionen mit unterschiedlichen Bedingungen für die EMG- und EEG-Aktivität (aktiv, vorgestellt, passiv) können in Studie 1 genauere Aussagen über die Rolle der EEG- und EMG-Präaktivität in Bezug auf die Stimulationseffekte getroffen werden. Kortiko-kortikale und kortiko-muskuläre Zusammenhänge werden hinterfragt.

In Studie 2 folgt dann die Kontrolle der Ergebnisse anhand einer geänderten BCI-Aufgabenstellung im Sinne einer ausschließlich visuellen Rückmeldung an die Probanden. Dies wird durch einen gegenüberstellenden Vergleich zwischen μ - und β -Frequenzband auf der Basis zweier unterschiedlich trainierter Probandengruppen erreicht.

2 Material & Methoden

2.1 Studie 1

2.1.1 Probanden

Acht rechtshändige, gesunde Probandinnen bzw. Probanden (im Folgenden „Probanden“) haben an der ersten Studie teilgenommen. Davon waren fünf Probanden männlich und drei Probandinnen weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 25.5 ± 1.0 (mean \pm SEM) Jahre.

Ausschlusskriterien:

Nicht an dieser Studie teilnehmen durften Personen, in deren Vergangenheit ein Anfallsleiden (Epilepsie) vorgelegen hat, bzw. aktuell noch vorliegt. Ebenfalls von der Teilnahme ausgeschlossen waren Personen, in deren unmittelbarer Verwandtschaft (Eltern, Geschwister) in der Vergangenheit ein Anfallsleidens aufgetreten ist, bzw. aktuell ein Fall von Anfallsleiden vorliegt. Zum Ausschluss führte auch die regelmäßige Einnahme von Medikamenten und Drogen, die die Anfallsschwelle herabsetzen. Hierzu zählte nicht der regelmäßige Konsum von Nikotin sowie die gelegentliche Einnahme von alkoholischen Getränken (< 1x / Woche). Ausgeschlossen wurden außerdem Personen mit starker Übermüdung zum Zeitpunkt der Untersuchung und solche mit Verletzungen des Gehirns, wie sie zum Beispiel in Folge von Ischämien oder Kontusionen auftreten. Auch Personen mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Voraussetzung zur Teilnahme war, dass sich die Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung völlig gesund fühlten, keinen Herzschrittmacher oder metallische Fremdkörper im Kopfbereich aufwiesen und nicht schwanger oder suizidal waren.

Einschlusskriterien:

Für die Teilnahme an dieser Studie waren ein Mindestalter von 18 Jahren und die selbstständige Einwilligungsfähigkeit notwendig. Berücksichtigt wurden zudem nur rechtshändige Probandinnen und Probanden.

Aufklärung und Einwilligung:

Die Probanden wurden im Vorfeld der Untersuchung über den Ablauf des Experiments sowie die Risiken der Teilnahme informiert. Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig. Das Abbrechen der Teilnahme konnte jederzeit und ohne Angabe von Gründen erfolgen. Die Probanden wurden darüber aufgeklärt, dass Ihnen hierdurch keine Nachteile entstehen. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Universität Tübingen genehmigt.

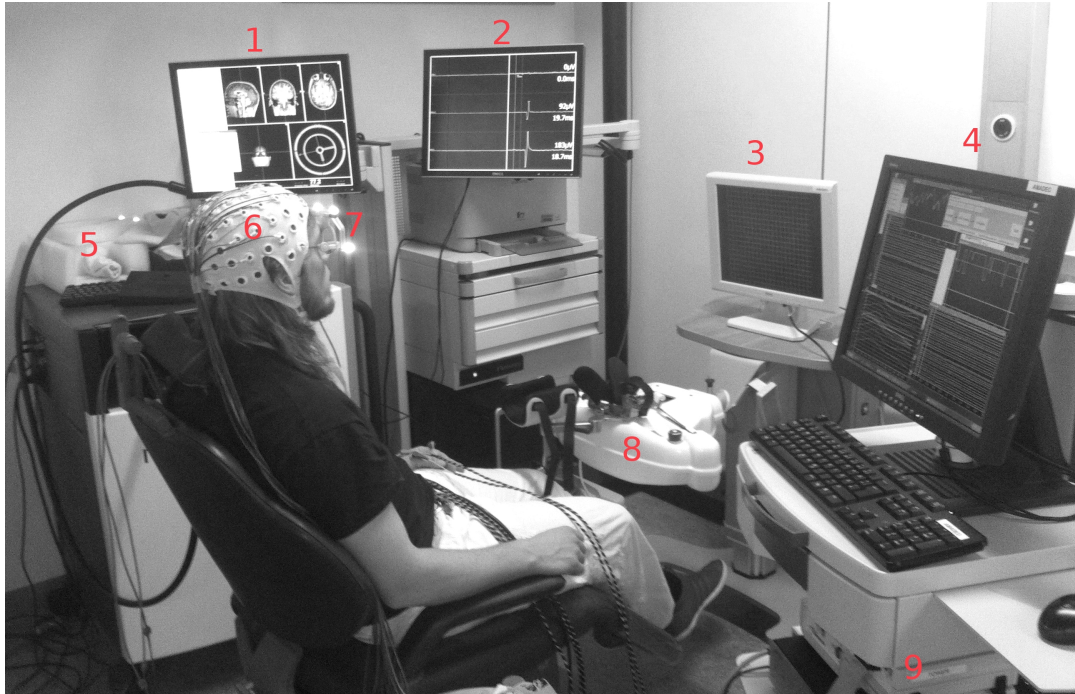
2.1.2 Versuchsaufbau und -vorbereitung***Magnetresonanztomographie (MRT)***

Von allen teilnehmenden Probanden wurde vor Beginn des Versuchs in einem separaten Termin ein T1-gewichtetes MRT-Bild des Gehirns (176 Einzelbilder; 1x1x1 mm Voxel) angefertigt. Zum Einsatz kam dabei ein 1,5 Tesla Magnetresonanztomograph (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Deutschland). Im Vorfeld dieser Maßnahme wurde ein ärztliches Aufklärungsgespräch über den Ablauf und die Risiken dieser Bildgebung geführt und eine schriftliche Einverständniserklärung zur Unterschrift ausgehändigt. Diesem Teil der Untersuchung folgte ein etwa 3 Stunden dauernder Untersuchungsabschnitt.

Zum besseren Verständnis gibt Abbildung 2 zunächst einen Überblick über den gesamten Versuchsaufbau sowie eine stichpunktartige Beschreibung der verwendeten Geräte sowie deren Funktion.

Abbildung 2:

Versuchsaufbau der Studien 1 und 2.



- 1 Monitor des TMS-Stimulators Registrierungsprozess, Stimulatoreinstellungen, „Mapping“, Darstellung des MRT-Bildes, Überwachung der Coil-Position
- 2 Monitor zur Überwachung der EMG-Aktivität (linker Arm)
MEP-Latenzzeit in ms, MEP-Amplitude in mV, EMG-Ruheaktivität
- 3 Monitor für BCI-Aufgabe der zweiten Studie
Visuelle BCI Rückmeldung für Probanden
- 4 Zentraler „Tower“ zur Einstellung bzw. Überwachung von: Amadeo©-Handorthese, Impedanzen der EEG-Elektroden, EEG-Signalen, BCI-Aufgabe, Performanceberechnung, sonstige Einstellungen
- 5 eXimia TMS-Stimulator mit biphasischem Coil für Einzelpulsstimulation
- 6 32-Kanal EEG-Haube
- 7 Brille mit „Tracking“-Funktion
- 8 Amadeo©-Handorthese für Studie 1 (s. auch Abb. 4) Haptische BCI Rückmeldung für Probanden
- 9 Verstärker für EEG- und EMG-Signale, wiederaufladbare Energiequelle

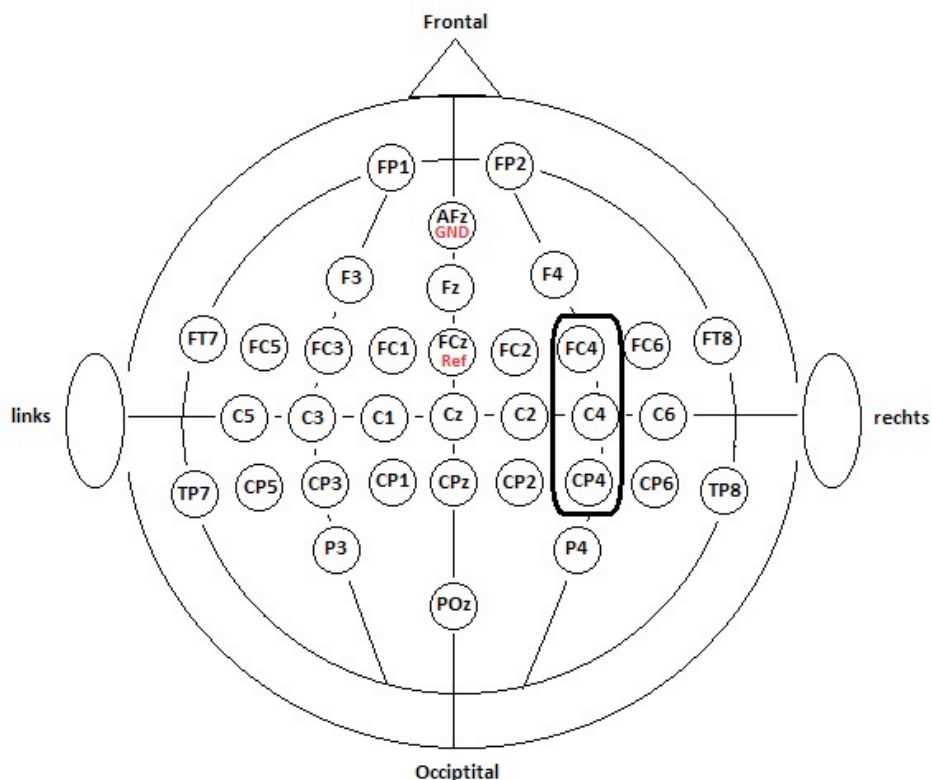
Es folgt eine ausführliche Beschreibung der verwendeten Gerätschaften.

Elektroenzephalographie (EEG)

Zu Beginn der Untersuchung erfolgte die Vorbereitung der Probanden für das Experiment. Dabei wurde zuerst der Kopfumfang bestimmt, um die richtige EEG-Haubengröße festzulegen. Anschließend erfolgte die Anordnung der 32 Ag/AgCl EEG-Elektroden (Easycap, Herrsching, Deutschland) auf der EEG-Haube nach dem internationalen 10-20 System in einem speziellen, in Abbildung 3 dargestellten Muster. Die elektroenzephalographischen Signale wurden während der Untersuchung kontinuierlich aufgezeichnet.

Abbildung 3:

Anordnung der 32 EEG-Elektroden nach dem 10-20 System, Ansicht von oben.



GND = Erdungselektrode, Ref = Referenzelektrode. Höhere Anzahl an EEG-Elektroden über dem fronto-parietalen Kortex (Somatosensorischer Kortex, Primärmotorischer Kortex, Supplementär-motorischer Kortex). Gesondert gekennzeichnet sind FC4, C4 und CP4 als kodierende Elektroden für die Steuerung des BCI.

Nach der Anordnung der Elektroden wurde die EEG-Haube auf dem Kopf des Probanden mit Hilfe eines Kinnzugbandes fixiert und Elektrodengel zur Verringerung des elektrischen Widerstandes unter die Elektroden appliziert. Der Bandpassfilter konnte in Frequenzbereichen von 0,1 Hz bis 1000 Hz eingestellt werden. Die Abtastrate lag bei 1000 Hz. Das kontinuierliche EEG-Signal wurde somit 1000 Mal pro Sekunde abgetastet und in ein Signal umgewandelt. Als Referenzelektrode diente FCz und als Erdungselektrode AFz (s. Abbildung 3).

Die Kontrolle und Verbesserung der Impedanzen sowie die kontinuierliche Aufzeichnung der EEG- und EMG-Signale erfolgte mit Hilfe der Vision-Recorder-Software der Brain Products GmbH (Gilching, Deutschland). Als Verstärker für die EEG-Signale wurden BrainAmp DC für das EEG und BrainAmp ExG für das EMG verwendet. Diese Produkte stammen ebenfalls von der Brain Products GmbH. Vor jeder Untersuchung wurden sämtliche Impedanzen der 32 Datenelektroden mit Hilfe vom Vision Recorder auf Werte von unter 20 kOhm eingestellt. Für die Referenz- und die Erdelektrode lag der oberste Widerstandswert bei 10 kOhm. Als Energiequelle für die beiden Verstärker diente ein aufladbares „Powerpack“ der Firma Brain Products GmbH, das zur Vermeidung von Störerauschen während der Untersuchung vom Stromnetz getrennt wurde.

Elektromyographie (EMG)

Um die Ruheaktivität und die MEP bestimmen zu können wurden EMG-Elektroden der Firma Ambu GmbH (Bad Nauheim, Deutschland) am linken Arm der Probanden angebracht. Zuvor wurde ein abrasives Gel (Nuprep, USA) auf die Haut aufgebracht, um den elektrischen Widerstand zwischen Haut und Elektroden zu verringern. Das elektrische Potenzial wurde jeweils zwischen zwei Elektroden bei folgenden Muskeln des linken Arms abgegriffen:

- M. biceps brachii = BB
- M. triceps brachii = TB
- M. flexor carpi ulnaris = FCU

- M. extensor digitorum = EDC
- M. extensor carpi ulnaris = ECU
- M. abductor pollicis brevis = APB
- M. interosseus dorsalis I = FDI

Die Erdungselektrode befand sich über dem Olecranon. Jeweils zwei spezielle EMG-Elektroden zur direkten Verbindung mit dem TMS-Gerät wurden an FCU, EDC und ECU angebracht. Auch die Erdelektrode dieser Elektroden befand sich über dem Olecranon.

Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Als TMS-Stimulationsgerät kam der navigierte eXimia TMS-Stimulator der Firma Nexstim (Helsinki, Finnland) zum Einsatz. Dieses Systems verfügt über die anfangs beschriebene MRT gesteuerte Navigation zur exakten Positionierung und Dosierung der Stimulation über dem „Hot-Spot“ des Probanden. Durch ein integriertes EMG-Monitoring ist die parallele Beurteilung der EMG-Signale unmittelbar nach dem Stimulationsimpuls möglich. Das System erlaubt zudem die genaue Leistung („Output“) des Stimulators in Prozent der maximalen Leistung einzustellen und die Intensität des elektrischen Feldes in V/m festzusetzen. Außerdem können die berechnete intrakranielle elektrische Feldintensität sowie die Richtung des applizierten elektrischen Feldes bestimmt werden. Veränderungen der Intensität sind in Bereichen von +/- 1 % der Maximalintensität möglich. Bei dem verwendeten Stimulationscoil handelt es sich um einen „Figure-8 Coil“, ausgestattet mit einem „Tracking-System“ zur MRT gesteuerten Navigation. Der Durchmesser der Hauptspule beträgt 50 mm, der der äußeren Spule 70 mm. Die Fokalität der Stimulation beträgt laut Hersteller 0,68 cm² und die räumliche Abweichung vom exakten Stimulationspunkt liegt typischerweise bei weniger als 2 mm. Der Navigation geht ein Computer gesteuerter „Tracking“- und Registrierungsprozess des Probandenkopfes voraus. Das „Tracking“ wird über 12 Registrierungspunkte auf der Kopfhaut ermöglicht, die mit Hilfe eines speziellen Registrierungsstabes, der automatisch vom System erkannt wird, festgelegt werden. Auch hier liegt

laut Hersteller die Abweichung vom Optimum unter 2 mm. Sollte die Abweichung z.B. durch falsches „Tracking“ größer ausfallen, so gibt das System Rückmeldung und der Registrierungsprozess muss erneut gestartet werden. Bewegungen des Probanden sind auch während der Stimulation möglich, da über das System eine zeitgleiche Berechnung der Kopfposition der Probanden stattfindet. Nichtsdestotrotz wurden die Probanden instruiert sich während der Messung möglichst ruhig zu verhalten.

Vor Beginn des Versuchs wurde das MRT-Bild der Probanden am eXimia TMS-Stimulator hochgeladen. Es erscheint daraufhin ein detailliertes 3D-Modell der intra- und extrakraniellen Strukturen des Probanden. Nach dem oben beschriebenen Registrierungsprozess erfolgte die Bestimmung des „Hot-Spots“ und der individuellen motorischen Schwelle. Dazu wurde im Bereich des prämotorischen Kortex, des primär motorischen Kortex und des sensorischen Kortex ein sogenanntes „Mapping“ durchgeführt. Unter „Mapping“ versteht man die somatotopische Zuordnung kortikaler Areale zu ihrer entsprechenden motorischen Repräsentation im Bereich der Muskeln. Hierbei wurde über der rechten Hemisphäre gezielt nach solchen Punkten gesucht, bei deren Stimulation es zu evozierten motorischen Potenzialen im Bereich der linken Unterarmmuskulatur sowie der linken Hand kam.

Begonnen wurde mit einer Intensität von 30% der maximalen Stimulatorleistung. Anschließend folgte die schrittweise Annäherung an die individuelle motorische Schwelle der Probanden in Steigerungsschritten von 2 % der maximal möglichen Stimulationsintensität. Die motorische Schwelle wurde in dieser Studie definiert als die Intensität, bei der nach mindestens 5 von 10 Stimulationsimpulsen evozierte motorische Potentiale von mehr als 50 μ V in der EMG-Ableitung des M. extensor digitorum (EDC) folgten. Dabei wurden Pausen von 2-3 Sekunden zwischen der Applikation der Stimulationsimpulse eingehalten. Zur Bestimmung des „Hot-Spots“ wurde in dem Bereich, in dem MEP auf Stimulationsimpulse folgten, mit der festgelegten Schwellenintensität stimuliert. Die höchsten MEP-Amplituden wurden hierbei durchweg in der EMG-

Ableitung vom EDC beobachtet. Durch den automatischen tabellarischen Vergleich der Amplituden aller MEP dieser Ableitung konnte der Punkt mit den besten motorischen Antworten, der „Hot-Spot“, festgelegt werden.

Die Orientierung der Stimulationsspule wurde in Schritten von $\pm 10^\circ$ vom Ausgangswert variiert. Dabei wurden jeweils 10 Stimulationssimpulse pro 10° Winkelveränderung appliziert. Die maximale Änderung betrug dabei $\pm 30^\circ$ der ursprünglichen Position der Stimulationsspule. Die Stimulationsspule wurde stets tangential zum Kortex gehalten und der Winkel lediglich um die eigene Achse verändert. Ergab sich durch die geänderte Haltung eine Verbesserung hinsichtlich der Amplitude der MEP, so wurde diese Position und Orientierung für den Rest der Untersuchung übernommen. Die Lokalisierung und Richtung des elektrischen Feldes und damit die exakte Position der Stimulationsspule wurden während der Untersuchung über ein Fadenkreuz am Monitor überwacht. Dies gewährleistete eine präzise Stimulation mit den oben beschriebenen Genauigkeitswerten und Abweichungen von unter 2 mm vom exakten Stimulationspunkt.

Brain-Computer-Interface (BCI)

Die Aufgabe der Probanden bestand im Öffnen und Schließen der linken Hand in einer Handorthese unter drei verschiedenen BCI-Bedingungen in Studie 1 (s. Kap. 2.1.3) sowie einem „Motor imagery task“ in Studie 2 (s. Kap. 2.2.3).

Die Amadeo© Handorthese (Tyromotion, Graz, Österreich) wurde über die BCI2000 Software (Wadsworth Center, New York State Department of Health, Albany, NY, USA und Universität Tübingen, Deutschland) gesteuert. Diese freizugängliche Software gilt als Universalzwecksystem der BCI-Forschung. Der Vorteil dieses Systems liegt unter anderem darin, dass es mehrere Möglichkeiten für den Import und die Umrechnung von Daten gibt. So besteht beispielsweise die Option, Dateien direkt in Matlab zu laden. Matlab-Skripte können in Echtzeit von BCI2000 ausgeführt werden. Das macht es in dieser Studie möglich, das Öffnen und Schließen der Hand in einer Orthese simultan

zur Verarbeitung von Hirnsignalen über das Programm ausführen zu lassen. Als Grundlage dienen in Studie 1 die Signale von FC4, C4 und CP4 (s. Abbildung 3), also kontralateral zum bewegten linken Arm. Die sich dabei ergebenden EEG-Daten wurden folgendermaßen online dekodiert:

Studien an gesunden Probanden haben gezeigt, dass im Bereich von 17-23 Hz die besten bewegungsassoziierten Ergebnisse im β -Band erreicht werden (Pfurtscheller et al., 1996). In der vorliegenden Studie wurde die Modulation der Amplitude in diesem Frequenzbereich daher genutzt, um das BCI-System zu steuern. Das Powerspektrum der eingehenden Daten wurde von einem autoregressiven Modell berechnet (McFarland & Wolpaw, 2008), welches mit der sogenannten Maximum-Entropie-Methode arbeitet. Die Online-Klassifikation basierte auf einem linearen Klassifikator. In Studie 1 wurden insgesamt 9 Merkmale (3 Kanäle [FC4/C4/CP4] x 3 Frequenzbereiche [17-19,19-21,21-23]) verwendet, während in Studie 2 insgesamt jeweils 4 Merkmale ([C4/CP4]x[17-20, 20-23] in der Beta-Gruppe und [C4/CP4]x[8-10,10-12] in der Mu-Gruppe) verwendet wurden. Nach Summation der Powerwerte folgte eine Normalisierung auf die vergangenen 15 Sekunden Ruheaktivität. Das Ergebnis des Klassifikators wurde gewichtet und aufsummiert. Nach Erreichen einer voreingestellten Schwelle wurde eine Bewegungsintention erkannt und die Bewegung der Orthese gestartet. Die individuelle Schwelle der Probanden wurde alle 2 Durchläufe bestimmt und so gewählt, dass sich eine Richtig-Positiv-Rate von 20% ergab. Da das Öffnen der Orthese nur in Phasen der Beta-Desynchronisation, z.B. während vorgestellter Handöffnung, erfolgte, entsprach dies den stärksten 20% der individuellen Beta-Desynchronisation. In diesem Zusammenhang spielte die individuelle Erfolgsrate der Probanden eine wichtige Rolle. Alle Probanden starteten dabei mit einem identischen Schwierigkeitslevel. Nach jeweils zwei Übungsdurchläufen (s. auch Tabelle 1) wurde die Erfolgsrate erneut berechnet und der Schwierigkeitsgrad für die darauffolgenden zwei Übungsdurchläufe gemäß dem Ergebnis der Berechnung angepasst. Anschließend wiederholte sich das Procedere der Berechnung der Erfolgsrate nach dem oben aufgeführten Muster in weiteren zwei

Übungsdurchläufen. Das nach insgesamt 4 Übungsdurchläufen erreichte, individuell unterschiedliche Schwierigkeitslevel wurde dann als Ausgangswert für die Sitzungen mit TMS verwendet.

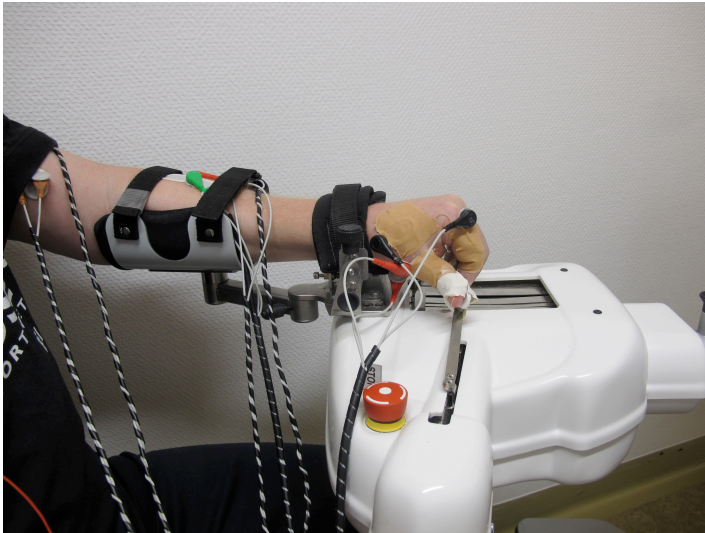
Amadeo© Handorthese

Das Amadeo© System der Firma Tyromotion GmbH (Graz, Österreich) (siehe Abbildung 4) ist ein mechatronisches Hand- und Fingerrehabilitationsgerät. Es dient Patienten mit motorischer Dysfunktion der distalen oberen Extremitäten bei der Neurorehabilitation, um die Motorik zu verbessern. Daneben findet das System auch Anwendung in der neurowissenschaftlichen Forschung. In dieser Studie wurde die linke Hand der Probanden mit Hilfe von Magneten, die an den distalen Enden aller fünf Finger angebracht wurden, in der Bewegungsvorrichtung des Amadeo© Systems befestigt. Der linke Unterarm wurde zur Entlastung in der dafür vorgesehenen Armauflage fixiert. Über die zugehörige Software wurde der Bewegungsspielraum der Finger einzeln festgelegt, so dass insgesamt eine angenehme Greifbewegung mit komplettem Öffnen und Schließen der Finger gewährleistet wurde. Die Bewegung in der Orthese kann über die Software von komplett passiv, über assistiv, bis hin zu aktiv variiert werden. Das Öffnen der Hand fand im vorliegenden Experiment stets assistiv statt. Das heißt, dass die Orthese nur in Phasen der Beta-Desynchronisation eine Handöffnung ermöglichte. Das Schließen der Handorthese erfolgte im Anschluss passiv ohne Berücksichtigung der Hirnsignale. Eine genauere Beschreibung hierzu findet sich nachfolgend unter „2.1.3 Versuchsdurchführung“. Sinn und Zweck der Orthese ist es, den Probanden eine haptische Rückmeldung ihrer BCI-Leistung zu geben. So erlaubt das System in Phasen der Desynchronisation in den kodierenden Elektroden (FC4, C4, CP4) das Öffnen der Hand. Auch ohne den Einsatz von Muskelkraft kann somit die Bewegungsintention über EEG-Signale in eine Bewegung umgesetzt werden.

Abbildung 4:

Amadeo© Handorthese zur Neurorehabilitation.

Die Kabel dienen der EMG-Ableitung.



2.1.3 Versuchsdurchführung

Im Folgenden werden der Ablauf von Studie 1 und die verschiedenen BCI-Konditionen näher erläutert.

Die eigentliche Aufgabe bestand für die Probanden darin, auf bestimmte akustische Signale hin die linke Hand im Amadeo© Handsystem zu öffnen. Das Schließen erfolgte stets passiv. Dabei gab es drei verschiedene BCI-Konditionen unter denen diese Aufgabe durchgeführt wurde.

- **Aktives Öffnen** = (A)
- **Vorgestelltes Öffnen** = (V)
- **Passives Öffnen** = (P)

Die drei BCI-Konditionen und ihre Rahmenbedingungen werden in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt.

	Aktiv	Vorgestellt	Passiv
Anzahl der Übungsdurchläufe ohne TMS	4	4	0
Anzahl der Durchläufe mit TMS	6	6	4
Dauer pro Durchlauf	2 min 40 sec	2 min 40 sec	2 min 40 sec
Akustische Signale	Ja	Ja	Nein

Tabelle 1: Übersicht über die 3 BCI-Konditionen „Aktiv“, „Vorgestellt“ und „Passiv“.

Die zeitlich festgelegte Reihenfolge sah dabei für jeden Probanden stets wie folgt aus:

Sitzung 1:	Aktiv	4 Übungsdurchläufe
Sitzung 2:	Aktiv	6 TMS-Durchläufe
Sitzung 3:	Vorgestellt	4 Übungsdurchläufe
Sitzung 4:	Vorgestellt	6 TMS-Durchläufe
Sitzung 5:	Passiv	4 TMS-Durchläufe

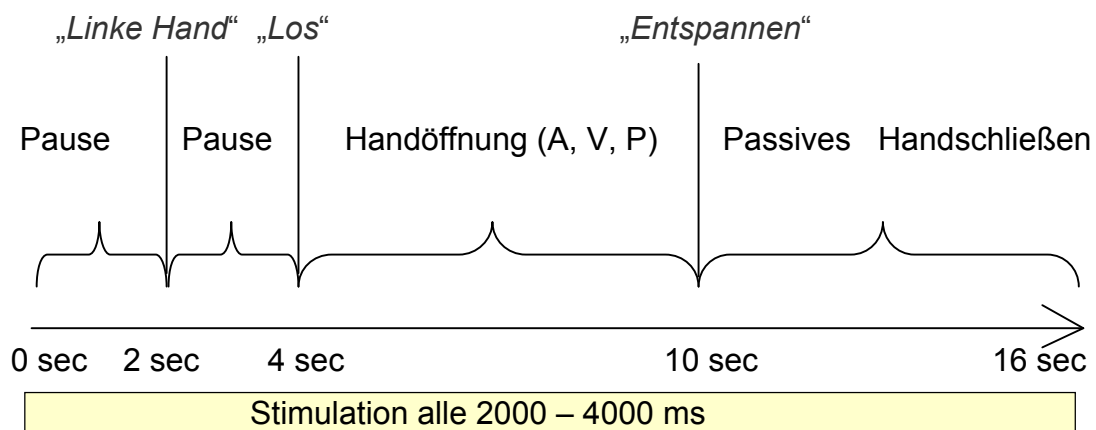
Die 5 Sitzungen gliederten sich somit in *Übungsdurchläufe* ohne TMS bzw. *Durchläufe* mit TMS, zwischen denen der Proband ca. 30 Sekunden Pause hatte. Ein 2 Minuten 40 Sekunden dauernder Durchlauf wiederum gliederte sich in zehn 16-sekündige *Bewegungszyklen*. Ein Bewegungszyklus sah dabei wie folgt aus:

Nach einer anfänglichen Ruhephase von 2000 ms folgte das Kommando „Linke

Hand“, welches den Probanden auf das 2000 ms später folgende Startkommando „Los“ vorbereiten sollte. In diesen 4000 ms sollte versucht werden einen möglichst entspannten Zustand aufrecht zu erhalten. Mit dem Erklingen des Kommandos „Los“ hatte der Proband 6000 ms Zeit seine linke Hand zu öffnen (A + V) bzw. passiv öffnen zu lassen (P). Am Ende der Öffnungsphase erfolgte das Kommando „Entspannen“ und es folgte eine 6000 ms dauernden Entspannungsphase, in deren ersten 2000 ms die Hand passiv und unabhängig von den jeweiligen EEG-Signalen in die Ausgangsposition (geschlossene Hand) zurückfuhr. Nach Ablauf dieser Entspannungsphase wiederholte sich dieser Zyklus. Abbildung 5 fasst den zeitlichen Ablauf zusammen.

Abbildung 5:

Zeitlicher Ablauf eines 16-sekündigen Bewegungszyklus mit Darstellung der akustischen Signale „Linke Hand“, „Los“, „Entspannen“.



(P) fand ohne akustische Signale statt, da hier die Bewegung ausschließlich passiv durch die Orthese durchgeführt wurde und der Proband somit nicht von Anweisungen abhängig war. Bei (A) und (V) erfolgte das akustische Signal „Los“ für die Ausführung der Bewegung grundsätzlich in den oben geschilderten gleichbleibenden zeitlichen Abständen.

In der ersten BCI-Kondition (A) der Untersuchung wurden die Probanden instruiert, die linke Hand auf das Kommando „Los“ hin aktiv zu öffnen. Muskelaktivität im linken Arm war somit ausdrücklich gestattet. Die Probanden arbeiteten dabei mit dem System über das beschriebene Brain-Computer-Interface zusammen. Das heißt, ein Öffnen der Hand in der Orthese war erst dann möglich, wenn der Proband in FC4, C4 und CP4 auch gleichzeitig im β -Band (17-23 Hz) desynchronisierte. Um für diesen anspruchsvollen Vorgang Übung zu gewinnen, wurden den 6 Durchläufen mit TMS jeweils 4 Übungsdurchläufe ohne Stimulation vorangestellt, wie auch aus der obigen Übersicht zu entnehmen ist. Ziel war es, eine Verbesserung der Erfolgsrate entsprechend einer hohen Anzahl an vollständig ausgeführten Handöffnungen in der Übungsphase zu erreichen und die Probanden an das BCI-System zu gewöhnen.

Die EEG-Signale wurden kontinuierlich analysiert, sodass die Abnahme der Power im β -Band als auslösendes Signal für die Bewegung der Amadeo© Orthese genutzt werden konnte. Das heißt, immer wenn die Power im β -Band unter eine zuvor festgelegte Schwelle fiel, wurde das Triggersignal zeitgleich vom Amadeo© System in eine Bewegung der Handorthese umgesetzt und die Hand öffnete sich. Ein Überschreiten der Schwelle führte zum sofortigen Stoppen der Handöffnung. Die Bewegung konnte jedoch durch erneute Desynchronisation und Schwellenunterschreitung innerhalb der 6000 ms bis zur vollständigen Öffnung fortgesetzt werden, bzw. kam nach Ablauf der Bewegungsphase an dem bis dorthin erreichten Punkt zum Stillstand. Es wurde innerhalb dieses Zeitraumes eine komplette und wenn möglich kontinuierliche Öffnung der linken Hand angestrebt. Gleichzeitig wurde die aktuelle EMG-Aktivität auf einem EMG-Monitor als Balkendiagramm vom Untersucher überwacht. Der Proband wurde instruiert, während der Bewegungsdurchführung nicht mehr als 15% seiner maximalen EDC-Aktivität einzusetzen und auf seine Hand zu schauen. Diese wurde vor dem Experiment durch forcierte Fingerextension bestimmt. Bei Nichteinhaltung erfolgte eine umgehende Rückmeldung an den Probanden.

In der zweiten BCI-Kondition (V) in der die sich die Probanden die Bewegung mit der linken Hand lediglich vorstellten sah der Ablauf wie folgt aus. Die Handorthese wurde hier ebenfalls über eine Desynchronisation im β -Band der oben genannten EEG-Elektroden angesteuert. Die Muskelaktivität beschränkte sich in diesem Untersuchungsabschnitt auf die EMG-Ruheaktivität. Die Probanden wurden somit angewiesen ihren linken Arm sowie die Hand nicht zu bewegen. Überwacht wurde dies über den in Abbildung 2 dargestellten EMG-Monitor am TMS-Stimulator. Bei Nichteinhaltung erfolgte auch hier eine umgehende Rückmeldung an den Probanden.

In der dritten BCI-Kondition (P) wurde die Hand unabhängig von der Power im β -Band kontinuierlich innerhalb der 6000 ms, die auch in den anderen beiden Konditionen für die Bewegung vorgesehen waren, geöffnet und anschließend wieder passiv geschlossen. Die Probanden wurden für diesen Teil des Experiments instruiert, möglichst nicht an Bewegungen zu denken, sich stattdessen während der restlichen Untersuchung zu entspannen und wie in Abschnitt 2 keine Muskelaktivität zu zeigen. Tabelle 2 fasst die drei Konditionen zusammen.

Während der BCI-Durchläufe mit TMS Stimulation wiederholten sich die Stimulationspulse in randomisierten Zeitabständen von 2000-4000 Millisekunden. Die Randomisierung der Stimulationsimpulse erfolgte damit während der Untersuchung keine Erwartungshaltung des Probanden auf den nachfolgenden Impuls mit möglicher Beeinflussung der EEG-Signale stattfindet. Zudem konnte aufgrund der durch die Randomisierung bedingten Impulsstreuung in der nachfolgenden Auswertung eine breite Verteilung der Stimulationsimpulse über den gesamten 16-sekündigen Bewegungszyklus, unabhängig vom Bewegungsabschnitt, untersucht werden. Die Randomisierung der Impulsapplikation erfolgte doppelblind. Die Impulse wurden nach dem Zufallsprinzip appliziert. Stimuliert wurde mit biphasischer Einzelpulsstimulation über dem zuvor festgelegtem „Hot-Spot“ im Bereich des rechten Motorkortex. Die Stimulationsintensität betrug hierbei während der gesamten Untersuchung 110% der Schwellenintensität.

Bewegungs- kondition	Bewegungs- vorstellung	Muskel- aktivität	Bewegung der Handorthese in Abhängigkeit von Desynchronisation
Aktiv	JA	JA	JA
Vorge stellt	JA	NEIN	JA
Passiv	NEIN	NEIN	NEIN

Tabelle 2: Bewegungsvorstellung, Muskelaktivität und Steuerung der Handorthese während der Untersuchung.

2.2 Studie 2

2.2.1 Probanden

Vierzehn rechtshändige, gesunde Probanden haben an der zweiten Studie teilgenommen, davon vier weibliche und zehn männliche Probanden. Das durchschnittliche Alter betrug 25.3 ± 0.5 (mean \pm SEM) Jahre. Ein Proband nahm sowohl in der ersten als auch in der zweiten Studie teil. Die Probanden wurden in zwei Versuchsgruppen mit jeweils 7 Teilnehmern unterteilt. Die Zuordnung zu den Gruppen erfolgte randomisiert und verblindet. Der Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen bestand dabei in dem Frequenzband, mit dem die Steuerung der BCI-Aufgabe ausgeführt wurde:

- **Gruppe 1:** **β -Band** **17 – 23 Hz**
- **Gruppe 2:** **μ -Band** **8 – 12 Hz**

Für die Ein- und Ausschlusskriterien sowie für die Aufklärung und Einwilligung von Studie 2 gelten die gleichen Bedingungen und Abläufe wie für die erste Studie (s. Kap. 2.1.1).

2.2.2 Versuchsaufbau und -vorbereitung

Der Versuchsaufbau und die Vorbereitungen für die Messung sowie die verwendeten Materialien und Gerätschaften sind die gleichen wie in der ersten Studie (s. Kap. 2.1.2). Lediglich auf das Amadeo©-System wurde in diesem Abschnitt verzichtet. Stattdessen wurden die Probanden instruiert ihre linke Hand möglichst ruhig und locker während der gesamten Untersuchung in ihrem Schoß liegen zu lassen. Das Einhalten dieser Vorgabe wurde durch die kontinuierliche Überwachung der EMG-Signale über einen Monitor am Eximia TMS-Stimulator kontrolliert (Abbildung 2).

2.2.3 Versuchsdurchführung

Nach dem Versuchsaufbau und der Bestimmung von „Hot-Spot“, motorischer Schwelle und der Festlegung der Position und Orientierung der Stimulationsspule, folgte die Erklärung der BCI-Aufgabe. Diese musste an einem gegenüberstehenden Monitor durchgeführt werden. Ziel war es die Laufbahn einer sich mit konstanter Geschwindigkeit auf dem Monitor bewegendem Kugel mit Hilfe von willentlicher Veränderung der EEG-Signale zu verändern. Dieses Experiment wurde ebenfalls über BCI2000 gesteuert. Das Grundprinzip des Steuerungsprozesses ähnelt dem der ersten Studie. Als ausschlaggebendes Signal fungierte in diesem Falle die Zu- bzw. Abnahme der Power in den EEG-Elektroden C4 und CP4. Jedoch unterschieden sich die beiden Versuchsgruppen im dafür zugeteilten Frequenzband. Während eine Gruppe die rein visuelle BCI-Aufgabe mit der Zu- bzw. Abnahme der Power im μ -Frequenzband (8-14 Hz) steuerte, gelang dies der anderen Gruppe über die Zu- bzw. Abnahme der Power im β -Frequenzband (18-24 Hz). Die Kugel wanderte mit gleichbleibender Geschwindigkeit vom linken zum rechten Bildschirmrand. Die Richtungsvorgabe erfolgte durch kurzes Einblenden eines grauen Rechtecks am rechten oberen bzw. rechten unteren Bildrand des Monitors.

„Synchronisation“ / „Entspannungs“-Durchläufe:

Erschien das Rechteck am rechten oberen Bildrand, so bestand die Aufgabe der Probanden darin, sich zu entspannen. Durch eine korrekte Ausführung wanderte die Kugel in Richtung des Rechtecks zum oberen rechten Bildrand und erreichte dieses optimalerweise.

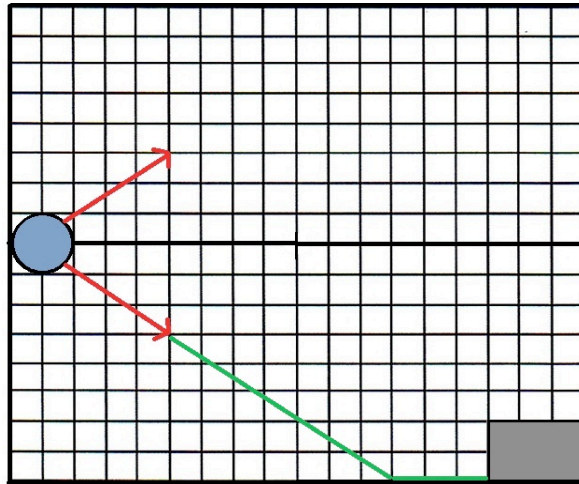
„Desynchronisation“ / „Bewegungs“-Durchläufe:

Erschien das Rechteck am rechten unteren Bildrand, so bestand die Aufgabe der Probanden darin, sich ein schnelles und sich wiederholendes Öffnen und Schließen der linken Hand vorzustellen. Die korrekte Ausführung führte hier zu einer Bewegung der Kugel in Richtung des Rechtecks am unteren rechten Bildrand. Optimalerweise wurde dieses auch hier von der Kugel erreicht.

Eine Abnahme der Power in den EEG-Elektroden C4 und CP4 im zugeteilten Frequenzband unter eine vorgegebene Schwelle führte während Abschnitten der Entspannung zur sofortigen Bahnänderung der Kugel in die entgegengesetzte Richtung. Im genannten Beispiel also in Richtung des rechten unteren Bildrandes. Umgekehrt führte die Zunahme der Power über diese Schwelle während der Bewegungsvorstellung zur Bahnänderung der Kugel in Richtung des rechten oberen Bildrandes. Über dieses visuelle „Feedback“ konnte den Probanden eine unmittelbare Rückmeldung über ihre aktuelle Leistung gegeben werden. Auf akustische Signale und haptische Rückmeldungen durch das BCI-System wurde in der zweiten Studie bewusst verzichtet.

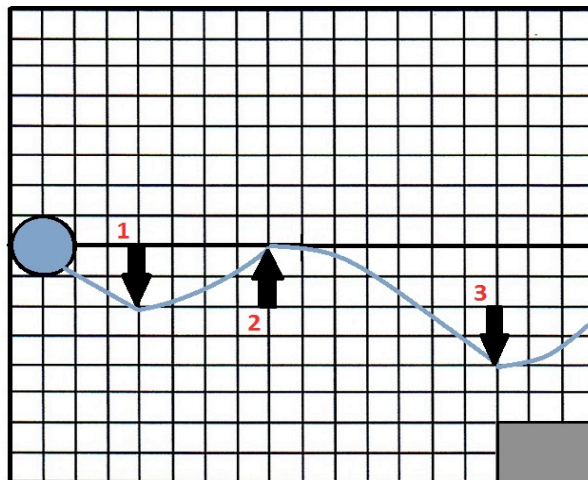
Die Abbildungen 6 a) und b) fassen die BCI-Aufgabe anhand des Beispiels der „Bewegungsvorstellung“ zusammen. Während Abbildung 6 a) den optimalen Verlauf der Kugel in Richtung des Rechtecks darstellt, ist in Abbildung 6 b) ein typischer Bahnverlauf während der Untersuchung abgebildet.

Abbildung 6 a):
Optimaler Verlauf der Kugel unter „Bewegungsvorstellung“.



Mit rot dargestellt sind die zwei möglichen Verlaufsrichtungen der Kugel: Desynchronisation in C4 und CP4 entspricht Pfeil nach unten = Bewegungsvorstellung. Fehlende Desynchronisation entspricht Pfeil nach oben = Entspannung. Grün dargestellt ist die optimale Verlaufsrichtung der Kugel bei konstanter Desynchronisation. Das Rechteck stellt die Anweisung für die BCI-Bedingung „Bewegungsvorstellung“ dar.

Abbildung 6 b):
Typisches Beispiel einer Kugellaufbahn während der Untersuchung.



Die Pfeile markieren Wendepunkte mit einsetzender Synchronisation (Pfeile 1 und 3) bzw. einsetzender Desynchronisation (Pfeil 2) in den EEG-Kanälen C4 und CP4. In Phasen absteigender Laufbahn-bereiche wird die Desynchronisation in den o.g. Kanälen aufrecht erhalten.

Der zeitliche Versuchsablauf gliederte sich wie folgt:

Zu Beginn erfolgte auch hier eine Gewöhnung der Probanden an das BCI-System über die Durchführung von 8 *Übungsdurchläufen* à 3 Minuten. In einer zweiten Sitzung wurden 10 *Messungsdurchläufe* à 3 Minuten mit TMS durchgeführt. Die beiden *Sitzungen* folgten unmittelbar aufeinander. Ein Durchlauf unterteilte sich in 20 *Bewegungszyklen* à 9 Sekunden. Ein 9-sekündiger Bewegungszyklus gliederte sich in folgende Ereignisreihenfolge:

Zuerst erfolgte die Festlegung der BCI-Aufgabe in „Entspannung“ oder „Bewegungsvorstellung“ durch einblenden des oben beschriebenen Rechtecks an einer der beiden Positionen. Vom Zeitpunkt des Erscheinens des Rechtecks bis zu dessen Abblenden und dem gleichzeitigen Erscheinen der Kugel am linken mittleren Bildrand vergingen 1000 ms (= *Vorbereitungsphase*). Unmittelbar nach der Vorbereitungsphase erschien die Kugel am linken mittleren Bildrand und bewegte sich umgehend mit kontinuierlicher Geschwindigkeit in Richtung des rechten Bildrandes. Für diesen Weg benötigte sie 4000 ms. Da der Proband in diesem Zeitraum bewusst Einfluss auf den Verlauf der Kugel nehmen konnte, wird diese Phase im Folgenden als *Ausführungsphase* bezeichnet. Die Zeitspanne vom Abblenden der Kugel am rechten Bildrand bis zum erneuten Erscheinen des Rechtecks betrug 4000 ms (= *Zwischenphase*). Der 9-sekündige Wechsel von Bewegungszyklen der „Entspannung“ und Abschnitten der „Bewegungsvorstellung“ erfolgte randomisiert.

Während der Übungsdurchläufe wurde, ähnlich wie in der ersten Studie, eine Analyse der Erfolgsrate, also der korrekt ausgeführten Bewegungszyklen, vorgenommen. Dies ermöglicht eine Optimierung des Trainings durch Anpassung des individuellen Schwierigkeitsgrades. Die Erfolgsrate wurde mit Matlab aus den beiden jeweils vorhergegangenen Durchläufen berechnet. Wenn keine weitere Verbesserung der Erfolgsrate erzielt wurde, oder in Ausnahmefällen eine geringfügige Verschlechterung stattfand, so wurde der

zuvor bestimmte Schwierigkeitsgrad beibehalten. Die Übungsphase diente der Gewöhnung der Probanden an das BCI-System. Gleichzeitig wurden die Probanden darauf trainiert ihre EEG-Signale bewusst zu steuern. Ziel des Trainings war das Erreichen und Aufrechterhalten eines konstanten Hirnzustandes während der Messungsdurchläufe, was letztlich zu einer Verbesserung der Ergebnisse beiträgt.

Stimuliert wurde ausschließlich während der Messungsdurchläufe in der Ausführungsphase der einzelnen Bewegungszyklen. Die Stimulationsimpulse wiederholten sich in Abständen von 2000 ms. Zum Einsatz kam auch hier die biphasische Einzelpulsstimulation über dem zuvor festgelegtem „Hot-Spot“ des APB im Bereich des rechten Motorkortex.

2.3 Datenanalyse

Präprozessierung

Alle Datensätze der Probanden aus beiden Studien wurden in die Auswertung mit einbezogen. Für die Auswertung berücksichtigt wurden nur die Sitzungen, in denen mit TMS stimuliert wurde und in denen demzufolge auch auswertbare MEP entstanden sind. Dies entspricht in der ersten Studie den Sitzungen 2, 4 und 5 und in der zweiten Studie der Sitzung 2. Die Analyse der Rohdaten erfolgte „offline“ und basierte auf „FieldTrip“, einer frei zugänglichen „Matlab-Software-Toolbox“ (MathWorks), welche u.a. bei EEG-Analysen zum Einsatz kommt. Die kontralateral zur stimulierten linken Hand liegenden, sensomotorischen EEG-Elektroden (Cz, C2, C4, C6, CPz, CP2, CP4, CP6) wurden einzeln untereinander bipolarisiert ('CzC2' 'C2C4' 'C4C6' 'CPzCP2' 'CP2CP4' 'CP4CP6' 'CzCPz' 'C2CP2' 'C4CP4' 'C6CP6' 'CzCP2' 'C2CP4' 'C4CP6' 'C2CPz' 'C4CP2' 'C6CP4'). Die Daten wurden daraufhin mit einem „Butterworth Filter“ und einer Filterordnung von 4 gefiltert und auf den Zeitpunkt der Transkraniellen Magnetstimulation eingeteilt, sodass sich Epochen mit einer Gesamtlänge von 1 Sekunde vor („pre-Stim“) und nach („post-Stim“) Stimulation ergaben. Gleichzeitig erfolgte die Zuordnung dieser Epochen zum jeweiligen

Zeitpunkt innerhalb eines Bewegungszyklus (s. Abbildung 5). Epochen, die ein Artefakt aufwiesen, wurden aufgrund ihrer erhöhten Varianz semiautomatisch durch „FieldTrip“ erkannt und manuell entfernt.

Analyse der EMG Daten

Für die erste Studie wurde das EMG des EDC ausgewertet, während für die zweite Studie zwischen APB und FDI, je nach Signalqualität, gewählt wurde. Die Detektion der MEP in den „post-Stim“ EMG-Signalen und die Bestimmung der MEP-Amplitude erfolgte automatisch. Die Größe des MEP wird in dieser Studie als „Peak-to-Peak“ Amplitude definiert. Diese entspricht der Differenz zwischen niedrigstem und höchstem Amplitudenwert innerhalb der ersten 80 ms nach Stimulation (s. Abbildung 1). Desweiteren wurde das Merkmal „Mean Amplitude Value“ (MAV) der „pre-Stim“ EMG Aktivität bestimmt. Der MAV beschreibt den Mittelwert des Absolutbetrages eines EMG Abschnittes. Die MAV Werte wurden zwischen dem Minimum und Maximum in 20 gleiche „Bins“ unterteilt. Jedem „Bin“ wurden daraufhin 25 Epochen zugewiesen, deren MAV innerhalb der entsprechenden Grenzen eines „Bins“ liegen. Schließlich wurde für jeden „Bin“ der durchschnittliche MAV und die MEP-Amplitude der zugewiesenen Epochen bestimmt. So konnte die Korrelation von „pre-Stim“ MAV und „post-Stim“ MEP-Amplitude berechnet werden, wobei eine 200-fache Kreuzvalidierung mit 20% „holdouts“ erfolgte.

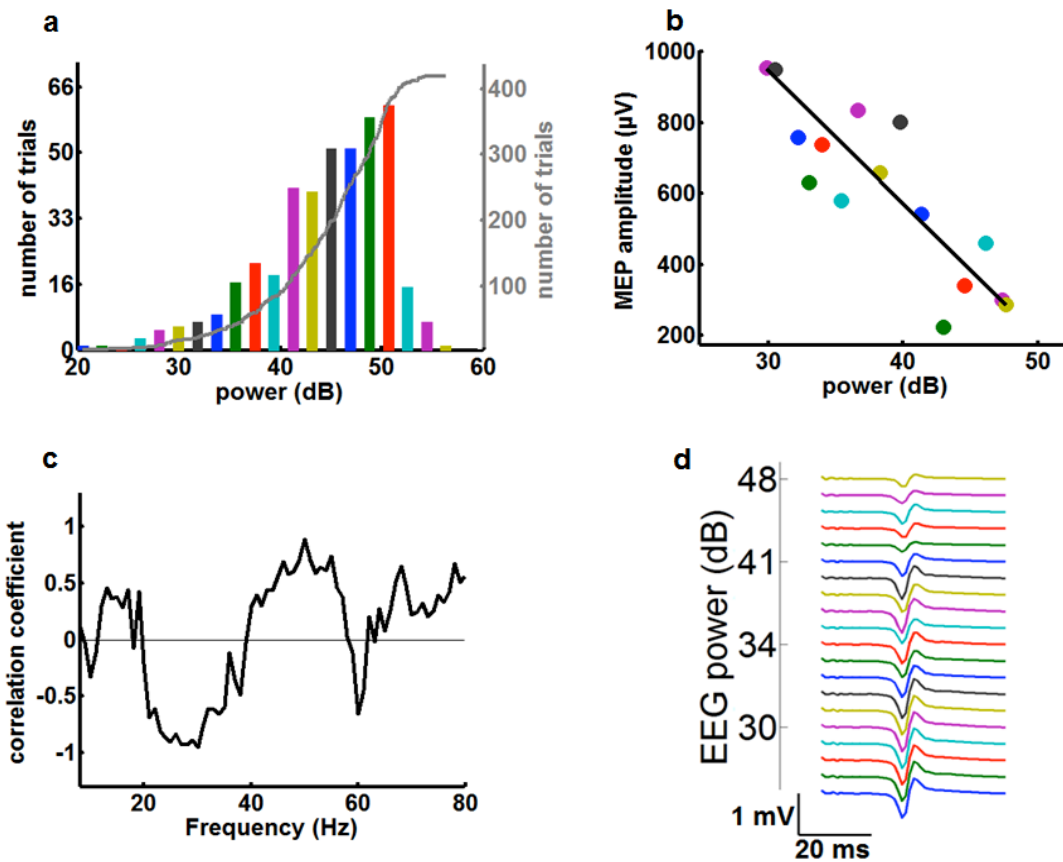
Analyse der EEG Daten

Die Analyse der Power der „pre-Stim“ EEG-Signale erfolgte mit Hilfe einer schnellen Fourier Transformation (FFT) für Frequenzen zwischen 8 und 80 Hz mit einer Auflösung von 1 Hz. Für jede Frequenz wurde der Zeitraum von zwei Wellenlängen unmittelbar vor dem Stimulationsimpuls untersucht (vgl. van Elswijk et al., 2011). Dieses Zeitfenster wurde mit einem Hanning-Fenster multipliziert, um den Leck-Effekt als Folge der Fourier-Transformation zu reduzieren. In der ersten Studie wurde für jede Frequenz die durchschnittliche „pre-Stim“ Power aller kontralateralen EEG-Paare berechnet und die Werte zwischen dem Minimum und Maximum in 20 gleiche „Bins“ unterteilt.

(Abbildung 7a). Jedem „Powerbin“ wurden daraufhin 25 Epochen zugewiesen, deren Powerwerte innerhalb der entsprechenden Powergrenzen eines „Bins“ liegen. Schließlich wurde für jeden „Bin“ der durchschnittliche Powerwert und die MEP-Amplitude der zugewiesenen Epochen bestimmt (Abbildung 7b). So konnte die Korrelation von „pre-Stim“ Power und „post-Stim“ MEP-Amplitude pro Frequenz berechnet werden (Abbildung 7c), wobei eine 200fache Kreuzvalidierung mit 20% „Holdouts“ erfolgte. In der zweiten Studie wurde die oben beschriebene Korrelationsanalyse zwischen „pre-Stim“ EEG-Power und „post-Stim“ MEP-Amplituden für jedes kontralaterale EEG-Elektrodenpaar und jede Frequenz durchgeführt. Um die Spezifität der Analyse zu erhöhen wurde für die weiterführende Analyse das EEG-Elektrodenpaar mit den höchsten Korrelationswerten im Frequenzbereich 8-35 Hz für die weitere Analyse ausgewählt.

Es wurde ferner eine partielle Korrelationsanalyse zwischen jedem Paar aus „pre-Stim“ EEG Power, „pre-Stim“ EMG-Aktivität und MEP-Amplitude berechnet, um einen möglichen Störfaktor (die Drittvariable) zu überprüfen. Der Kruskal-Wallis Test wurde angewandt, um Gruppenunterschiede von spektralen Power-Veränderungen in Durchläufen mit großen und kleinen MEP zu evaluieren. Zudem diente der Test dazu, Gruppenunterschiede bei ungewollter EMG-Aktivierung während Bewegungsvorstellung zu analysieren. p-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet (s. auch Abbildung 12).

Abbildungen 7 a) - d):
Beispielhafte Datenanalyse eines Probanden.



- a Für jede untersuchte Frequenz (hier 20 Hz) wurden die „pre-Stim“ Power-Werte des EEG zwischen dem Minimum und Maximum in 20 „Bins“ unterteilt.
- b Jedem „Bin“ wurden anschließend 25 Epochen mit einer Power innerhalb der Grenzen des entsprechenden „Bins“ zugewiesen und die durchschnittliche Power sowie die durchschnittliche MEP- Amplitude berechnet.
- c Anschließend erfolgte die Korrelationsanalyse zwischen „pre-Stim“ Power und „post-Stim“ MEP-Amplitude pro Frequenz. Die Korrelationsanalyse ergab eine inverse Korrelation zwischen Power und MEP-Amplitude im β -Frequenzbereich.
- d Dargestellt sind die unterschiedlichen MEP für jeden Powerbin einer Frequenz (hier 20 Hz). Eindeutig sichtbar ist die Zunahme der MEP-Amplitude mit Abnahme der EEG-Power.

Statistische Analyse

Alle statistischen Tests wurden mit Hilfe der “Statistics Toolbox“ von Matlab R2010a durchgeführt. Zur statistischen Evaluation der Korrelation zwischen der „pre-Stim“ EEG-Power bzw. den MAV-Werten und den „post-Stim“ MEP-Amplituden wurden der „Wilcoxon signed-rank Test“ und der Kruskal-Wallis Test genutzt. p-Werte unter 0.05 werden als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der ersten Studie

Ziel der ersten Studie war es die Abhängigkeit der durch TMS ausgelösten MEP-Amplituden vom Aktivierungszustand des motorischen Systems zu demonstrieren. Mit Hilfe unseres BCI-Systems waren wir in der Lage unsere gesunden Probanden verschiedene Aktivierungszustände des motorischen Systems einnehmen zu lassen: Aktive, vorgestellte und passive Bewegungen. Diese Zustände unterscheiden sich sowohl in der zentralen [(A) und (V) vs. (P)] als auch peripheren [(A) vs. (V) und (P)] Aktivität.

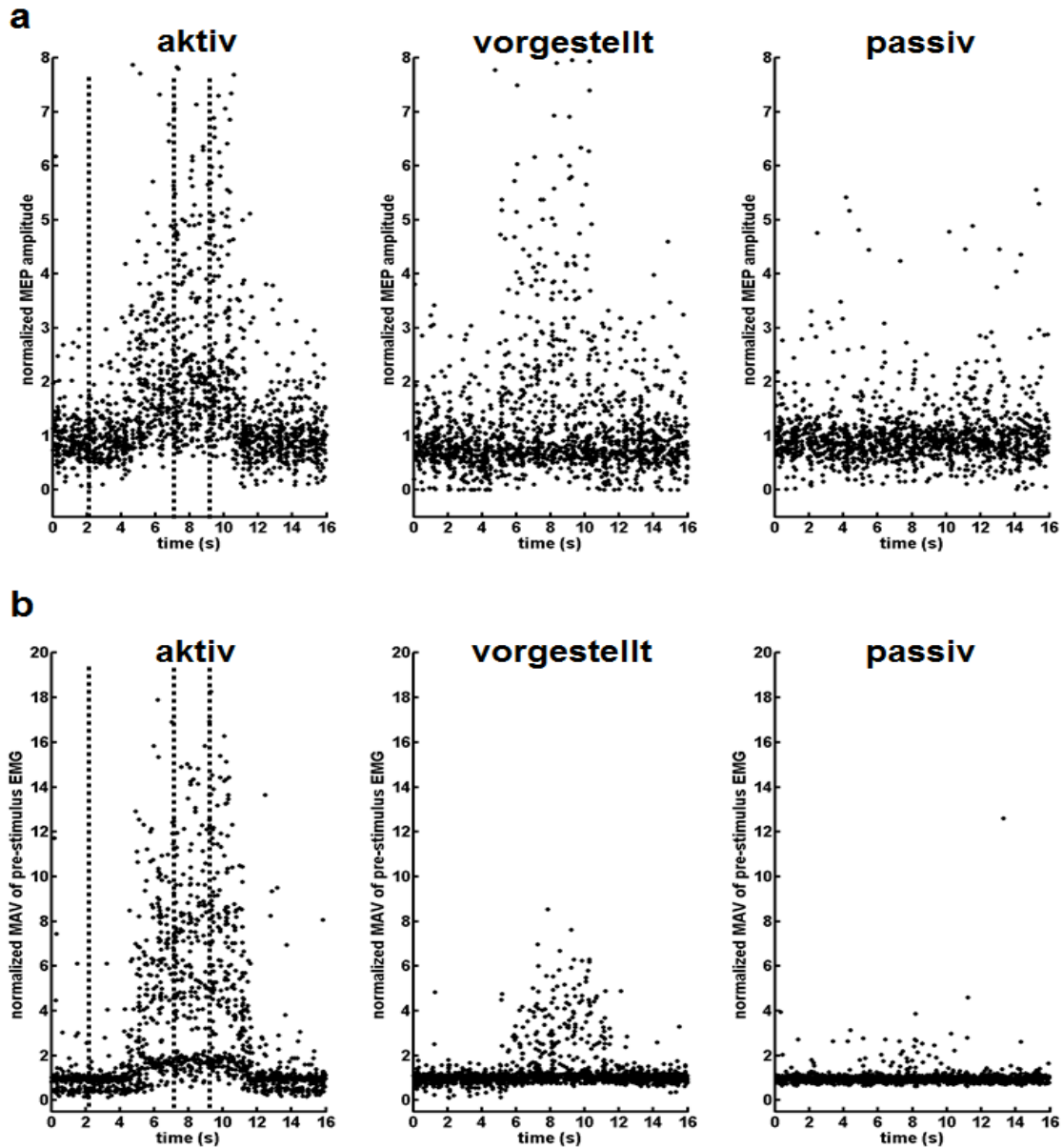
3.1.1 Verhalten der EMG-Hintergrundaktivität und der MEP-Amplitude in Abhängigkeit vom Aktivierungszustand des Motorsystems

Die Muskelaktivität der Probanden variiert in Abhängigkeit vom jeweiligen Aktivierungszustand des Motorsystems [(A), (V), (P)]. Die Abbildung 8 vergleicht die relativen MEP-Amplituden und EMG-Hintergrundaktivitäten aller Probanden in Abhängigkeit vom jeweiligen Stimulationszeitpunkt innerhalb eines 16-sekündigen Zyklus. Der Zeitraum zwischen 4,0 und 10,0 Sekunden entspricht dabei der Handöffnungsphase (siehe Abbildung 5). Der übrige Zeitraum entspricht der Entspannungsphase der Probanden. Um die EMG- und MEP-Werte der Probanden zu vergleichen, wurden diese Werte auf den individuellen Durchschnitt in den ersten 2 Sekunden des Zyklus normiert.

Während die relative EMG-Aktivität nur bei (A) einen deutlich erkennbaren Anstieg aufweist (Abbildung 8b), zeigt sich eine deutliche Zunahme der durchschnittlichen MEP-Amplituden während der Handöffnungsphase sowohl bei (A) als auch bei (V) (Abbildung 8a). Im Vergleich dazu fehlt bei (P) ein Anstieg der EMG-Aktivität und der MEP-Amplituden. Allerdings zeigt Abbildung 8b) auch einen leichten Anstieg der EMG-Hintergrundaktivität bei (V).

Abbildungen 8 a) + b):

Darstellung der Variabilität der MEP-Amplituden in Abhängigkeit vom Stimulationszeitpunkt und der relativen „pre-Stim“ EMG-Aktivität.

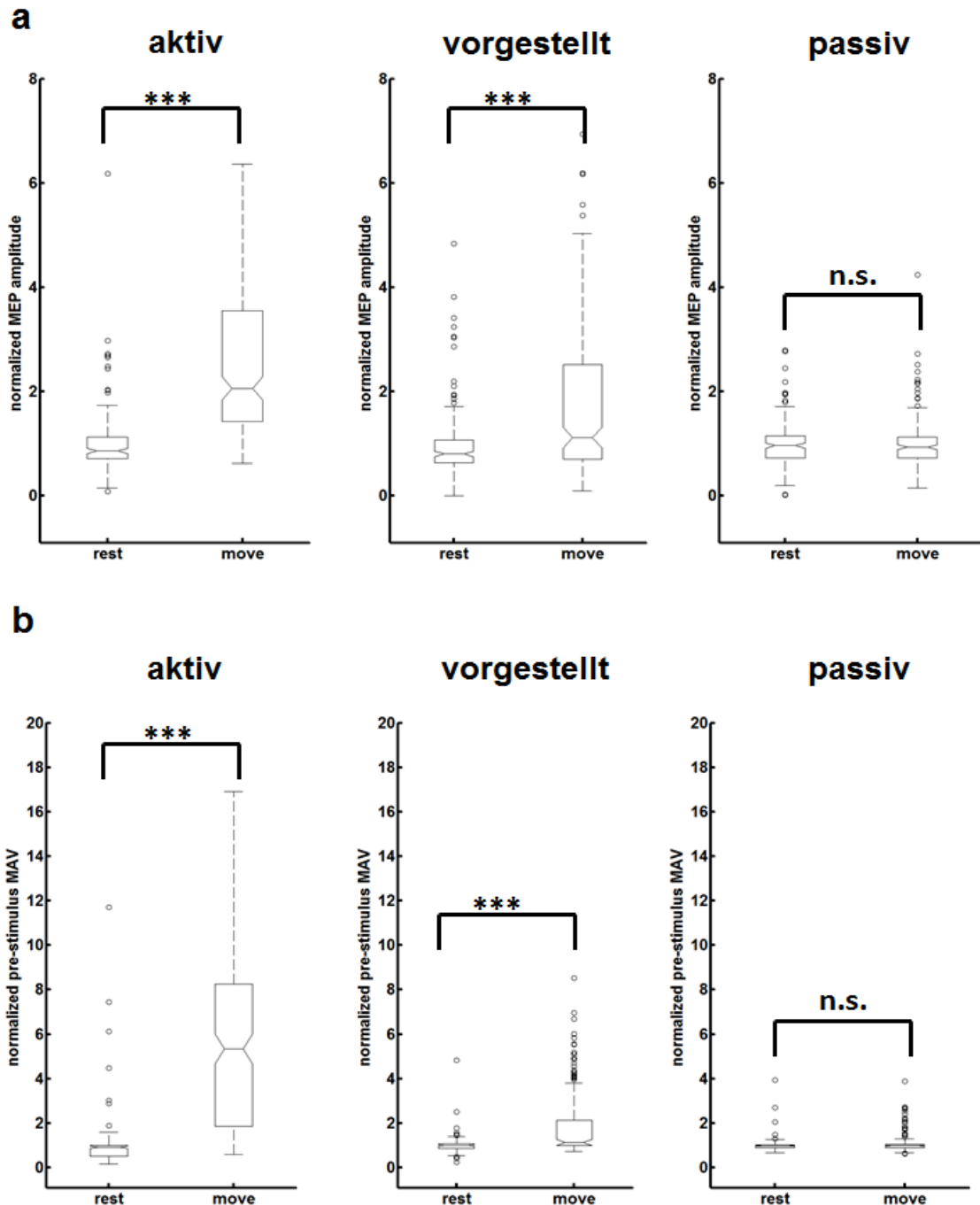


Gegenüberstellender Vergleich von relativen MEP-Amplituden (a) und relativer „pre-Stim“ EMG-Aktivität (b) aller Probanden für aktive, vorgestellte und passive Bewegungen innerhalb eines Zyklus. Die individuellen Daten wurden zum Durchschnitt der entsprechenden Werte innerhalb der ersten zwei Sekunden aller Zyklen normiert. Gestrichelte Linien markieren die Ruhe- (0-2s) bzw. Bewegungsphase (7-9s), die der statistischen Analyse in Abbildung 9 zugrunde liegen.

Die statistische Analyse der MEP-Amplituden und der „pre-Stim“ MAV innerhalb der Zeitfenster [0-2s] (Ruhephase, „rest“) und [7-9s] (Bewegungsphase, „move“) zeigt in den Abbildung 9 a) und b) einen signifikanten Anstieg für (A) und (V). Der Anstieg der EMG-Hintergrundaktivität ist in (V) klein aber nachweisbar. Bei passiven Bewegungen zeigte sich kein vergleichbarer Anstieg der MEP- oder MAV- Werte.

Abbildungen 9 a) + b):

Vergleich von relativer MEP-Amplitude und „pre-Stim“ EMG-Aktivität in der Ruhe- bzw. Bewegungsphase.



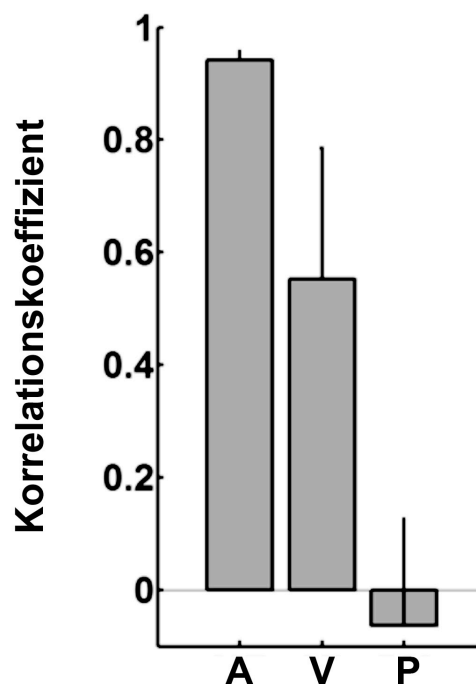
Boxplots der normierten MEP-Amplituden (a) und der „pre-Stim“ EMG-Aktivität (b) während der Ruhephase (0-2s, „rest“) und Bewegungsphase (7-9s, „move“) eines Zyklus (siehe gestrichelte Linien in Abbildung 8). Statistische Signifikanz ($p < 0.001$, Wilcoxon sign rank Test) wird mit (***) symbolisiert. n.s.: nicht signifikant ($p > 0.05$, Wilcoxon signed rank Test).

3.1.2 Korrelation zwischen EMG-Hintergrundaktivität und MEP-Amplitude

Bei direkter Interaktion zwischen „pre-Stim“ EMG-Aktivität und MEP-Amplituden erwartet man eine lineare Korrelation. Tatsächlich zeigt sich in Abbildung 10 eine deutliche Korrelation von $r_1 = 0.94 \pm 0.02$ (mean \pm SEM) für (A), eine geringere Korrelation von $r_2 = 0.55 \pm 0.23$ (mean \pm SEM) für (V) und keine Korrelation von $r_3 = -0.06 \pm 0.12$ (mean \pm SEM) für (P) zwischen der „pre-Stim“ MAV und den MEP-Amplituden.

Abbildung 10:

Pearson-Korrelation zwischen der „pre-Stim“ EMG-Hintergrundaktivität (MAV) und MEP-Amplitude bei aktiven, vorgestellten und passiven Bewegungen.



Für (A) und (V) sind die berechneten Werte signifikant ($p < 0.05$, Wilcoxon signed rank Test), bei (P) besteht hingegen keine Signifikanz ($p > 0.05$, Wilcoxon signed rank Test). Durch unser BCI-System konnten wir im Versuchsaufbau der Studie 1 den Einfluss der Muskelaktivität auf die MEP-Amplitude bei vorgestellten Bewegungen zwar erniedrigen, dennoch zeigte sich weiterhin eine Abhängigkeit.

3.1.3 Korrelationsanalyse zwischen „pre-Stim“ EEG-Aktivität und MEP-Amplitude

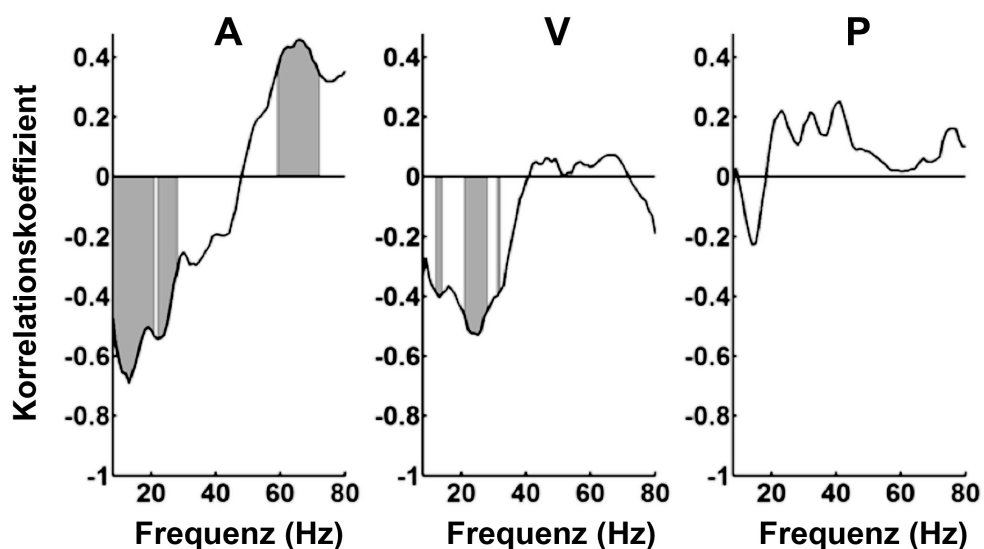
Da diese Studie von der Hypothese ausgeht, dass die EEG-Hintergrundaktivität bestimmter Frequenzspektren einen Einfluss auf die Stimulationseffekte hat, wurde in einem zweiten Auswertungsschritt versucht, die Korrelation zwischen EEG-Hintergrundaktivität und MEP-Amplitude zu bestimmen (Abbildungen 11 a) - c)). Dafür wurde erneut die Pearson-Korrelation einzeln für die drei Konditionen bestimmt. Um einen Überblick über das gesamte Frequenzspektrum des EEG zu erhalten, wurde der Frequenzbereich von 8-80 Hz analysiert.

In erster Linie fallen die signifikanten, grau unterlegten, inversen Korrelationen zwischen EEG-Aktivität und MEP-Amplitude im μ - und β -Frequenzbereich bei (A) und (V) auf. Dieser Zusammenhang fehlt bei passiven Bewegungen (P). Des Weiteren findet sich eine positive Korrelation im γ -Frequenzbereich in der Kondition A.

Damit konnte in dieser ersten Studie eine signifikante inverse Korrelation im μ - und β -Frequenzbereich zwischen der kontralateralen „pre-Stim“ EEG-Aktivität und den MEP-Amplituden nach TMS für Konditionen mit zentraler Aktivierung des Motorsystems (aktive und vorgestellte Bewegungen) gezeigt werden. Insbesondere bei aktiven Bewegungen zeigt sich eine signifikante Abhängigkeit sowohl im μ - als auch im β -Frequenzbereich. Im Falle eines inaktiven zentralen Motorsystems (P) fehlt dieser Zusammenhang

Abbildungen 11 a) – c):

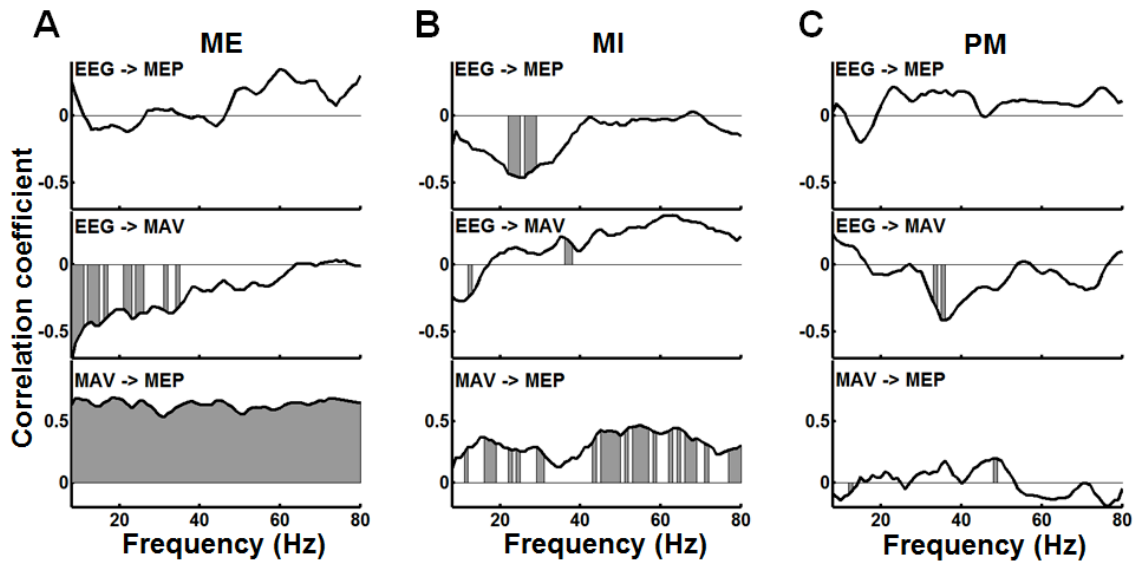
Pearson-Korrelation zwischen EEG-Aktivität und MEP-Amplitude im Frequenzbereich von 8-80 Hz für aktive (a), vorgestellte (b) und passive (c) Bewegungen. Grau unterlegt sind signifikanten Bereiche mit $p < 0,05$ (Wilcoxon signed rank Test).



Diese Ergebnisse müssen im Hinblick auf eine mögliche Überlagerung zwischen einem MEP-Anstieg aufgrund einer erhöhten Muskelaktivierung bei (A) und (V) sowie der durch die BCI-Kondition aufgetretenen EEG-Modulationen betrachtet werden. Wie im Kapitel Datenanalyse erwähnt, kommt hierbei eine spezielle partielle Korrelationsanalyse zum Einsatz um, eine mögliche Drittvariable als Störfaktor ausschließen zu können (Abbildungen 12 a-c). Die Analyse zeigte bei der Überprüfung der „pre-Stim“ EMG-Aktivität einen signifikanten Effekt der pre-Stim EEG-Power auf die resultierende MEP-Amplitude (EEG→MEP) auch unabhängig von der EMG-Aktivität. Dies konnte ausschließlich bei Bewegungsvorstellung und ausschließlich für das Beta-Band gezeigt werden. Es liegt also ein frequenzspezifischer Effekt der „pre-Stim“ EEG-Power auf die MEP-Amplitude vor. Eine Überlagerung durch die zum Zeitpunkt der Stimulation vorliegende periphere Muskelaktivierung besteht also nicht.

Abbildung 12:

Partielle Korrelationsanalyse zur Aufklärung der Beziehung zwischen „pre-Stim“ EEG-Power und MEP-Amplitude (EEG→MEP), „pre-Stim“ EEG- und EMG-Präaktivität (EEG→MAV) und EMG Präaktivität und MEP-Amplitude (MAV→MEP) bei Bewegungsausführung (ME), Bewegungsvorstellung (MI) und passiver Bewegung (PM). ($p < 0.05$, Wilcoxon signed-rank test).



Um den Aspekt des EMG-Einflusses zusätzlich experimentell zu adressieren, wurde eine zweite Studie mit verändertem Versuchsaufbau durchgeführt.

3.2 Ergebnisse der zweiten Studie

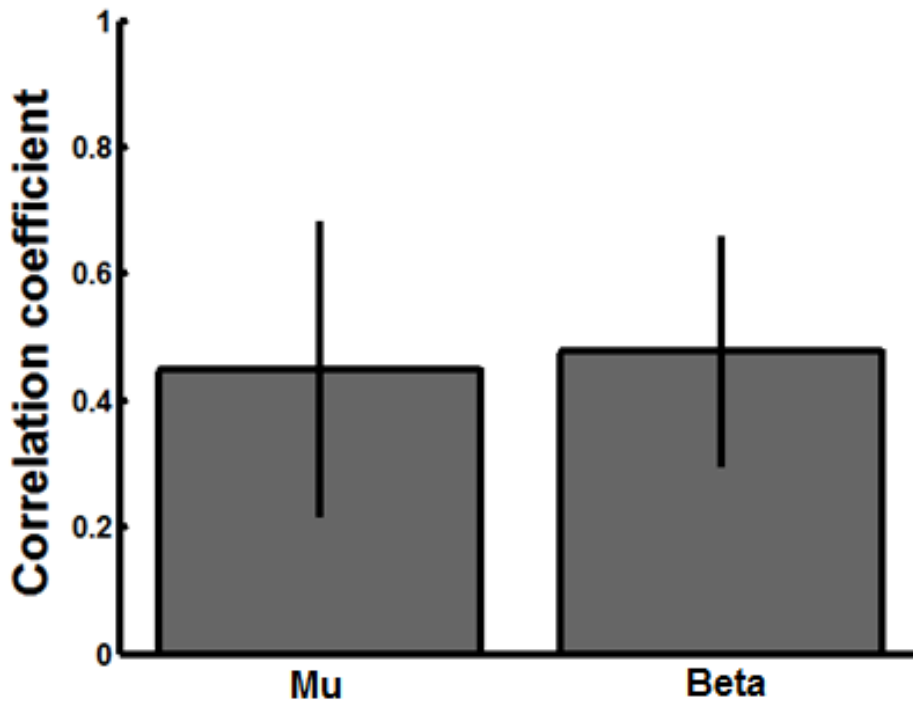
Statt Feedback mit dem Handroboter erhielten die Probanden jetzt visuelles Feedback auf vorgestellte Bewegungen, um den Einfluss der EMG-Aktivität zu minimieren. Darüberhinaus wurden die Probanden in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt, die in der BCI-Umgebung entweder μ - oder β -Frequenzen modulieren mussten.

3.2.1 Korrelation zwischen EMG-Hintergrundaktivität und MEP-Amplitude

Während die erste Gruppe im Verlauf der Untersuchung ein „Feedback“ ihrer aktuellen Leistung über den μ -Frequenzbereich erhielt und die BCI-Aufgabe über die Veränderung der Hirnsignale in diesem Bereich steuerte, führte die zweite Probandengruppe diesen Vorgang über den β -Frequenzbereich aus. Berechnet wurde erneut zunächst die Korrelation zwischen EMG-Hintergrundaktivität und MEP-Amplitude. Hierbei zeigte sich eine geringere Abhängigkeit der MEP-Amplitude von der „pre-Stim“ EMG-Aktivität für beide Trainingsgruppen (μ : $r_1 = 0.46 \pm 0.23$; β : $r_2 = 0.49 \pm 0.19$), was auf den veränderten Versuchsaufbau zurückzuführen ist (Abbildung 13). Es konnte kein signifikanter Unterschied bzgl. der EMG-Aktivität zwischen den beiden Trainingsgruppen festgestellt werden ($p = 0.75$, Kruskal-Wallis Test).

Abbildung 13:

Pearson-Korrelation zwischen der „pre-Stim“ EMG-Hintergrundaktivität (MAV) und MEP-Amplitude in der μ - und β -Gruppe.



3.2.2 Korrelationsanalyse zwischen „pre-Stim“ EEG-Aktivität und MEP-Amplitude

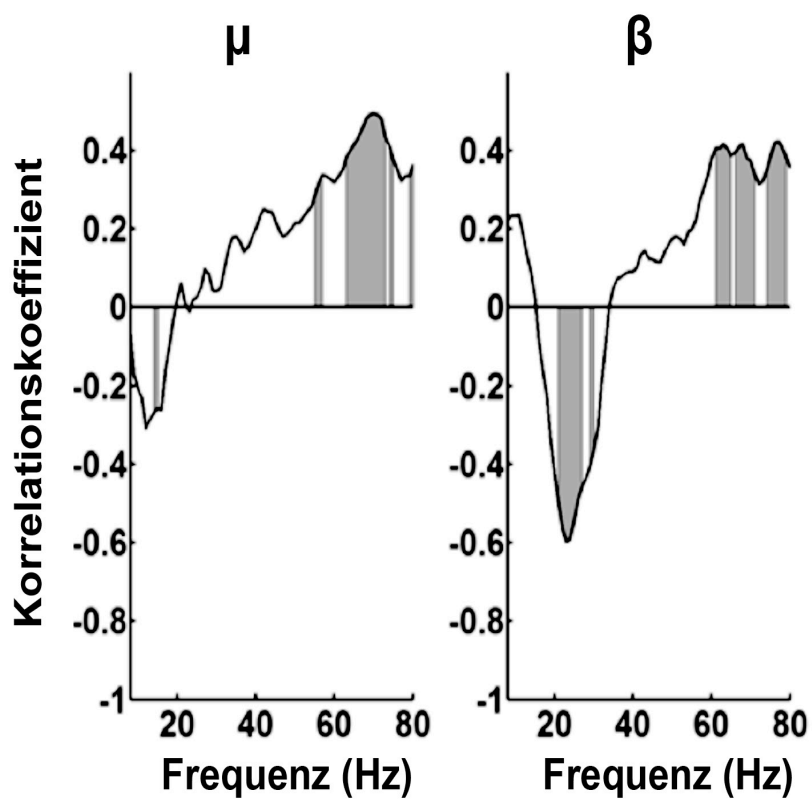
Auffallend ist in erster Linie der inverse Korrelationspeak im β -Frequenzbereich der β -Trainingsgruppe (Abbildung 14). Dieser erreicht sein Minimum mit $r_{1a} = -0,60$ bei 27 Hz. Dieses Minimum fehlt in der μ -Trainingsgruppe. Vergleichbar mit der ersten Studie findet sich erneut eine positive Korrelation im γ -Frequenzbereich in der β -Trainingsgruppe. Dieser Zusammenhang ist in der μ -Gruppe ebenfalls nachweisbar.

Auch hier konnte eine partielle Korrelationsanalyse unter Berücksichtigung der „pre-Stim“ EMG-Aktivität einen signifikanten Effekt der pre-Stim EEG-Power auf die resultierende MEP-Amplitude auch unabhängig von der EMG-Aktivität

aufzeigen und zwar für den β -Frequenzbereich der β -Trainingsgruppe und den γ -Frequenzbereich in beiden Gruppen.

Abbildungen 14 a) + b):

Pearson-Korrelation zwischen EEG-Aktivität und MEP-Amplitude im Frequenzbereich von 8-80 Hz in Abhängigkeit vom μ - bzw. β -Feedback. Der grau unterlegte Bereich kennzeichnet signifikante Messergebnisse ($p < 0,05$, Wilcoxon signed rank Test).



4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Ziel der Studien war es, die Abhängigkeit der kortikospinalen Exzitabilität von der elektroenzephalographischen Hintergrundaktivität zu untersuchen. Zum Einsatz kamen hierbei die navigierte transkranielle Magnetstimulation als etabliertes Instrument der Neurowissenschaften, in Kombination mit moderner Brain-Computer Interface Technologie. Diese komplexe Untersuchungsumgebung diente der Verringerung der Variabilität der elektroenzephalographischen und kortikospinalen Aktivität.

Bereits früher wurde versucht, die Ursachen der trotz konstanter Stimulationsbedingungen hohen Variabilität motorisch evozierter Potenziale mit der elektroenzephalographischen Hintergrundaktivität in Verbindungen zu bringen. Dies ist wie eingangs beschrieben zumindest im Ansatz für das β -Frequenzspektrum geglückt (Mitchell et al., 2007, Schultz et al. 2013, Takemi et al 2013). Es wird von einem hemmenden Einfluss der ERS und einem bahnenden Einfluss der ERD im β -Frequenzbereich in sensomotorischen Hirnarealen ausgegangen. Es besteht die Vermutung, dass je nach aktuellem Hirnzustand zum Stimulationszeitpunkt die motorische Antwort (Amplitude der MEP) beeinflusst werden kann. Hierbei bleibt das Ausmaß der Beeinflussung bedingt durch die „pre-Stim“ EEG-Aktivität im motorischen System jedoch weitestgehend unberücksichtigt, da stärkere Überlagerungseffekte durch andere äußere Einflüsse wie zum Beispiel die EMG-Aktivität während der Stimulation auftreten (Lewis et al., 2001; Lewis & Byblow, 2002; Coxon et al., 2005a; Bolognini et al., 2009; Chye et al., 2010; Touge et. al. 2012).

Willkürliche Bewegungen zeichnen sich durch Veränderungen im Ausmaß der Synchronisierung bekannter kortikaler Frequenzspektren aus (Pfurtscheller et al., 2006b; Joundi et al., 2012). Während die β -Aktivität im Rahmen von tonischer Muskelkontraktion hervortritt, zeigt sich in Phasen willkürlicher Bewegungen eine Abschwächung eben dieser Aktivität (Joundi et al., 2012).

Über die Stimulation kortikaler Bereiche mittels TMS kann direkt auf diese exzitatorischen und inhibitorischen Prozesse Einfluss genommen werden. So führt eine Einzelpulsstimulation über dem sensomotorischen Kortex vor allem im α - und β -Frequenzband zu einer raschen Desynchronisation im Bereich der frontalen und zentro-parietalen Elektroden, gefolgt von einer raschen Synchronisation dieser Rhythmen (Manganotti et al., 2012). Frühere Studien zeigen, dass der 10-Hz-Rhythmus vor allem im somatosensorischen Kortex generiert wird, während der 20-Hz-Rhythmus überwiegend im Motorkortex entsteht (Salmelin & Hari, 1994; Salmelin et al., 1995; Pfurtscheller et al., 1996; Salenius et al., 1997). Bei Bewegungsvorstellung sind eine ganze Reihe neuronaler Strukturen an der Informationsverarbeitung beteiligt. So sind der dorsale prämotorische Kortex, der primär motorische Kortex, der supplementärmotorische Kortex, der obere Parietallappen, der intraparietale Sulcus und das Kleinhirn aktiv (Wright et al. 2014). Die kortikomuskuläre Kohärenz kann durch TMS-Einzelpulsstimulation unmittelbar positiv beeinflusst werden. So konnte gezeigt werden, dass im Bereich von 15-35 Hz durch TMS eine durchschnittlich 300 ms anhaltende Kohärenzsteigerung im motorischen System erreicht wurde (Hansen & Nielsen 2004). Als Kohärenz gilt dabei das Maß für den Grad der linearen Abhängigkeit zweier Signale (EEG – EMG) über der Frequenz. Die transsynaptische Erregung pyramidal-motorischer Neuronen resultiert in messbaren elektromyographischen Antworten, die zur Untersuchung der Integrität und Erregbarkeit des kortikospinalen Traktes genutzt werden können (Goss et al., 2012). Die durchschnittliche Amplitude dieser motorisch evozierten Potenziale ist auf verschiedene Art und Weise beeinflussbar. Man konnte zeigen, dass die Desynchronisation im μ -Rhythmus, welche einer sogenannten ereignisbezogenen Desynchronisation entspricht (ERD), bereits 1,5 Sekunden vor dem Einsetzen selbstbestimmter Bewegungen auftritt und somit am wahrscheinlichsten der funktionellen Aktivierung bewegungsassoziierter kortikaler Areale in der Vorbereitungsphase der Bewegungsinitiierung entspricht (Toro et al., 1994). Der Kortex und die Muskeln zeigen aneinander gekoppelte Oszillationen im 15-35 Hz Frequenzband.

Außerdem ist es möglich, eine Bahnung im motorischen Systems durch Bewegungsvorstellung zu erreichen (Pizzolato et al., 2012), da es hierbei zu vergleichbaren Veränderungen der Hirnaktivität kommt (Takemi et al., 2013; Wright et al. 2014). Das Prinzip der Beeinflussung des motorischen Systems durch Bewegungsvorstellung findet auch in diesen beiden Studien Anwendung. Über die simultane Aufzeichnung elektroenzephalographischer Aktivitäten und den Vergleich von Bewegungsvorstellung mit aktiver und passiver Bewegung der Hand (Teil 1), können so aus den Ergebnissen Rückschlüsse auf bewegungsassoziierte Muster spezieller Frequenzbereiche gezogen werden. Wie eingangs erwähnt spielen hierbei aufgrund ihrer engen Assoziation mit der Motorik (Mc Farland et al., 2000; van Wijk et al., 2012) vor allem die Betrachtungen des μ - und des β -Rhythmus eine überragende Rolle.

4.2 Diskussion der Ergebnisse der ersten Studie

Das Ziel unserer ersten Studie bestand darin, eine mögliche Abhängigkeit der MEP-Amplituden vom Aktivierungszustand des Motorsystems zu demonstrieren. Drei verschiedene Aktivierungszustände (aktive, vorgestellte und passive Bewegung) wurden nach einem jeweils kurzen, vorausgehenden Training zur Gewöhnung an das BCI-System durch die Probanden eingenommen. Diese Zustände unterscheiden sich sowohl auf zentraler (EEG) als auch auf peripherer Ebene (EMG), was sich unserer Hypothese zur Folge in den Ergebnissen niederschlagen sollte. Eine Rückmeldung über die Fähigkeit bestimmte Hirnzustände zu erreichen erhielten die Probanden in dem geschlossenen BCI-System über die Bewegung einer Handorthese. Dabei konnte die Schwierigkeit zur Steuerung der Orthese individuell an die Leistung der Teilnehmer angepasst werden. Die simultane und kontinuierliche Aufzeichnung eines 32-Kanal EEG während der Untersuchung ermöglicht die Beurteilung der einzelnen EEG-Rhythmen in unmittelbarer zeitlicher Nähe zum Stimulationszeitpunkt. Dies erlaubte Rückschlüsse über mögliche Zusammenhänge zwischen frequenzspezifischer kortikaler Aktivität und peripheren Stimulationseffekten.

4.2.1 Zusammenhang zwischen Muskelaktivität und MEP-Amplitude

Aus den Ergebnissen der ersten Studie geht hervor, dass ein eindeutiger Zusammenhang zwischen EMG-Hintergrundaktivität und MEP-Amplitude besteht (siehe Abbildung 8). Insgesamt kann die EMG-Hintergrundaktivität als der Faktor mit der höchsten Aussagekraft in Bezug auf die nach der Stimulation resultierende, durchschnittliche Größe der MEP-Amplituden angesehen werden. Je stärker die Aktivität im Vorfeld der Stimulation war (pre-Stim), umso größer fielen auch die Effekte auf die motorisch evozierten Potenziale aus. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus früheren Studien, die diesen Zusammenhang ebenfalls bestätigen (Hess et al., 1986; Nielsen, 1996, Lewis et al., 2001; Lewis & Byblow, 2002; Coxon et al., 2005a; Bolognini et al., 2009; Chye et al., 2010; Touge et al. 2012). Der in der Einleitung dargestellte Zusammenhang zwischen Voraktivität der Muskulatur und durchschnittlicher MEP-Amplitude konnte an dieser Stelle also bestätigt werden.

4.2.2 Zusammenhang zwischen EEG-Aktivität und MEP-Amplitude

Kortikospinale Neuronen stellen einen Teil des kortikalen oszillatorischen Netzwerks dar (Jackson et al., 2002). Baker et al. (2003) konnten zeigen, dass eine partielle Phasensynchronizität zwischen dem Feuern kortikospinaler Neuronen und der oszillatorischen Aktivität des Kortex existiert (Baker et al., 2003). Dies führt zu der Annahme, dass eine zyklische Modulation der Exzitabilität kortikospinaler Neuronen bestehen könnte (Mitchell et al., 2007). Wie oben beschrieben konnte bereits ein positiver Zusammenhang zwischen Exzitabilität des Kortex und MEP-Amplituden gezeigt werden (Di Lazzaro et al., 1998, Schultz et al. 2013, Takemi et al. 2013). Eine Bereitschaft des kortikomuskulären Systems zur Ausführung von Bewegungen kann also durch eine Analyse der elektroenzephalographischen Aktivität zum Stimulationszeitpunkt vorausgesagt werden. Gleichzeitig scheint die EEG-Aktivität zum Stimulationszeitpunkt die MEP-Amplitude zu beeinflussen. Die

„Power“ im Beta-Frequenzbereich ist hierbei ein entscheidender Faktor, da ein hemmender/bahnender Einfluss bei hoher/niedriger „Beta-Power“ (ERS/ERD) im motorischen System nachgewiesen werden konnte (Schultz et al., 2013). Zudem wurde gezeigt, dass das Ausmaß der Desynchronisation während der Bewegungsvorstellung die Erregbarkeit des sensomotorischen Kortex widerspiegelt (Takemi et al., 2013). Eine spontane Modulation kortikaler Exzitabilität *während* der oszillatorischen Aktivität könnte also zumindest teilweise die hohe Variabilität der MEP-Amplituden bei gleichbleibenden Stimulationsbedingungen erklären (Mitchell et al., 2007).

Die Amplitude der netzwerkspezifischen Oszillationen hängt von der Anzahl der für die Synchronisation verfügbaren Neuronen und dem Grad ihrer Exzitabilität ab (Pfurtscheller, 2006a). Als Exzitabilität wird die Empfänglichkeit des ZNS für Erregungen bezeichnet. Erregung zeigt sich physiologisch in Form von Veränderungen des Membranpotentials, welche zu einem elektrischen Impuls in nachgeschalteten Nervenzellen führen, der letztlich in Form von evozierten Potenzialen messbar wird. Die maximale oszillatorische Aktivität wird erreicht wenn eine Balance zwischen verfügbaren Neuronen und Exzitabilität gegeben ist (Pfurtscheller, 2006a). Die Desynchronisation eines Rhythmus, also die Unterdrückung der Oszillation, kann zu einer verbesserten Kommunikation zwischen kortikospinalen Systemen beitragen. Dieser Zusammenhang besteht beispielsweise zwischen dem β -Frequenzbereich und der Ausführung von Bewegungen (ERD) (Joundi et al., 2012). Es zeigt sich demnach regelmäßig eine Abnahme der β -Aktivität unmittelbar vor und während der Ausführung von Bewegungen.

Ein gezieltes motorisches Training der Probanden durch eine frequenzspezifische Steuerung des BCI-Systems soll in dieser Studie einerseits zu einer gesteigerten Exzitabilität des Kortex beitragen und andererseits die Kontinuität der Desynchronisation im β -Bereich verbessern. Damit soll die Variabilität der oszillatorischen Aktivität und folglich auch die der MEP-Amplituden reduziert werden. Zusammenhänge zwischen bestimmten

elektroenzephalographischen Frequenzbereichen und der MEP-Amplitude würden durch ein gezieltes Training offensichtlicher, als dies in Studien ohne BCI-Unterstützung der Fall war (Mitchell et al., 2007; van Elswijk et al., 2010). BCI stellt somit ein probates Mittel der Beeinflussung der kortikalen Aktivität dar (Wolpaw & Birbaumer 2002, Nicolas-Alonso & Gomez-Gil 2012, Shih et al., 2012, Burns et al. 2014).

Die hohen Korrelationskoeffizienten zwischen EEG-Aktivität und MEP-Amplituden lassen vermuten, dass sich das Training mit BCI-Unterstützung positiv auf die zeitliche Kontinuität der EEG-Signale ausgewirkt hat. Es lassen sich in der Auswertung der Ergebnisse eindeutige Korrelationen zwischen Power und MEP-Amplitude in bestimmten elektroenzephalographischen Frequenzbereichen nachweisen, die im Folgenden diskutiert werden.

Unsere Ergebnisse konnten eine inverse Korrelation im μ - und β -Frequenzbereich zwischen der kontralateralen „pre-Stim“ EEG-Aktivität und den MEP-Amplituden nach TMS für Konditionen mit zentraler Aktivierung des Motorsystems (aktive und vorgestellte Bewegungen) zeigen. Insbesondere bei aktiven Bewegungen zeigt sich sowohl im μ - als auch im β -Bereich eine signifikante Abhängigkeit. Im Falle eines inaktiven zentralen Motorsystems kann dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden. Eine positive Korrelation im γ -Bereich zeigt sich lediglich in Situation eines aktiven Motorsystems (aktive und vorgestellte Bewegungen).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der ersten Studie eine Assoziation von kortikalen μ - und β -Oszillationen zur kortikalen Exzitabilität. Diese Frequenzen spielen bei der Kommunikation im aktivierten Motorsystem eine im Vergleich zu anderen Rhythmen übergeordnete Rolle. Allerdings konnte in dieser Studie keine funktionelle Unterscheidung zwischen diesen Frequenzbändern erreicht werden.

4.2.3 μ - und β -Oszillationen als Kommunikatoren im Motorsystem

Die neuronalen Schaltkreise des primären Motorkortex zeigen spontane oszillatorische Aktivitäten in den Frequenzbändern zwischen 10 und 20 Hz; diese wiederum manifestieren sich als Gipfel im Powerspektrum des sensomotorischen EEG und MEG (Salmelin & Hari, 1994; Pfurtscheller et al., 1996, Mitchell et al., 2007). Der oben genannte Frequenzbereich umfasst neben dem bereits beschriebenen β -Frequenzspektrum (12-30 Hz) auch den μ -Frequenzbereich (8-12 Hz).

Grundsätzlich stellt sich die Frage, wie sehr sich die mit Bewegungen assoziierten Veränderungen in den einzelnen Frequenzbändern auf die Kontrolle des motorischen Systems auswirken, ob und wie sie das Rückenmark erreichen und wie sie letztlich zu koordinierten Bewegungen führen können. Um dies beantworten zu können muss zunächst die Funktion der Frequenzbänder geklärt werden. Eine wichtige Rolle bei der Kommunikation innerhalb des Motorsystems übernimmt dabei der β -Rhythmus.

Die Unterdrückung des β -Rhythmus (= Abnahme der Power) unmittelbar vor und während der Ausführung von willkürlichen Bewegungen wird beispielsweise von Pfurtscheller und da Silva (1999) und Joundi et al. (2012) beschrieben. Die Art der Bewegung scheint das Ausmaß der ERD im β -Band nicht zu beeinflussen, jedoch fällt die ERS im Anschluss an die Bewegung umso höher aus, je mehr Muskelmasse an Bewegungsausführung beteiligt ist. Dies konnten Pfurtscheller et al. 1998 durch den Vergleich von Finger- und Handbewegungen demonstrieren (Pfurtscheller et al., 1998). Weiterhin kann eine Desynchronisation in diesem Frequenzbereich sowohl bei der Ausführung von Bewegungen (Miller et al., 2007; Chye et al., 2010; Touge et al. 2012), als auch bei deren bloßer Vorstellung beobachtet werden (McFarland et al., 2000, van Wijk et al., 2012; Wright et al., 2014). Eine fehlende Abschwächung der β -Aktivität während willkürlicher Bewegungen resultiert am ehesten in deren verlangsamter Ausführung, was zu der Annahme führt, dass die β -Aktivität tonische und posturale Kontraktionen fördert (Joundi et al., 2012). Außerdem

existieren erste Beobachtungen darüber, dass eine willentliche Veränderung des sensomotorischen EEG-Rhythmus im β -Bereich die motorischen Verhaltensweisen beeinflussen kann, indem eine Abnahme der β -Aktivität beispielsweise zu verkürzten Reaktionszeiten führt (Boulay et al., 2011).

Zusammenfassend kann man sagen, dass der β -Frequenzbereich eine Schlüsselrolle bei der Kommunikation des Motorsystems auf kortikaler Ebene übernimmt, da Veränderungen in diesem Frequenzband (ERD/ERS) mit allen Formen von Bewegungen assoziiert sind und obligat bei deren Ausführung auftreten. Bereits zuvor konnte gezeigt werden, dass sowohl die kortikale Power als auch die kortikomuskuläre Kohärenz im β -Band unter konstanter Muskelkraft bei der Ausführung feinmechanischer Aufgaben gesteigert sind (Kristeva et al., 2007; Witte et al., 2007). Grundsätzlich besteht außerdem die Annahme, dass die Funktion der oszillatorischen β -Aktivität nicht nur auf den kortikalen Bereich limitiert ist, sondern sich auf das Rückenmark ausdehnt (van Wijk et al., 2012), wenngleich nicht bekannt ist, in welchem Ausmaß der β -Rhythmus Einfluss über die spinale Ebene auf die Motorik nimmt. Inwiefern die Rolle von β auf kortikomuskulärer Ebene von Bedeutung ist, kann beispielsweise eine Korrelationsanalyse zwischen der Power im β -Bereich und der MEP-Amplitude klären. Eine solche Analyse wurde daher in den beiden vorliegenden Studien durchgeführt. Tatsächlich zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen der kortikalen β -Aktivität und den MEP-Amplituden.

Obwohl bei der Durchführung einer Bewegung eine Desynchronization im μ -Frequenzbereich zu beobachten ist, scheint die Rolle der μ -Oszillationen des Motorkortex andersartig zu sein. So wird die kortikospinale Kohärenz lediglich im β -, aber nicht im μ -Frequenzbereich nachgewiesen (Guillermo et al. 2004; Baker 2007). Auch ERS findet sich nicht im μ -Bereich (Pfurtscheller et al. 1996; Pfurtscheller et al. 2005). Stattdessen ist eine Veränderung des μ -Rhythmus mit der Prozessierung von Informationen, selektiver Aufmerksamkeit und der Vorbereitung einer Bewegung assoziiert, sodass man μ -Oszillationen mit der Übertragung von visuellen oder auditorischen Informationen während

Bewegungen in Verbindung bringt (Pineda 2005). Außerhalb des Motorsystems werden Oszillationen in diesem Frequenzbereich mit der Integration verschiedener distanter neuronaler Netzwerke assoziiert (Bollimunta et al. 2008; Palva et al. 2007; Palva et al. 2011; Basar et al. 1997; Osipova et al. 2008; Jensen et al. 2010; Cooper et al. 2003; Siegel et al. 2012).

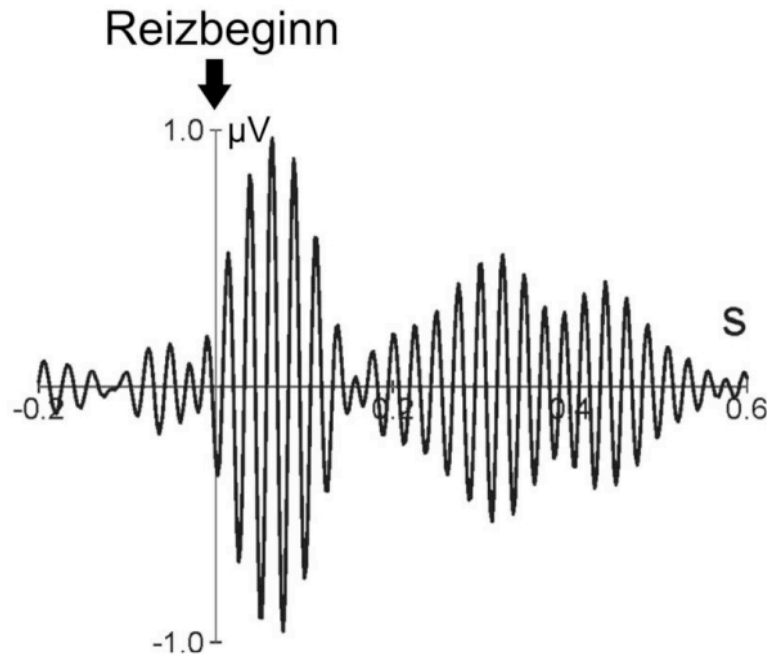
Gerade die kognitiv anspruchsvolle Aufgabenstellung der ersten Studie mit gleichzeitiger Kontrolle von Hirnsignalen, Muskelsignalen, haptischem Feedback und akustischen Signalen, kann also die starke inverse Korrelation der μ -Power mit der MEP-Amplitude erklären.

4.2.4 Die kortikale Integrationsfunktion von γ

Bei der Durchführung von Bewegungen ist im γ -Frequenzspektrum eine beständige Synchronisation beobachtet worden (Miller et al. 2007). Diese Synchronisation ist im Vergleich zur gleichzeitig auftretenden μ - und β -ERD fokaler und spezifischer (Miller et al. 2007). Fries sieht in den γ -Oszillationen ein kortikales Universalphänomen bei der Integration von Informationen. Diese Oszillationen entstehen dabei durch ein komplexes Zusammenspiel zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen (Fries, 2009). Typischerweise findet sich bei der Verarbeitung von Reizen eine Synchronisation im 40 Hz-Bereich. Die beobachtete positive Korrelation zwischen der γ -Power und der MEP-Amplitude in allen drei BCI-Konditionen, unabhängig von der willkürlichen Aktivierung des Motorsystems, kann ein Ausdruck kurzfristiger, unwillkürlicher, kortikaler Verarbeitung motorischer Informationen sein, welche mit einer ebenfalls kurzfristigen Erhöhung der kortikalen Exzitabilität assoziiert ist. Allerdings muss einschränkend erwähnt werden, dass bekannterweise die γ -Aktivität im EEG durch EMG-Signale kontaminiert sein kann, so dass ein rein kortikale Ursprung dieser Signale nur mit Vorsicht angenommen werden kann (Whitham et al. 2007).

Abbildung 15:

Gamma-Aktivität nach visuellem Reiz.



Gamma-Aktivität die vom Auftreten eines visuellen Reizes evoziert wurde. Der Reiz beginnt zum Zeitpunkt 0 (Pfeil) und dauert bis zum Ende der Darstellung an. Die bereits vor Reizbeginn erkennbaren 40-Hz-Oszillationen werden vom Reiz deutlich verstärkt. Es handelt sich um ein Ereignis-korreliertes Potenzial, das mit einem 35-45 Hz Bandpass gefiltert wurde.

Quelle (Text und Bild): Herrmann CS, Zeitschrift für Neuropsychologie, 16 (3), 2005, 151–162.

4.2.5 Möglicher Einfluss des haptischen „Feedbacks“ auf die MEP

Mehrere Studien haben einen Zusammenhang zwischen Dehnungszustand und Voraktivierung der Muskulatur auf die durchschnittliche MEP-Amplitude nachweisen können (Lewis et al., 2001; Lewis & Byblow, 2002; Coxon et al., 2005b; Bolognini et al., 2009). Eine dynamische Veränderung der Gelenkstellung und des Dehnungszustandes der Muskulatur durch die Bewegung der Orthese wäre somit als Erklärung für die Zunahme der durchschnittlichen MEP-Amplituden durchaus denkbar (Lewis et al., 2001).

Die Tatsache, dass die MEP-Amplituden in der Phase der Handbewegung ihren Höhepunkt erreichen (Abbildungen 8 und 9) wäre mit der Vorstellung des afferenten sensomotorischen Einflusses auf die MEP-Amplitude vereinbar. Allerdings widerspricht dem die fehlende Zunahme der durchschnittlichen MEP-Amplituden im gleichen Zeitfenster bei passiver Bewegung der Handorthese. Hier findet sich trotz dynamischer Veränderung des Dehnungszustandes der Muskulatur und der Gelenkstellung kein sichtbarer Anstieg der MEP-Amplituden (Abbildungen 8 und 9). Ein afferenter Einfluss durch die Bewegung selbst muss aufgrund der Studienlage demnach zwar zunächst angenommen werden, relativiert sich aber durch den fehlenden Einfluss auf die MEP-Amplituden bei passiver Bewegung. Zu berücksichtigen ist jedoch auch, dass die „pre-Stim“ EMG-Aktivität bei passiver Bewegung im Vergleich zu aktiver und vorgestellter Bewegung in dieser Studie nicht signifikant ist.

In der Vergangenheit wurde auch eine Zunahme der durchschnittlichen MEP-Amplituden mit steigender Bewegungsfrequenz beobachtet (Lewis et al., 2001). Da in Studie 1 die Ausführung der BCI-Aufgabe mit je sechs Sekunden für das Handöffnen und -schließen vergleichsweise langsam erfolgte, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass der oben beschriebene Effekt eher gering ausgeprägt ist. Gelenkstellung und Dehnungszustand könnten zwar über die afferente Rückmeldung Einfluss auf die Bahnung im motorischen System nehmen, aber letztlich muss ein anderer Vorgang die

Hauptursache für den deutlichen Anstieg der MEP-Amplituden unter vorgestellter Bewegung sein. Vorstellbar wäre hier, dass eine unmittelbar vor der Stimulation veränderte Aktivität im β -Bereich zu den genannten Effekten beiträgt. Wir postulieren daher, dass β als möglicher Kommunikator des Motorsystems einen direkten Einfluss auf die Bahnung im Motorsystem hat und – auch ohne Anstieg der EMG-Präaktivität (vorgestellte Bewegung) – zu einer Zunahme der durchschnittlichen MEP-Amplituden führt.

Der Anstieg der EMG-Aktivität bei vorgestellter Bewegung in Abbildung 9 fällt insgesamt zwar sehr gering aus, ist jedoch signifikant. Das nahezu konstant gleichbleibende Level der „pre-Stim“ EMG-Aktivität bei vorgestellter Bewegung zeigt einerseits, dass die Probanden erfolgreich den Instruktionen der ausschließlichen Vorstellung von Bewegungen gefolgt sind, andererseits besteht aufgrund der Signifikanzen die Möglichkeit eines Einflusses auf die Ergebnisse. Um diesen Störfaktor ausschließen zu können, wurde eine partielle Korrelationsanalyse durchgeführt. Eine Koinzidenz zwischen MEP-Amplitude und der zum Zeitpunkt der Stimulation vorliegender peripherer Muskelaktivierung konnte hierdurch ausgeschlossen werden. Bei Bewegungsvorstellung besteht eine klare Korrelation zwischen frequenzspezifischen Oszillationen im Beta-Band und der MEP-Amplitude (EEG→MEP).

Zur Überprüfung der Ergebnisse wurde ein zweiter Studienteil ohne haptisches Feedback konzipiert. Sollten die möglichen Störfaktoren (sensomotorische Afferenzen, gesteigerte EMG-Präaktivität) tatsächlich keine nachweisbare Interaktion im Beta-Frequenzbereich verursachen, müssten die Ergebnisse in einem veränderten Versuchsaufbau (Studie 2) ohne haptisches „Feedback“ reproduzierbar sein.

4.3 Diskussion der Ergebnisse der zweiten Studie

4.3.1 Sensomotorische Oszillationen: μ und β

Der μ -Rhythmus wurde bereits früher zur Steuerung von BCI-Systemen vorgeschlagen (Pfurtscheller et al., 2006b), vor allem weil eine regelmäßige Desynchronisation in diesem Frequenzbereich bei Bewegungsvorstellungen der Hand (ERD) beobachtet werden kann (Pfurtscheller et al., 2006b). Zudem bietet sich dieses Frequenzband für das Studiendesign an, weil Probanden meist in der Lage sind, eine willentliche Kontrolle des μ -Rhythmus in relativ kurzer Zeit zu erlernen (Pineda, 2005).

Aus dem Vergleich der Ergebnisse erhofften wir uns eine Präzisierung der Aussagen aus der ersten Studie und eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei verändertem Versuchsaufbau. Vor allem die Korrelation zwischen MEP-Amplitude und der Power der oszillatorischen EEG-Aktivität der ersten Studie sollte dabei überprüft werden.

4.3.2 Ergebnisinterpretation der zweiten Studie

Auffallend ist in erster Linie eine inverse Korrelation zwischen EEG-Power und MEP-Amplitude im β -Frequenzbereich für die β - aber nicht für die μ -Trainingsgruppe (Abbildung 14). Eine einfache Koinzidenz zwischen andersartiger Erhöhung der MEP-Amplitude, z.B. durch eine unwillkürliche Zunahme der Muskelaktivität und einer BCI-bedingten Modulation der EEG-Aktivität, kann durch die partielle Korrelationsanalyse ausgeschlossen werden. Die Tatsache, dass die Effekte nur in der mit β trainierten Gruppe, nicht aber bei μ Training nachweisbar sind, untermauert dies. Vergleichbar mit der ersten Studie findet sich erneut eine positive Korrelation im γ -Frequenzbereich.

Die beiden Probandengruppen unterscheiden sich in β deutlich hinsichtlich ihrer Korrelationskoeffizienten. Die gezielte Steuerung der BCI-Aufgabe in der „ β -

Feedback“ Gruppe über den β -Frequenzbereich trägt dazu bei, dass die Probanden im Vergleich zur μ -Gruppe eine Modulation der β -Powerwerte zeigen. Dies resultiert in der β -Gruppe in einer im Vergleich zur μ -Gruppe signifikanten Korrelation zwischen EEG-Aktivität und MEP-Amplitude. Durch eine Modulation der μ -Power kann keine vergleichbare Abhängigkeit der MEP-Amplitude aufgedeckt werden. Dies bestätigt den β -Rhythmus als wichtigen kortikomuskulären Kommunikator im Motorsystem (van Wijk et al., 2012). Die Ergebnisse zeigen, dass eine deutlichere Korrelation zwischen MEP-Amplitude und EEG-Aktivität erreicht werden kann, wenn eine frequenzspezifische Modulation im β -Bereich der TMS vorangeht.

Keine der beiden Probandengruppen erreicht signifikante Korrelationen im μ -Bereich. Es besteht also kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Power im μ -Bereich und MEP-Amplitude. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Baker et al. (2003), die ebenfalls einen allenfalls schwachen bis nicht vorhandenen Zusammenhang zwischen elektromyographischer Aktivität und den Oszillationen im μ -Bereich nachweisen konnten (Baker et al., 2003). Da die Probanden jedoch durchaus in der Lage waren, die BCI-Aufgabe erfolgreich über den μ -Frequenzbereich zu steuern, muss dies im Umkehrschluss bedeuten, dass hier zwar eine gezielte Veränderung kortikaler Oszillationen im Sinne einer ERD durch den Probanden möglich ist, diese jedoch nicht assoziiert ist mit einer signifikanten Veränderung der durchschnittlichen MEP-Amplitude. Eine kortikomuskuläre Kohärenz im μ -Bereich muss somit als unwahrscheinlich gelten. Auch Covello et al. konnten zeigen, dass neben der Vorstellung von Bewegungen auch die gesteigerte Aufmerksamkeit der Probanden genauso in der Lage ist, eine ERD im Bereich des μ -Rhythmus zu erzeugen, wie sie bei tatsächlicher Ausführung von Bewegungen auftritt (Covello et al., 1975). Die rhythmische Aktivität im μ -Frequenzbereich ändert sich also bei Bewegungsvorstellung.

Brinkman et al. (2014) konnten in einer Studie, in der die Probanden instruiert wurden, sich vorzustellen einen Zylinder mit wechselnder Raumorientierung zu

greifen, nachweisen, dass eine funktionelle Dissoziation zwischen dem Alpha- und dem Beta-Rhythmus besteht. Während die Power im Beta-Band (15-25 Hz) im kontralateralen sensomotorischen Kortex im Rahmen der Ausführung der Aufgabe abnahm - was sich auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie deckt - konnte man im Alpha-Frequenzbereich (8-12 Hz), über dem ipsilateralen sensomotorischen Kortex, eine gesteigerte oszillatorische Aktivität feststellen. Die Autoren schlussfolgern, dass die oszillatorische Aktivität im Alpha-Bereich die Aufteilung von „Rechenleistung“ im ZNS beeinflusst, indem kortikale Areale, die bei der Ausführung der eigentlichen Aufgabe keine Rolle spielen, entkoppelt werden. Die beschriebene Abnahme der „Power“ im Beta-Frequenzspektrum bei Bewegungsvorstellung im Bereich des kontralateralen sensomotorischen Kortex deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Hier bestätigt sich der bahnende kortikomuskuläre Einfluss, den die Abnahme der oszillatorischen Aktivität im Beta-Bereich mit sich führt.

4.4 Zusammenführende Betrachtung und Ausblick

Wir konnten zeigen, dass die kortikale Desynchronisation im Beta-Frequenzband ein physiologischer Marker ist, der geeignet ist, die Empfänglichkeit des kortikospinalen Systems für äußere Einflüsse darzustellen. Dieser Marker kann beispielsweise genutzt werden, um während einer Bewegungsvorstellung haptisches Feedback über BCI-gesteuerte Roboterorthesen zu geben. Darüber hinaus ist dieser Hirnzustand geeignet, um mit kortikaler Stimulation, zum Beispiel mittels TMS, besonders effektiv MEP am Muskel auszulösen. Damit ist die Kombination aus Bewegungsvorstellung und Beta-Desynchronisation einerseits und BCI-gesteuertem haptischen Feedback und Hirnstimulation andererseits eine vielversprechende Methode, um die Erregbarkeit des kortikospinalen Systems auch bei fehlender Willkürmotorik zu erhöhen und damit ggf. auch eine Modifikation der Verbindung zwischen Gehirn und Peripherie bei gelähmten Patienten zu erzielen (Gharabaghi et al., Front Hum Neuroscience, 2014).

5 Zusammenfassung

Einleitung

Trotz konstanter Stimulationsbedingungen kommt es bei der transkraniellen Magnetstimulation des motorischen Kortex zu einer hohen Variabilität der Amplituden der motorisch evozierten Potenziale (MEP). Unklar sind die genauen Ursachen hierfür. Eine mögliche Erklärung für diese Variabilität ist die oszillatorische Aktivität des Gehirns, insbesondere der sensomotorischen Frequenzbändern, zum Zeitpunkt der Stimulation.

Da außerdem eine deutliche Korrelation zwischen elektromyographischer (EMG) Voraktivität und Dehnungszustand der Muskulatur zur MEP-Amplitude besteht, kann in vielen Studien nicht ausgeschlossen werden, dass dieser klare Einfluss des EMG mitunter eine bestehende Korrelation zwischen sensomotorischer Hirnaktivität und MEP-Amplitude beeinflusst.

Hier bedarf es besonderer Testkonditionen, die es erlauben, die Variabilität der oszillatorischen Hirnaktivität zum Stimulationszeitpunkt zu reduzieren, d.h. die oszillatorische Aktivität von sensomotorischen Frequenzbändern (μ - oder β -Rhythmus) zu maximieren und gleichzeitig den Einfluss muskulärer Aktivität zu minimieren. Mit dieser Zielsetzung haben sich die vorliegenden beiden Studien mit Hilfe sogenannter Brain-Computer Interfaces (BCI) auseinandergesetzt.

Methodik

Studie 1 – haptisches Feedback

In dieser Studie haben acht Probanden in randomisierter Reihenfolge drei verschiedenen BCI-Konditionen (aktive, vorgestellte, passive Bewegung) in einer dafür vorgesehenen Handorthese absolviert. Zeitgleich erfolgte die kontinuierliche Ableitung von EEG- sowie von EMG-Signalen.

Studie 2 – visuelles Feedback

In dieser Studie haben vierzehn Probanden eine rein visuelle BCI-Aufgabe durch ausschließliche Bewegungsvorstellung absolviert. Die Probanden wurden

in zwei Gruppen mit je sieben Teilnehmern eingeteilt und frequenzspezifisch trainiert, d.h. entweder eine Desynchronisation im β -Frequenzband oder im μ -Frequenzbandes durchzuführen. In beiden Gruppen wurde die Muskelaktivität mittels EMG überwacht.

Ergebnisse

Studie 1

In Studie 1 konnte eine signifikante inverse Korrelation im μ - und β -Frequenzbereich sowie eine positive Korrelation im γ -Bereich zwischen der EEG-Aktivität vor der Stimulation und der MEP-Amplitude für die Konditionen mit zentraler Aktivierung des motorischen Systems (aktive und vorgestellte Bewegung) gezeigt werden. Im Falle eines inaktiven zentralen Motorsystems (passive Bewegung) erlosch dieser Zusammenhang. In beiden Fällen einer zentralen Aktivierung des Motorsystems bestand auch eine signifikante Korrelation der MEP-Amplitude mit der EMG-Aktivität. Unter Ausschluss der EMG-Aktivität mittels partieller Korrelationsanalyse, bestand die Korrelation zwischen MEP und Hirnaktivität nur noch in der vorgestellten Kondition und nur noch im β -Frequenzbereich.

Studie 2

Diese Studie zeigte eine signifikante inverse Korrelation zwischen EEG-Power und MEP-Amplitude im β -Frequenzbereich für die β -, aber nicht für die μ -Trainingsgruppe, insbesondere auch unter Ausschluss der EMG-Aktivität. Durch eine gezielte Modulation der μ -Power konnte keine vergleichbare Abhängigkeit der MEP-Amplitude aufgedeckt werden. Vergleichbar mit der ersten Studie fand sich erneut eine signifikante positive Korrelation im γ -Frequenzbereich.

Die Abhängigkeit der MEP-Amplitude von der sensomotorischen γ -Aktivität scheint deutlich robuster als die Abhängigkeit im β -Frequenzbereich zu sein, sodass keine standardisierte Modulation der γ -Aktivität in der BCI-Umgebung notwendig ist, um diesen Zusammenhang aufzudecken.

Schlussfolgerung

Es zeigen sich übereinstimmende Resultate zwischen beiden Studien, die eine signifikante inverse Korrelation zwischen der EEG-Aktivität im β -Frequenzbereich und der MEP-Amplitude belegen. Die Ergebnisse bestätigen den β -Rhythmus als wichtigen kortikomuskulären Kommunikator im motorischen System mit über den Kortex hinaus reichenden Effekten auf die Motorik. Die Befunde zeigen auch, dass eine frequenzspezifische Modulation kortikaler Aktivität gezielt eingesetzt werden kann, um TMS-Effekte zu optimieren (Studie 2). Dies eröffnet die Möglichkeit für BCI-gestützte, hirnzustandsabhängige, therapeutische Interventionen, zum Beispiel bei Patienten mit motorischen Ausfällen.

6 Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

(A)	Aktive Bewegung
AgCl	Silberchlorid
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
APB	Musculus abductor pollicis brevis
BB	Musculus biceps brachii
BCI	Brain-Computer Interface
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EDC	Musculus extensor digitorum
ECU	Musculus extensor carpi ulnaris
EEG	Elektroencephalogramm/-graphie
EMG	Elektromyogramm/-graphie
ERD	Event Related Desynchronization
ERS	Event Related Synchronization
FCU	Musculus flexor carpi ulnaris
FDI	Musculus interosseus dorsalis I
Hz	Hertz (Maßeinheit für die Frequenz)
MAV	Mean Average Value
MEG	Magnetencephalogramm/-graphie
M.	Musculus
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
MRT	Magnetresonanztomogramm/-graphie
ms	Millisekunden
MTR	Medizinisches Trainings- und Rehabilitationszentrum

mV, μ V	Millivolt, Mikrovolt
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert
(P)	Passive Bewegung
r	Korrelationskoeffizient
s.	Siehe
syn.	Synonym für
TB	Musculus triceps brachii
(r)TMS	(repetitive) Transkranielle Magnetstimulation
(V)	Vorgestellte Bewegung

6.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

- Abbildung 1: Motorisch evoziertes Potenzial.
- Abbildung 2: Versuchsaufbau der Studien 1 und 2.
- Abbildung 3: Anordnung der 32 EEG-Elektroden nach dem 10-20 System mit Ansicht von oben.
- Abbildung 4: Amadeo© Handorthese zur Neurorehabilitation. Die Kabel dienen der EMG-Ableitung.
- Abbildung 5: Zeitlicher Ablauf eines 16-sekündigen Bewegungszyklus mit Darstellung der akustischen Signale „Linke Hand“, „Los“, „Entspannen“.
- Abbildung 6 a): Optimaler Verlauf der Kugel unter „Bewegungsvorstellung“.
- Abbildung 6 b): Typisches Beispiel einer Kugellaufbahn während der Untersuchung.
- Abbildungen 7 a) - d): Beispielhafte Datenanalyse eines Probanden.
- Abbildungen 8 a) + b): Darstellung der Variabilität der MEP-Amplituden in Abhängigkeit vom Stimulationszeitpunkt und der relativen „pre-Stim“ EMG-Aktivität.
- Abbildungen 9 a) + b): Vergleich von relativer MEP-Amplitude und „pre-Stim“ EMG-Aktivität in der Ruhe- bzw. Bewegungsphase.
- Abbildung 10: Pearson-Korrelation zwischen der „pre-Stim“ EMG-Hintergrundaktivität (MAV) und MEP-Amplitude bei aktiven, vorgestellten und passiven Bewegungen.

Abbildungen 11 a) - c): Pearson-Korrelation zwischen EEG-Aktivität und MEP-Amplitude im Frequenz-bereich von 8-80 Hz für aktive (a), vorgestellte (b) und passive (c) Bewegungen. Grau unterlegt sind signifikanten Bereiche mit $p < 0,05$ (Wilcoxon sign rank Test).

Abbildungen 12 a) – c): Partielle Korrelationsanalyse zur Aufklärung der Beziehung zwischen „pre-Stim“ EEG-Power und MEP-Amplitude (EEG→MEP), „pre-Stim“ EEG- und EMG-Präaktivität (EEG→MAV) und EMG Präaktivität und MEP-Amplitude (MAV→MEP) bei Bewegungsausführung (ME), Bewegungsvorstellung (MI) und passiver Bewegung (PM). ($p < 0,05$, Wilcoxon signed-rank test).

Abbildung 13: Pearson-Korrelation zwischen der „pre-Stim“ EMG-Hintergrundaktivität (MAV) und MEP-Amplitude in der μ - und β -Gruppe.

Abbildungen 14 a) + b): Pearson-Korrelation zwischen EEG-Aktivität und MEP-Amplitude im Frequenzbereich von 8-80 Hz in Abhängigkeit vom μ - bzw. β -Feedback. Der grau unterlegte Bereich kennzeichnet signifikante Messergebnisse ($p < 0,05$, Wilcoxon signed rank Test).

Abbildung 15: Gamma-Aktivität nach visuellem Reiz.

Tabellen:

Tabelle 1: Übersicht über die 3 BCI-Konditionen „Aktiv“, „Vorgestellt“ und „Passiv“.

Tabelle 2: Bewegungsvorstellung, Muskelaktivität und Steuerung der Handorthese während der Untersuchung.

6.3 Literaturverzeichnis

- Amassian, V.E., Cracco, R.Q. & Maccabee, P.J. (1989) Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 74(6):401–416.
- 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. *Journal of neurophysiology*, 89(4):1941–1953.
- Baker, S.N. (2007) Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery. *Curr Opin Neurobiol*, 17(6): 649–655.
- Barker, A., Jalinous, R. & Freeston, I. (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437):1106-7.
- Basar, E., Schürmann, M., Basar-Eroglu, C., Karakaş, S. (1997) Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory. *Int J Psychophysiol*, 26(1-3):5-29.
- Bashir, S., Edwards, D. & Pascual-Leone, A. (2011) Neuronavigation increases the physiologic and behavioral effects of low-frequency rTMS of primary motor cortex in healthy subjects. *Brain Topography*, 24(1):54–64.
- Baumeister, J., Barthel, T., Geiss, K.R., Weiss, M. (2008) Influence of phosphatidylserine on cognitive performance and cortical activity after induced stress. *Nutritional Neuroscience*, 11(3):103–110.
- Bollimunta, A., Chen, Y., Schroeder, C., E., Ding, M. (2008) Neuronal mechanisms of cortical alpha oscillations in awake-behaving macaques. *J Neurosci* 1;28(40):9976-88.
- Bolognini, N., Pascual-Leone, A. & Fregni, F. (2009) Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 6:8.
- Boulay, C.B., Sarnacki, W.A., Wolpaw, J.R., McFarland, D.J. (2011) Trained modulation of sensorimotor rhythms can affect reaction time. *Clinical neurophysiology*, 122(9):1820–1826.
- Brinkman, L., Stolk, A., Dijkeman, 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*. 9;34(44):14783-92.
- Buetefisch, C., Heger, R., Schicks, W., Seitz, R., Netz, J. (2011) Hebbian-type stimulation during robot-assisted training in patients with stroke.

Neurorehabilitation and Neural Repair, 25(7):645–655.

Burns, A., Adeli, H., Buford, J.A. (2014) Brain-Computer Interface after Nervous System Injury. *Neuroscientist*. 20(6):639-651.

Chang, W.H., Kim, Y.H., Yoo, W.K., Goo, K.H., Park, C.H., Kim, S.T., Pascual-Leone, A. (2012) rTMS with motor training modulates cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits in stroke patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 30(3):179-89.

Chatterjee, A., Aggarwal, V., Ramos, A., Acharya, S., Thakor, N.V. (2007) A brain-computer interface with vibrotactile biofeedback for haptic information. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 4:40.

Chen, R., Yaseen, Z., Cohen, L.G., Hallett, M. (1998) Time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements. *Annals of Neurology*, 44(3):317–325.

Chen, R. & Hallett, M. (1999) The time course of changes in motor cortex excitability associated with voluntary movement. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 26(3):163–169.

Chye, L., Nosaka, K., Murray, L., Edwards, D., Thickbroom, G. (2010) Corticomotor excitability of wrist flexor and extensor muscles during active and passive movement. *Human Movement Science*, 29(4):494–501.

Cooper, N., R., Croft, R., J., Dominey, S., J., Burgess, A., P., Gruzelier, J., H. (2003) Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses. *Int J Psychophysiol* 47(1):65-74.

Corti, M., Patten, C. & Triggs, W. (2011) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Motor Cortex after Stroke: A Focused Review. *Am J Phys Med Rehabil*, 91(3):254-70.

Covello, A., de Barros-Ferreira, M. & Lairy, G.C. (1975) A telemetric study of central rhythms in children. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 38(3):307–319.

Coxon, J.P., Stinear, J.W. & Byblow, W.D. (2005a). Amplitude of muscle stretch modulates corticomotor gain during passive movement. *Brain Research*, 1031(1):109–117.

Coxon, J.P., Stinear, J.W. & Byblow, W.D. (2005b) Amplitude of muscle stretch modulates corticomotor gain during passive movement. *Brain Research*, 1031(1):109–117.

Di Pino, G., Pellegrino, G., Assenza, G., Capone, F., Ferreri, F., Formica, D.,

- Ranieri, F., Tombini, M., Ziemann, U., Rothwell, J.C., Di Lazzaro, V. (2014) Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol.* 10(10):597-608.
- Ellaway, P.H., Davey, N.J., Maskill, D.W., Rawlinson, S.R., Lewis, H.S., Anissimova, N.P. (1998) Variability in the amplitude of skeletal muscle responses to magnetic stimulation of the motor cortex in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 109(2):104–113.
- van Elswijk, G., Maij, F., Schoffelen, J.M., Overeem, S., Stegeman, D.F., Fries, P. (2010) Corticospinal beta-band synchronization entails rhythmic gain modulation. *The Journal of Neuroscience* 30(12):4481–4488.
- Engel, A.K. & Fries, P. (2010) Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2):156–165.
- Fein, G. & Allen, J. (2005) EEG spectral changes in treatment-naive, actively drinking alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(4):538–546.
- 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(12):1614–1623.
- Fries, P. (2009) Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annual review of neuroscience*, 32:209–224.
- George, M.S. (2010) Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(11):1761–1772.
- Goss, D.A., Hoffman, R.L. & Clark, B.C. (2012) Utilizing transcranial magnetic stimulation to study the human neuromuscular system. *J Vis Exp*, (59):3387
- Guillermo, P., Cunic D., Saint-Cyr J. A., Hoque T., Lozano A. M., Lang A. E., Chen R. (2004) Involvement of human thalamus in the preparation of self-paced movement. *Brain* 127(12): 2717-2731.
- Hansen, N.L. & Nielsen J.B. (2004) The effect of transcranial magnetic stimulation and peripheral nerve stimulation on corticomuscular coherence in humans. *J Physiol.* 561(Pt 1): 295–306.
- Herrmann, C.S., Munk, M.H.J. & Engel, A.K. (2005) Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends in cognitive sciences*, 8(8):347–355.
- Hess, C.W., Mills, K.R. & Murray, N.M. (1986) Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of

- ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neuroscience letters*, 71(2):235–240.
- Hogan, N. & Krebs, H.I. (2011) Physically interactive robotic technology for neuromotor rehabilitation. *Progress in Brain Research*, 192:59–68.
- Horvath, J.C., Perez, J.M., Forrow, L., Fregni, F., Pascual-Leone, A. (2011) Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *Journal of Medical Ethics*, 37(3):137–143.
- Hoyer, E.H. & Celnik, P.A. (2011) Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation. *Restor Neurol Neurosci.*, 29(6):395-409
- Jackson, A., Spinks, R.L., Freeman, T.C., Wolpert, D.M., Lemon, R.N. (2002) Rhythm generation in monkey motor cortex explored using pyramidal tract stimulation. *The Journal of physiology*, 541(Pt 3):685–699.
- Jensen, O., Mazaheri, A. (2010) Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Front Hum Neurosci* 4;4:186.
- Joundi, R.A., Jenkinson, N., Brittain, J.S., Aziz, T.Z., Brown, P. (2012) Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Current biology*, 22(5):403–407.
- Julkunen, P., Säisänen, L., Danner, N., Niskanen, E., Hukkanen, T., Mervaala, E., Könönen, M. (2009) Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *NeuroImage*, 44(3):790–795.
- van der Kamp, W., Zwinderman, A.H., Ferrari, M.D., van Dijk, J.G. (1996) Cortical excitability and response variability of transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 13(2):164–171.
- Kang, Y.J., Ku, J., Kim, H.J., Park, H.K. (2011) Facilitation of corticospinal excitability according to motor imagery and mirror therapy in healthy subjects and stroke patients. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 35(6):747–758.
- Kolin, A., Brill, N.Q. & Broberg, P.J. (1959) Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field. *Proceedings of The Society for Experimental Biology and Medicine*, (102):251–253.
- 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(3):785–792.
- Di Lazzaro, V., Restuccia, D., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Insola, A.,

- Mazzone, P., Tonali, P., Rothwell, J.C. (1998) Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *The Journal of Physiology*, 508(Pt 2):625–633.
- Lefaucheur, J.-P. (2006) Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 36(3):105–115.
- Leocani, L., Toro, C., Manganotti, P., Zhuang, P., Hallett, M. (1997) Event-related coherence and event-related desynchronization/synchronization in the 10 Hz and 20 Hz EEG during self-paced movements. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 104(3):199–206.
- Lewis, G.N., Byblow, W.D. & Carson, R.G. (2001) Phasic modulation of corticomotor excitability during passive movement of the upper limb: effects of movement frequency and muscle specificity. *Brain Research*, 900(2):282–294.
- Lewis, G.N. & Byblow, W.D. (2002) Modulations in corticomotor excitability during passive upper-limb movement: is there a cortical influence? *Brain Research*, 943(2):263–275.
- Llinás, R.R. (1988) The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science (New York, N. Y.)*, 242(4886):1654–1664.
- Lotze, M. (2010) Functional lesions of the motor system with TMS—a challenge for individual functional mapping. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 28(4):469–476.
- Manganotti, P., Formaggio, E., Storti, S.F., De Massari, D., Zamboni, A., Bertoldo, A., Fiaschi, A., Toffolo, G.M. (2012) Time-frequency analysis of short-lasting modulation of EEG induced by intracortical and transcallosal paired TMS over motor areas. *Journal of neurophysiology*, 107(9):2475–2484.
- McAllister, S.M., Rothwell, John C & Ridding, M.C. (2011) Cortical oscillatory activity and the induction of plasticity in the human motor cortex. *The European Journal of Neuroscience*, 33(10):1916–1924.
- McFarland, D.J., McCane, L.M. & Wolpaw, J R (1998) EEG-based communication and control: short-term role of feedback. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 6(1):7-11.
- 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 topography*, 12(3):177–186.
- McFarland D.J., Wolpaw J.R. (2008) Sensorimotor rhythm-based brain-computer interface (BCI): model order selection for autoregressive

- spectral analysis. *J Neural Eng.* 5(2):155-62.
- Meeus, O.M., De Ridder, D. & Van de Heyning, P.H. (2009) Transcranial magnetic stimulation (TMS) in tinnitus patients. *B-Ent*, 5(2):89–100.
- Miller, K., J., Leuthardt, E., C., Schalk, G., Rao, R., P., Anderson, N., R., Moran, D., W., Miller, J., W., Ojemann, J., G. (2007) Spectral changes in cortical surface potentials during motor movement. *J Neurosci* 27(9):2424-32.
- Mitchell, W.K., Baker, M.R. & Baker, S.N., (2007) Muscle responses to transcranial stimulation in man depend on background oscillatory activity. *The Journal of Physiology*, 583(Pt 2):567–579.
- Nakamura, H., Kitagawa, H., Kawaguchi, Y., Tsuji, H. (1996) Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neuroscience Letters*, 210(1):45–48.
- Neuper, C., Müller, G.R., Kübler, A., Birbaumer, N., Pfurtscheller, G. (2003) Clinical application of an EEG-based brain-computer interface: a case study in a patient with severe motor impairment. *Clin Neurophysiol*, 114(3):399-409.
- Nicolas-Alonso, L.F. & Gomez-Gil, J. (2012) Brain computer interfaces, a review. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 12(2):1211–1279.
- Nielsen, J.F. (1996) Improvement of amplitude variability of motor evoked potentials in multiple sclerosis patients and in healthy subjects. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 101(5):404–411.
- Nitsche, M.A. & Paulus, W. (2009) Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives. *Neurotherapeutics*, 6(2):244–250.
- Osipova, D., Hermes, D., Jensen, O. (2008) Gamma power is phase-locked to posterior alpha activity. *PLoS One* 3(12):e3990.
- Palva, S., Palva, J., M. (2007) New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci* 30(4):150-8.
- Palva, S., Palva, J., M. (2011) Functional roles of alpha-band phase synchronization in local and large-scale cortical networks. *Front Psychol* 5;2:204.
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E.M., Brasil-Neto, J., Cohen, L.G., Hallett, M. (1992) Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain*, 115 (Pt 4):1045-59.
- Pfurtscheller, G., Stancák, A., Jr. & Neuper, C. (1996) Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area?

- Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 98(4):281–293.
- Pfurtscheller, G., Zalaudek, K. & Neuper, C. (1998). Event-related beta synchronization after wrist, finger and thumb movement. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 109(2), S.154–160.
- Pfurtscheller, G. & Lopes da Silva, F.H., (1999) Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*, 110(11):1842-57.
- Pfurtscheller, G., Neuper, C., Brunner, C., da Silva S., L. (2005) Beta rebound after different types of motor imagery in man. *Neurosci Lett*, 22;378(3):156-9.
- Pfurtscheller, G. (2006a) The cortical activation model (CAM). *Progress in brain research*, 159:19–27.
- Pfurtscheller, G., Brunner, C., Schlögl, A., Lopes da Silva, F.H. (2006b) Mu rhythm (de)synchronization and EEG single-trial classification of different motor imagery tasks. *NeuroImage*, 31(1):153–159.
- Pichiorri, F., De Vico Fallani, F., Cincotti, F., Babiloni, F., Molinari, M., Kleih, S.C., Neuper, C., Kübler, A., Mattia, D. (2011) Sensorimotor rhythm-based brain-computer interface training: the impact on motor cortical responsiveness. *Journal of Neural Engineering*, 8(2):025020.
- Pineda, J.A. (2005) The functional significance of mu rhythms: translating „seeing“ and „hearing“ into „doing“. *Brain research*, 50(1):57–68.
- Pizzolato, F., Fiorio, M. & Cesari, P. (2012) Motor system modulation for movement direction and rotation angle during motor imagery. *Neuroscience*, 218:154–160.
- Poulet, E., Haesebaert, F., Saoud, M., Suaud-Chagny, M.F., Brunelin, J. (2010) Treatment of schizophrenic patients and rTMS. *Psychiatria Danubina*, 22 Suppl 1:143–146.
- Riehle, A. & Requin, J. (1989) Monkey primary motor and premotor cortex: single-cell activity related to prior information about direction and extent of an intended movement. *Journal of Neurophysiology*, 61(3):534–549.
- Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Day, B.L., Boyd, S., Marsden, C.D. (1991) Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Experimental Physiology*, 76(2):159–200.
- Ruohonen, J. & Karhu, J. (2010) Navigated transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 40(1):7–17.
- Säisänen, L., Julkunen, P., Niskanen, E., Hukkanen, T., Mervaala, E., Karhu, J.,

- Könönen, M. (2011) Short- and intermediate-interval cortical inhibition and facilitation assessed by navigated transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, 195(2):241–248.
- Salenius, S., Portin, K., Kajola, M., Salmelin, R., Hari, R. (1997) Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction. *Journal of Neurophysiology*, 77(6):3401–3405.
- Salmelin, R. & Hari, R. (1994) Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience*, 60(2):537–550.
- Salmelin, R., Hämäläinen, M., Kajola, M., Hari, R. (1995) Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain. *NeuroImage*, 2(4):237–243.
- Schulz, H., Ubelacker, T., Keil, J., Müller, N., Weisz, N. (2013). Now i am ready–Now I am not: the influence of Pre-TMS oscillations and corticomuscular coherence on motor-evoked potentials. *Cereb. Cortex* 7 (2013) 1708-1719.
- Shih, J.J., Krusienski, D.J. & Wolpaw, J.R. (2012) Brain-Computer Interfaces in Medicine. *Mayo Clin Proc.* 87(3):268-79.
- Siebner, H. R. & Ziemann U. (2007) Das TMS-Buch, Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation.
- Siegel, M., Donner, T.H., Engel, A.K. (2012) Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat Rev Neurosci* 11;13(2):121-34.
- Silvoni, S., Ramos-Murguialday, A., Cavinato, M., Volpato, C., Cisotto, G., Turolla, A., Piccione, F., Birbaumer, N. (2011) Brain-computer interface in stroke: a review of progress. *Clin EEG Neurosci*, 42(4):245-52.
- Takemi, M., Masakado, Y., Liu, M., Ushiba, J. (2013) Event-related desynchronization reflects downregulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex. *J Neurophysiol* 110(5):1158-66.
- Tomberg, C. & Caramia, M.D. (1991) Prime mover muscle in finger lift or finger flexion reaction times: identification with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 81(4):319–322.
- Toro, C., Deuschl, G., Thatcher, R., Sato, S., Kuffa, C., Hallett, M. (1994) Event-related desynchronization and movement-related cortical potentials on the ECoG and EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 93(5):380–389.
- Touge, T., Urai, Y., Ikeda, K., Kume, K., Deguchi, K. (2012) Transcranial magnetic stimulation with the maximum voluntary muscle contraction

- facilitates motor neuron excitability and muscle force. *Neurology Research International*, 2012:847634.
- van Wijk, B.C., Beek, P.J. & Daffertshofer, A. (2012) Neural synchrony within the motor system: what have we learned so far? *Front Hum Neurosci*, 6:252.
- Whitham E.M., Pope K.J., Fitzgibbon S.P., Lewis T., Clark C.R., Loveless S., Broberg M., Wallace A., DeLosAngeles D., Lillie P., Hardy A., Fronsko R., Pulbrook A., Willoughby J.O. (2007) Scalp electrical recording during paralysis: quantitative evidence that EEG frequencies above 20 Hz are contaminated by EMG. *Clin Neurophysiol*. 118(8):1877-88.
- Witte, M., Patino, L., Andrykiewicz, A., Hepp-Reymond, M.C., Kristeva, R. (2007) Modulation of human corticomuscular beta-range coherence with low-level static forces. *Eur J Neurosci*, 26(12):3564-70.
- Wolpaw, J.R., Birbaumer, N., McFarland, D.J., Pfurtscheller, G., Vaughan, T.M. (2002) Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin Neurophysiol*. 2002 Jun;113(6):767-91.
- Wolpaw, J.R., McFarland, D.J., Neat, G.W., Forneris, C.A. (1991) An EEG-based brain-computer interface for cursor control. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 78(3):252-9.
- Wright, D.J., Williams, J., Holmes, P.J. (2014) Combined action observation and imagery facilitates corticospinal excitability. *Front Hum Neurosci*. 27;8:951
- Zaman, R., Thind, D. & Kocmur, M. (2008) Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Neuro Endocrinology Letters*, 29 Suppl 1:147–160.
- Ziemann, U., Paulus W., Nitsche M.A., Pascual-Leone, A., Byblow, W.D., Berardelli, A., Siebner, H.R., Classen, J., Cohen, L.G., Rothwell, J.C. (2008) Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul* 1(3):164-82.
- Ziemann, U., Siebner, H. (2008) Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. *Brain Stimulation* 1:60–66.
- Ziemann, U. (2011) Transcranial magnetic stimulation at the interface with other techniques: a powerful tool for studying the human cortex *Neuroscientist* 17:368-81
- Zyss, T (2008) Magnetotherapy. *Neuro Endocrinol Lett*, 29 Suppl 1:161-201.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift:

Die Konzeption der Studie sowie die statistische Auswertung erfolgten in Zusammenarbeit mit Univ.-Prof. Dr. med A. Gharabaghi und Dr. med. Georgios Naros aus der Sektion für Funktionelle und Restaurative Neurochirurgie der Neurochirurgischen Universitätsklinik Tübingen.

Sämtliche Versuche wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ort, Datum

Tobias Lehnertz

8 Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Alireza Gharabaghi für die freundliche Überlassung des interessanten Themas sowie die konstruktive Kritik zur Verbesserung dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Georgios Naros, der diese Arbeit von Beginn an mit sehr viel Engagement betreut hat und mir dabei stets freundlich und geduldig mit Rat und Tat zur Seite stand. Insbesondere für seine Unterstützung bei der Implementierung der Studien, der aufwendigen Datenanalyse und der abschließenden Korrektur dieser Arbeit möchte ich ihm mein herzliches Dankeschön aussprechen.

Danken möchte ich auch allen Probanden, die sich bereit erklärt haben an dieser Studie teilzunehmen sowie Herrn Dr. med. Florian Grimm, der bei der Erstellung der MRT-Bilder freundlicherweise die Betreuung und die ärztliche Aufsicht übernommen hat.

Ebenso gilt mein Dank allen meinen Freunden, die stets ein offenes Ohr für mich hatten, sei es im Studium, oder im Rahmen der Erstellung dieser Arbeit. Ganz besonders gilt dieser Dank Sonja Schmeckenbecher, Stefan Lentz und Johannes Maier.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern bedanken ohne deren Unterstützung und Vertrauen mein Medizinstudium nicht möglich gewesen wäre. Euch ist diese Arbeit gewidmet!